بررسی همراهی ژنوم HTLV-1 با سرطان‌های مهبل و گردن رحم

دکتر علیرضا خویی[I]
دکتر محمود محمودی[II]
*دکتر مهدی فرزادنیا[III]
دکتر مینو صداقت[IV]

چکیده

زمینه و هدف: تاکنون چندین نوع ویروس، که مسبب ایجاد تقریباً ۱۵٪ تمام تومورهای انسان هستند، شناخته شده‌اند. ویروس لوسمی لنفوم سلول T بالغین (HTLV-1)، یکی از رتروویروس‌های انسانی است که باعث لوسمی و لنفوم از نوع سلول T در بالغین و میلوپاتی اسپاستیک تروپیکال شده و با انواع مختلف دیگری از بیماری‌ها و سرطان‌ها نیز مرتبط می‌باشد. این ویروس در استان خراسان اندمیک است.

با توجه به وجود برخی گزارش‌ها مبنی بر ارتباط بین HTLV-1 و سرطان‌های گردن رحم و مهبل و همچنین اندمیک بودن آلودگی HTLV-1 در استان خراسان، این مطالعه با هدف بررسی احتمال وجود ژنوم HTLV-1 در بافت‌های سرطان‌های گردن رحم و مهبل طراحی و انجام پذیرفت.

روش بررسی: در این مطالعه که به صورت مقطعی و آینده‌نگر تاریخی انجام پذیرفت، تمام نمونه‌های بافتی سرطان‌های مهبل وگردن رحم تشخیص داد ه شده در یک دوره ۲۰ ساله در بخش آسیب‌شناسی بیمارستان امام رضا(ع) مشهد مجدداً بررسی گردید. در ۳۲ بیمار ژنوم ویروس به روش PCR با استفاده از پرایمرهای ویژه قطعات Tax، pol و LTR مورد ارزیابی قرار گرفته؛ نتایج با آزمون Z بررسی گردید.

یافته‌ها: مطالعه نشان داد که شایع‌ترین رده سنی ابتلاء در این دو سرطان، دهه‌های ٤ و ٥ زندگی و حدود یک دهه پایین‌تر از سن ابتلاء در دیگر گزارش‌ها است. کارسینوم سلول سنگفرشی شایع‌ترین نوع بافت‌شناسی می‌باشد. در تمامی نمونه‌های بافتی مورد مطالعه، ژنوم ویروس با روش PCR یافت نگردید.

نتیجه‌گیری: علی‌رغم اندمیک بودن آلودگی به HTLV-1 در استان خراسان همراهی بین سرطان‌های سرویکوواژینال و ویروس در این گروه از زنان ایرانی مشاهده نگردید.

کلیدواژه‌ها: ۱ـ ویروس لوسمی لنفوم سلول T بالغین ۲ـ واکنش زنجیره پلی مراز ۳ـ سرطان گردن رحم ٤ـ سرطان واژن

مقدمه

سرطان سرویکس، سومین سرطان رایج در زنان در سرتاسردنیا بوده و اوج سنی انواع مهاجم آن ۵۵-٤۸ سال می‌باشد.[۱و۲]

سرطان واژن بسیار نادر بوده و حدود ۱ تا ۲٪ تمامی سرطان‌های دستگاه تناسلی را شامل می‌شود، که بیشتر در زنان مسن و در دهه‌های ٦ و ۷ دیده می‌شود[۱]. شایع‌ترین نوع بافت شناسی در هر دو این سرطان‌ها، کارسینوم سلول سنگفرشی (Squamous Cell Carcinoma - SCC) است.[۳] به نظر می‌رسد که عوامل عفونی بیشتر از برخی از عوامل ذکر شده دیگر، در ایجاد این سرطان‌ها نقش داشته باشند. عفونت‌ها، مسؤول بیش از ۱۵ ٪ تمامی بدخیمی‌ها در سرتاسر جهان می‌باشند. عوامل عفونی، به‌ویژه ویروس‌های مشکوک ازنظر انکوژنی، در بین جمعیت مبتلا به سرطان خیلی شایع هستند. گرچه، بدخیمی‌های مرتبط با ویروس در بین افراد آلوده ناشایع بوده و معمولاً بعد از یک دوره نهفته طولانی ایجاد می‌شوند[٤].

