The Relationship between Epstein-Barr Virus (EBV) and Virus-Encoded BARF-1 Gene in Gastric Adenocarcinoma

Maryam Ghasemi[1]
Saeid Abedian Kenari[2]
Jila Torabizadeh[1]
Nouroldin Iri[1]
Jaren Marjani[3]
Arazmohammad Mirabi[4]

[1] Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Department of Immunology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] General Practitioner, Heart Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received September 20, 2010 ; Accepted May 10, 2011)

Abstract

Background and purpose: Gastric carcinoma is the second leading cause of cancer death worldwide and its incidence varies considerably according to geographical location. There are multiple etiologic factors such as infection with EBV that play a role in carcinogenesis of gastric cancer, yet there is not enough evidence about pathogenesis of EBV and its relationship with gastric cancer. Thus, recognizing pathogenic genes can help improve the prognosis of the patients. The purpose of this study is to explore the relationship between EBV and EBV-encoded BARF-1 oncogene in gastric adenocarcinoma pathogenesis.

Materials and methods: In this analytical case-control study, 200 paraffin-embedded blocks of biopsies of patients with gastric cancer and those of healthy people were selected. After DNA extraction, polymerase chain reaction (PCR) was used to determine EBV genome and BARF-1 oncogene by specific primers of BARF-1. Grade and stage of the gastric cancer biopsies were also examined.

Results: The results of PCR indicated that EBV genome was detected in three cases in the case group, whereas all samples in the control group were negative for EBV. Thus, no significant relationship was observed between the two groups ($P>0.05$). The EBV positive gastric cancers were negative for BARF-1 oncogene. It was also found that 41% of the cancers were grade I, 52% grade II, and 7% grade III.

Conclusion: The findings suggest that gastric cancer has a high prevalence in the geographical region under study; however, EBV plays a minor role in the carcinogenesis of gastric adenocarcinoma.

Key words: Epstein Barr virus, gastric adenocarcinoma, BARF-1

J Mazand Univ Med Sci 2011; 21(82): 10-16 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]

بررسی ارتباط ویروس اپشتن بار و ژن BARF-1 کد شده توسط ویروس با آدنوکارسینوم معده

مریم قاسمی [1]
سعید عابدیان [2]
ژیلا ترابی زاده [1]
نورالدین ایری [1]
جرن مرجانی [3]
اراز محمد میرابی [4]

چکیده

سابقه و هدف : کارسینوم معده دومین علت مهم مرگ ناشی از سرطان در دنیا بوده و بروز آن تفاوت قابل توجهی از نظر جغرافیایی دارد. فاکتورهای اتیولوژیک متعددی از قبیل عفونت با ویروس اپشتن بار در پاتوژنز کانسر معده نقش دارند ولی هنوز اطلاعات کافی در مورد پاتوژنز و میزان ارتباط بافتی ویروس اپشتن بار با کانسر معده وجود ندارد. بنابراین شناسایی ژن‌های بیماری زا نقش بسزایی در بهبود پیش‌آگهی بیماران دارد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط ویروس اپشتن بار و ژن BARF-1 کدشده توسط آن ویروس در پاتوژنز آدنوکارسینوم معده می‌باشد.

مواد و روش ها : در یک مطالعه تحلیلی از نوع مورد- شاهدی تعداد ۲۰۰ نمونه مربوط به بلوک‌های پارافینی بیماران مبتلا به کانسر معده همراه با بلوک‌های پارافینی مربوط به افراد غیر مبتلا انتخاب شدند. از بلوک‌های پارافینی پس از استخراج DNA، واکنش زنجیره‌ای پلی مراز (PCR) جهت کشف ژنوم EBV و تعیین ژن BARF-1 با استفاده از پرایمرهای اختصاصی انجام شد. بعلاوه درجه تمایز (Grade) و مرحله (Stage) نمونه‌های کانسر معده هم بررسی شدند.

یافته ها : نتایج حاصل از PCR نشان‌دهنده سه نمونه مثبت از نظر اپشتن بار در گروه مورد بوده و گروه کنترل همه منفی بودند. بنابراین ارتباط آماری معنی‌داری بین گروه مورد و شاهد از نظر این ویروس وجود نداشته است($p>0/05$). ژن BARF-1 نیز در هر سه نمونه مثبت، منفی بود. ۴۱ درصد موارد سرطان‌ها در درجه یک، ۵۲ درصد موارد در درجه دو و ۷ درصد موارد در درجه سه بودند.

