بررسی رابطه پاپیلوماویروس انسانی با سرطان پوست غیرملانومائی

شهره شاه محمودی[۱]، محمود محمودی[۲]، طلعت مختاری آزاد[۳]، کتایون صمیمی راد[۴]، حمیده طباطبائی[۴]، محبوبه ساریجلو[۴]، یوسف یحیی پور[۵]، مریم یوسفی[۶]، محسن زهرائی [۷]، مریم قاسمی[۸]، خلیل جهانی فر[۹]، رخشنده ناطق* [۳].

۱- دانشجوی PhD ویروس شناسی، دانشکده بهداشت دانشگاه تهران
۲- PhD آمارحیاتی و جمعیت شناسی، استاد دانشکده بهداشت دانشگاه تهران
۳- PhD ویروس شناسی، استاد دانشکده بهداشت دانشگاه تهران
۴- PhD ویروس شناسی، استادیار دانشکده بهداشت دانشگاه تهران
۵- MSc ویروس شناسی، مربی ایستگاه تحقیقاتی دانشکده بهداشت - بابل
۶- MSc ویروس شناسی ، کارشناس آزمایشگاه دانشکده بهداشت دانشگاه تهران
۷- متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری ، مرکز مبارزه با بیماریها ، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
۸- PhD پاتولوژی ، استادیار و پاتولوژیست بیمارستان بوعلی سینا- ساری
۹- BSc علوم آزمایشگاهی، کارشناس آزمایشگاه بیمارستان بوعلی سینا- ساری

* نشانی برای مکاتبه : تهران ، دانشگاه علوم پزشکی تهران ، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی ، بخش ویروس شناسی ، تلفن: ۸۸۹۵۰۵۹۵
rakhshn@sphtums.com
دریافت مقاله: مرداد هشتاد و پنج پذیرش برای چاپ: آذر هشتاد و پنج

چکیده

سابقه و هدف: *سرطان غیرملانومائی پوست فراوان ترین بدخیمی در بین سفیدپوستان در سراسر جهان است. تحقیقاتی که تاکنون برای یافتن یک عامل ویروسی در این نوع سرطان انجام شده محققین را بسوی پاپیلوماویروس انسانی راهنمایی کرده است. تاکنون بیش از ۱۰۰ تایپ پاپیلوماویروس انسانی شناخته شده و ارتباط تایپ های معینی از این ویروس با سرطان گردن رحم به اثبات رسیده است ولی تاکنون ارتباطی قطعی بین تایپ خاصی از ویروس و سرطان پوست یافت نشده است. هدف از این مطالعه بررسی فراوانی ژنوتایپ های مختلف پاپیلوماویروس انسانی در ضایعات سرطان غیرملانومایی پوست و نیز ضایعات پوستی غیرسرطانی در شمال ایران بوده است.*

مواد و روشها: *در این تحقیق مورد شاهدی ۱۳۶ نمونه بلوک بافت پارافینه سرطان غیرملانومائی پوست و ۱۳۹ نمونه بلوک بافت پارافینه پوست غیرسرطانی از آزمایشگاههای پاتولوژی منطقه شمالی ایران جمع آوری گردید. با استفاده از جفت پرایمر FAP59/64 PCR انجام گردید و نمونه های مثبت با استفاده از تعیین توالی نوکلئوتیدی (Direct Sequencing) و مقایسه با توالیهای موجود در GeneBank تعیین تایپ شدند. یافته ها با استفاده از آزمون مربع کای تجزیه و تحلیل شدند.*

یافته ها: *در ۲۶/۵٪ از نمونه های سرطانی و ۹/۴ ٪ از نمونه های غیرسرطانی HPV-DNA شناسایی شد.. ژنوتایپ های یافت شده عبارت بودند از : ۴ ، ۵ ، ۱۶ ، ۱۸ ، ۱۹ ، ۲۰ ، ۲۱ ، ۲۳ ، ۳۶ ، ۴۸ و ۵۶. ارتباط آماری معنی داری بین تایپ های مخاطی ۱۶ و ۱۸ و سرطان غیرملانومائی پوست به دست آمد{ P < ۰/۰۰۱ ، (۲۴۵/۹ – ۳/۴) ۲۹/۴ = OR }.*