بررسی نقش ویروس‌ها در ایجاد سرطان، یکی از موارد مورد توجه در زمینه پژوهش‌های انکولوژی و بیولوژی می‌باشد و برای بسیاری از تومورها این ارتباط به نوعی اثبات شده است. این گروه ویروس‌ها شامل ویروس لوسمی/لنفوم سلول T بالغین (Human T Cell Leukemia Virus Type 1-HTLV-1)، هرپس (Herpes Virus)، ابشتاین بار ویروس (Ebstein Bar Virus)، ویروس هپاتیت B و پاپیلوما ویروس (Human Papiloma Virus)

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان‌نامه دکتر مینو صداقت جهت دریافت درجه دکترای عمومی به راهنمایی دکتر علیرضا خویی و دکتر محمود محمودی و راهنمایی دکتر افضل آقایی و خانم مریم راستین، سال ۱۳۸٤.

I) دانشیار و متخصص آسیب‌شناسی، بخش آسیب‌شناسی، بیمارستان امام رضا(ع)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی مشهد، مشهد، ایران
II) استاد و متخصص ایمنی‌شناسی، مرکز تحقیقات ایمونولوژی مشهد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی مشهد، مشهد، ایران
III) استادیار و متخصص آسیب‌شناسی، بخش آسیب‌شناسی، بیمارستان امام رضا(ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد و خدمات بهداشتی- درمانی مشهد، مشهد، ایران (*مؤلف مسوول)
IV) پزشک عمومی

Archive of SID
www.SID.ir

می‌باشند. مشخص‌ترین ویژگی این ویروس‌ها دوره نهفته بسیار طولانی از شروع عفونت تا ایجاد بیماری است که گاه بین ۱۰ تا ٤٠ سال به طول می‌انجامد[۳]. HTLV-1 یک RNA رتروویروس (Retro virus) است که اولین بار در سال ۱۹۸۰ توسط Poiesz استخراج گردید. شیوع کلی آلودگی با این ویروس بین ۱۱ تا ۲۰ میلیون نفر می‌باشد[۱]. اما در نواحی خاصی از جهان اندمیک بوده، به‌طوری‌که در برخی نواحی جنوب ژاپن شیوع آن به ۳۰٪ جمعیت می‌رسد. در ایران، استان خراسان به ویژه مناطق شمالی آن جزو مناطق آندمیک این ویروس محسوب می‌گردد[۵]. ارتباط HTLV-1 با بیماری‌های مختلف از جمله برخی از سرطان‌ها نظیر ATL (لوسمی/ لنفوم سلول T بالغین) و بسیاری از بیماری‌های التهابی شناخته شده است. سرطان سرویکس سومین سرطان رایج در زنان در سرتاسر دنیا بوده و اوج سنی آن ٤٨ تا ٥٥ سالگی می‌باشد. در مقابل سرطان واژن بسیار نادر بوده و حدود ۱ تا ۲٪ تمامی سرطان‌های دستگاه تناسلی زنان را شامل می‌شود و بیشتر در زنان مسن و در دهه‌های ٦ و ۷ زندگی دیده می‌شود[٦]. در مطالعات مختلف انجام شده به ویژه در ژاپن و جامائیکا (که مناطق آندمیک از نظر آلودگی به HTLV-1 بوده) و همچنین شیوع سرطان‌های سرویکوواژینال (که در این مناطق بالا می‌باشد) بین بیماری‌های سرویکس و واژن و نیز آلودگی با ویروس HTLV-1 ارتباط نزدیک مشاهده شده است.

با توجه به کمبود مطالعات کافی در این زمینه در ایران و در دنیا، مطالعه فوق با هدف بررسی وجود ژنوم HTLV-1 در بافت‌های سرطان‌های واژن و گردن رحم (سرویکس) انجام پذیرفت.

روش بررسی

در این مطالعه مقطعی و آینده‌نگر تاریخی، ابتدا بایگانی بخش آسیب‌شناسی بیمارستان امام رضا(ع) مشهد برای دستیابی به نمونه‌های بافتی سرطان‌های سرویکس و واژن مورد کاوش قرار گرفته و نمونه‌های مورد نظر مربوط به بیماران مبتلا به این سرطان که در طی ۲۰ سال گذشته از تاریخ ۱۳٦۲ تا ۱۳۸۲تشخیص داده شده بودند، استخراج گردید. پس از بازبینی مجدد اسلایدهای میکروسکوپی و تایید تشخیص‌های بافت‌شناسی، در مجموع ۳۲ نمونه برای مراحل بعدی مطالعه حاصل گردید که پس از آن، برش‌های ۱۰-۵ میکرونی با استفاده از میکروتوم استریل تهیه و جهت استخراج DNA از روش انکوباسیون با پروتئیناز K استفاده شد. این روش شامل دو مرحله پارافین‌زدایی و پروتئین‌زدایی می‌باشد.