استنتاج : نتایج حاصل نشان می‌دهد در منطقه جغرافیایی مورد مطالعه که کانسر معده از شیوع بالایی برخوردار است ویروس اپشتن بار در بروز آدنوکارسینوم معده نقش اندکی دارد.

واژه‌های کلیدی: ویروس اپشتن بار، آدنوکارسینوم معده، BARF-1

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۵۵- ۸۸ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

مولف مسئول: مریم قاسمی- ساری: بلوار پاسداران، مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا، بخش پاتولوژی E-mail: a.zghasemi@yahoo.com
۱. گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۲. گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۳. پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بیمارستان فاطمه الزهرا(س)
۴. دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت : ۸۹/۶/۲۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۸۹/۹/۱۳ تاریخ تصویب : ۹۰/۲۰/۲۰

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]

مقدمه

کارسینوم معده دومین علت مهم مرگ ناشی از سرطان در دنیا بوده و بروز آن تفاوت قابل توجهی از نظر جغرافیایی دارد(۱). سالانه در ایران ۵۰۰۰۰ مورد مری، معده وکولورکتال می‌باشد. در حاشیه دریای خزر (استان‌های مازندران و گلستان) سرطان معده بیشترین میزان شیوع را بین سرطان‌های گوارشی در بین سال‌های ۱۹۷۰ تا ۲۰۰۰ میلادی داشته است(۳،۲). در شمال شرق ایران شایعترین علت مرگ مرتبط با سرطان، سرطان‌های معده و مری است(۵-۳). بیشتر از ۹۵ درصد از تومورهای معده، آدنوکارسینوم هستند که به دوگروه هیستولوژیک از نوع روده‌ای و نوع منتشر تقسیم می شوندکه احتمالا فاکتورهای اتیولوژیک متعددی از قبیل شرایط اجتماعی اقتصادی، رژیم غذایی، عوامل ارثی و عفونت هلیکوباکترپیلوری در پاتوژنز کانسر معده نقش دارند (۲،۱). عفونت با ویروس اپشتن بار(EBV) نیز ممکن است در کارسینوژنز کانسر معده نقش داشته باشد ولی هنوز اطلاعات کافی در مورد پاتوژنز و میزان ارتباط بافتی ویروس اپشتن بار با کانسر معده وجود ندارد(۶) که بروز آن در کشورهای مختلف و مناطق جغرافیایی گوناگون متفاوت است لذا مطالعات دقیق برای اثبات نقش EBV در کارسینوژنز کانسرهای معده لازم و ضروری است. EBV یک ویروس کارسینوژنیک است که مشخص شده است که باعث ایجاد بدخیمی‌های متعددی مثل کارسینوم نازوفارنژیال و لنفوم بورکیت می‌شود. این ویروس یک عفونت همراه شایع در بسیاری از بیماری‌ها می‌باشد و محققین بیان می کنند که به دنبال عفونت هلیکوباکترپیلوری، EBV ممکن است در کارسینوژنز کانسر معده نقش داشته باشد(۷). ویروس اپشتن بار دارای دو انکوژن جدید سرطان اتفاق می‌افتدکه بیش از۳۸ درصد آن از منشأ گوارشی است. سرطان‌های معده، مری وکولورکتال شایعترین سرطان‌ها در مردان و در زنان سرطان پستان، Latent membrane protein-1(LMP-1) و BARF-1 می‌باشد ژن Bamha reading frame-1 (BARF-1) یکی از اونکوژن‌های EBV است که در مراحل نهفته عفونت بروز می کند و در مراحل لیتیک بیشتر بیان می‌شود(۸). این ژن باعث تغییر شکل و نامیرایی سلول‌های اپیتلیال انسانی می‌شود و نقش موثری در پاتوژنز بیماری‌ها دارد(۹). سرطان معده اغلب علایم غیر اختصاصی داشته و بیماران عمدتاً در مراحل پیشرفته بیماری شناسایی می‌شوند که درمان موثری برای معالجه بیماران در موارد پیشرفته وجود ندارد. بنابراین شناسایی عوامل خطر و درمان یا کاهش آن‌ها نقش بسزایی در بهبود پیش‌آگهی بیماران دارد(۳). بروز کانسر معده ناشی از این ویروس در دنیا بیشتر از ۵۰۰۰۰ بیمار در سال است و مشخص شده است که شیوع آن در آدنوکارسینوم معده در کشورهای غرب و مرکز آسیا بسیار بیشتر از کشورهای شمال شرقی است. آمریکا بیشترین و اروپا کمترین شیوع سرطان معده مرتبط با ویروس اپشتن بار را دارد. شیوع آن از ۷/۸ درصد در نوع روده‌ای تا ۹/۸۲ درصد در نوع منتشر متفاوت است(۱۰،۹). و چون LMP-1 عموما در آدنوکارسینوم معده حامل EBV ظاهر نمی‌شود، لذا در این مطالعه شیوع ویروس اپشتن بار و تظاهر ژن BARF-1 به عنوان روش جایگزین برای سرطان زایی با واسطه این ویروس در بلوک‌های پارافینی بررسی شد تا افق تازه‌ای در چگونگی روند بالینی و ارتباط با پیش‌آگهی (نوع هیستولوژیک، درجه میکروسکوپی، مرحله) شناسایی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]