نتیجه گیری: *تایپ های مخاطی پاپیلوماویروس انسانی که در ایجاد سرطان گردن رحم تایپ پرخطر در نظر گرفته می شوند ممکن است در ایجاد سرطان غیرملانومایی پوست نیز نقش داشته باشند.*

واژگان کلیدی: *پاپیلوماویروس انسانی ، سرطان پوست، سرطان غیرملانومائی.*

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

سرطان غیرملانومایی پوست (Non Melanoma Skin Cancer = NMSC) فراوان ترین بدخیمی در بین سفیدپوستان در سراسر جهان است (۱). بر طبق آمار سازمان جهانی بهداشت ، هرساله بین ۲ تا ۳ میلیون مورد از این نوع سرطان پوست درسراسر جهان روی داده و یک سوم کل سرطان ها را شامل می شود است (۲). طبق گزارش ایستگاه تحقیقاتی دانشکده بهداشت دانشگاه تهران در بابل، در سالهای ۱۳۷۷ تا ۱۳۸۳ سرطان غیر ملانومائی پوست در منطقه شمالی ایران مقام سوم را در بین سرطان ها داشته و در طی این سال ها تعداد موارد سرطان رو به افزایش بوده است، بطوریکه در سال ۱۳۸۳ تعداد موارد NMSC بیش از ۲/۵ برابر سال ۱۳۷۷ بوده است (در سال ۱۳۷۷ ، ۱۸۱ مورد - در سال ۱۳۸۳ ، ۵۰۸ مورد) . NMSC در این منطقه بیشتر در سنین بالاتر از ۴۰ دیده شده و مردان حدود ۳۰٪ بیش از زنان به آن دچار می شوند (۳) .

سرطان غیرملانومایی پوست به دو نوع Basal Cell Carcinoma (BCC) و Squamous Cell Carcinoma (SCC) تقسیم بندی می شود. فراوانی BCC تقریباً ۳ تا ۴ برابر SCC است. BCC می تواند بطور موضعی به بافت زیرین پوست حمله کند ولی به ندرت متاستاز می دهد در حالی که SCC اگر درمان نشود می تواند متاستاز داده و باعث مرگ بیمار شود (۴). طی ۲۰ سال گذشته اهمیت نور ماورای بنفش در ایجاد این سرطان ها به خوبی به اثبات رسیده است (۱). همچنین امروزه فرض بر این است که تایپ های بخصوصی از پاپیلوماویروس انسانی می توانند به تنهایی و یا به همراه نور ماورای بنفش در ایجاد سرطان غیر ملانومایی پوست نقش داشته باشند (۵).

تاکنون بیش از ۱۰۰ تایپ مختلف از پاپیلوماویروس های انسانی (Human Papillomavirus=HPV) شناسایی شده اند و ارتباط آنها با بدخیمی های متعددی، از جمله سرطان ناحیه تناسلی ، به اثبات رسیده است. بسته به بافت مورد تهاجم و توانایی سرطان زایی پاپیلوماویروس ها، آنها را به گروههای جلدی، جلدی یافت شده در بیماری اپیدرمودیسپلازیا وروسی فورمیس (EV Type) که یک بیماری نادر ارثی است، مخاطی کم خطر و مخاطی پرخطر تقسیم بندی می کنند (۶). در سرطان گردن رحم و سایر ضایعات تناسلی نقش پاپیلوماویروس ها به اثبات رسیده و فراوان ترین پاپیلوماویروس های یافت شده تایپ های مخاطی پرخطر ۱۶، ۱۸، ۳۱ و ۳۳ بوده اند (۷).

بیشتر مطالعاتی که نقش پاپیلوماویروس ها را در ایجاد بدخیمی های جلدی بررسی کرده اند برروی بیماران مبتلا به EV و یا افرادی که دچار نارسایی ایمنی بوده اند انجام شده اند (۸) و بررسی برای یافتن ارتباط پاپیلوماویروس ها و سرطان پوست در افرادی که سیستم ایمنی آنها طبیعی است به ندرت انجام شده است.