جهت پارافین‌زدایی، به میکروتیوب حاوی بافت، ۱ سی‌سی اکتان (شرکت سیگما، سنت لوئیس، آمریکا) توسط پی‌پت استریل اضافه شده و بعد از چند دقیقه سانتریفوژ با دور زیاد به مدت ۱۵ دقیقه انجام شده؛ مایع رویی خارج و رسوب باقیمانده را با ۰/۵ سی‌سی اتانول ۹۵٪ شسته و در انتها در معرض هوا خشک گردید.

برای پروتئین‌زدایی، از ۰/۱ سی‌سی پروتئیناز K با غلظت ۲۰۰mg/ml (میلی‌گرم به ازای هر میلی‌لیتر) استفاده شد. سپس، آنزیم در حرارت ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰-۸ دقیقه غیرفعال گردید. مایع رویی پس از یک دقیقه سانتریفوژ در ۸۰۰۰ دور جداشده و در منهای ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. میزان خلوص DNA جداشده با اندازه‌گیری نسبت جذب نوری محلول (با رقت ۱:۲۰) در طول موج‌های ۲٦۰ و ۲۸۰ نانومتر تعیین گردید. نمونه‌های با خلوص مناسب (نسبت ۲-۱/۵) با به‌کارگیری سه جفت پرایمر اختصاصی برای قطعات Tax، pol و LTR برای شناسایی ژنوم ویروس HTLV-1، با استفاده از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز - (Polymerase Chain Reaction PCR) مورد بررسی قرار گرفتند. در هر آزمایش، از نمونه‌های کنترل مثبت و منفی نیز استفاده گردید. محصولات PCR روی ژل آگارز ۲٪ حاوی اتیدیوم بروماید تحت الکتروفورز قرار گرفت. سپس، ژل با دستگاه ترانس

Archive of SID
www.SID.ir

ایلومیناتور از نظر نوارهای DNA (Band) ایجاد شده بررسی و با DNA Ladder مقایسه و مورد ارزیابی قرار گرفت. نمونه‌ها با استفاده از آزمون اختلاف نسبت صفت در جامعه (آزمون Z) تحت آنالیز قرار گرفت.

یافته‌ها

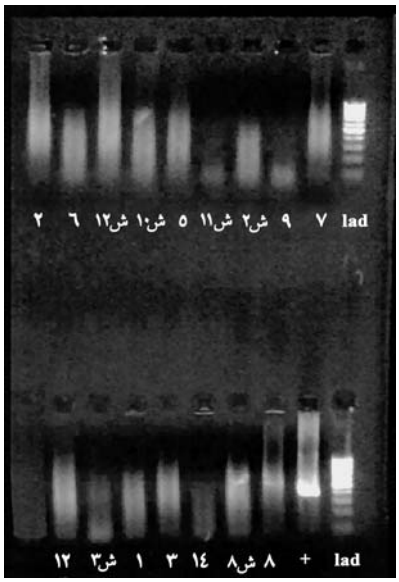
در بین ۳۲ نمونه، ۱۷ مورد سرطان واژن و ۱۵ مورد سرطان سرویکس وجود داشت. بالاترین رده سنی ابتلاء در سرطان سرویکس دهه ٥ و در مورد سرطان واژن دهه ٤ بود. در بین انواع مختلف بافت‌شناسی سرطان‌های واژن و دهانه رحم، کارسینوم سلول سنگفرشی شایع‌ترین نوع بود. سایر موارد را آدنوکارسینوم (Adenocarcinoma) و کارسینوم بدون تمایز (Undifferentiated carcinoma) تشکیل می‌دادند (جداول شماره ۱ و ۲). از نظر آلودگی با ویروس HTLV-1 و با استفاده از روش مولکولی PCR با پرایمرهای Tax، pol و LTR همه موارد منفی بودند (اشکال شماره ۱، ۲ و ۳). در آزمون اختلاف نسبت صفت در جامعه (آزمون Z) در مورد نمونه‌های سرطان واژن، با توجه به بالاتر بودن Z از عدد بحرانی ۱/۹٦، مقدار P معنی‌دار بود. اما در مورد سرطان سرویکس با توجه به کمتر بودن Z از ۱/۹٦ مقدار P معنی‌دار نبود.

