

آنتی‌بادی‌های ابشتین‌بار و ویروس و میزان کاهش عیار این آنتی‌بادی‌ها پس از درمان رادیوتراپی در بیماران مبتلا به کارسینوم نازوفارنگس مراجعه کننده به بخش رادیوتراپی انکولوژی بیمارستان امام خمینی در سال ۸۳-۸۲

چکیده

دکتر فرناز آموزگار هاشمی^۱
دکتر فریده رضی^۲
دکتر ابراهیم عصمتی^{۱*}
دکتر مرتضی سجادی^۱

۱. گروه رادیوتراپی - انکولوژی، مرکز تحقیقات سرطان انستیتو کانسر، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲. آزمایشگاه بیوشیمی، مرکز تحقیقات آزمایشگاه‌های رفرانس

زمینه و هدف: شواهد و مطالعات انجام شده حاکی از وجود ژنوم ویروس ابشتین‌بار در سلول‌های اپی‌تلیال نازوفارنگس بیماران مبتلا به کارسینوم نازوفارنگس است. وجود این ویروس در سلول‌های اپی‌تلیال نازوفارنگس، همراه با تیتراژ بالای آنتی‌بادی‌های IgA و IgG در سرم این بیماران است. با توجه به فقدان یک روش آزمایشگاهی جهت غربالگری افراد پرخطر و پیگیری پس از درمان بیماران مبتلا به این بدخیمی، اندازه‌گیری تیتراژ آنتی‌بادی‌ها می‌تواند در جهت دستیابی به این منظور سودمند باشد.

روش بررسی: در این مطالعه در بیماران مبتلا به کارسینوم نازوفارنگس مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی در سال ۸۳-۸۲، میزان مثبت بودن آنتی‌بادی‌های ابشتین‌بار و ویروس، قبل از درمان و میزان کاهش عیار آن سه ماه پس از خاتمه درمان رادیوتراپی (یا رادیوتراپی و کموتراپی همزمان)، مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: براساس نتایج این تحقیق، میزان مثبت بودن تیتراژ آنتی‌بادی‌های قبل از درمان بیماران، بیشتر از ۷۷٪ می‌باشد. سه ماه پس از خاتمه درمان، تیتراژ آنتی‌بادی‌های تمام بیمارانی که تیتراژ مثبت داشتند کاهش یافت که این کاهش تیتراژ به لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: با توجه به مثبت بودن تیتراژ آنتی‌بادی‌های IgA و IgG در درصد قابل توجهی از بیماران و کاهش تیتراژ آن پس از درمان، می‌توان از تیتراژ این آنتی‌بادی‌ها جهت غربالگری افراد پرخطر و پیگیری پس از درمان بیماران سود جست. پیگیری و مطالعات تکمیلی بر روی بیماران توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: رادیوتراپی، کارسینوم نازوفارنگس، ابشتین‌بار و ویروس

*نشانی: تهران، انتهای بلوار کشاورز، بیمارستان امام خمینی، مرکز تحقیقات انستیتو کانسر، تلفن: ۷۷۹۰۴۱۰۵
پست الکترونیک: eb_esmati@yahoo.com

مقدمه

برای نخستین بار Old و همکاران وجود آنتی‌بادی‌های ضد اَبشتین‌بار ویروس (Anti-EBV) را در سرم بیماران مبتلا به کارسینوم نازوفارنگس ثابت کردند. اطلاعات مربوط به سرولوژی اَبشتین‌بار از آن پس به سرعت تکامل یافته و سبب تقویت ارتباط بالقوه ویروس اَبشتین‌بار و کارسینوم نازوفارنگس شده است [۱]. شواهد موجود نشان‌دهنده این مطلب است که سلول‌های اپی‌تلایال نازوفارنگس، پناهگاه ژنوم ویروس اَبشتین‌بار می‌باشد. وجود ژنوم این ویروس در سلول‌های اپی‌تلایال نازوفارنگس بیماران مبتلا به کارسینوم نازوفارنگس، سبب افزایش تیتراژ آنتی‌بادی‌های IgG و IgA در سرم می‌شود. در مطالعات انجام شده، تیتراژ مثبت VCA/IgA در جمعیت مبتلا به کارسینوم نازوفارنگس بیش از ۹۰٪ گزارش شده است؛ در حالی که این میزان برای جمعیت عمومی در حدود ۵٪ بوده است [۲، ۳]. مطالعات محدودی جهت بررسی پاسخ این آنتی‌بادی‌ها به درمان رادیوتراپی انجام شده که در این مطالعات پس از چند ماه از خاتمه درمان، تیتراژ آنتی‌بادی‌ها کاهش یافته است. به همین جهت این آزمون به عنوان یک تست غربالگری در افراد پرخطر و تست پیگیری در بیماران درمان شده با رادیوتراپی و حتی به عنوان یک تست تشخیصی مطرح شده است. با توجه به فقدان یک روش آزمایشگاهی جهت غربالگری بیماران پرخطر و پیگیری پس از درمان بیماران مبتلا به این بد خیمی، اندازه‌گیری تیتراژ آنتی‌بادی‌ها می‌تواند در جهت دستیابی به اهداف فوق سودمند باشد. در صورت کاهش عیار این آنتی‌بادی‌ها پس از درمان رادیوتراپی، با انجام مطالعات تکمیلی دیگر، می‌توان سودمندی استفاده از سرولوژی برای پیگیری بیماران درمان شده با رادیوتراپی را مورد ارزیابی قرار داد.