گردد. بعلاوه با توجه به نامشخص بودن میزان دقیق نقش ویروس EBV در پاتوژنز بدخیمی‌های معده و تفاوت‌های ژئوگرافیک در بروز سرطان‌های معده همراه با EBV (۹،۶) در این مطالعه ارتباط EBV با کانسر معده مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش ها

در یک مطالعه تحلیلی از نوع مورد- شاهدی تعداد ۲۰۰ نمونه با حجم ۱۰۰ نفر برای گروه مورد و ۱۰۰نفر برای گروه شاهد انتخاب شدند. بلوک‌های پارافینی آدنوکارسینوم معده در نمونه‌های گاستر کتومی موجود در بخش پاتولوژی بیمارستان بوعلی سینا و بیمارستان امام خمینی ساری وارد مطالعه شدند. از بلوک‌های پارافینی بخش توموری معده و افراد سالم (بیوپسی نرمال معده) برش بافتی انجام شد و پس از استخراج DNA واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) اختصاصی جهت کشف ژنوم EBV و در صورت مثبت شدن EBV ، ژن BARF-1 در این نمونه‌ها مشخص شد.

انتخاب بلوک‌های پارافینی و تهیه برش بافتی

بلوک‌های پارافینی گرفته شده از بخش پاتولوژی بیمارستان‌های بوعلی و امام، پس از بررسی پرونده و تائید آدنوکارسینوم معده توسط متخصص آسیب‌شناسی بالینی و تشریحی به بخش میکروبیولوژی و ایمونولوژی دانشکده پزشکی ارسال شد.

با استفاده از دستکش و تیغ اسکالپل نود در زیر هود با استفاده از یک کاغذ تمبر یک لایه نازک از سطح بلوک پارافینی برش داده شد و نمونه بافت برش داده شده برداشته شد. DNA بافت موردنظر با استفاده از کیت کیاژن جدا گردید.

با استفاده از پرایمرهای اختصاصی BARF-1 در نمونه‌های مثبت با انجام PCR اختصاصی ژن مورد نظر تکثیر داده شد (جدول شماره۱).

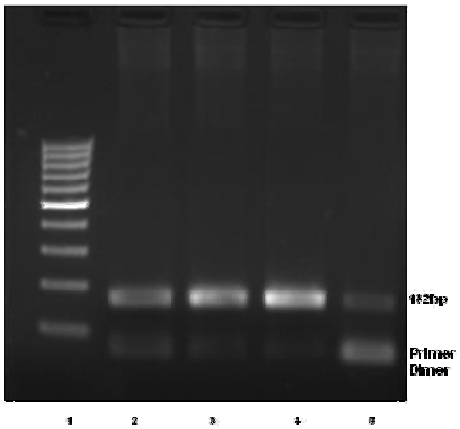
جدول شماره۱: پرایمرهای اختصاصی مورد استفاده در واکنش زنجیره ای پلیمراز برای شناسایی ویروس EBV و ژن BARF1

