

بررسی ارتباط بین ویروس لوسمی و لنفوم سلول T بالغین (HTLV1) و سرطان گردن رحم

دکتر فاطمه همایی^۱، طاهره زاهدی فرد^{۲*}، دکتر میترا مدرس گیلانی^۳، دکتر فاطمه توسلی^۴، دکتر فاطمه ورشوئی تبریزی^۵

۱. استادیار گروه رادیوتراپی انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۲. کارشناس ارشد مامائی، عضو هیئت علمی دانشکده پرستاری مامائی دانشگاه آزاد اسلامی واحد قوچان، قوچان، ایران
۳. استاد گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴. دانشیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۵. رزیدنت رادیوتراپی انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۱۱/۲۷

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۶/۷

خلاصه

مقدمه: ارتباط بین ویروس لوسمی و لنفوم سلول T بالغین (HTLV1) با لوسمی و لنفوم از نوع سلول T در بالغین و میلوپاتی اسپاستیک تروپیکال اثبات شده است اما ارتباط آن با سایر بیماریها و به خصوص سرطان گردن رحم امروزه مورد بحث است. با توجه به آندمیک بودن این ویروس که در منطقه شمال شرق ایران (خراسان) و شیوع بالای سرطان گردن رحم، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط احتمالی HTLV1 و سرطان گردن رحم طراحی و اجرا شده است.

روش کار: این مطالعه مورد-شاهدی بر روی ۴۹ بیمار تازه تشخیص داده شده سرطان گردن رحم و ۱۰۰ خانم سالم، مراجعه کننده به بیمارستانهای امید و قائم(عج)، در مدت دو سال انجام گرفته است. وجود ویروس HTLV1 در همه موارد به روش الیزا با کیتهای تشخیصی Bio rad مورد بررسی قرار گرفتند و در موارد مثبت شدن تست الیزا از تست western blot استفاده شد.

یافته ها: دو گروه از نظر سن و فاکتورهای باروری یکسان بودند. در گروه مورد ۶/۱٪ و در گروه شاهد ۲٪ از نظر وجود ویروس HTLV1 تستهای مثبت داشتند که از نظر آماری اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد ($p=0/362$). **نتیجه گیری:** نتایج حاصل از این مطالعه نشان می دهد که نمی توان ویروس HTLV1 را به عنوان عامل خطر در سرطان گردن رحم در نظر گرفت.

کلمات کلیدی: ویروس لوسمی و لنفوم سلول T نوع ۱؛ سرطان گردن رحم؛ روش الیزا

* نویسنده مسؤول مکاتبات: طاهره زاهدی فرد؛ قوچان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قوچان، دانشکده پرستاری و مامائی، تلفن ۰۹۱۵۳۱۹۶۰۱۵
پست الکترونیک: ta2002zahedifard@yahoo.com

مقدمه

ارتباط ویروسها در ایجاد ضایعات سرطانی در انسان یکی از موارد مورد توجه در اکثر مطالعات سبب شناسی می باشد که این ارتباط طی بررسی های متعدد برای بسیاری از تومورهای انسانی و بیماریها به نوعی اثبات شده است، ویروسهای متعددی در این زمینه شامل ویروسی لوسمی و لنفوم سلول T بالغین (HTLV1)، ویروس هرپس، ابشتاین بار ویروس، ویروس هیپاتیت B و پاپیلوما ویروس انسانی شناسایی شده اند. خصوصیت بارز این ویروسها دوره بسیار طولانی از شروع عفونت تا ایجاد بیماری است که گاهی ممکن است ۱۰-۴۰ سال به طول بیانجامد (۲۰۱).

HTLV1 یک رترو ویروس است که برای اولین بار در سال ۱۹۸۰ توسط پویز استخراج و شناسایی شد (۴۰۳). شیوع آلودگی با این ویروس ۱۰-۲۰ میلیون نفر می باشد که در نواحی خاصی از جهان مثل ژاپن، جزایر کارائیب و برزیل آندمیک می باشد اخیرا شمال شرق ایران (خراسان) نیز جزء مناطق آندمیک این ویروس شناخته شده است. ارتباط این ویروس با بیماریهای مختلف از جمله لوسمی و لنفوم سلول T بالغین و بیماریهای التهابی دیگری نیز شناخته شده است (۵ و ۶).

