

مروری بر اپیدمیولوژی سرطان پستان در انسان و نقش بالقوه ویروس لوکوز گاوی در رخداد آن

محمد آراد زندیه^۱، سعید بکایی^{*}

۱- گروه بهداشت و کنترل کیفی مواد غذایی، بخش اپیدمیولوژی و بیماری های مشترک، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه

تهران، تهران، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۱۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۱۲

چکیده

سرطان پستان به عنوان شایع ترین سرطان در میان زنان و از مهمترین علل مرگ به دلیل سرطان می باشد. این بیماری به دلیل برهمکنش میان عوامل ژنتیکی و درونی با عوامل محیطی رخ می دهد. تشخیص زود هنگام آن از طریق روش های غربالگری همچون ماموگرافی می باشد، اما عدم تشخیص به موقع آن سبب مرگ و متاستاز آن به ارگان های مختلف بدن می شود. عوامل عفونی همچون ویروس لوکوز گاوی که عامل بیماری لوکوز انزوتیک در جمعیت گاوی می باشد و به عنوان یک عامل خطر احتمالی در وقوع سرطان پستان در انسان مطرح شده است. در این مطالعه مروری نقلی با جست و جوی واژه های «سرطان پستان» همراه با «اپیدمیولوژی» و «سرطان پستان» همراه با «لوکوز گاوی یا ویروس لوکوز گاوی» و به فارسی در پایگاه های داده ی فارسی در بازه ی زمانی ۱۳۹۹ تا ۱۴۰۲ و معادل لاتین کلید واژه ها در پایگاه های داده انگلیسی در سال های ۲۰۱۸ تا ۲۰۲۳ جست و جو و مقاله های مربوطه استخراج شدند. عواملی همچون ژنتیک، جنسیت، سن، محیط زندگی، آبستنی، رفتار فرد و عوامل عفونی از جمله مهمترین عوامل خطر رخداد سرطان پستان می باشند. در برخی از مطالعات انجام شده بر روی عوامل عفونی همچون ویروس بیماری لکوز گاوی که در شیر گاو یافت می شود، مشاهده شده است که ژن این ویروس در پستان های سرطانی یافت شده است. همچنین در برخی از مطالعات این عامل را به عنوان یک عامل خطر در وقوع سرطان پستان انسانی مطرح کرده اند اما در مطالعات دیگر این عامل در بافت سرطانی پستانی یافت نکردند و احتمال سرطان زایی آن را رد شده است. از این رو با توجه نقش احتمالی این ویروس در وقوع سرطان پستان انسانی پیشنهاد می شود تا مطالعات اپیدمیولوژیک جامع و مطالعات آزمایشگاهی کاربردی در جهت تشخیص و بررسی روند سرطان زایی این ویروس انجام شود.

کلمات کلیدی: سرطان پستان، اپیدمیولوژی، ویروس لوکوز گاوی، بیماری لوکوز گاو

^{*} نویسنده مسئول: سعید بکایی

آدرس: گروه بهداشت و کنترل کیفی مواد غذایی، بخش اپیدمیولوژی و بیماری های مشترک، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

پست الکترونیک: sbokaie@ut.ac.ir

مقدمه

سرطان به عنوان یک مشکل عمده در بهداشت عمومی تلقی می شود. این بیماری یکی از دلایل عمده مرگ و میر و کاهش امید به زندگی در کشورهای جهان تلقی می گردد. در سه چهارم از کشورهای دنیا سرطان علت اول یا دوم مرگ قبل از سن ۷۰ سالگی می باشد (Bray, Laversanne et al. 2021). این بیماری اولین دلیل مرگ در بین زنان ۲۰ تا ۵۹ ساله است (Rastegar, Ashtiani et al. 2013). سالانه بیش از ۲,۳ میلیون مورد سرطان پستان رخ می دهد که آن را به شایع ترین سرطان در میان بزرگسالان و شایع ترین سرطان در زنان و دومین سرطان شایع در میان مردان و زنان تبدیل کرده است، به طوریکه میزان بروز آن، ۲۲۶۱۴۱۹ نفر در سال ۲۰۲۰ گزارش شده است که این رقم حدود ۱۱,۷ درصد از کل سرطان ها بر اساس محل سرطان را شامل می شود. در سال ۲۰۲۲ نیز سرطان پستان بعد از سرطان ریه در آمریکا دومین علت مرگ به دلیل سرطان تلقی گردید (Pal, Nandave et al. 2021, Sung, Ferlay et al. 2021, Siegel, Miller et al. 2022, WHO 2023). سرطان پستان به عنوان یک بیماری هتروژن در اثر رشد غیر طبیعی سلول ها، تغییرات ژنتیکی در DNA و همچنین تغییرات اپی ژنتیکی به وجود می آید. این تغییرات در DNA سلول ها، قابل توارث هست که این بیانگر نقش ژنتیکی و انتقال ارثی سرطان می باشد (Pal, Nandave et al. 2021, Saha, Solomon et al. 2021). سرطان پستان به طور کلی به بر همکنش بین ژنتیک و محیط زندگی افراد بستگی دارد. عوامل خطر محیطی همچون: اشعه های یونیزه کننده (مانند رادون، گاما و اشعه ی ایکس)، عوامل شیمیایی محیطی موجود در هوا، آب، غذا، خاک و محصولات مصرفی و مصرف طولانی مدت تنباکو و همچنین عوامل خطر ذاتی یا فردی مانند

جنسیت، افزایش سن، استروژن، سابقه خانوادگی، جهش های ژنی و سبک زندگی ناسالم را می توان به عنوان مهمترین عوامل خطر موثر بر رخداد سرطان پستان ذکر کرد (Majeed, Aslam et al. 2014, Kispert and McHowat 2017, Melkonian, Henley et al. 2020). نقش عوامل خطر ویروسی در رخداد این بیماری نیز از جمله عواملی هست که امروزه مورد بحث زیادی می باشد. که هدف این مقاله تاکید بر نقش این عوامل خطر می باشد. ویروس لوکوز گاوی که عامل بیماری لوکوز انزووتیک گاوی از خانواده ی دلتا ویروس ها می باشد. این بیماری در گاو به شدت مسری می باشد و سبب لمفوسارکوما می شود، به علاوه در گله های گاو شیری اغلب بیماری به صورت مخفی دیده می شود و سبب خسارت اقتصادی عمده به گله می شود، مشکلاتی همچون افت تولید شیر و ناکارآمدی سیستم تولید مثلی (Kettmann, Portetelle et al. 1976, Aida, Murakami et al. 2013). شیوع سرمی این بیماری در برخی از مناطق بین ۰ تا ۱۵ درصد و نسبت عفونت در برخی از گله ها تا ۲۲ درصد نیز گزارش شده است. بر اساس مطالعات رابطه مستقیمی بین افزایش سن و زایش و افزایش عفونت وجود دارد (Tolouei, Taghipour et al. 2014, Hassanpour, Nadalian et al. 2009).