ژن	پرایمر	sequences(5-3)	bp
EBV	Forward	5'-agccgttgccctagtggtttg-3	۱۸۲
	Reverse	5'-ggacaagccgaataccttc-3'	
BARF1	Forward	5'-tctaacgctgtctgtccac-3'	۲۹۲
	Reverse	5'-ttgcgacaagtatccagaaac-3	

سپس با استفاده از الکتروفورز در ژل آگارز ۱ درصد محصول PCR در کنار شاهد مورد بررسی قرار گرفت. بعلاوه مقایسه موارد آدنوکارسینوم همراه با EBV مثبت و بدون EBV از نظر درجه هیستولوژیک و مرحله و سن و جنس انجام شد. اطلاعات دموگرافیک بیماران (سن، جنس، محل ضایعه) با استفاده از بایگانی پاتولوژی و نوع هیستولوژیک تومور، درجه و مرحله تومور با بازبینی مجدد در فرم اطلاعاتی ثبت شد. اطلاعات جمع‌آوری شده وارد نرم‌افزارSPSS نسخه ۱۶ شد و با استفاده از آزمون Chi-square مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها

نتایج حاصل از PCR نشان دهنده سه نمونه مثبت از نظر EBV در گروه مورد بود و گروه کنترل همه منفی بودند (تصویر شماره ۱). بنابراین ارتباط آماری معنی‌داری بین گروه مورد و شاهد از نظر EBV وجود نداشت ($p>۰/۰۵$). ژن BARF-1 نیز در هر سه نمونه مثبت از نظر EBV ، منفی بود.



1: DNA ladder (100bp-1000bp)
2: Positive control DNA (182bp)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]

3, 4, and 5: Positive cases (182bp)

تصویر شماره ۱: بررسی حضور ژنوم EBV در ادنو کارسینوم معده پس از الکتروفورز در ژل اگارز ۱درصد. جایگاه‌های ۳ و ۴ و ۵ بیانگر حضور ژنوم ویروس ابشتاین بار با ۱۸۲ جفت باز در کنار شاهد می‌باشد.

از ۱۰۰ بیمار گروه مورد ۳۱ درصد زن و ۶۹ درصد مرد بودند. نسبت مرد به زن ۲/۲ بود. از ۳ بیمار EBV مثبت، ۲ مورد مرد و ۱ مورد زن بودند. متوسط سن بیماران ۱۰/۹۸ ± ۶۷/۱۴ سال بود که در زنان ۱۰/۳۹ ± ۶۷/۵۴ سال و در مردان ۱۱/۲۳ ± ۶۶/۹۵ سال بود. ۷ نفر از بیماران سن زیر ۵۰ سال، ۵۳ نفر بین ۵۰ تا ۷۰ سال و ۴۰ نفر سن بالای ۷۰ سال داشتند. متوسط سن گروه کنترل ۹/۷ ± ۶۷/۲۵ بود. تعداد بیماران براساس سن و جنس و به تفکیک گروه‌های EBV مثبت و منفی در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

در بررسی ۱۰۰ بیمار، بیشترین شیوع محل کانسر معده در قسمت پروگزیمال (۵۸ درصد) بود. همچنین شایعترین نوع هیستولوژیک آدنوکارسینوم معده از نوع روده‌ای (۶۸ درصد) بود. تعداد بیماران بر اساس محل کانسر و نوع هیستولوژیک و به تفکیک گروه‌های EBV مثبت و منفی در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