سرطان دهانه رحم به عنوان یکی از سرطان های رایج زنان در سراسر دنیا با اوج سنی ۴۸-۵۵ سال می باشد (۷-۹) که ارتباط آن با ویروس HTLV1 در مطالعات مختلفی مطرح و بحث شده است، به طوری که در ژاپن و جامائیکا که از نظر آلودگی به ویروس HTLV1 جزو مناطق آندمیک می باشند، شیوع سرطان گردن رحم در این مناطق بالاتر از سایر نقاط گزارش می شود (۱۰).

مطالعه حاضر نیز با توجه به آندمیک بودن استان خراسان برای HTLV1 و شیوع سرطان گردن رحم در منطقه، به منظور بررسی آلودگی HTLV1 در بیماران مبتلا به سرطان گردن رحم در مقایسه با گروه شاهد انجام شده است.

روش کار

این مطالعه مورد-شاهدی به مدت دو سال در بیمارستانهای امید و قائم (عج) دانشگاه علوم پزشکی مشهد و با همکاری دانشگاه تربیت مدرس تهران انجام شده است. با توجه به محدودیت زمانی، روش نمونه گیری به صورت غیر احتمالی و آسان انتخاب شد، لذا گروه مورد در این پژوهش شامل ۴۹ نفر زن متاهل مبتلا به سرطان گردن رحم بود که هنوز سرطان آنان درمان نشده بود و تا کنون هیچ گونه فراورده خونی نیز دریافت نکرده بودند و ساکن مشهد بودند و گروه شاهد شامل ۱۰۰ نفر زن متاهل سالم مراجعه کننده به سازمان انتقال خون بود که از نظر ابتلا به ویروس HTLV1 مورد بررسی قرار گرفتند. دو گروه تا حد امکان از نظر سن، تعداد ازدواج، تعداد زایمان، سن در اولین ازدواج، سن در اولین زایمان با یکدیگر همگن شدند. از افراد گروه مورد و شاهد پس از معاینه و اخذ رضایت و پرکردن پرسشنامه، نمونه سرمی جهت بررسی HTLV1 تهیه و نمونه های سرمی به روش الیزا با کیت های تشخیصی Bio rad مورد بررسی قرار گرفت که در صورت مثبت بودن جهت تأیید وجود ویروس آزمایش Western blot انجام می شد و سپس فرد به عنوان سرم مثبت معرفی می گردید. اطلاعات جمع آوری شده با کمک نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۴) و با استفاده از آمار توصیفی و آزمون دقیق فیشر از نظر فراوانی HTLV1 مورد مقایسه قرار گرفتند.

نتایج

دو گروه از نظر سن (میانگین سن در گروه مورد ۴۴/۸ و در گروه شاهد ۴۱/۳ سال بود)، تعداد ازدواج، تعداد زایمان، سن در اولین ازدواج، اولین زایمان و مصرف قرص های ضد بارداری با هم یکسان بودند و اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه مورد و شاهد از نظر سایر عوامل خطر وجود نداشت، جدول (۱).

جدول ۱- همسان سازی دو گروه از نظر برخی فاکتورهای خطر سرطان دهانه رحم

گروه	میانگین سن	ازدواج بیشتر از یکی		سن اولین زایمان کمتر از ۱۶		مصرف ocp		زایمان بیشتر از ۵	
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
مورد	۴۴/۸	۶	۱۲/۲	۳۳	۶۷/۳	۲۴	۴۹	۲۴	۴۹
شاهد	۴۱/۳	۳	۶	۳۱	۶۲	۲۲	۴۴	۱۴	۲۸
P-value	۰/۵۵	۰/۳۱	۰/۱۳	۰/۸	۰/۶۸	۱			