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی انواع سرطان واژن بر اساس تشخیص آسیب‌شناسی

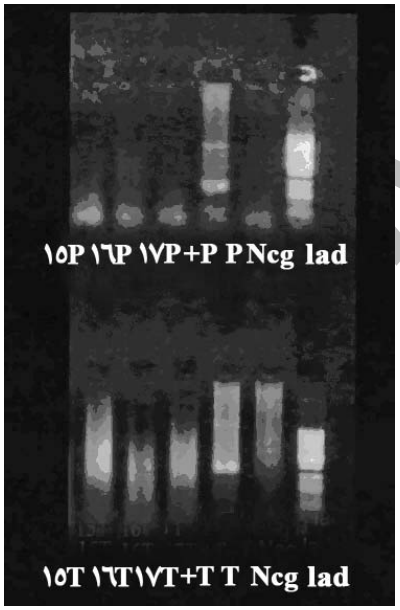
ردیف	نوع سرطان	تعداد
۱	سرطان سلول سنگفرشی	۱۱
۲	آدنوکارسینوم پاپیلر	۳
۳	آدنوکارسینوم	۱
٤	کارسینوم تمایز نیافته	۲
	مجموع	۱۷

جدول شماره ۲- توزیع فراوانی انواع سرطان گردن رحم بر اساس تشخیص آسیب‌شناسی

ردیف	نوع سرطان	تعداد
۱	سرطان سلول سنگفرشی	۱۳
۲	کارسینوم تمایز نیافته	۱
۳	سرطان درجا (In situ)	۱
	مجموع	۱۵



شکل شماره ۱- DNA استخراج شده از نمونه تومور SCC سرویکس. تکثیر قطعه tax (HT1,HT4) از ژنوم ویروس (اعداد معمولی نشانگر نمونه‌ها و «ش» گروه شاهد)



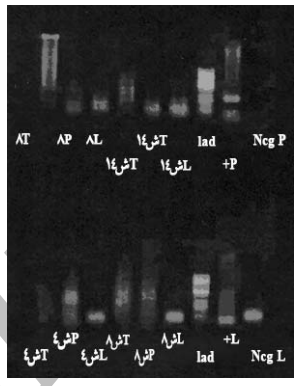
شکل شماره ۲- DNA استخراج شده از نمونه تومور SCC سرویکس. تکثیر قطعات tax,pol (HT,HP) از ژنوم ویروس (اعداد معمولی نشانگر نمونه‌ها و اعداد + گروه شاهد)

بحث

در مطالعات مختلف انجام شده، بین تعدادی از بیماری‌های واژن ودهانه رحم و ویروس HTLV-1 ارتباط نزدیک مشاهده شده است. در سال ۲۰۰٤ آقای

Archive of SID
www.SID.ir

Radja اولین گزارش را از همراهی HTLV1 با کندیلوماتوز منتشر و شدید گردن رحم منتشر نموده و پیشنهاد نمود که در ارزیابی زگیل‌های آتیپیک یا وسیع، باید بررسی از نظر وجود این ویروس انجام پذیرد.[۷]



شکل شماره ۳- DNA استخراج شده از نمونه تومورآدنوکارسینوم سرویکس. تکثیر قطعات tax,pol,LTR از ژنوم ویروس (اعداد معمولی نشانگر نمونه‌ها و «ش» گروه شاهد)

ویروس لوسمی / لنفوم سلول T انسانی (HTLV–1)، یک RNA ویروس تک زنجیره ای با تقریبا طول ۹۰۳۲ جفت باز (bp) بوده و حاوی ژن‌های gag (پروتئین‌های مرکزی ویروس)، Pol (ترانس کریپتاز معکوس)، env (گلیکوپروتئین‌های سطحی برای اتصال به گیرنده) و tax (فعال کننده نسخه برداری) می‌باشد. این ویروس با استفاده از ترانس کریپتاز معکوس به DNA دو رشته‌ای تبدیل شده و به طور تصادفی در ژنوم میزبان قرار می‌گیرد. HTLV-1 ترجیحا سلول‌های T نوع CD4 مثبت را مورد هدف قرارداده و آن‌ها را فناناپذیر می‌نماید. شکل دیگر این ویروس یعنی HTLV-2، ارتباط کمتری با ایجاد تومور دارد[۸].