جدول شماره۲: مشخصات تومورهای معده برحسب وجود ژنوم EBV

	کانسر معده همراه با EBV تعداد (درصد)	کانسر معده بدون EBV تعداد (درصد)	سطح معنی‌داری
جنس			
مرد	۲ (۶۶/۷)	۶۷ (۶۹/۱)	۰/۶۷۶
زن	۱ (۳/۳)	۳۰ (۳۰/۹)	
سن			
<۵۰	۰ (۰)	۷ (۷/۲)	
۵۰-۷۰	۲ (۶۶/۷)	۵۱ (۲۵/۵)	۰/۹۹۲
>۷۱	۱ (۳۳/۳)	۳۹ (۴۰/۲)	
محل کانسر			
پروگزیمال	۳ (۱۰۰)	۵۵ (۵۶/۷)	
دیستال	۰ (۰)	۳۳ (۳۴)	۰/۱۲۴
منتشر	۰ (۰)	۶ (۶/۱)	
هیستولوژی			
روده ای	۲ (۷۷/۷)	۶۵ (۶۷)	
منتشر	۱ (۳۳/۳)	۲۵ (۲۵/۷)	۰/۶۶۱
مخلوط	۰ (۰)	۷ (۷/۲)	
مرحله *			
۱	۱ (۳۳/۳)	۴۰ (۴۱/۲)	۰/۹۸۵
۲	۲ (۶۶/۷)	۵۰ (۵۱/۵)	
۳	۰ (۰)	۷ (۷/۲)	
درجه			
۱	۰ (۰)	۴ (۴/۱)	
۲	۱ (۳۳/۳)	۱۸ (۱۸/۵)	۰/۶۷۴
۳	۲ (۶۶/۷)	۶۶ (۶۸)	
۴	۰ (۰)	۹ (۹/۲)	

* براساس تقسیم بندی T

درجه و مرحله نمونه‌های کانسر معده هم بررسی شد که ۴۱ درصد موارد در درجه یک، ۵۲ درصد موارد در درجه دو و ۷ درصد موارد در درجه سه بودند. ارتباط EBV با درجه آدنوکارسینوم معده در گروه‌های EBV مثبت و منفی در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. از نظر آماری ارتباط معنی داری بین EBV با درجه آدنوکارسینوم معده وجود نداشت.

همچنین ۴ درصد موارد در مرحله یک، ۱۹ درصد موارد در مرحله دو، ۶۸ درصد موارد در مرحله سه و ۹ درصد موارد در مرحله چهار بودند. ارتباط EBV با مرحله آدنوکارسینوم معده در گروه‌های EBV مثبت و منفی در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. از نظرآماری ارتباط معنی داری بین EBV با مرحله آدنوکارسینوم معده وجود نداشت.

بحث

سرطان معده یکی از شایعترین سرطان‌ها در کل دنیا و دومین عامل مرگ ناشی از سرطان می‌باشد. همچنین سرطان‌های معده مثبت از نظر اپشتن بار ویروس از بزرگترین گروه بدخیمی‌های مرتبط با اپشتن بار ویروس می‌باشد. بنابراین بررسی ارتباط و نقش اپشتن بار ویروس در کارسینوژنز سرطان معده ضروری است(۱۱). در مطالعات مختلف فراوانی اپشتن بار ویروس درکانسر معده متفاوت بوده و بین ۶ درصد تا ۱۶ درصد ذکر شده است(۱،۷، ۱۳-۱۱).

در مطالعه‌ای که دکتر عبدی راد و همکارانش در سال ۲۰۰۷ در تهران انجام دادند، فراوانی اپشتن بار ویروس در کانسر معده ۳ درصد ذکر شده بود که با

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]

مطالعه ما همخوانی دارد(۱۰)، ولی فراوانی اپشتن بار ویروس در کانسر معده در کشور ما از کشورهای اروپایی و آمریکایی کمتر بوده که به نظر می‌رسد در منطقه ما نقش عوامل دیگر مهمتر از نقش عوامل ویروسی بخصوص اپشتن بار ویروس می‌باشد.

در مطالعه دکتر Lima و همکارانش، بروز سرطان‌های ناشی از ویروس اپشتن بار ۸/۴۵ درصد بوده که عمدتاً در مردان و درسنین بالای ۶۵ سال و از نوع روده‌ای و اکثراً در محل آنتروم معده بوده است که اختلافات مشاهده شده از نظر جنس و هیستولوژی معنی‌دار بود(۲). در این مطالعه میزان شیوع کانسر معده مثبت از نظر EBV در مقایسه با مطالعه ما بیشتر بود. در مطالعه ما نیز شیوع کانسر معده مثبت از نظر EBV در مردان بیشتر از زنان و در نوع روده‌ای بیشتر از نوع منتشر بود. از نظر محل، تمام موارد کانسر معده مثبت از نظر EBV در کاردیا قرار داشت(۲).