جدول ۲- شیوع سرمی ویروس HTLV1 در دو گروه مورد و شاهد

گروه	HTLV1			
	سرم منفی		سرم مثبت	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
مورد	۴۶	۹۳/۳	۳	۶/۱
شاهد	۹۸	۹۸	۲	۲
کل	۱۴۴	۹۶/۴	۵	۳/۴

طبق جدول ۲ شیوع سرمی ویروس HTLV1 در گروه مورد ۶/۱٪ و شیوع سرمی ویروس در گروه کنترل ۲/۲٪ محاسبه شد که با وجود اختلاف ظاهری رابطه

معنی داری از نظر آماری بین دو گروه وجود نداشت ($p=0/362$).

در ارتباط با این مطلب که ویروس HTLV1 بیشتر به صورت یک فاکتور وابسته به فعالیت جنسی در کانسر سرویکس دخالت دارد، در این مطالعه ارتباط افراد سرم مثبت مبتلا به کانسر را با فاکتورهای وابسته به فعالیت جنسی (تعداد ازدواج، تعداد زایمان، سن در اولین ازدواج، سن در اولین زایمان) بررسی گردید که رابطه معنی داری بین ویروس HTLV1 و فعالیت‌های جنسی نیز مشاهده نشد، (جدول ۳).

جدول ۳- رابطه بین ویروس HTLV1 و برخی فعالیت‌های جنسی موثر در ایجاد سرطان دهانه رحم

HTLV1	تعداد زایمان بیشتر از ۵		تعداد ازدواج بیشتر از یکی		سن در اولین زایمان کمتر از ۱۶		سن در اولین ازدواج کمتر از ۱۶	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
منفی	۲۲	۴۷/۸	۶	۱۳	۱۶	۳۶/۴	۳۱	۳۶/۴
مثبت	۲	۶۶/۷	۰	۰	۲	۶۶/۷	۲	۶۶/۷
p	۰/۷		۱		۰/۹۶		۰/۸	

گرچه بدخیمی‌های مرتبط در بین افراد آلوده ناشایع می‌باشند (۱،۲)، ویروس HTLV1 از گروه ویروس‌های

RNA ویروس تک زنجیره ای با ژن های gag (پروتئین مرکزی)، pel (ترانس کریپتاز)، env (گلیکوپروتئین سطحی) و Tax (فعال کننده نسخه برداری) می باشد این ویروس با استفاده از ترانس کریپتاز معکوس به DNA دو رشته ای تبدیل و بطور تصادفی در ژنوم میزبان قرار می گیرد (۱۱،۱۲).

HTLV1 ترجیحا سلولهای سفید نوع T کمک کننده را مورد هدف قرار داده و باعث فناپذیری آنها می شود (۱۲،۱۳). سرم بیماران آلوده، آنتی بادی ضد HTLV1 را داراست و پروویروس HTLV1 در سلولهای آلوده لنفومی و لوکمیک ناشی از این بیماری تجمع می یابد این ویروس در کشورهای ژاپن و جزائر

بحث

رشد قابل توجه مطالعات اپیدمیولوژیک و بیولوژی بیماریهای عفونی، نقش عوامل عفونی به خصوص ویروسها را مهمترین علت قابل پیشگیری سرطان در انسان پس از سیگار و تنباکو به اثبات رسانده است به طوری که در حدود ۱۵٪ تمام بدخیمیهای انسانی عامل عفونی دارند (۴).

برای اولین بار روؤس در سال ۱۹۱۱ عفونت را به عنوان منشا ایجاد سرطان مطرح و سپس در سالهای ۱۹۵۱ و ۱۹۷۲ تعداد ۲۶ آنکوویروس شناخته شدند (۱،۲). مکانیسم ایجاد سرطان توسط عوامل عفونی شامل ایجاد التهاب مزمن، تغییر شکل سلولی، القاء تضعیف سیستم ایمنی، مهار ساپروژن ها و غیره می باشند

کارائیب و مناطقی از آفریقا و برزیل آندمیک شناخته شده است (۱۴،۱۵). در ایران (خراسان) به خصوص مشهد و نیشابور نیز به عنوان منطقه آندمیک جدید مطرح است به طوری که حدود ۲-۳٪ این مناطق آلوده به ویروس و ۷٪ اهدا کنندگان خون آلوده به ویروس HTLV1 گزارش شده اند (۱۶،۴).