سرطان پستان به سه شکل بروز پیدا می کند: سرطان درجا، سرطان تهاجمی و سرطان همراه با متاستاز (جمعی از نویسندگان ۱۴۰۰). بنا بر طبقه بندی WHO سرطان پستان به دو نوع یعنی سرطان غیرتهاجمی (درجا) و سرطان تهاجمی طبقه بندی می شود. رشد در داخل مجاری بدون نفوذ به غشای پایه به عنوان کارسینوم درجا شناخته می شود (Deshpande, Pandey et al. 2017). سرطان پستان از جمله سرطان هایی می باشد که می تواند به اندام های دوردست مانند استخوان، کبد، ریه و مغز

نتایج و بحث

شاخص های توزیع و جمعیت شناختی سرطان پستان

رخداد سرطان ارتباط مستقیمی با شاخص های اقتصادی و اجتماعی و همچنین شاخص توسعه ی کشور ها دارد (Gersten and Wilmoth 2002). به طوریکه در کشور هایی با شاخص توسعه انسانی بالاتر میزان بروز و مرگ و میر سرطان از کشور هایی با شاخص توسعه ی پایین بالاتر است. تخمین زده می شود به طور کلی نیمی از موارد و ۵۸,۳ درصد از مرگ و میرهای ناشی از سرطان در سال ۲۰۲۰ در آسیا رخ داده است (Sung, Ferlay et al. 2021). در ۹۵ درصد از کشورها، سرطان پستان اولین یا دومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان زنان است. با این حال بقای سرطان پستان به طور گسترده ای بین کشورها و در داخل کشور ها به طور نابرابری توزیع شده است. نزدیک به ۸۰ درصد مرگ و میرهای ناشی از سرطان پستان و دهانه رحم در کشورهای کم درآمد و متوسط رخ می دهد (WHO 2023). در میان زنان، سرطان پستان ۱ مورد از هر ۴ مورد سرطان و ۱ مورد از ۶ مورد مرگ ناشی از سرطان را به خود اختصاص می دهد، و از نظر بروز در اکثریت قریب به اتفاق کشورها (۱۵۹ کشور از ۱۸۵ کشور) و از نظر مرگ و میر در ۱۱۰ کشور رتبه اول را به خود اختصاص داده است. البته استثنائاتی وجود دارد همچون کشور هایی مانند استرالیا/نیوزیلند، اروپای شمالی، آمریکای شمالی، و چین (بخشی از آسیای شرقی)، که سرطان ریه و در بسیاری از کشورهای جنوب صحرای آفریقا که سرطان دهانه رحم رتبه اول مرگ و میر را دارند. سرطان پستان بیشترین سرطانی می باشد که تشخیص داده شده است (۱۱,۷٪ از کل سرطان ها) و بیشترین رخداد و مرگ و میر را در میان زنان دارد به ترتیب ۲۴,۵٪ و ۱۵,۵٪ از

متاستاز دهد که همین متاستاز عمدتاً علت عدم درمان آن می باشد. تشخیص زودهنگام بیماری می تواند منجر به پیش آگهی خوب و درصد بقای بالا شود. (DeSantis, Fedewa et al. 2016). تشخیص زود هنگام سرطان پستان کلید اصلی مبارزه با این بیماری می باشد، هر چه زمان تشخیص طولانی تر شود بقای نسبی بیماری پایین تر می آید. جراحی، شیمی درمانی، رادیوتراپی و درمان های کمکی به عنوان راهکار هایی جهت مدیریت این سرطان می باشند، با این حال اثرات نامطلوب شیمی درمانی بر بافت های سالم پستان و افزایش مقاومت دارویی و بی ثمر بودن جراحی در سرطان هایی که متاستاز داده اند از دلایل مهم شکست درمان سرطان پستان می باشد (Zhao, Jin et al. 2021, Zhu and Li 2021).

مواد و روش ها

در این مطالعه مروری نقلی با جست و جوی واژه های «سرطان پستان» همراه با «اپیدمیولوژی» و «سرطان پستان» همراه با «لوکوز گاوی یا ویروس لوکوز گاوی» به فارسی در پایگاه های داده ی مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (SID) و بانک اطلاعات نشریات کشور (Magiran) در بازه ی زمانی ۱۳۹۹ تا ۱۴۰۲ جست و جو و مقاله های مربوطه استخراج شدند. همچنین واژه های «Breast Cancer» همراه با «Epidemiology» و «Bovine Leukemia Virus» همراه با «Breast Cancer» به زبان انگلیسی در پایگاه های داده ی Science، Google Scholar، Pubmed، Direct در بازه ی زمانی ۲۰۱۸ تا ۲۰۲۳ جستجو و مقاله های مربوطه استخراج شدند. سپس بر اساس مطالعه ی انجام شده مقالات مناسب منتخب و مورد بررسی قرار گرفتند و تنها از مقالاتی که دارای دسترسی آزاد بودند و به زبان انگلیسی و فارسی بودند، استفاده گردید.



موثر بر رخداد سرطان پستان ذکر کرد (Kispert and McHowat 2017, Melkonian, Henley et al. 2020). عوامل خطر متعددی مانند جنسیت، افزایش سن، استروژن، سابقه خانوادگی، جهش های ژنی و سبک زندگی ناسالم وجود دارد که می تواند احتمال ابتلا به سرطان پستان را افزایش دهد (Majeed, Aslam et al. 2014). در ذیل به تفصیل هر یک از این عوامل توصیف خواهند شد.



شکل ۲- شیوع سرطان در جهان (آمریکا، کانادا، استرالیا و کشورهای اروپایی بیشترین شیوع سرطان پستان را نشان می دهند).



شکل ۳- عوامل خطر موثر بر سرطان پستان

نقش ژن های مرتبط با سرطان پستان

ژن های زیادی در ارتباط با سرطان پستان شناسایی شده است. جهش و تکثیر غیر طبیعی هر دو ژن سرطان زایی و ضدسرطان زایی نقش کلیدی در فرآیندهای شروع و

کل سرطان ها را در سال ۲۰۲۰ شامل می شود (Sung, Ferlay et al. 2021). میزان بروز سرطان پستان در کشورهای در حال توسعه در آمریکای جنوبی، آفریقا و در آسیا به سرعت در حال افزایش است. همچنین در کشورهای آسیایی با درآمد بالا (ژاپن و جمهوری کره)، که میزان ها از نظر تاریخی پایین است این افزایش بروز نیز دیده می شود. تغییرات چشمگیر در سبک زندگی، محیط های اجتماعی، فرهنگی و ساخته شده توسط اقتصادهای رو به رشد و افزایش نسبت زنان در نیروی کار صنعتی بر شیوع عوامل خطر سرطان پستان تأثیر گذاشته است، به تعویق انداختن فرزندآوری و داشتن فرزندان کمتر، بیشتر شدن سطوح اضافه وزن بدن و کم تحرکی از عوامل خطر مهمی هست که در ابتلا به سرطان پستان نقش دارد (Bray, McCarron et al. 2004, Heer, Harper et al. 2020, Joko-Fru, Jedy-Agba et al. 2020). در کشور هایی با بیشترین شیر غیر پاستوریزه وقوع سرطان پستان بالاتر می باشد (Globocan 2012, Khan, Abubakar et al. 2022). که تأکیدی است بر اهمیت احتمالی عوامل خطر عفونی که از طریق شیر غیر پاستوریزه منتقل می شوند.