در ۴۰ سال گذشته بررسی‌های زیادی در مورد EBV به عنوان یک کارسینوژن مهم در کانسر معده انجام شده است، به طوری‌که Sousa و همکاران نشان داده‌اند که ۱۰۰ درصد موارد کارسینوم معده از نوع لنفواپی‌تلیوما با این ویروس همراهی داشته است اما شیوع آن در آدنوکارسینوما حدود ۱۰ درصد بوده است(۷). فراوانی کانسر معده مثبت از نظر EBV در کشورهای مختلف متفاوت است که فراوانی آن بر اساس مناطق جغرافیایی به‌صورت زیر می‌باشد(۱۵،۱۴،۷).

جدول شماره ۲: فراوانی EBV در آدنوکارسینوم معده در کشورها و قاره‌های مختلف

اروپا	۸/۷۵	ژاپن	۷/۹۷
اروپای شرقی	۱۴/۷	چین	۸/۹
لهستان	۲۸/۷	جنوب آسیا	۱۸/۸
روسیه	۸/۷	هند	۳۳/۳
اروپای مرکزی	۷/۹	قزاقستان	۱۰/۱
انگلیس	۱/۷۶	ترکیه	۵۶/۹
فرانسه	۸/۴	پاکستان	۱/۹۲
آلمان	۸/۵	**ایران (مطالعه ما)**	**۳**
هلند	۱۱/۵	آمریکا	۱۱/۹
ایتالیا	۶/۱۵	آمریکای جنوبی	۱۳/۴
آسیا	۷/۹۹	کلمبیا	۱۰/۵
آسیای جنوب شرقی	۷/۸	شیلی	۲۰/۲
تایوان	۱۵/۸	برزیل	۱۱/۳
گینه نو	۱/۳۳	آمریکای مرکزی	۸/۷
کره	۶/۲۵	آمریکای شمالی	۰/۱۲

علی رغم وجود EBV در کانسر معده و مطالعات مختلف انجام شده در این زمینه، هنوز نقش EBV در کارسینوژنز معده روشن نشده است. وجود EBV در سلول‌های توموری و عدم وجود آن در سلول‌های اطراف تومور و مونوکلونال بودن آن در مطالعات نشان‌دهنده تاثیر آن در کارسینوژنز معده است. EBV ابتدا لنفوسیت‌های B را آلوده می‌کند و با توجه به شرایط بیمار از قبیل ضعیف شدن سیستم ایمنی می‌تواند وارد بافت دیگر از جمله معده شود. بر حسب استعداد ژنتیکی و مواجهه با عوامل محیطی که در سلول‌ها وجود دارد، می‌تواند نقش خود را در تکامل کانسر معده ایفا کند(۸).

با توجه به جدول فوق فراوانی کانسر معده مثبت از نظر EBV در کشورهای انگلیس، پاکستان و گینه نو نسبت به مطالعه ما پایین‌تر می‌باشد اما در سایر کشورها بیشتر از بررسی حاضر است(۱۵،۱۴،۷). همچنین BARF1 که یکی از کارسینوژن‌های اصلی EBV می‌باشد و باعث نامیرا شدن و تغییر شکل سلول‌های اپی تلیال و غیرفعال شدن آنزیم‌های آپوپتوز از قبیل کاسپاز و کم بیان شدن ژن‌های آپوپتوتیک مثل Bax و c-myc می‌شود(۱۶،۸،۲)، در مطالعه ما وجود نداشت. همچنین در مطالعه‌ای که Luo و همکاران در سال ۲۰۰۵ در چین انجام دادند، شیوع EBV در سرطان معده ۶/۳ درصد بوده که نسبت به شیوع آن در مطالعه ما (۳ درصد) تقریباً ۲ برابر می‌باشد(۱۷). همچنین در این مطالعه شیوع ژن BARF1، ۵ مورد از ۱۱ مورد بوده است ولی در مطالعه ما هر ۳ مورد مثبت از نظر EBV از نظر این ژن منفی بودند که نشان‌دهنده این است که در منطقه ما علاوه بر EBV عوامل دیگری هم ممکن است در کارسینوژنز سرطان معده نقش داشته باشند(۱۸،۱۷).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]

در مطالعه‌ای که Durmaz و همکاران در ترکیه انجام دادند، از ۶۵ مورد کانسر معده که به روش PCR مورد بررسی قرارگرفتند، ۱۳/۵ درصد از نظر EBV مثبت بودند. درحالی‌که از ۲۱ مورد بیوپسی آندوسکوپیک در افراد با موکوزای بدون نئوپلاسم، هیچ‌کدام از نظر EBV مثبت نبودند که این نیز با مطالعه ما همخوانی دارد ولی درصد موارد مثبت بیشتر از مطالعه ما می‌باشد(۱۹).