شیوع HTLV-1 در بالغین در جنوب غربی ژاپن، جزایر کارائیب، آمریکای جنوبی، آفریقای مرکزی، گینه جدید و جزایر سولومون بیش از نواحی دیگر است (۱۵-۵٪)[۵]. عفونت، معمولاً در دوران شیرخوارگی از طریق شیر پستان منتقل می‌شود. اما از طریق تماس جنسی (به طور عمده از مرد به زن) و تزریق خون یا داروهای تزریقی نیز قابل انتقال است.[۹، ۱۰و ۱۱]

به نظر می‌رسد ژن‌های HTLV-1 به ویژه tax، تکثیر و فناناپذیری سلول را پیش می‌برند. اگرچه مشخص نشده است که مهم‌ترین مکانیسم کدام است، اما نوع آنتی ژن لکوسیتی انسانی (Human Leukocyte Antigen) یک عامل قابل توجه می‌باشد. Tax به پروتئین‌های متصل شونده به Enhancer متصل شده و عوامل نسخه‌برداری سلول مرتبط با ژن‌های خاص را فعال می‌کند؛ به طوری که سلول‌های عفونی با HTLV-1 بدون عامل تحریکی، دچار رشد و تکثیر می‌شوند.

علاوه بر این، Tax به پروتئین‌های مهاری نسخه‌برداری و مهارکننده‌های چرخه سلولی نیز متصل شده و آن‌ها را تضعیف می‌نماید[۵].

ارتباط این ویروس با برخی بیماری‌ها از جمله بدخیمی مطرح و اثبات گردیده است. این ویروس باعث ایجاد لوسمی و لنفوم سلول T بالغین (Adult T cell Leukemia/Lymphoma–ATL) و نیز میلوپاتی/ پاراپارزی اسپاستیک (Tropical Spastic Myelopathy) می‌شود.

ارتباط ویروس با تعداد زیادی از اختلالات چشمی از جمله تومورهای آن، واسکولیت[۱۲ و ۱۳] لنفوم سلول T ملتحمه[۱۴]، آرتروپاتی التهابی مزمن و یووئیت[۱۵ و ۱۶] دیده شده است. سایر بیماری‌ها شامل درماتیت، میوزیت، بیماری‌های مزمن تنفسی و لنف‌آدنیت نیز در ارتباط با HTLV-1 ذکر شده‌اند[۱۷].

در یک مطالعه در جنوب غربی ژاپن (یک منطقه آندمیک از نظر HTLV-1) نقش عفونت HTLV-1 به عنوان یک عامل خطر برای ایجاد تومور و نیز پیش‌آگهی آن روی زنان مبتلا به بدخیمی‌های تناسلی (زنان سالم به عنوان شاهد) مورد بررسی قرار گرفت. شیوع سرمی این ویروس در بیماران با سرطان گردن رحم جوان‌تر از ۵۹ سال و در سرطان واژن در همه سنین به طور قابل توجهی بالاتر از گروه شاهد بود.

در بین بیماران با سرطان سرویکس یا واژن، عود تومور در ناقلین HTLV-1 به طور قابل توجهی نسبت به افراد سرم منفی (Seronegative) بالاتر بود. طبق این مشاهدات مطرح گردید که عفونت HTLV-1 احتمالا انکوژن بوده و ممکن است پیش آگهی بیماری را در برخی از بیماران با سرطان واژن یا

Archive of SID
www.SID.ir

دهانه رحم تحت تاثیر قرار دهد.[۱۸]