عوامل خطر سرطان پستان

سرطان پستان یک بیماری تک علتی نیست بلکه عوامل مختلفی در رخداد آن نقش دارند، اما تعیین کردن تمامی این علت ها و نقش عوامل ژنتیکی و محیط زندگی بر رخداد آن به سختی قابل ارزیابی می باشد. عوامل خطر ژنتیکی که متحمل تغییرات نمی شوند، ژن های جهش یافته ای همچون BRCA1 و BRCA2 و دیگر ژن ها، عوامل خطر محیطی، اشعه های یونیزه کننده مانند رادون، گاما و اشعه ی ایکس، عوامل شیمیایی محیطی موجود در هوا، آب، غذا، خاک و محصولات مصرفی و مصرف طولانی مدت تنباکو را می توان از مهمترین عوامل خطر

پیشرفت تومور دارند. امروزه درمان سرطان بر اساس ژن مرسوم شده است (Ashrafizadeh, Hushmandi et al., 2020). یکی از این ژن ها ژن BRCA یک و دو می باشد. دو ژن BRCA1 و BRCA2 دو ژن ضدسرطان زایی معروف برای سرطان پستان هستند (Bane, Beck et al. 2007, Sánchez, Paul et al. 2017). جهش هایی که در این دو ژن رخ می دهد قابل توارث به نسل بعدی می باشد، از این رو خطر سرطان پستان را در نسل های بعدی تا حد زیادی افزایش می دهد. در مجموع حدود ۲۰ تا ۲۵ درصد از سرطان های ارثی پستان و ۵ تا ۱۰ درصد از کل سرطان های پستان ناشی از جهش های این دو ژن است (Balmana, Diez et al. 2011). یک متآنالیز توسط Chen نشان داد که نسبت خطر ابتلا به سرطان پستان در زنان بالای ۷۰ سال حامل جهش های BRCA1 یا BRCA2 به ترتیب ۵۷٪ و ۴۹٪ است (Chen et al. 2007, Parmigiani).

نقش سن، عوامل تولید مثلی و سبک زندگی بر سرطان پستان

علاوه بر جنسیت، افزایش سن یکی از مهم ترین عوامل خطر سرطان پستان است، بروز سرطان پستان ارتباط زیادی با افزایش سن دارد. در سال ۲۰۱۶، تقریباً ۹۹,۳ و ۷۱,۲ درصد از کل مرگ و میرهای مرتبط با سرطان پستان در آمریکا به ترتیب در زنان بالای ۴۰ و ۶۰ سال گزارش شده است. بنابراین، انجام غربالگری ماموگرافی قبل از موعد در زنان ۴۰ ساله یا بزرگتر ضروری است (Siegel, Miller et al. 2018). نزدیک به یک چهارم موارد سرطان پستان مربوط به سابقه خانوادگی است. یک مطالعه کوهورت روی بیش از ۱۱۳۰۰۰ زن در بریتانیا نشان داد که خطر ابتلا به این بیماری در زنانی که یکی از بستگان درجه اول آنها مبتلا به سرطان پستان است، ۱,۷۵ برابر بیشتر از زنان بدون هیچ بستگان مبتلا

هستند. علاوه بر این خطر در زنان دارای دو یا چند بستگان درجه اول مبتلا به سرطان پستان ۲,۵ برابر بیشتر می شود (Brewer, Jones et al. 2017). عوامل تولید مثلی مانند قاعدگی زودرس، یائسگی دیررس، سن دیررس در اولین بارداری و آبستنی کم می توانند خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش دهند. هر یک سال تاخیر در یائسگی خطر ابتلا به سرطان پستان را تا ۳ درصد افزایش می دهد. هر یک سال تاخیر در قاعدگی یا هر تولد اضافی خطر ابتلا به سرطان پستان را به ترتیب ۵ یا ۱۰ درصد کاهش می دهد (Washbrook 2006, Dall and Britt 2017). سبک زندگی مدرن مانند مصرف بیش از حد الکل و مصرف بیش از حد چربی در رژیم غذایی می تواند خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش دهد. مصرف الکل سطح هورمون های مرتبط با استروژن را در خون افزایش می دهد و مسیرهای گیرنده استروژن را تحریک کند. یک متآنالیز بر اساس ۵۳ مطالعه اپیدمیولوژیک نشان داد که مصرف ۳۵ تا ۴۴ گرم الکل در روز می تواند خطر ابتلا به سرطان پستان را تا ۳۲ درصد، با افزایش ۷,۱ درصدی RR برای هر ۱۰ گرم الکل اضافی در روز افزایش دهد (Hamajima, Hirose et al. 2002). تاکنون، شواهد نشان می دهد که سیگار کشیدن، به ویژه در سنین پایین، خطر بیشتری در بروز سرطان پستان دارد (Catsburg, Miller et al. 2015, Kispert and McHowat 2017).

نقش عوامل عفونی و نقش ویروس لوکوز گاوی بر وقوع سرطان پستان

نقش عوامل عفونی به عنوان عامل خطری برای سرطان اخیراً در برخی از سرطان های حیوانات مطرح شده است (Selgrad, Malfertheiner et al. 2008, Efird, Davies et al. 2014). عوامل عفونی همچون ویروس هپاتیت B و C، ویروس اپشتین بار، ویروس پاپیلومای



انسانی، ویروسی بیماری ایدز و عوامل باکتریایی همچون هلیکوباکتر پیلوری و استرپتوکوکوس بویس به عنوان عوامل عفونی موثر بر رخداد سرطان ها ذکر شده اند. به طور کلی این عوامل با ۱۰ درصد از انواع سرطان ها مرتبط هستند، تخمین زده می شود هفت ویروس مسبب ۱۰ تا ۱۵ از سرطان ها می باشد (Burd 2003, Moore and Chang 2010, De Martel, Ferlay et al. 2012, Alibek, Mussabekova et al. 2013, De Flora and La Maestra 2015). ساز و کار رخداد سرطان از طریق این عوامل در مقالات متعددی ذکر شده است. مورالز و همکاران HPV، HBV و EBV را به عنوان یک کارسینوژن بیان کرده که از طریق مهار اپوپتوز در سلول های سرطان سبب نامیرایی آن ها شده است. به نوعی این ویروس ها با تغییرات ژنتیکی که در ژنوم سلول ایجاد می کنند سبب رشد بی رویه ی این سلول ها می شوند. ویروس هپاتیت C و هلیکوباکتر پیلوری التهاب طولانی مدت در بدن ایجاد می کند. که از طریق تغییر در سلول های ایمنی و واسطه های ایمنی سبب رخداد سرطان می شود (Lemon and McGivern 2012, Moore and Chang 2017). همچنین نقش احتمالی عوامل عفونی در بروز سرطان پستان مطرح شده است، عواملی همچون ویروس اپشتین بار، ویروس پاپیلوما ی انسانی و دیگر کاندید ها مطرح می باشد.