در ایران تاکنون ۶ مطالعه درباره سرطان زایی پاپیلوماویروس های انسانی در سایت www.iranmedex.ir ثبت شده است که ۴ مطالعه برروی سرطان سرویکس و ۲ تحقیق در مورد سرطان مری بوده است.

این مطالعه با هدف تعیین فراوانی تایپ های پاپیلوما ویروس انسانی در نمونه های بافتی سرطان پوست غیرملانومایی و پوست سالم انجام گرفته است.

روش کار

۱۴۲ نمونه بلوک بافت پارافینه سرطان غیرملانومایی پوست و ۱۴۶ نمونه بلوک پارافینه پوست غیرسرطانی از آزمایشگاههای پاتولوژی منطقه شمالی ایران که حاضر به همکاری با این تحقیق بودند، جمع آوری گردید. پس از استخراج DNA مشخص شد که از این تعداد ، ۱۳۶ نمونه سرطانی و ۱۳۹ نمونه غیرسرطانی برای انجام HPV-PCR مناسب هستند. نمونه های غیرسرطانی مربوط به افرادی بودند که ضایعه پوستی آنها توسط پاتولوژیست غیرسرطانی تشخیص داده شده و فرد مبتلا به هیچ نوع بدخیمی در هیچ جای دیگر بدن نیز نبود. ۵۳/۲٪ از نمونه های سرطانی و ۵۵/۹٪ از نمونه های غیر سرطانی مربوط به مردان بود. همچنین ، بنا به نظریه پاتولوژیست ۷۲/۸٪ از نمونه های سرطان پوست BCC و ۲۷/۲٪ SCC بودند.

با استفاده از اسکالپل و دستکش جداگانه برای هر نمونه و با مراقبت بسیار برای جلوگیری از انتقال آلودگی بین نمونه ها، برشهای بسیار نازک (۵ تا ۱۰ میکرون) از بلوکهای بافتی پارافینه تهیه گردید. پارافین توسط Xylene حذف شد و پس از هضم بافت توسط بافر هضم حاوی پروتئیناز K ، DNA توسط کیت استخراج DNA شرکت ژن فن آوران مطابق با دستورکار کیت استخراج گردیده و تا زمان انجام PCR در فریزر ۲۰- درجه نگهداری شد. برای اطمینان از عدم انتقال آلودگی بین نمونه ها، در هر سری استخراج از لنفوسیت انسانی بعنوان کنترل منفی استفاده گردید.

برای ارزیابی استخراج DNA ، ابتدا PCR با استفاده از پرایمرهای ژن بتاگلوبین (PC03/PC04) برروی تمامی نمونه ها انجام گردید. محصول این PCR یک قطعه ۱۱۰ جفت بازی است (۹). نمونه هایی که منفی بودند دوباره استخراج شده و در صورت تکرار نتیجه منفی از مطالعه حذف گردیدند. با استفاده از جفت پرایمر FAP59/64 و برطبق دستورکار ذکر شده توسط Forslund و همکاران (۱۰) برروی نمونه های بتاگلوبین مثبت، PCR برای شناسایی HPV-DNA انجام گرفت. جفت پرایمر FAP59/64 یک قطعه ۴۸۰-۴۳۰ جفت بازی از ’۵ ژن L1 پاپیلوماویروس انسانی را تکثیر می نمایند. برای شناسایی آلودگی احتمالی حین PCR ، بین هر ۵ نمونه یک کنترل منفی قرار داده شد (اضافه کردن آب بجای DNA استخراج شده). محصول PCR در ژل آگاروز ۲٪ الکتروفورز شده و با اتیدیم بروماید رنگ آمیزی گردید.

نمونه هایی که باند مثبت ۴۸۰-۴۳۰ بازی داشتند برای تعیین توالی نوکلئوتیدی به یک شرکت خارجی فرستاده شدند و توالی های تعیین شده با استفاده از سایت http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast با توالی های موجود در GeneBank مقایسه گردیدند. بر طبق قوانین آخرین رده بندی پاپیلوما ویروس ها (۱۱) هرجا که شباهت بین توالی بدست آمده و توالی رفرانس بیش از ۹۰٪ بود ، تایپ ویروس شناسایی شده مشابه تایپ رفرانس در نظر گرفته شد.