در بررسی دیگری که در جامائیکا در سال ۱۹۹۵ توسط Strickler انجام شد، زنان مبتلا به سرطان مهاجم یا دیسپلازی شدید (Cervical Intraepithelial Neoplasia-3) گردن رحم با افراد شاهد شامل زنان با دیسپلازی خفیف، آتیپی کویلوسیتی (Koilocytic Atypia) و ضایعات خوش‌خیم مقایسه شدند. براساس این بررسی، بیماران نسبت به گروه شاهد احتمال بیشتری برای مثبت شدن سرمی HTLV-1 داشتند و بیان گردید که شیوع سرمی HTLV-1 ممکن است به طور مستقل با پیشرفت تومور گردن رحم به مراحل شدیدتر ارتباط داشته باشد.[۱۹]

تعداد کمی از مطالعات اخیر پیشنهاد نموده اند که عفونت‌های منتقله از طریق جنسی ممکن است پیشرفت عفونت پاپیلوما ویروس (HPV) به تومور گردن رحم با درجه بالا را افزایش دهند. در یک مطالعه در جامائیکا مشاهده شد که ارتباطی بین HTLV-1، کلامیدیا تراکوماتیس و HSV-2 با شدت سرطان دهانه رحم در زنان در این ناحیه شایع از نظر HTLV-1 وجود ندارد.[۲۰]

گرچه طبق این مطالعات به نظر می‌رسد که HTLV-1 ممکن است خطر سرطان گردن رحم را به طور مستقل از سایر عوامل افزایش داده و خاصیت تومورزایی داشته و می‌تواند پیش آگهی سرطان را تحت تاثیر قرار دهد، اما ممکن است عامل خطری برای پیشرفت سرطان گردن رحم از یک مرحله پایین به مراحل شدیدتر نیز باشد. علاوه بر این، عفونت HTLV-1 نظارت سیستم ایمنی در مقابل سرطان را دچار اختلال نموده و با تضعیف سیستم ایمنی فرد را در معرض خطر بیشتری برای عفونت HPV و متعاقباً ایجاد نئوپلازی گردن رحم قرار می‌دهد.

اما برخلاف نتایج حاصل از این مطالعات، در پژوهش حاضر هیچ‌گونه ارتباطی بین سرطان‌های واژن و سرویکس و آلودگی با ویروس HTLV-1 کشف نگردید. در آزمون اختلاف نسبت صفت در جامعه (آزمون Z) در مورد نمونه‌های سرطان واژن، با توجه به بالاتر بودن Z از عدد بحرانی ۱/۹۶، مقدار P معنی‌دار بود؛ یعنی بین نتیجه این بررسی و نتایج مطالعات مشابه در کشور ژاپن که منطقه اندمیک ویروس HTLV-1 می‌باشد، در مورد همراهی HTLV-1 با سرطان واژن اختلاف معنی‌دار وجود دارد. اما در مورد سرطان سرویکس با توجه به کمتر بودن Z از ۱/۹۶ مقدار P معنی‌دار نبوده و تفاوتی بین نتایج مطالعه حاضر و نتایج بررسی‌های مشابه در ژاپن وجود ندارد.

علت این اختلاف بین این مطالعه با سایر مطالعات ممکن است ناشی از تفاوت رفتارهای جنسی پرخطر و تعداد شرکای جنسی و نیز استفاده از وسایل جلوگیری در انجام رفتارهای پرخطر در دو جامعه باشد. البته، مسائل ژنتیکی و ارثی نیز ممکن است نقش داشته باشند. احتمال متفاوت بودن شیوع ویروس HTLV-1 در دو منطقه اندمیک و وجود زیرگروه‌های متفاوت این ویروس در نواحی مختلف نیز، باید مورد نظر قرار گیرد.

در پایان باید ذکر نمود که با توجه به اینکه شیوع این ویروس با افزایش سن و کاهش میزان آموزش ارتباط دوطرفه دارد، استفاده از قرص‌های ضدبارداری خوراکی، وسایل پیشگیری (نظیر کاندوم) و نوع آمیزش جنسی می‌تواند بر مثبت شدن سرمی HTLV-1 اثر داشته باشد و با توجه به اینکه آلودگی با سایر عفونت‌ها (سیفلیس و غیره) و سرویسیت[۲۱] احتمال انتقال HTLV-1 را افزایش می‌دهد، لذا کنترل این عفونت‌ها می‌تواند در کاهش سرایت ویروس موثر واقع شود.