اخیراً لوکوز گاوی به عنوان فاکتور خطر سرطان پستان نیز مطرح شده است (Whitley, Gunst et al. 2014, Buehring, Shen et al. 2015). ویروس لوکوز گاوی از خانواده رتروویروس ها می باشد، که در گاو بیماری لوکوز انزووتیک را ایجاد می کند، همچنین آنتی بادی این ویروس در بوفالو ها نیز گزارش شده است (KARGAR, BOKAEI et al. 2002). در این خانواده ویروس های دیگری همچون HTLV-I و HTLV-II، به عنوان عامل خطری در سرطان ها مطرح شده اند، همچنین

این ویروس ها با توجه به اینکه به صورت افقی و عمودی به انسان ها منتقل می شوند به عنوان یک بیماری ژئونوز نیز مطرح هستند، ویروس ایدز نیز به طور غیر مستقیم و از طریق کاهش ایمنی زایی بدن به عنوان عاملی موثر در رخداد سرطان مطرح هست. در نهایت بحث هایی در خصوص سرطان زایی دیگر رتروویروس های پستانداران مطرح می باشد، از این رو نقش احتمالی ویروس لوکوز گاوی در رخداد سرطان پستان بیشتر می گردد (Voisset, Weiss et al. 2008, Biswas, Kaidarova et al. 2010, Munro and Houldcroft 2016). از طرفی دیگر ویروس لوکوز گاوی با دارا بودن پروتئین Tax برای سلول های میزبان انکوژن است. Tax با مهار ترمیم DNA و اختلال در مکانیسم های کنترل رشد سلولی باعث تومور زایی می شود. BLV دارای مناطق ژنوم رتروویروسی معمولی است: LTR (ناحیه محرک)، gag (آنتی ژن اختصاصی گروه، ناحیه کپسید)، pol (پلیمراز، ناحیه رونویسی معکوس، که یک کپی DNA از ژنوم BLV RNA را سنتز می کند) و env (پوشش)، این ویروس بسیار مشابه HTLV-1 می باشد که هر دوی این ویروس ها در خانواده دلتاویریده می باشد. (Aida, Murakami et al. 2013) فرضیه ای که برای سرطان زایی BLV ارائه می گردد به مانند فرضیه ای هست که برای سرطان زایی لوکمی سلول های T توسط HTLV-1 مطرح می شود که نقش پروتئین Tax در این زمینه قابل بحث می باشد (Rosewick, Durkin et al. 2017). در همین زمینه یکی دیگر از کاندیدهای مهم ویروس تومور غدد پستانی موش می باشد که به عنوان مدلی برای انکوژنی در سرطان پستان مطرح می باشد این ویروس از طریق شیر منتقل می شود (Jackson and Little 1933). ویروس توموری غدد پستانی موش، از طریق شیر مادر به توله ها منتقل می شود، به همین دلیل اولین بار این عامل



هایی مانند PCR در تشخیص DNA این ویروس ها می تواند موثر باشد، اما این روش ها منفی های کاذب نیز دارند. از طرفی کم بودن این ژنوم ها این بحث را نیز محتمل می کند که مقدار ژنوم آن قدر کم است که توان سرطان زایی نداشته باشد (Vinner, Mourier et al. 2015).

در طول ۵۰ سال اخیر مطالعات متعددی بر روی نقش ویروس لوکوز گاوی بر سرطان پستان انجام شده است. هر چند که همچنان نقش و پتانسیل این ویروس به عنوان یک بیماری زئونوز همچنان متناقض می باشد، اما توالی های ژنی ویروس لوسمی گاوی توسط PCR در سرطان پستان انسان شناسایی شده است (Rosewick, Momont et al. 2013). مطالعات آزمایشگاهی انجام شده توانایی این ویروس در سرطان زایی را نشان داده است (Brujeni, Poorbazargani et al. 2010, Mesa, et al. 2013). در مطالعه ی مسا و همکاران، ۳۵ درصد در گروه بیماران سرطانی و ۴۳ درصد در گروه شاهد ژن BLV را در نمونه های بافت پستانی یافت شد (Mesa, Ulloa et al. 2013). در مطالعه ی شرنگل و همکاران که در برزیل انجام گرفت و مشابه مطالعه ی قبلی بود، ژن BLV در ۳۰ درصد از بافت های پستانی سرطانی یافت شد در صورتی که این میزان برای بافت های پستانی سالم ۱۳ درصد بود (Schwingel, Andreolla et al. 2019). همچنین در مطالعه ی بوهرینگ این میزان در بافت پستانی سرطانی ۵۹ درصد و در بافت پستانی سالم ۲۹ درصد به دست آمد (Buehring, Shen et al. 2015). تمامی این مطالعات فرضیه ی نقش احتمالی این ویروس در تومور زایی سرطان پستان را تقویت می کند. البته لازم به ذکر است در مطالعه ی مسا این ارتباط رد می شود اما در دیگر مطالعات این ارتباط از لحاظ آماری معنی دار بوده است.

سرطانی را فاکتور شیر نامیدند. عامل این بیماری یک رتروویروس RNA دار است که به MMTV معروف شده است. این ویروس در اندام های مختلفی از موش مانند غدد پستانی، پروستات، غدد بزاقی و سیستم لنفاوی دیده شده است. همچنین در گونه های پستانداران دیگری همچون انسان، سگ، گربه و میمون نیز شناسایی شده است (Bittner 1936, Szabo, Haislip et al. 2005, Dudley, Golovkina et al. 2016). تحقیقات گسترده ای در زمینه اثبات نقش این ویروس در ایجاد سرطان پستان انجام شده است. با شناسایی RNA ای در سرطان پستان انسان که همولوگ با ویروس MMT بود، در اثبات این نقش اهمیت گسترده ای داشت (Axel, Schlom et al. 1972). این تومور به عنوان مدلی برای سرطان پستان انسان در موش می باشد. در بررسی Lawson و همکاران در ارتباط با نقش ویروس های انکوژن بر روی سرطان پستان، با استفاده از مدل علیتی هیل ویروس های، ویروس تومور غدد پستانی، ویروس لوکوز گاوی، ویروس پاپیلومای انسانی و ویروس اپشتین بار بررسی شد. بر اساس اصول علیتی هیل؛ الف) مواد ژنتیکی ویروسی در بافت های سرطانی وجود دارد، اما به ندرت در بافت های طبیعی وجود دارد، ب) ویروس قادر است سلول های طبیعی را به سلول های بدخیم تبدیل کند، ج) مکانیسم انکوژنیک ویروسی شناخته شده است، و د) راه های انتقال ویروس شناسایی شده است (Hill 1965, Lawson, Salmons et al. 2018). یکی از مشکلاتی که بر سر راه این دست از پژوهش ها می باشد، این است که ژنوم های رتروویروسی به ندرت از ۱۰-۱۲ کیلوباز فراتر می روند و از این رو بخش کوچکی از ژنوم سلول میزبان آلوده را تشکیل می دهند. از این رو سلول آلوده ممکن است تنها بخش کوچکی از نسخه های ژنوم ویروسی را دارا باشد، استفاده از روش



BLV در تومور های پستان با شیوع ۹۵,۹ درصدی در شهر میناس گراسیس برزیل یافت شد. این مطالعه بیشترین ارتباط BLV با سرطان پستان و بیشترین شیوع BLV در تومور های پستان را نشان می دهد (Delarmelina, Buzelin et al. 2020).

البته لازم به ذکر است مطالعات متناقضی همچون مطالعه ای که شامل ۴۴۳۳ تومور و ۱۹ نوع سرطان، برای ویروس های شناخته شده و جدید انجام گرفت (Tang, Alaei-Mahabadi et al. 2013) و مطالعه ای دیگر که در چین انجام شد، محققین نتوانستند ژن BLV را از نمونه های سرطان پستان بیابند، و هیچ آزمایش سرولوژیکی مثبتی نیز یافت نشد (Zhang, Jiang et al. 2016). در مطالعه ی Gillet و همکاران توالی یابی ژنوم کامل ۵۱ نمونه سرطان پستان نشان می دهد که تومورها فاقد DNA ویروس لوکوز گاوی هستند (Gillet and Willems 2016). این مطالعات به شدت علیه نقش علیتی ویروس ها در بروز سرطان هستند. این ویروس لوکوز گاوی ممکن است فقط در بافت سرطانی پستان در سطوح بسیار پایین وجود داشته باشد و از طرفی از نظر رونویسی بی صدا باشد و یا ممکن است فقط در مناطق محدود جغرافیایی یافت شود (Munro and Houldcroft 2016).