تجزیه و تحلیل آماری یافته ها با استفاده از نرم افزار SPSS 11.5 و آزمون مربع کای انجام شد.

Archive of SID
www.SID.ir

یافته ها

با انجام PCR با پرایمرهای ژن بتاگلوبین ، حضور DNA مناسب برای HPV-PCR در ۱۳۶ نمونه سرطانی و ۱۳۹ نمونه غیرسرطانی تایید گردید و نمونه های بتاگلوبین منفی از مطالعه حذف شدند. از ۱۳۶ نمونه سرطانی (۲۶/۵٪) ۳۶ نمونه و از ۱۳۹ نمونه غیرسرطانی (۹/۴٪) ۱۳ نمونه از نظر HPV-DNA مثبت ارزیابی شدند. تایپ های پاپیلوماویروس های یافت شده و فراوانی آنها در نمونه های سرطانی و غیرسرطانی در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱- توزیع فراوانی تایپ های HPV در نمونه های پوست سرطانی و غیرسرطانی HPV مثبت در شمال ایران

وضعیت نمونه پوست ◄ تایپهای HPV ▼	سرطانی		غیر سرطانی	
	تعداد	(درصد)	تعداد	(درصد)
۴	۲	(۵/۴)	۳	(۲۳/۱)
۵	۰	(۰/۰)	۴	(۳۰/۸)
۱۶	۷	(۱۸/۹)	۰	(۰/۰)
۱۸	۱۶	(۴۳/۲)	۱	(۷/۷)
۱۹	۲	(۵/۴)	۱	(۷/۷)
۲۰	۰	(۰/۰)	۱	(۷/۷)
۲۱	۱	(۲/۷)	۰	(۰/۰)
۲۳	۴	(۱۰/۸)	۳	(۲۳/۱)
۳۶	۳	(۸/۱)	۰	(۰/۰)
۴۸	۱	(۲/۷)	۰	(۰/۰)
۵۶	۱	(۲/۷)	۰	(۰/۰)
جمع	۳۷	(۱۰۰)	۱۳	(۱۰۰)

تنها تایپ های مخاطی پرخطـر ۱۶ و ۱۸ با سرطان پوست ارتباط آماری معنی داری داشتند{ $P < ۰/۰۰۱$ ، (۲۴۵/۹ – ۳/۴) ، ۲۹/۱۴ = OR }.

بحث

مطالعات انجام شده نقش پاپیلوماویروس های مخاطی پرخطر را در سرطان دستگاه تناسلی به خوبی نشان داده اند(۱۲). تایپ های ۱۶ و ۱۸ پاپیلوماویروس انسانی در ۹۵٪ ضایعات سرطان گردن رحم در سراسر جهان یافت شده اند (۱۳). مکانیسمی که این تایپ های پرخطر را قادر می سازد تا سلولهای اپیتلیال انسانی را نامیرا کنند هنوز بطور دقیق شناخته نشده است ولی نقش انکوپروتئینهای E6 و E7 تایپ های پرخطر در به هم زدن نظم چرخه سلولی و نامیرا کردن سلول یک مدل احتمالی است که مطالعات بسیاری در مورد آن انجام گرفته است (۱۳). تایپ های پرخطر قادرند که مستقیماً تغییراتی را بسوی ایجاد بدخیمی در سلول القا نمایند. در حالی که تایپ های مخاطی کم خطر و تایپ های جلدی احتمالاً به یک عامل خارجی برای ایجاد موتاسیون و نامیرا کردن سلول نیازمندند (۱۴). مطالعات زیادی حضور طیف وسیعی از تایپ های مختلف پاپیلوماویروس انسانی را در ضایعات سرطان پوست نشان داده اند و اگرچه پاپیلوماویروس انسانی بعنوان یکی از ریسک فاکتورهای مهم در ایجاد سرطان پوست در نظر گرفته می شود، ولی هنوز ارتباط معین و قطعی هیچ تایپی با سرطان پوست غیرملانومائی به اثبات نرسیده است (۱۸-۱۵).