از محدودیت‌های این پژوهش می‌توان گفت که با توجه به اینکه نمونه‌های مورد استفاده، بافت‌های پارافینی موجود در آرشیو بوده که برخی دارای قدمت بیش از ۱۰ سال هستند لذا، ممکن است در صورت کم بودن ضخامت برش غلظت DNA پایین و در صورت افزایش ضخامت آن پروتئین‌زدایی ناکامل بوده و ناخالصی افزایش یابد. از سایر مشکلات می‌توان به عوامل تضعیف‌کننده PCR و وجود پرو ویروس‌های ناقص در سلول‌های توموری اشاره نمود.

گرچه، در تمام مراحل آزمایش تلاش گردید تا با در نظر داشتن موارد یادشده صحت و دقت آزمایش تا حد

Archive of SID
www.SID.ir

امکان افزایش و عوامل مخدوش‌کننده حذف گردد.

نتیجه‌گیری

در نمونه‌های بافتی سرطان‌های دهانه رحم و مهبل، هیچ‌گونه مورد مثبتی از آلودگی با ویروس HTLV-1 علی‌رغم اندمیک بودن آن در استان خراسان کشف نگردید. بنابراین چنین به نظر می‌رسد که ارتباط معنی‌داری بین ابتلاءبه سرطان‌های سرویکو واژینال و ویروس HTLV-1 در زنان ایرانی وجود ندارد. گرچه، با توجه به کم بودن سرطان‌های مهبل و دهانه رحم در ایران بررسی‌های بیشتری در مناطق مختلف برای تایید این نظریه می‌باید انجام پذیرد.

فهرست منابع

1-Adedayo O, Grell G, Bellot P. Hospital admissions for human T-cell lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) associated diseases in Dominica. Postgrad Med J 2003 Jun;79(932):341-4.

2-Maria J ,Merino MD.Vaginal cancer :the role of infectious and environmental factors. Am J Obstet Gynecol 1991 Oct;165:1255-62

3-Kisseljov FL. Virus-associated human tumors: cervical carcinomas and papilloma viruses. Biochemistry (Mosc) 2000 Jan;65(1):68-77.

4- Kuper H, Adami H,Trichopoulos D.Infections as a major preventable cause of human cancer. J Intern Med 2001 Feb; 249 (S741): 61-73.

5- Abbas zadegan MR, Gholamin M, Tabatabaee A, Farid R, Houshmand M, Abbaszadegan M. Prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 among blood donors from Mashhad, Iran. J Clin Microbiol 2003 Jun; 41(6):2593-5.

6- Diakomanolis E,Rodolakis A,Stefannidis K,Haidopoulos D,Blachos G,Kavalakis J,et al. Primary invasive vaginal cancer.Gynecol Oncol 2002;23(6):573-4.

7- Radja N, Lau R. Extensive genital warts associated with HTLV-I infection. Int J STD AIDS 2004 Mar;15(3):202-3.

8- Bangham CR. HTLV-1 infections. J Clin Pathol 2000 Aug;53(8):581-6.

9- Gotuzzo E, Sánchez J, Escamilla J, Carrillo C, Phillips IA, Moreyra L, et al.T cell lymphotropic virus type 1 infection among female sex workers in Peru. J Infect Dis 1994 Apr ;169 (4) :754-9.

10- TsukasakiK, Koeffler P, Tomanaga M.Human T-lymphotropic virus type 1 infection. Baillieres Best pract Res Clin Haematol 2000 Jun ;13(2):231-43.

11- Gotuzzo E, Arango C , Queiroz-Campos A, Istuuriz RE. Human T-lymphotropic virus type 1 in Latin America. Infect Dis Clin North Am 2000 Mar;14(1):211-39.

12-Merle H, Donnio A, Gonin C, Jean-Charles A, Panelatti G, Plumelle Y. Retinal vasculitis caused by adult T-cell leukemia/lymphoma. Jpn J Ophthalmol 2005 Jan-Feb;49(1):41-5.

13- Levy-Clarke GA, Buggage RR, Shen D, Vaughn LO, Chan CC, Davis JL. Human T cell lymphotropic virus type-1 associated T-cell leukemia/lymphoma a masquerading as necrotizing retinal vasculitis. Ophthalmology 2002 Sep; 109(9): 1717-22.

14- Buggage RR, Smith JA, Shen D, Chan CC. Conjunctival T cell lymphoma caused by human T-cell lymphotropic virus infection. Am J Ophthalmol 2001 Mar; 131(3): 381-3.