یکی دیگر از مواردی که در صورت تایید این رابطه ی احتمالی باید در نظر گرفت، همبستگی بین مصرف شیر و گوشت به عنوان یکی از راه های انتقال این ویروس به انسان در جوامع می باشد. از این رو مطالعات متعددی بر این همبستگی تاکید کرده اند، کشور بولیوی به عنوان یکی از کشور هایی می باشد که از لحاظ مصرف شیر در دنیا مطرح شده، همچنین شیوع سرطان پستان در این کشور و کشور های همسایه خود خیلی پایین می باشد (Gao, Kouznetsova et al. 2020). مغولستان مثال

همچنین آنتی بادی این ویروس در خون انسان یافت شده است (Buehring, Philpott et al. 2003, NIKBAKHT, Rabbani et al. 2010, Buehring, DeLaney et al. 2019). با مطالعه ای بر روی بافت اپیتلیوم پستان افراد سالم و بیمار، ۲۹٪ از افراد سالم، ۳۸٪ از افراد پیش از حاد، ۵۹٪ از افراد با اوضاع وخیم بیماری از نظر BLV مثبت بودند (Buehring, Kramme et al. 1994). این مطالعه زمینه را برای مطالعات بیشتر ایجاد کرد. در مطالعه ای دیگر در پاناما در ۵۹ درصد از نمونه های سرطانی و ۳۸ درصد از نمونه های پیش سرطانی ژن gag یافت شد (Villalobos-Cortáez 2017). در مطالعه ای دیگر ژن های BLV در ۲۶,۸ درصد از نمونه های بیماران سرطان پستان و ۱۰ درصد از نمونه های بدون سرطان مثبت بودند. یافته های این مطالعه به صورت به شدت معنی دار ارتباط بین حضور ژن BLV و سرطان پستان را با نسبت شانس، ۳,۸۸۹، نشان داد. در این مطالعه قطعات ژن های gag و tax تکثیر شدند. همچنین بروز BLV پس از شیمی درمانی ۳,۵٪ بود، در حالی که میزان بروز در موارد سرطان پستان سمت چپ و راست تقریباً برابر بود (Khan, Abubakar et al. 2022). دیگر مطالعاتی همچون مطالعه ی Berkeley در کالیفرنیا نشان داد که ۷۴٪ از افراد از نظر سرولوژیکی نسبت به BLV مثبت بوده اند، هرچند این مطالعه دلیلی بر رد یا اثبات سرطان زایی این ویروس نمی باشد (Buehring, Philpott et al. 2003). در کلمبیا ۴۰,۵٪ از افراد ژن gag یافت شد (NIKBAKHT, Rabbani et al. 2010). ۴۴٪ از نمونه های بیرمنگام، آلاباما، پنسیلوانیا، اوهایو، اوکلند و کالیفرنیا نیز مثبت تلقی شدند (Buehring, Shen et al. 2014)، ۸۰٪ از زنان استرالیایی دارای سرطان پستان ویروس لوکوز گاوی یافت شد (Buehring, Shen et al. 2017) بالاترین درصد شیوع



کشوری مانند هند بروز سرطان پستان در دهه های گذشته اندکی افزایش یافته است. هند کشوری با مصرف بسیار کم گوشت گاو به دلیل ادیانی است که خوردن گوشت یا گوشت گاو را ممنوع می کند. اما نوشیدن شیر و لبنیات مجاز است. از سال ۱۹۸۵ تا ۲۰۱۰، بروز سرطان سینه در هند افزایش یافت. در همین بازه زمانی، مصرف شیر از سال ۱۹۹۱ تا ۲۰۰۵ ۲/۴ برابر شد. این نشان می دهد که مصرف شیر می تواند با سرطان پستان مرتبط باشد (Zur Hausen and de Villiers 2015). علاوه بر این، ژاپن و کره را که بررسی کنیم مشاهده می شود که سرطان پستان در این دو کشور بالا می باشد و در چند سال اخیر نسبتاً به شدت افزایش یافته است.

دیگری است که سرطان پستان در این منطقه بسیار پایین است، البته در سال های اخیر شیوع آن در مناطق شهری نسبت به روستایی افزایش قابل توجهی پیدا کرده است که این می تواند به دلیل دسترسی بیشتر به لبنیات و فرآورده های گوشتی از گاوهای اروپایی در مناطق شهری باشد، نه در مناطق روستایی، که در آن گاومیش بومی مغولی بیشتر از گاوها برای غذا و مصرف رایج است. البته اشاره شده که گاوهای بومی مغولی در انتشار این بیماری به مانند گاوهای اروپایی، Bos taurus، (Troisi, Altantsetseg et al. 2012, Gao, Kouznetsova et al. 2020). (Troisi, Altantsetseg et al. 2012, Gao, Kouznetsova et al. 2020). اما از طرف دیگر در

جدول ۱. مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط بین ویروس لوکوز گاوی و سرطان پستان

محققین	شرح مطالعه انجام شده	ارتباط بین ویروس لوکوز گاوی و سرطان پستان	رفرنس
Buehring و همکاران	افراد بیمار از نظر داشتن BLV در بافت پستانی مثبت بودند.	ارتباط وجود دارد	(Buehring, Kramme et al. 1994)
Villalobos-CortÃ	در ۵۹ درصد از بافت های پستانی بیماران ژن gag یافت شد	ارتباط وجود دارد	(Villalobos-CortÃ 2017)
Khan و همکاران	در ۲۶٫۸ درصد از نمونه ی بیماران سرطان پستان ژن BLV یافت شد و نسبت شانس بین سرطان پستان و حضور ژن BLV، ۰٫۳ محاسبه شد.	ارتباط وجود دارد	(Khan, Abubakar et al. 2022)
Buehring و همکاران	۸۰٪ از زنان استرالیایی دارای سرطان پستان ویروس لوکوز گاوی یافت شد	ارتباط وجود دارد	(Buehring, Shen et al. 2017)
Delarmelina E و همکاران	شیوع BLV در تومور های پستان با شیوع ۹۵٫۹ درصدی در شهر میناس گراسیس برزیل	ارتباط وجود دارد	(Delarmelina, Buzelin et al. 2020)
Tang و همکاران	بررسی ارتباط ۴۴۳۳ تومور و ۱۹ نوع سرطان، برای ویروس های شناخته شده و جدید انجام گرفت	ارتباطی وجود ندارد	(Tang, Alaei-Mahabadi et al. 2013)
Zhang و همکاران	یافتن ژن BLV در نمونه های سرطان پستان	ارتباطی وجود ندارد	(Zhang, Jiang et al. 2016)
Gillet و همکاران	توالی یابی ژنوم کامل ۵۱ نمونه سرطان پستان	ارتباطی وجود ندارد	(Gillet and Willems 2016)



ویروسی لوکوز گاوی در فرآورده های خام دامی و بافت انسانی به عنوان یک عامل موثر و محتمل می تواند تاثیر گذار باشد.