ایستگاه تحقیقاتی دانشکده بهداشت دانشگاه تهران در بابل بعنوان یک مرکز ثبت سرطان در منطقه شمالی کشور فعالیت می کند. طبق آمار این مرکز، سرطان غیرملانومائی پوست جزو سرطان های شایع منطقه شمالی است و حتی در طی سالیان اخیر موارد گزارش شده آن افزایش قابل ملاحظه ای داشته بطوریکه از سال ۱۳۷۷ تا ۱۳۸۳ میزان آن حدود ۲/۵ برابر شده است (۳).

در این بررسی با استفاده از PCR ، حضور HPV در ۲۶/۵٪ از ضایعات سرطان پوست و ۹/۴ ٪ از نمونه های غیرسرطانی ردیابی گردید. تحقیقات مشابه در کشورهای مختلف نتایج متفاوت داشته است. در یک بررسی که در استرالیا انجام شده، در ۸۳٪ ضایعات سرطانی و ۵۹٪ ضایعات غیرسرطانی، HPV یافت شده است(۱۹). در مطالعه دیگری در همین کشور در ۶۲٪ موارد سرطانی HPV یافت شده است (۲۰).

عوامل مختلفی از جمله نوع نمونه و نحوه نمونه گیری، وضعیت سیستم ایمنی افراد مورد مطالعه و پرایمرهای مورد استفاده در میزان شناسایی - HPV DNA در نمونه ها و حساسیت مطالعه موثرند. در بلوک بافتی پارافینه ، نمونه پوست تازه ، سواب تماسی و یا نمونه موی سر و ابرو که در ریشه آن HPV-DNA جستجو می شود HPV به میزانهای متفاوت یافت می گردد (۲۲، ۲۱). از نمونه پوست تازه نسبت به نمونه بلوک بافتی پارافینه ، DNA بیشتری استخراج می شود که درحساسیت تست موثر است (۲۳). هم چنین سواب پوستی، میزان زیادی از ویروس را که روی سطح پوست بصورت فلور نرمال وجود دارد بر می دارد و نتیجه مثبت تست به علت فراوانی ویروس های موجود در سطح پوست است. به طوری که در پژوهشی که برروی نمونه های پوست سالم گردآوری شده از مناطق مختلف جهان انجام گرفته ، حضورHPV در ۷۰-۴۲ درصد نمونه ها ردیابی شده است (۲۴).

در حالیکه اگر پوست برش داده شده و از عمق آن نمونه برداری گردد جواب مثبت کمتری حاصل می شود (۲۵، ۱۹). وضعیت سیستم ایمنی افراد مورد مطالعه نیز در نتیجه مطالعه تاثیر دارد. در افرادی که دچار نارسایی ایمنی هستند، ویروس پاپیلوما به میزان بیشتری یافت می شود (۸، ۱۲، ۲۶). پرایمرهای مختلف مورد استفاده نیز حساسیت های مختلفی دارند که در میزان موارد مثبت و منفی و نیز در تایپ های شناسایی شده موثر است (۲۸، ۲۷ ، ۱۴) . در مطالعه حاضر از پرایمر FAP استفاده شد که ناحیه ای ۴۸۰-۴۳۰ جفت بازی از انتهای "۵ ژن L1 را تکثیر می کند. در تحقیقی که در استرالیا انجام شده و از این پرایمر استفاده شده است در ۳۶٪ ضایعات سرطانی و ۵۸٪ ضایعات غیرسرطانی HPV یافت شده است (۱۹). در مطالعه دیگری که در سوئد انجام شده ، با استفاده از پرایمرFAP در ۳۰٪ ضایعات سرطانی HPV یافت شده است (۲۹).