به هر حال تنها ۳-۵٪ از بیست میلیون نفر آلوده به این ویروس نهایتاً به لوسمی و لنفوم سلول T و میلوپاتی اسپاستیک مبتلا می شوند.

عفونت HTLV1 در دوران شیرخوارگی از طریق شیرمادر و در بالغین از طریق تماس جنسی و تزریق خون و فرآورده های تزریقی قابل انتقال است، (۱۶،۱۵،۳). ژن HTLV1 و به ویژه Tax تکثیر و فناناپذیری سلول را باعث می شود اما نوع آنتی ژن گوچه سفید انسانی (HLA) عامل قابل توجه در اعمال اثر این ویروس محسوب می شود. Tax با فعال کردن عوامل نسخه برداری سلول باعث رشد و تکثیر سلولهای آلوده به HTLV1 بدون عامل تحریکی می شود علاوه بر آن ژن Tax این ویروس باعث تضعیف و مهار پروتئین های مهارکننده چرخه سلولی می شود (۱۲،۱۱،۴).

نقش ویروس HTLV1 در ارتباط با برخی از بیماری ها و بدخیمی های متعدد مطرح است و اثبات شده است که این ویروس باعث ایجاد لوسمی و لنفوم سلول T بالغین (ATLL) و میلوپاتی اسپاستیک می شود و همچنین بیماریهای چشمی چون واسکولیت (۹ و ۱۰)، لنفوم سلول T در ملتحمه (۱۱) و یووئیت (۱۲ و ۱۳) و همچنین لنفادنیت مرتبط با HTLV1 ایجاد می کند (۱۵،۶،۳).

سرطان گردن رحم، سرطان رایج زنان در ارتباط با انواع عوامل عفونی به خصوص عوامل ویرال است (۱۸،۱۷) و علاوه بر علل مختلف شامل فعالیت جنسی زود هنگام و مصرف سیگار و غیره (۱۹،۲۰) نقش ویروسها به خصوص هرپس، پاپیلوما ویروس و HTLV1 در تکامل سرطان گردن رحم مطرح می باشد (۲۱،۲۰).

راجا و همکاران برای اولین بار همراهی عفونت HTLV1 با کوندیلوما منتشر گردن رحم را گزارش کردند (۱۶). مطالعات متعدد در ارتباط با ویروس HTLV1 و بیماریها

و بدخیمی های دستگاه تناسلی زنان در مناطق آندمیک (جنوب غربی ژاپن و جامائیکا) شیوع بیشتر سرمی این ویروس را در بیماران سرطان گردن رحم در مقایسه با گروه کنترل نشان می دهد علاوه بر آن عود تومور گردن رحم به طور قابل توجهی در بیماران سرم مثبت نسبت به افراد سرم منفی بالاتر گزارش می شود (۱۰). این مطالعات نشان می دهد عفونت HTLV1 احتمالاً انکوژن بوده و ممکن است پیش آگهی بیماران با سرطان سرویکس را تحت تاثیر قرار دهد (۲۲،۱۰). مطالعات استریکلر در ارتباط با درجات مختلف سرطان اپی تلیال نشان داد که بیماران سرم مثبت امکان پیشرفت بیشتری نسبت به افراد سرم منفی با مراحل شدیدتر سرطان درجای دهانه رحم دارند (۱۰). مطالعه بر روی ۴۴۷ بیمار مبتلا به سرطان گردن رحم در جامائیکا نشان داد که ارتباط خاصی بین عفونت HTLV1 - کلامیدیا تراکوماتیس و HSV2 با شدت ابتلا به سرطان گردن رحم و مرحله ابتلا آن وجود ندارد (۲۲). مطالعات ذکر شده نشان می دهد که آلودگی به ویروس HTLV1 ممکن است خطر سرطان گردن رحم را به طور مستقل از سایر عوامل افزایش داده و خاصیت تومورزایی داشته باشد و از سوی دیگر پیش آگهی سرطان دهانه رحم را تحت تاثیر قرار دهد و یا عامل خطری برای پیشرفت سرطان گردن رحم از مرحله ای به مرحله بالاتر و شدیدتر باشد (۲۲). علاوه بر این عفونت HTLV1 نظیر سایر عوامل ویروسی نظارت سیستم ایمنی در مقابل سرطان را دچار اختلال نموده و با تضعیف سیستم ایمنی، فرد را در معرض خطر بیشتری برای سایر عفونتها از جمله HPV و متعاقباً ایجاد سرطان گردن رحم قرار می دهد.