شکل ۴- ستون های اصلی در درمان پیشگیری و کنترل سرطان پستان

نتیجه گیری

پرسش در ارتباط با نقش بالقوه ی ویروس لوکوز گاوی در وقوع سرطان پستان در انسان همچنان به عنوان یک مسئله ی مهم و اجتناب ناپذیر مطرح می باشد. از طرفی با توجه به اهمیت بالای سرطان پستان به عنوان یک بیماری شایع در میان جوامع پیشرفته و در حال توسعه و نقش احتمالی این ویروس در بروز سرطان این مسئله را حیاتی تر می کند اما از طرف دیگر عدم وجود مطالعات جامع با حجم نمونه ی مناسب، یا عدم اجرای مطالعه به صورت ملی، نتایج متفاوت به دست آمده از مطالعات، روش های مختلف اندازه گیری و عدم وجود مطالعات کافی تجربی بر روی نقش این ویروس بر وقوع سرطان پستان نتیجه گیری کلی و نهایی را سخت می کند. ویروس لوکوز گاوی و شیوع آن به شدت به عوامل بهداشتی در محیط های دامداری ها و گله های گاو شیری بستگی دارد، از این رو سطح پایین بهداشت در گاوداری ها به طور کلی بر شیوع بالا و مخفی ویروس لوکوز گاوی اثر گذار می باشد. علاوه بر این کنترل بهداشت و این بیماری در گاوداری ها و همچنین با توجه به مصرف مستمر محصولات لبنی در طول عمر افراد

میزان بروز سرطان کولورکتال و پستان در دو کشور در دهه های گذشته به شدت افزایش یافته است. در سال های گذشته، احتمالاً به دلیل نرخ بالای عدم تحمل لاکتوز، لبنیات یک ماده پایدار یا محبوب در کشورها نبود، اما اخیراً با جهانی شدن، مصرف لبنیات در ژاپن و کره به شدت افزایش یافته است. همچنین به محبوبیت مصرف گوشت خام در ژاپن و کره، یعنی غذای شابو شابو نیز باید توجه کرد (Gao, Kouznetsova et al. 2020). داده های ثبت سرطان سوئد نشان داد که افراد مبتلا به عدم تحمل لاکتوز نسبت به خانواده نزدیک خود که از نظر ژنتیکی با آنها مرتبط هستند و محیط های مشابهی دارند، سطوح کمتری از بروز سرطان سینه داشتند (Ji, Sundquist et al. 2015). این یک یافته مهم است.

پیشگیری و کنترل سرطان پستان

بر اساس چارچوبی که سازمان جهانی بهداشت^۱ برای کنترل و پیشگیری از سرطان پستان مطرح کرده است، کشورها باید سه رکن را در سلامت جامعه ی خود ارتقا دهند که این ارکان شامل تشخیص زودهنگام، تشخیص به موقع و مدیریت جامع سرطان پستان می باشد (WHO 2023). بر اساس توصیه سازمان جهانی بهداشت کشورها سه ستون اصلی برای کنترل بیماری مطرح شده است: ۱. برای تمرکز بر برنامه های تشخیص زودهنگام سرطان پستان باید حداقل ۶۰ درصد سرطان های پستان را در مراحل اولیه تشخیص بدهند تا درمان به موقع انجام گیرد، ۲. درمان باید ظرف سه ماه پس از اولین مراجعه شروع شود ۳. مدیریت سرطان پستان به گونه ای انجام گیرد که حداقل ۸۰ درصد بیماران درمان توصیه شده خود را تکمیل کنند (WHO 2023). انجام پایش و مراقبت بر وجود عوامل عفونی همچون

^۱ WHO

- tumour virus RNA." *Nature* **235**(5332): 32-36.
6. Balmana, J., O. Diez, I. Rubio and F. Cardoso (2011). "BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines." *Annals of Oncology* **22**: vi31-vi34.
 7. Bane, A. L., J. C. Beck, I. Bleiweiss, S. S. Buys, E. Catalano, M. B. Daly, G. Giles, A. K. Godwin, H. Hibshoosh and J. L. Hopper (2007). "BRCA2 mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based on morphology and molecular profiles from tissue microarrays." *The American journal of surgical pathology* **31**(1): 121-128.
 8. Biswas, H. H., Z. Kaidarova, G. Garratty, J. W. Gible, B. H. Newman, J. W. Smith, A. Ziman, J. L. Fridley, R. A. Sacher and E. L. Murphy (2010). "Increased all-cause and cancer mortality in HTLV-II infection." *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999) **54**(3): 290.
 9. Bittner, J. J. (1936). "SOME POSSIBLE EFFECTS OF NURSING ON THE MAMMARY GLAND TUMOR INCIDENCE IN MICE." *Science* **84**(2172): 162.
 10. Bray, F., M. Laversanne, E. Weiderpass and I. Soerjomataram (2021). "The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide." *Cancer* **127**(16): 3029-3030.
 11. Bray, F., P. McCarron and D. M. Parkin (2004). "The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality." *Breast cancer research* **6**(6): 1-11.
- جامعه کنترل و پایش مستمر گاوداری های آلوده به لکوز گاوی و کنترل شیر و محصولات لبنی از وجود ژن های ویروس لکوز گاوی به جز اهمیتی که در بحث سلامت و ارتقای بهداشتی دامداری های دارد، با توجه به نقش آن و ارتباط احتمالی آن در بروز سرطان پستان انسانی این معضل را به عنوان یک مسئله ی بهداشت عمومی نیز مطرح می کند.
- منابع**
۱. جمعی از نویسندگان (۱۴۰۰). مرجع اپیدمیولوژی بیماریهای شایع ایران جلد سوم سرطان ها.
 2. Aida, Y., H. Murakami, M. Takahashi and S.-N. Takeshima (2013). "Mechanisms of pathogenesis induced by bovine leukemia virus as a model for human T-cell leukemia virus." *Frontiers in microbiology* **4**: 328.
 3. Alibek, K., A. Mussabekova, A. Kakpenova, A. Duisembekova, Y. Baiken, B. Aituov, N. Karatayeva and S. Zhussupbekova (2013). "Childhood cancers: what is a possible role of infectious agents?" *Infectious agents and cancer* **8**(1): 1-9.
 4. Ashrafizadeh, M., K. Hushmandi, E. Rahmani Moghadam, V. Zarrin, S. Hosseinzadeh Kashani, S. Bokaie, M. Najafi, S. Tavakol, R. Mohammadinejad and N. Nabavi (2020). "Progress in delivery of siRNA-based therapeutics employing nano-vehicles for treatment of prostate cancer." *Bioengineering* **7**(3): 91.
 5. Axel, R., J. Schlom and S. Spiegelman (1972). "Presence in human breast cancer of RNA homologous to mouse mammary