در بررسی حاضر، ژنوتایپ غالب تایپ مخاطی پرخطر ۱۸ بوده است بطوریکه در ۱۶ نمونه سرطانی (۴۳/۲٪ از موارد مثبت) و یک نمونه غیرسرطانی (۷/۷٪ از موارد مثبت) تایپ ۱۸ یافت گردید. نتیجه بدست آمده توسط Biliris و همکاران از نظر یافت شدن تایپ مخاطی پرخطر ۱۸ بصورت تایپ غالب در نمونه های پوست با پژوهش حاضر همخوانی دارد (۳۰).

Archive of SID

www.SID.ir

همچنین فراوانی تایپ مخاطی پرخطر ۱۶ نیز در ضایعات سرطانی در مقایسه با ضایعات غیرسرطانی بالاتر بوده بطوریکه تمامی ۷ مورد HPV16 یافت شده مربوط به نمونه های سرطانی بوده است. در بسیاری از مطالعات نشان داده شده است که پاپیلوماویروس های پوستی همه جا در پوست حضور دارند و در حقیقت فلور پوست به شمار می روند (۳۱) ، بنابراین ممکن است اینطور نتیجه گیری شود که پاپیلوماویروس های پوستی نقشی در بدخیمی ندارند. از طرف دیگر چون حضور پاپیلوماویروس های مخاطی پرخطر در پوست نرمال به ندرت گزارش شده است (۳۲)، این فرضیه مطرح می شود که شناسایی تایپ های پرخطر مخاطی ممکن است به ایجاد بدخیمی مربوط باشد. در مطالعه حاضر تأییدی برای این فرضیه مشاهده شد بطوریکه بین یافت شدن ژنوتایپهای ۱۸ و ۱۶ و سرطان پوست غیرملانومایی ارتباط آماری معنی دار آماری دیده شد و نسبت احتمال درگیری مبتلایان به سرطان پوست با تایپ های ۱۶ و ۱۸ ۲۹/۱۴ /۲۹ برابر بیش از افراد سالم برآورد گردید.

در تحقیق حاضر، بجز تایپ های ۱۶ و ۱۸ ، تایپ های دیگری که در نمونه های سرطانی و غیر سرطانی یافت شدند بیشتر از نوع EV Type بودند که در سراسر جهان بصورت تایپ های "در همه جا حاضر" در نظر گرفته می شوند (۲۴) و فراوانی آنها در ضایعات سرطانی افرادی که نارسایی ایمنی دارند بیشتر گزارش شده است (۸، ۱۲، ۱۶، ۲۱) . با وجود این، تاکنون ارتباط آماری معنی داری بین این تایپ ها و سرطان پوست غیرملانومائی مشاهده نشده است و در مطالعه حاضر نیز این ارتباط یافت نگردید.

در این پژوهش برای تعیین تایپ پاپیلوماویروس از روش Direct Sequencing استفاده گردید. از این رو شناسایی بیش از یک تایپ در نمونه میسر نبود. در بسیاری از مطالعات که تایپ های متعددی از HPV در نمونه های بیماران سرطانی شناسایی شده اند، بیماران دچار نارسایی ایمنی بوده اند و در نمونه های افراد نرمال به ندرت بیش از یک تایپ HPV شناسایی شده است(۳۴، ۳۳) . از آنجا که نمونه های مورد استفاده در این تحقیق مربوط به بیمارانی بودند که از نظر سیستم ایمنی مشکلی نداشتند، بعید به نظر می رسد که تایپ های متعددی از پاپیلوماویروس در ضایعات آنها وجود داشته باشد. باوجود این، بعنوان پیشنهاد برای تحقیقات بعدی می توان محصول PCR این نمونه ها و یا نمونه های مشابه را به روش کلون کردن کنترل نمود تا اگر تایپ های متعددی در نمونه وجود دارند، به تفکیک تشخیص داده شوند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از پاتولوژیست های محترم منطقه شمالی ایران جناب آقای دکتر شفائی، جناب آقای دکتر پورداداش، جناب آقای دکتر سلیمی و جناب آقای دکتر نقش وار برای در اختیار گذاردن نمونه های آرشیو آزمایشگاه ، از پرسنل ایستگاه تحقیقاتی دانشکده بهداشت در بابل برای همکاری در نمونه گیری و از پرسنل بخش ویروس شناسی دانشکده بهداشت دانشگاه تهران سرکار خانم کبری فرخی و سرکار خانم اکرم ساریجلو برای کمک در تهیه برشهای بافتی تشکر و قدردانی می نمایند.
این مقاله بخشی از طرح تحقیقاتی "بررسی ارتباط بین پاپیلوماویروس انسانی و سرطان پوست وتعیین ژنوتیپهای مربوطه در شمال ایران " بوده و با حمایت مالی قطب علمی انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفته است.