در مطالعه حاضر شیوع سرمی ویروس در گروه مورد ۶/۱٪ و در گروه شاهد ۲٪ می باشد که با آزمون دقیق فیشر اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت (با ضریب اطمینان ۹۵٪ و توان آزمون ۸۰٪). بنا به نظر هاوارد که بیان می کند: "شاید تحقیقات قبلی ارتباط بیشتر HTLV1 و سرطان گردن رحم را با فعالیت جنسی مطرح می کنند یعنی ویروس HTLV1 بیشتر به صورت یک فاکتور وابسته به فعالیت جنسی در سرطان گردن رحم دخالت دارد" (۱۰)، در ارتباط با این موضوع در این مطالعه ارتباط افراد سرم مثبت

مطالعات با حجم نمونه بیشتر اختلاف از لحاظ آماری معنی دار شود.

نتیجه گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که ویروس HTLV1 را نمی توان به عنوان عامل خطر در سرطان گردن رحم در نظر گرفت، اما پیشنهاد می شود مطالعات با حجم نمونه بیشتر انجام شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت و شورای محترم پژوهشی دانشگاه تربیت مدرس تهران که در انجام این تحقیق حمایت مالی نمودند، تشکر و قدردانی می شود.

مبتلا به سرطان را با فاکتورهای وابسته به فعالیت جنسی (تعداد ازدواج، تعداد زایمان، سن در اولین ازدواج، سن در اولین زایمان) بررسی شد، که با توجه به جدول ۳ رابطه معنی داری بین ویروس HTLV1 و فعالیت های جنسی مشاهده نشد.

تفاوت فاکتورهای خطر در جامعه ایران در مقایسه با کشورهای دیگر از قبیل آمریکا و ژاپن که دو تحقیق قبلی در آنجا صورت گرفته است می تواند علت این مسئله باشد که از آن جمله می توان شرکای جنسی متعدد، شروع فعالیت جنسی در سنین پایین، انواع بیماری های آمیزشی از قبیل ابتلا به ویروس هرپس ژیتال یا ویروس پاپیلوما و غیره و همچنین فعالیت های جنسی غلط را می توان نام برد.

علی رغم اینکه در این مطالعه شیوع سرمی ویروس HTLV1 گروه مورد سه برابر گروه کنترل بود اما رابطه معنی داری دیده نشد. که این مسئله ممکن است به علت کم بودن حجم نمونه باشد و احتمال دارد با