- "Bovine leukemia virus linked to breast cancer in Australian women and identified before breast cancer development". *PLoS One* **12**(6): e0179367.
19. Buehring, G. C., H. M. Shen, H. M. Jensen, K. Y. Choi, D. Sun and G. Nuovo (2014). "Bovine leukemia virus DNA in human breast tissue." *Emerg Infect Dis* **20**(5): 772-782.
 20. Buehring, G. C., H. M. Shen, H. M. Jensen, D. L. Jin, M. Hudes and G. Block (2015). "Exposure to bovine leukemia virus is associated with breast cancer: a case-control study." *PloS one* **10**(9): e0134304.
 21. Burd, E. M. (2003). "Human papillomavirus and cervical cancer." *Clinical microbiology reviews* **16**(1): 1-17.
 22. Catsburg, C., A. B. Miller and T. E. Rohan (2015). "Active cigarette smoking and risk of breast cancer." *International journal of cancer* **136**(9): 2204-2209.
 23. Chen, S. and G. Parmigiani (2007). "Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* **25**(11): 1329.
 24. Dall, G. V. and K. L. Britt (2017). "Estrogen effects on the mammary gland in early and late life and breast cancer risk." *Frontiers in oncology* **7**: 110.
 25. De Flora, S. and S. La Maestra (2015). "Epidemiology of cancers of infectious origin and prevention strategies." *Journal of preventive medicine and hygiene* **56**(1): E15.
 12. Brewer, H. R., M. E. Jones, M. J. Schoemaker, A. Ashworth and A. J. Swerdlow (2017). "Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure." *Breast cancer research and treatment* **165**: 193-200.
 13. Brujeni, G. N., T. T. Poorbazargani, S. Nadin-Davis, M. Toloosie and N. Barjesteh (2010). "Bovine immunodeficiency virus and bovine leukemia virus and their mixed infection in Iranian Holstein cattle." *The Journal of Infection in Developing Countries* **4**(09): 576-579.
 14. Buehring, G., P. M. Kramme and R. D. Schultz (1994). "Evidence for bovine leukemia virus in mammary epithelial cells of infected cows." *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology* **71**(3): 359-365.
 15. Buehring, G. C., A. DeLaney, H. Shen, D. L. Chu, N. Razavian, D. A. Schwartz, Z. R. Demkovich and M. N. Bates (2019). "Bovine leukemia virus discovered in human blood." *BMC infectious diseases* **19**(1): 1-10.
 16. Buehring, G. C., S. M. Philpott and K. Y. Choi (2003). "Humans have antibodies reactive with Bovine leukemia virus." *AIDS research and human retroviruses* **19**(12): 1105-1113.
 17. Buehring, G. C., S. M. Philpott and K. Y. Choi (2003). "Humans have antibodies reactive with Bovine leukemia virus." *AIDS Res Hum Retroviruses* **19**(12): 1105-1113.
 18. Buehring, G. C., H. Shen, D. A. Schwartz and J. S. Lawson (2017).



33. Gersten, O. and J. R. Wilmoth (2002). "The cancer transition in Japan since 1951." *Demographic Research* 7: 271-306.
34. Gillet, N. A. and L. Willems (2016). "Whole genome sequencing of 51 breast cancers reveals that tumors are devoid of bovine leukemia virus DNA." *Retrovirology* 13. ۷۰ : (۱)
35. Globocan, W. (2012). "Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012." Int Agency Res Cancer.
36. Hamajima, N., K. Hirose, K. Tajima, T. Rohan, E. Calle, C. Heath, R. Coates, J. Liff, R. Talamini and N. Chantarakul (2002). "Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease." *British journal of cancer* 87(11): 1234-1245.
37. Hassanpour, M., M. Nadalian, S. Safi, R. Madani and S. Bokaie (2014). "Epidemiological survey of bovine leukemia virus (BLV) infection and its effective factors emphasis ELISA & nested PCR in dairy herds around Babol city (North of Iran) as a Caspian climate." *European Journal of Zoological Research* 3(1): 166-171.
38. Heer, E., A. Harper, N. Escandor, H. Sung, V. McCormack and M. M. Fidler-Benaoudia (2020). "Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study." *The Lancet Global Health* 8(8): e1027-e1037.
26. De Martel, C., J. Ferlay, S. Franceschi, J. Vignat, F. Bray, D. Forman and M. Plummer (2012). "Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis." *The lancet oncology* 13(6): 607-615.
27. Delarmelina, E., M. A. Buzelin, B. S. Souza, F. M. Souto, J. M. Bicalho, R. J. F. Câmara, C. F. Resende, B. L. Bueno, R. M. Victor, G. C. F. Galinari, C. B. Nunes, R. C. Leite, A. Costa É and J. Reis (2020). "High positivity values for bovine leukemia virus in human breast cancer cases from Minas Gerais, Brazil." *PLoS One* 15(10): e0239745.
28. DeSantis, C. E., S. A. Fedewa, A. Goding Sauer, J. L. Kramer, R. A. Smith and A. Jemal (2016). "Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women." *CA: a cancer journal for clinicians* 66(1): 31-42.
29. Deshpande, T. M., A. Pandey and S. Shyama (2017). "Breast cancer and etiology".
30. Dudley, J. P., T. V. Golovkina and S. R. Ross (2016). "Lessons Learned from Mouse Mammary Tumor Virus in Animal Models." *Ilar j* 57(1): 12-23.
31. Efird, J. T., S. W. Davies, W. T. O'Neal and E. J. Anderson (2014). "Animal viruses, bacteria ,and cancer: a brief commentary." *Frontiers in public health* 2: 14.
32. Gao, A., V. L. Kouznetsova and I. F. Tsigelny (2020). "Bovine leukemia virus relation to human breast cancer: Meta-analysis." *Microbial Pathogenesis* 149: 104417.



45. Khan, Z., M. Abubakar, M. J. Arshed, R. Aslam, S. Sattar, N. A. Shah, S. Javed, A. Tariq, N. Bostan and S. Manzoor (2022). "Molecular investigation of possible relationships concerning bovine leukemia virus and breast cancer." *Scientific Reports* **1**. ۴۱۶۱ : (۱) ۲
46. Kispert, S. and J. McHowat (2017). "Recent insights into cigarette smoking as a lifestyle risk factor for breast cancer." *Breast Cancer: Targets and Therapy*: 127-132.
47. Lawson, J. S., B. Salmons and W. K. Glenn (2018). "Oncogenic viruses and breast cancer: mouse mammary tumor virus (MMTV), bovine leukemia virus (BLV), human papilloma virus (HPV), and epstein-barr virus (EBV)." *Frontiers in oncology* **8**: 1.
48. Lemon, S. M. and D. R. McGivern (2012). "Is hepatitis C virus carcinogenic?" *Gastroenterology* **142**(6): 1274-1278.
49. Majeed, W., B. Aslam, I. Javed, T. Khaliq, F. Muhammad, A. Ali and A. Raza (2014). "Breast cancer: major risk factors and recent developments in treatment." *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* **15**(8): 3353-3358.
50. Melkonian, S. C ,S. J. Henley, V. Senkomago, C. C. Thomas, M. A. Jim, A. Apostolou and M. Saraiya (2020). "Cancers associated with human papillomavirus in american indian and alaska native populations—United States, 2013–2017." *Morbidity and Mortality Weekly Report* **69**(3). ۱۲۸۳ : (۷)
51. Mesa, G., J. C. Ulloa, A. M. Uribe and M. F. Gutierrez (2013). "Bovine
39. Hill, A. B. (1965). *The environment and disease: association or causation?*, Sage Publications.
40. Jackson, R. B. and C. Little (1933). "The existence of non-chromosomal influence in the incidence of mammary tumors in mice." *Science* **78**. ۴۶۶-۴۶۵ : (۲۰۲۹)
41. Ji, J., J. Sundquist and K. Sundquist (2015). "Lactose intolerance and risk of lung, breast and ovarian cancers: aetiological clues from a population-based study in Sweden." *British journal of cancer* **112**(1): 149-152.
42. Joko-Fru, W. Y., E. Jedy-Agba, A. Korir, O. Ogunbiyi, C. P. Dzamalala, E. Chokunonga, H. Wabinga, S. Manraj, A. Finesse and N. Somdyala (2020). "The evolving epidemic of breast cancer in sub-Saharan Africa: Results from the African Cancer Registry Network." *International Journal of Cancer* **147**(8): 2131-2141.
43. KARGAR, M. R., S. BOKAEI and M. MESHKOT (2002). "SEROEPIDEMIOLOGICAL SURVEY FOR ANTIBODIES AGAINST BLV, BH4, BVD, IBR, P13 AMONG BUFFALO IN CENTER OF BUFFALO SPERM PREPARATION IN OROMIEH".
44. Kettmann, R., D. Portetelle, M. Mammerickx, Y. Cleuter, D. Dekegel, M. Galoux, J. Ghysdael, A. Burny and H. Chantrenne (1976). *Bovine leukemia virus: an exogenous RNA oncogenic virus? Modern Trends in Human Leukemia II: Biological, Immunological, Therapeutical and Virological Aspects*, Springer.