REFERENCES

1. Preston DS, Stern RS. Non-melanoma cancers of the skin. N Engl J Med; 1992; 327:1649-1662.

2. Skin Cancers, What are the different types of skin cancer? Available from : www.WHO.int/uv/faq/skincancer/en

۳. گزارش سال‌یانه سرطان در منطقه شمال‌ی ای‌ران، ۱۳۸۴، ای‌ستگاه تحق‌ی‌قات‌ی بابل ، انست‌ی‌تو تحق‌ی‌قات بهداشت‌ی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشک‌ی تهران.

4. Gloster HM, Brodland DG. The epidemiology of skin cancer. Dermatol Surg; 1996 March; 22 (3): 217-226.

5. Kiviat NB. Papillomaviruses in non-melanoma skin cancer: epidemiological aspects. Semin Cancer Biol; 1999 Dec; 9(6): 397-403.

6. Majewski S, Jablonska S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. J Am Acad Dermatol; 1997 ; 36: 659-685.

7. Gissmann L, Boshart M, Durst M, Ikenberg H, Wagner D, zur Hausen H. Presence of human papillomavirus in genital tumors. J Invest Dermatol; 1984 July; 83 (1): 26s-28s.

Archive of SID
www.SID.ir

8. Shamanin V, zur Hausen H, Lavergne D, Probey CM, Leigh IM, Neuman C, et al. Human papillomavirus infections in non-melanoma skin cancers from renal transplant recipients and non-immunosuppressed patients. J. Natl. Cancer Inst; 1996; 88 : 802-811.

9. Resnick RM, Cornelissen MT, Wright DK, Eichinger GH, Fox HS, ter Schegget J, Manos MM. Detection and typing of human papillomavirus in archival cervical cancer specimens by DNA amplification with consensus primers. J Natl Cancer Inst; 1990; 82: 1477-1484.

10. Forslund O, Antonsson A, Nordin P, Stenquist B, Hansson BG. A broad range of human papillomavirus types detected with a general PCR method suitable for analysis of cutaneous tumors and normal skin. J Gen Virol ; 1999; 80 : 2437-2443.

11. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology; 2004 June; 324 (1) : 17-27.

12. Berkhout RJ, Bouwes Bavinck JN, ter Schegget J. Persistence of human papillomavirus DNA in benign and (pre)malignant skin lesions from renal transplant recipients. J Clinical Microbiol; 2000; 38: 2087-2096.

13. Zur Hausen H. Papillomavirus infections – a major cause of human cancers. Biochim Biophys Acta; 1996; 1288: 55-78.

14. Harwood CA, McGregor JM, Proby CM, Breuer J. Human papillomavirus and the development of non-melanoma skin cancer. J Clin Pathol; 1999 Apr; 52 (4): 249-253.

15. Wolf P, Seidl H, Back B, Binder B, Hofler G, Quehenberger F, et al. Increased prevalence of human papillomavirus in hairs plucked from patients with psoriasis treated with psoralen-UV-A. Arch Dermatol; 2004; 140: 317-24.

16. Harris AJ, Purdie K, Leigh IM, Proby C, Burge S. A novel human papillomavirus identified in epidermodysplasia verruciformis. Br J Dermatol; 1997; 136: 587-591.

17. Zheng S, Adachi A, Shimizu M, Shibata SI, Yasue S, Sakakibara A, et al. Human papillomaviruses of the mucosal type are present in some cases of extragenital Bowen's disease. Br J Dermatol ; 2005; 152 : 1243-7.