در مطالعه Truong و همکارانش از ۲۵۳ مورد کانسر معده ۱۲ مورد (۴/۷ درصد) از نظر EBV مثبت بوده است ولی بافت اطراف تومور از نظر EBV منفی گزارش شده است. در این مطالعه مشابه مطالعه ما شیوع کانسر معده مثبت از نظر EBV در مردان بیشتر از زنان بوده و در تومورهای با تمایز کم بیشتر از تومورهای با تمایز بالا بوده است(۱۱). در مطالعه دکتر عبدی‌راد، شیوع کانسر معده مثبت از نظر EBV در مردان و سن کمتر از ۵۰ سال بیشتر و همچنین در نوع منتشر بیشتر از نوع روده‌ای بود، که در این مطالعه نیز به غیر از هیستولوژی، سایر تفاوت‌های مشاهده شده از نظر آماری معنی‌دار نبود(۷). در مطالعه Boysen و همکارانش در دانمارک، کانسر معده مثبت از نظر EBV در مردان بیشتر از زنان و در نوع روده‌ای بیشتر از انواع دیگر بوده و همچنین در درجه دو بیشتر مشاهده شد ولی هیچ یک از این تفاوت‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود. که از این نظر شبیه مطالعه ما می‌باشد ولی در این مطالعه فراوانی EBV در کانسر معده، ۸/۵ درصد بوده است(۲۰).

در مطالعه‌ای که Beek و همکارانش انجام دادند ۷ درصد از نمونه‌های کانسر معده از نظر EBV مثبت بودند. همچنین میزان کانسر معده مثبت از نظر EBV در مردان بیشتر از زنان و از نظر هیستولوژی نوع روده‌ای بیشتر از سایر موارد بود و بیشتر انواع مثبت در پروگزیمال مشاهده شده بودند که با مطالعه ما همخوانی دارد. همچنین میزان موارد کانسر معده مثبت از نظر EBV در تومورهای با تمایز کم و مرحله بالاتر بیشتر بود. در این مطالعه تفاوت‌های مشاهده شده از نظر محل و تمایز از نظر آماری معنی‌دار بود ولی از نظر مرحله تومور و هیستولوژی معنی‌دار نبود(۱۳).

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که با توجه به بروز بالای کانسر معده در این منطقه و بروز پایین EBV در کانسر معده نسبت به اکثر مناطق دنیا و همچنین منفی بودن ژن BARF1 در تمام موارد سرطان‌های معده وابسته به این ویروس، باید سایر عوامل خطر دخیل در ایجاد کانسرهای معده و روده از جمله عوامل محیطی، عادات تغذیه‌ای، روش زندگی و ... مورد بررسی بیشتر قرار گیرند. لذا لزوم بررسی عوامل خطر کانسرهای معده و روده از اولویت‌های مهم این ناحیه محسوب می‌شود.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران و بخش پاتولوژی بیمارستان‌های امام خمینی (ره) و بوعلی که در انجام این طرح همکاری داشتند، سپاسگزاری می‌کنند. این مقاله حاصل پایان نامه دستیاری آقای دکتر نورالدین ایری می‌باشد.

References

1. Rosai J, Ackerman L. Surgical Pathology. 9th ed. Edinburgh: Mosby, 2004.
2. Lima VP, de Lima MA, André AR, Ferreira MV, Barros MA, Rabenhorst SH. H pylori (CagA) and Epstein-Barr virus infection in gastric carcinomas: correlation with P53 mutation and c-Myc, Bcl-2 and Bax expression. World J Gastroenterol 2008; 14(6): 884-891.
3. Mohebbi M, Mahmoodi M, Wolfe R, Nourijelyani K, Mohammad K, Zeraati H, et al. Geographical spread of gastrointestinal tract cancer incidence in the Caspian Sea region of Iran: Spatial analysis of cancer

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]

registry data. BMC Cancer. 2008; 14(8): 137-138.