روش بررسی

جمعیت مورد مطالعه، کلیه بیماران مبتلا به کارسینوم نازوفارنگس مراجعه کننده به بخش رادیوتراپی انکولوژی بیمارستان امام خمینی طی سال ۸۳-۸۲ بودند (Accessible sampling) و تمامی بیماران تا مرز ۳۰ نفر تحت مطالعه قرار گرفتند. قبل از درمان رادیوتراپی از کلیه بیماران دو نمونه خون دریافت و پس از جداسازی سرم جهت انجام آزمایش‌های EA/IgA، EA/IgG، VCA/IgA، VCA/IgG به مرکز تحقیقات آزمایشگاه‌های فرانس انتقال یافت و سپس بیماران تحت درمان رادیوتراپی (یا رادیوتراپی و شیمی‌درمانی هم‌زمان) با دستگاه کبالت^{۶۰} برای تومور دوز ۶۶ تا ۷۰ گری (Gray) قرار گرفتند. سه ماه پس از خاتمه درمان، در ۲۱ نفر از کسانی که قبل از انجام رادیوتراپی سرولوژی مثبت داشته‌اند، تیتراژ آنتی‌بادی‌های EA/IgA، EA/IgG، VCA/IgA، VCA/IgG مجدداً مورد ارزیابی قرار گرفت. کلیه نمونه‌ها به روش ELISA (توسط کیت‌های ساخت کمپانی IBL با عدم دقت ۱۰٪ برحسب ضریب انحراف [CV%]) مورد بررسی قرار گرفتند. تیتراژ بالاتر از ۱۲ مثبت و تیتراژ کمتر از ۸ منفی و مقادیر بین این دو عدد نشانگر تیتراژ بینابینی بود. میانگین سنی برای بیماران ۴۱/۹ بوده و کمترین و بیشترین سن به ترتیب ۱۳ و ۶۷ سال می‌باشد. داده‌های فرم اطلاعاتی استخراج و توسط نرم افزار SPSS، میزان تغییر آنتی‌بادی‌ها بعد از درمان نسبت به قبل از درمان به روش Paired T-test بررسی گردید.

یافته‌ها

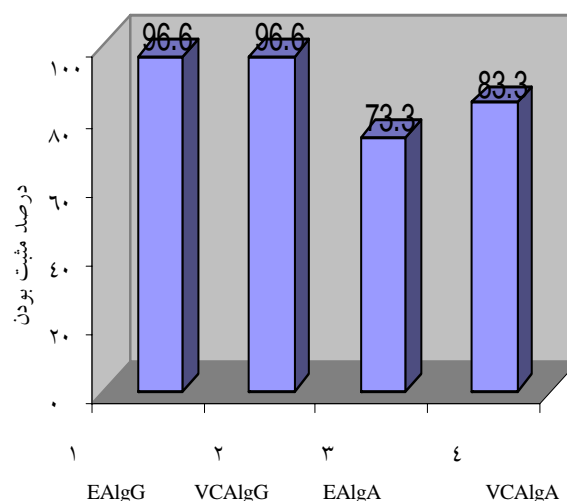
آنتی‌بادی‌ها در دو نوبت، نوبت اول قبل از درمان و نوبت دوم ۳ ماه بعد از خاتمه درمان سنجیده شدند. از ۳۰ بیماری که در ابتدا مورد مطالعه قرار گرفته بودند، ۹ نفر به علل مختلف از قبیل قطع درمان به دلیل متاستاز و یا انتقال به سایر