15- Mochizuki M, Tajima K, Watanabe T, Yamaguchi K. Human T lymphotropic virus type 1 uveitis.Br J Ophthalmol 1994 Feb;78(2):149-54.

16- Sato K, Maruyama I, Maruyama Y, Kitajima I, Nakajima Y, Higaki M, et al. Arthritis in patients

infected with HTLV-1. Arthritis Rheum 1991 Jun;34(6):714-21.

17- Watanabe T.HTLV-1 associated disease.International Journal of Hematology 1997;66:257-278.

18-Miyazaki K, Yamaguchi K, Tohya T, Ohba T, Takatsuki K, Okamura H. Human T-cell leukemia virus type I infection as an oncogenic and prognostic risk factor in cervical and vaginal carcinoma. Obstet Gynecol 1991 Jan;77(1):107-10.

Archive of SID

www.SID.ir

19- Strickler HD, Rattray C, Escoffery C, Manns A, Schiffman MH, Brown C, et al. Human T-cell lymphotropic virus type I and severe neoplasia of the cervix in Jamaica. Int J Cancer 1995 Mar 29;61(1):23-6.

20- Castle PE, Escoffery C, Schachter J, Rattray C, Schiffman M, Moncada J,et al .Chlamydia trachomatis, herpes simplex virus 2, and human T-cell lymphotrophic virus type 1 are not associated with grade of cervical neoplasia in Jamaican colposcopy patients. Sex Transm Dis 2003 Jul;30(7):575-80.

21- Zunt JR, Dezzutti CS, Montano SM, Thomas KK, Alarcón JO, Quijano E,et al. Cervical shedding of human T cell lymphotropic virus type I is associated with cervicitis. J Infect Dis 2002 Dec 1;186(11):1669-72. Epub 2002 Nov 6.

Archive of SID

www.SID.ir

Association of HTLV-1 Genome with Cervicovaginal cancers

A.R. Khooei, MD[I] M. Mahmoudi, MD, PhD[II] *M. Farzadnia, MD[III]

M. Sedaghat, MD[IV]

Abstract

Background and Aim: Today, several viruses that are responsible for the development of approximately 15% of all human tumors have been characterized.

Human T cell leukemia/lymphoma virus type1 (HTLV-1) , one of the human retroviruses which causes Adult T cell leukemia and Tropical spastic myelopathy, is also associated with other diseases and cancers in humans. This virus is endemic in Khorasan province.

Considering the association of HTLV-1 with cervicovaginal cancers and the endemic prevalence of the virus in Khorasan, this study was designed to investigate the presence of HTLV-1 genome in the tissue specimens of cervicovaginal cancers.

Materials and Methods: In this cross sectional and historical prospective study ,all archived tissue specimens of cervical and vaginal cancers ,diagnosed in a 20 year period(1983-2003) in the Pathology Department of Imam Reza Hospital of Mashhad were elicited and restudied microscopically .Thirty two tissue specimens were tested by PCR , using Tax, Pol and LTR primers and resulted data were analysed by Z test.

Results: The results showed that most of the patients were in their fourth or fifth decades of life; about one decade younger than the other worldwide reports. Squamous cell carcinoma (SCC) was the most frequent histological subtype. In all tissue specimens studied by PCR method, genome of HTLV-1 was not detected.

Conclusion: Despite the endemic prevalence of this virus in Khorasan, no association was noted between HTLV-1 and cervicovaginal cancers in studied Iranian women .

Key words : 1) HTLV-1 2) Polymerase chain reaction 3) Cervical cancer 4) Vaginal cancer

Archive of SID

This article is a summary of the thesis by M. Sedaghat, MD under supervision of AR. Khooei, MD and M. Mahmoudi, MD and consultation with A. Aghaeei Ph.D. and M. Rastin (2005)

I) *Associate Professor of Pathology, Pathology Department, Imam Reza Hospital, Mashhad University of Medical Sciences and Health Services, Mashhad, Iran*

II) *Professor of Pathology, Mashhad Immunology Research Institute, Mashhad University of Medical Sciences and Health Services, Mashhad, Iran.*

III) *Assistant Professor of Pathology, Pathology Department, Imam Reza Hospital, Mashhad University of Medical Sciences and Health Services, Mashhad, Iran (*Corresponding Author)*

IV) *General Physician*

www.SID.ir