18. La Placa M, Ambretti S, Bonvicini F, Venturoli S, Bianchi T, Varotti C, et al. Presence of high-risk mucosal human papillomavirus genotypes in primary melanoma and in acquired dysplastic melanocytic naevi. Br J Dermatol; 2005; 152: 909-914.

19. Forslund O, Ly H, Reid C, Higgins G. A broad spectrum of human papillomavirus types is present in the skin of Australian patients with Non-Melanoma skin cancers and solar keratosis. Br J Dermatol; 2003; 149: 64-73.

20. Forslund O, Ly H, Higgins G. Improved detection of cutaneous human papillomavirus DNA by single tube nested “hanging droplet” PCR. J Virol Methods; 2003; 110: 129-136

21. Boxman IL, Russell A, Mulder LH, Bavinck JN, Schegget JT, Green A. Case-control study in a subtropical Australian population to assess the relation between non-melanoma skin cancer and epideermodysplasia Verruciformis human papillomavirus DNA in plucked eyebrow hairs. Int J Cancer; 2000 Apr; 86 (1): 118-121.

22. Boxman IL, Mulder LH, Russell A, Bouwes Bavinck JN, Green A, Ter Schegget J. Human papillomavirus type 5 is Commonly Present in immunosuppressed and immunocompetent individuals. Br J Dermatol; 1999; 141 (2): 246-249.

Archive of SID

www.SID.ir

23. Koskinen WJ, Chen RW, Leivo I, Makitie A, Back L, Kontio R, et al. Prevalence and physical status of human papillomavirus in squamous cell carcinomas of the head and neck. Int J Cancer; 2003; 107 (3): 401-406.

24. Antonsson A, Erfurt C, Hazard K, Holmgren V, Simon M, Kataoka A, et al. Prevalence and type spectrum of human papillomavirus in healthy skin samples collected in three continents. J Gen Virol; 2003; 84: 1881-1886.

25. Forslund O, Lindelof B, Hradil E, Nordin P, Stenquist B, Kirnbauer R, et al. High prevalence of cutaneous human papillomavirus DNA on the top of skin tumors but not in stripped biopsies from the same tumors. J Invest Dermatol; 2004 Aug; 123 (2): 388-394.

26. Harwood CA, Surentheran T, McGregor JM, Spink PJ, Leigh IM, Breuer J, Proby CM. Human papillomavirus infection and Non-Melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. J Med Virol ; 2000; 61: 289-297

27. Proby C. Does human papillomavirus infection play a role in non-melanoma skin cancer? Papillomavirus Report; 1996; 7: 53-60.

28. Storey A, Thomas M, Kalita A, Harwood C, Gardiol D, Mantovani F, et al. Role of a P53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer. Nature; 1998 May; 393 (6682): 229-234.

29. de Villiers EM, Ruhland A, Sekaric P. Human papillomaviruses in non-melanoma skin cancer. Semin Cancer Biol; 1999 Dec; 9 (6): 413-422.

30. Biliris KA, Koumantakis E, Dokianakis DN, Sourvinos G, Spandidos DA. Human papillomavirus infection of Non-Melanoma skin cancers in immunocompetent hosts. Cancer Lett; 2000; 161: 83-88.

31. Antonsson A, Forslund O, Ekberg H, Sterner G, Hansson BG. The ubiquity and impressive genomic diversity of human skin Papillomaviruses suggest a commensalic nature of these viruses. J Virol; 2000 Dec; 74 (24) : 11636-41.

32. Meyer T, Arndt R, Nindl I, Ulrich C, Christophers E, Stockfleth E. Association of human papillomavirus infections with cutaneous tumors in immunosuppressed patients. Transplant Int; 2003 March; 16 (3): 146-153.

33. Bouwes Bavinck JN, Feltkamp M, Struijk L, ter Schegget J. Human papillomavirus infection and skin cancer risk in organ transplant recipients. J Investig Dermatol SympProc; 2001 Dec; 6 (3): 207-211.

34. Ada G. Progress towards achieving new vaccine and vaccination goals. Intern Med J; 2003 July; 33 (7): 297-304.

Archive of SID

www.SID.ir