بحث

با توجه به یافته‌های این تحقیق میزان مثبت بودن تیترا آنتی‌بادی‌های ایشترین بار ویروس بیشتر از ۷۳٪ بود که این درصد برای EA/IgG و VCA/IgG بیشترین مقدار (هر کدام ۹۶٪) و برای EA/IgA و VCA/IgA کمترین مقدار (به ترتیب ۷۳٪ و ۸۳٪) بود. نتایج این تحقیق مطابق با مطالعاتی است که در آمریکا [۴، ۹]، چین [۲، ۱۰]، ژاپن [۵، ۶، ۸] و تایوان [۷] انجام گرفته است. با توجه به بالا بودن تیترا IgG (چه برای EA و چه برای VCA)، به نظر می‌رسد که تست IgG نسبت به IgA از حساسیت بالاتری برای غربالگری افراد پرخطر و یا پیگیری بیماران درمان شده کارسینوم نازوفارنگس برخوردار است. سه ماه پس از خاتمه درمان رادیوتراپی، میزان آنتی‌بادی بیماران مجدداً اندازه گیری شد. نتایج اندازه‌گیری نشان‌دهنده کاهش تیترا آنتی‌بادی برای هر چهار نوع آنتی‌بادی می‌باشد که نتایج این قسمت از مطالعه نیز مطابق با بررسی‌های انجام گرفته در سایر کشورها می‌باشد [۴، ۵، ۷، ۸]. با توجه به کاهش قابل توجه تیترا آنتی‌بادی‌ها پس از درمان رادیوتراپی یا رادیوتراپی و شیمی‌درمانی همزمان، به ویژه در مورد EA/IgG و VCA/IgG و معنی دار بودن آن به لحاظ آماری، به نظر می‌رسد در صورت پیگیری بیماران برای مدت طولانی‌تر، کاهش تیترا آنتی‌بادی‌ها ادامه یافته و در نهایت منفی شوند. در صورت انطباق کاهش تیترا آنتی‌بادی با پاسخ بالینی بیمار در طولانی مدت، می‌توان تفسیر جامع‌تری در خصوص ارزش منفی شدن تیترا آنتی‌بادی‌های ایشترین بار ویروس انجام داد. با توجه به مثبت بودن تیترا آنتی‌بادی‌های EA/IgG و VCA/IgG در درصد قابل توجهی از بیماران [۶/۹۶٪] از هم اکنون می‌توان نتیجه گرفت که این آنتی‌بادی‌ها جهت غربالگری افراد در معرض خطر، مفید باشند.

مراکز، مورد پیگیری قرار نگرفتند و در نتیجه تیترا آنتی‌بادی‌ها در نوبت دوم در ۲۱ نفر اندازه گیری شد.

میزان مثبت بودن آنتی‌بادی‌های EA/IgA، VCA/IgA، EA/IgG و VCA/IgG در نمودار ۱ آمده است. نتایج اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌ها، نشانگر کاهش تیترا آنتی‌بادی در نوبت دوم (۳ ماه بعد از خاتمه درمان) به مقدار ۵۳٪، ۴۹٪، ۵۰٪ و ۵۷٪ به ترتیب برای EA/IgA، VCA/IgA، EA/IgG و VCA/IgG بود. میزان آنتی‌بادی‌های هر مجموعه بر حسب میانگین و انحراف معیار، در جدول ۱ آمده است.



نمودار ۱- نسبت مثبت بودن آنتی‌بادی‌ها قبل از درمان در مبتلایان به کارسینوم نازوفارنگس مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی، سال‌های ۸۲-۸۳

در مرحله بعد، میزان تغییر آنتی‌بادی‌های بعد از درمان نسبت به قبل از درمان بررسی گردید. اساس این مقایسه آزمون Paired T-test بود که نتایج برای تمام آنتی‌بادی‌ها به لحاظ آماری معنی دار بوده و به شرح زیر می‌باشد:

EA IgA	$t(20) = 2/459$; P: 0/023
EA IgG	$t(20) = 3/651$; P: 0/002
VCA IgA	$t(20) = 2/148$; P: 0/044
VCA IgG	$t(20) = 3/566$; P: 0/002

جدول ۱- خلاصه نتایج اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌ها در مبتلایان به کارسینوم نازوفارنکس مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی، سال‌های ۸۳-۸۲								
بعد از درمان				قبل از درمان				
EAIgA	EAIgG	VCA IgA	VCA IgG	EAIgA	EAIgG	VCAIgA	VCA IgG	
۱۳۲	۸۲	۱۱۷	۱۳۹	۲۴۹	۱۶۷	۲۳۵	۳۲۰	میانگین
۲۳۶	۹۴	۲۰۰	۱۲۶۱	۴۴۷	۱۹۵	۴۴۷	۳۲۵	انحراف معیار