4. Islami F, Kamangar F, Aghcheli K, Fahimi S, Semnani S, Marjani HA, et al. Epidemiologic features of upper gastrointestinal tract cancer in Northeastern Iran. Br J Cancer 2004; 90(7): 1402-1406.
5. Shahraz S, Sherafat Kazemzadeh R, Mohaghegh Shalmani H, NooriNayer B, Ansari Sh, Ghaziani M, et al. Surveying the gastric cancers registered in center of disease control and institute of cancer of Iran, 1365-79. Pejouhandeh Quarterly Research Journal 2004; 7(8): 519-513.
6. Seto E, Yang L, Middeldorp J, Sheen TS, Chen JY, Fukayama M, et al. Epstein-Barr virus (EBV)-encoded BARF1 gene is expressed in nasopharyngeal carcinoma and EBV-associated gastric carcinoma tissues in the absence of lytic gene expression. J Med Virol 2005; 76(1): 82-88.
7. Sousa H, Pinto-Correia AL, Medeiros R, Dinis-Ribeiro M. Epstein-Barr virus is associated with gastric carcinoma: the question is what is the significance? World J Gastroenterol 2008; 14(27): 4347-4351.
8. Fiorini S, Ooka T. Secretion of Epstein-Barr virus-encoded BARF1 oncoprotein from latently infected B cells. Virol J 2008; 4(5): 70.
9. ZurHausen A, Brink AA, Craanen ME, Middeldorp JM, Meijer CJ, van den Brule AJ. Unique transcription pattern of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-carrying gastric adenocarcinomas: expression of the transforming BARF1 gene. Cancer Res 2000; 60(10): 2745-2748.
10. Abdirad A, Ghaderi-Sohi S, Shuyama K, Koriyama C, Nadimi-Barforoosh H, Emami S, et al. Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma: a report from Iran in the last four decades. Diagnostic Pathology 2007; 2(25): 25-26
11. Truong C.D, Feng W, Li W, Khoury T, Li Q, Alrawi S, et al. Characteristics of Epstein-Barr virus associated gastric cancer: A study of 235 cases at a comprehensive cancer center in U.S.A. J Exp Cli Cancer Res 2009; 28(14): 13-15.
12. Alipov G, Nakayama T, Nakashima M, Wen CY, Niino D, Kondo H, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Kazakhstan. World J Gastroenterol 2005; 11(1): 27-30.
13. Beek J.V, ZurHausen A, Kranenbarg E.K, Velde C, Middeldrop J.M, Brule A, et al. EBV Positive Gastric Adenocarcinoma: A Distinct Clinicopathologic Entity With a Low Frequency of Lymph Node Involvement. J Clin Oncol 2004; 22(4): 664-670.
14. Li S, Du H, Wang Z, Zhou L, Zhou X, Zeng Y. Meta-analysis of the relationship between Epstein-Barr virus infection and clinicpathological features of patients with gastric carcinoma. Sci China Life Sci 2010; 53(4): 524-530.
15. Sugiura M, Imai S, Tokunaga M, Koizumi S, Uchizawa M, Okamoto K, et al. Transcriptional analysis of Epstein-Barr virus gene expression in EBV-positive gastric carcinoma: unique viral latency in the tumor cells. Br J Cancer 1996; 74(4): 625-631.
16. Wang Q, Tsao SW, Ooka T, Nicholls JM, Cheung HW, Fu S, et al. Anti-apoptotic role of BARF1 in gastric cancer cells. Cancer Lett 2006; 238(1): 90-103.
17. Luo B, Wang Y, Wang XF, Liang H, Yan LP, Huang BH, et al. Expression of Epstein-Barr virus genes in EBV-associated gastric

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]

carcinomas. World J Gastroenterol 2005; 11(5): 629-633.

18. McPherson R.A, Pincus M.R. Henry's clinical diagnosis and Management by Laboratory methods. 21st ed. New York: Saunders Elsevier. 2007.
19. Durmaz R, Aydin A, Koroglu M, Durmaz B, Ciralik H. Investigation of the relationship between Epstein-Barr virus and ordinary gastric carcinoma using the nested polymerase chain reaction. Acta Virol 1998; 42(6): 359-63.
20. Boysen T, Mohammadi M, Melbye M, Hamilton-Dutoit S, Vainer B, Hansen A.V, et al. EBV associated gastric carcinoma in high and low incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. B J Cancer 2009; 101(3): 530-533.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]