منابع

1. Bourhis J, Dupuis O. Virus and human oncogenesis. Rev Prat. 1994 Apr 1;44(7):900-5.
2. Manns A, Hisada M, La Grenade L. Human T-lymphotropic virus type I infection. Lancet. 1999 Jun 5;353(9168):1951-8. Review
3. Mirsaedi SM, Tabarsi P, Mardanloo A, Ebrahimi G, Amiri M, Farnia P. Pulmonary mycobacterium Simiae infection and HTLV1 infection: an incidental co-infection or a predisposing factor? Monaldi Arch chest Dis. 2006 Jun; 65(2): 106-9.
4. Mirsadraee M, Kalantari Mr, Saffari A, Mahmoudi M. Association of HTLV1 infection and esophageal squamous cell carcinoma. Int J Gastrointest cancer 2008 Feb 5.
5. Mirsadraee M, Kalantari MR, Saffari A, Mahmoudi M. Association of HTLV1 infection and esophageal squamous cell carcinoma. J Gastrointest Cancer. 2007; 38(1):15-8.
6. Narayan D, DaSilva D, Doshi M. Multiple clinical manifestation of HTLV1 infection in a single patient. West Indian Med J. 2003 Dec; 52(4):322-4.
7. Monsonogo J, Bosch FX, Coursaget P, Cox JT, Franco E, Frazer I, et al. Cervical cancer control, priorities and new directions. Int J Cancer. 2004 Jan 20;108(3):329-33.
8. Juneja A, Sehgal A, Mitra AB, Pandey A. A survey on risk factors associated with cervical cancer. Indian J Cancer. 2003 Jan-Mar;40(1):15-22. Review.
9. Adams EK, Chien LN, Florence CS, Raskind-Hood C. The Breast and Cervical Cancer Prevention and Treatment Act in Georgia: effects on time to Medicaid enrollment. Cancer. 2009 Mar 15;115(6):1300-9.
10. Benard VB, Ehemann CR. Cervical screening in the national Breast and cervical cancer early detection program. J Obstet Gynecol. 2004. Mar; 103(3):564-71.
11. 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.
12. Hampson L, Li C, Oliver AW, Kitchener HC, Hampson IN. The PDZ protein Tip-1 is a gain of function target of the HPV16 E6 oncoprotein. Int J Oncol. 2004 Nov;25(5):1249-56.

13. Balogou AA, Grunitzky EK, Anani TK, Kowu A, Sadzo-Hetsu A, Nubukpo KA, et al. [Prevalence of HTLV-1 virus infection in Togo (Kozah prefecture and the University Hospital Center of Lomé)]. Bull Soc Pathol Exot. 2000 Feb;93(1):3-5.
14. Larsen O, Andersson S, da Silva Z, Hedegaard K, Sandström A, Nauclér A, et al. Prevalences of HTLV-1 infection and associated risk determinants in an urban population in Guinea-Bissau, West Africa. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000 Oct 1;25(2):157-63.
15. Gilbert DT, Morgan O, Smikle MF, Simeon D, Barton EN. HTLV-1 associated polymyositis in Jamaica. Acta Neurol Scand. 2001 Aug;104(2):101-4.
16. Nakamura S, World health organization (WHO) classification of malignant lymphoma, Gan to kaqaku Ryoho. 2004 Feb; 31(2): 49-57.
17. Prevalent of HTLV1 in pregnant women and umbilica cord, M.Sc. Thesis, Faculty of Nursing & Midwifery, Mashhad 1994.
18. Tsai HT, Tsai YM, Yang SF, Lee CH, Lin LY, Lee S, et al. A notable accessory screening program for detection of cervical intraepithelial neoplasia. Pathol Biol (Paris). 2009 Sep;57(6):477-82. Epub 2008 Jun 30.
19. Lee CY, Ng Wk. Follow- up study of atypical glandular cells in gynecologic cytology using conventional pap smears and liquid- based preparations. Acta cytol 2008 Mar – Apr; 52(2): 159-68.
20. Nofech-Mozes S, Ackerman I, Ghorab Z, Ismiil N, Thomas G, Covens A, et al. Lymphovascular invasion is a significant predictor for distant recurrence in patients with early-stage endometrial endometrioid adenocarcinoma. Am J Clin Pathol. 2008 Jun;129(6):912-7.
21. Menczer J, Ben shem E, Golan A, Levey T. Risk factor proportions in Israeli patients with cervical intraepithelial neoplasia 3 and invasive squamous cell carcinoma, J Genit Tract Dis, 2008 Jul ; 12(3): 220-3.
22. Bernal M, Burillo I, Mayordomo JI, Moros M, Benito R, Gil J. Human papillomavirus (HPV) infection and intraepithelial neoplasia and invasive cancer of the uterine cervix. Infect Agent Cancer. 2008 May 29;3:8.
23. 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.