* EA: Early Antigen

* VCA: Viral Capsid Antigen

سپاسگزاری

این مطالعه با حمایت مالی شورای پژوهشی مرکز تحقیقات سرطان انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی انجام شده که بدین وسیله از ایشان قدردانی می‌شود. همچنین از همکاری صمیمانه پرسنل و مدیریت آزمایشگاه مرکزی انستیتو کانسر و پرسنل و ریاست محترم مرکز تحقیقات آزمایشگاه‌های رفرانس که در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند، سپاسگزاریم.

در پایان، جهت نتیجه‌گیری نهایی توصیه می‌شود که تحقیقات تکمیلی بر روی بیماران انجام گرفته و بیماران برای مدت طولانی‌تری پیگیری شوند و همزمان با بررسی تیتراژ آنتی‌بادی، پاسخ بالینی به درمان نیز مورد ارزیابی قرار گیرد.

Ebstein-Barr virus antibodies titer before and after radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma, Cancer Institute, Imam Khomeini Hospital, 2003 – 2004

F. Amoozegar Hashemi¹
F.Razi²
E.Esmati^{1*}
M.Sajjadi¹

1. Cancer Institute, Tehran University of Medical Sciences

2. Reference Laboratories of Iran, Research center

ABSTRACT

Background: High titer of IgA and IgG are found in the presence of EBV genome in epithelial cells of nasopharyngeal carcinoma. In this survey we evaluated the accuracy of EBV antibodies titers in screening and follow up the patients.

Methods: Thirty nasopharyngeal carcinoma patients were followed from 2003 to 2004. Serum EBV antibody levels were measured before and after (3 months) radiotherapy or combined radiotherapy and chemotherapy.

Results: More than 77% of patients were seropositive before treatment .The antibodies decreased significantly, 3 months after treatment ($p<0.05$).

Conclusion: This investigation shows the efficiency of serologic methods for screening of high risk people and follow up of patients after treatment, but more complementary studies is needed.

Keywords: Radiotherapy, nasopharyngeal carcinoma, Epstein Barr Virus

* Cancer Institute, Imam Khomeini Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran, Iran,
Tel: +98(21) 77904105,
E-mail:ebesmati@yahoo.com

References

1. Devita VT, Hellman S, Rosenberg S, editors. *Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, Lipincott, Williams & Wilkins: 2001; p. 824 .
2. Perez CA, Bredy LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, editors. *Principles and Practice of Radition Oncology*. Philadelphia, Lipincott Willhams & Whlkins: 2004; p. 918-19.
3. Henry JB, editors. *Clinical Diagnosis and Management by laboratory methods*. USA: Saunders: 2001; p. 1056-57.
4. Coates HL, NeelHB, Pearson GR. Immunovirologic Assesment of American Patients with Nasopharyngeal Carccinoma and Occult Primary Tumors. *Otolaryngology* 1978; 86: 424-7.
5. Tamada A, Makimoto K, Yamabe H, Imai J, et al. Titers of Epstein Barr Virus related antibodies in nasopharyngeal carcinoma in Japan. *Cancer* 1984; 53: 430-40.
6. Takimoto T, Furukawa M, Morishita K, Umeda R, et al. Nasophryngeal Carcinoma in Japan:clinical evaluation of EBV Serology and EBV-assotiated Nuclear Antigens Test. *Auris Nasus Larynx* 1982; 9: 151-63.
7. Lynn TC, Tu SM, Kawamura A. Long term follow-up of IgG and IgA anibodies against Viral Capsid Antigens of Epstein- Barr Virus in Nasopharyngeal carcinoma. *Laryngol Otol* 1985 ; 99: 567-72.
8. Shimakage AM, Aikegami N, Chatani M, Yoshino K, et al. Serological follow-up study on the antibody levels to Ebstein-Barr Virus- determined Nuclear Antigen (EBNA) patients with nasopharyngeal carcinoma after radiation therapy. *Biken J* 1987; 30:45-51.
9. Neel HB, Pearson GR, Taylor WF. Antibodies to Epstein-Barr Virus in patients with nasopharyngeal carcinoma and in comparision groups. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93: 477-82.
10. Lio MT, Yeh CY. Prognostic value of anti-Epstein-Barr Virus antibodies in Nasopharyngeal Carcinoma. *Radiat Med* 1998; 16: 113-7.