- determinant of leukemogenesis." *Nature communications* **8**(1): 15264.
59. Rosewick, N., M. Momont, K. Durkin, H. Takeda, F. Caiment, Y. Cleuter, C. Vernin, F. Mortreux, E. Wattel and A. Burny (2013). "Deep sequencing reveals abundant noncanonical retroviral microRNAs in B-cell leukemia/lymphoma." *Proceedings of the National Academy of Sciences* **110**(6): 2306-2311.
 60. Saha, T., J. Solomon, A. O. Samson and H. Gil-Henn (2021). "Invasion and metastasis as a central hallmark of breast cancer." *Journal of Clinical Medicine* **10**(16): 3498.
 61. Sánchez, H., M. W. Paul, M. Grosbart, S. E. van Rossum-Fikkert, J. H. Lebbink, R. Kanaar, A. B. Houtsmuller and C. Wyman (2017). "Architectural plasticity of human BRCA2–RAD51 complexes in DNA break repair." *Nucleic acids research* **45**(8): 4507-4518.
 62. Schwingel, D., A. P. Andreolla, L. M. Erpen, R. Frandoloso and L. C. Kreutz (2019). "Bovine leukemia virus DNA associated with breast cancer in women from South Brazil." *Scientific reports* **9**(1): 2949.
 63. Selgrad, M., P. Malfertheiner, L. Fini, A. Goel, C. R. Boland and L. Ricciardiello (2008). "The role of viral and bacterial pathogens in gastrointestinal cancer." *Journal of Cellular Physiology* **216**(2): 378-388.
 64. Siegel, R. L., K. D. Miller, H. E. Fuchs and A. Jemal (2022). "Cancer statistics, 2022." *CA: a cancer journal for clinicians* **72**(1): 7-33.
 65. Siegel, R. L., K. D. Miller and A. Jemal (2018). "Cancer statistics, leukemia virus gene segment detected in human breast tissue".
 52. Moore, P. S. and Y. Chang (2010). "Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology." *Nature reviews cancer* **10**(12): 878-889.
 53. Moore, P. S. and Y. Chang (2017). "Common commensal cancer viruses." *PLoS pathogens* **13**(1): e1006078.
 54. Munro, A. C. and C. Houldcroft (2016). Human cancers and mammalian retroviruses: should we worry about bovine leukemia virus?, *Future Medicine*. **11**: 163-166.
 55. NIKBAKHT, B. G., M. Rabbani, M. Emam and E. Rezaatofghi (2010). "Serological and genomic detection of bovine leukemia virus in human and cattle samples".
 56. Pal, A. K., M. Nandave and R. K. Gautam (۲۰۲۱). Chapter 31 - Advances in delivery of nanomedicines and theranostics for targeting breast cancer. *Advanced Drug Delivery Systems in the Management of Cancer*. K. Dua, M. Mehta, T. de Jesus Andreoli Pinto et al., Academic Press: 387-407.
 57. Rastegar, H., H. A. Ashtiani, S. Anjarani, S. Bokaee, A. Khaki and L. Javadi (2013). "The role of milk thistle extract in breast carcinoma cell line (MCF-7) apoptosis with doxorubicin." *Acta Medica Iranica*: 591-598.
 58. Rosewick, N., K. Durkin, M. Artesi, A. Marcais, V. Hahaut, P. Griebel, N. Arsic, V. Avettand-Fenoel, A. Burny and C. Charlier (2017). "Cis-perturbation of cancer drivers by the HTLV-1/BLV proviruses is an early



71. Villalobos-Cortá, A. (2017). "Enzootic bovine leukosis and the risk to human health." *African Journal of Biotechnology* **16**(15): 763-770.
72. Vinner, L., T. Mourier, J. Friis-Nielsen, R. Gniadecki, K. Dybkaer, J. Rosenberg, J. L. Langhoff, D. F. S. Cruz, J. Fonager and J. M. Izarzugaza (2015). "Investigation of human cancers for retrovirus by low-stringency target enrichment and high-throughput sequencing." *Scientific reports* **5**(1): 13201.
73. Voisset, C., R. A. Weiss and D. J. Griffiths (2008). "Human RNA "rumor" viruses: the search for novel human retroviruses in chronic disease." *Microbiology and Molecular Biology Reviews* **72**(1): 157-196.
74. Washbrook, E. (2006). "Risk factors and epidemiology of breast cancer." *Women's Health Medicine* **3**(1): 8-14.
75. Whitley, C., K. Gunst, H. Müller, M. Funk, H. Zur Hausen and E.-M. de Villiers (2014). "Novel replication-competent circular DNA molecules from healthy cattle serum and milk and multiple sclerosis-affected human brain tissue." *Genome announcements* **2**(4): e00849-00814.
76. WHO. (2022). "WHO launches new roadmap on breast cancer." from <https://www.who.int/news/item/03-02-2023-who-launches-new-roadmap-on-breast-cancer>.
77. Zhang, R., J. Jiang, W. Sun, J. Zhang, K. Huang, X. Gu, Y. Yang, X. Xu, Y. Shi and C. Wang (2016). "Lack of association between bovine leukemia virus and breast cancer in Chinese 2018." *CA: a cancer journal for clinicians* **68**(1): 7-30.
66. Sung, H., J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal and F. Bray (2021). "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." *CA: a cancer journal for clinicians* **71**(3): 209-249.
67. Szabo, S., A. M. Haislip, V. Traina-Dorge, J. M. Costin, B. E. Crawford, 2nd, R. B. Wilson and R. F. Garry (2005). "Human, rhesus macaque, and feline sequences highly similar to mouse mammary tumor virus sequences." *Microsc Res Tech* **68**(3-4): 209-221.
68. Tang, K.-W., B. Alaei-Mahabadi, T. Samuelsson, M. Lindh and E. Larsson (2013). "The landscape of viral expression and host gene fusion and adaptation in human cancer." *Nature Communications* **4**(1): 2513.
69. Tolouei, M., B. T. Taghipour, B. G. R. NIKBAKHT, Z. Khaki, S. Bokaei and I. Ashrafi (2009). "AN ABATTOIR SURVEY ON PREVALENCE OF ENZOOTIC BOVINE LEUKOSIS VIRUS INFECTION AND ASSOCIATED CLINICAL, HAEMATOLOGICAL AND FLOW CYTOMETRIC FINDINGS IN HOLESTEIN CATTLE IN TEHRAN".
70. Troisi, R., D. Altantsetseg, G. Davaasambuu, J. Rich-Edwards, D. Davaalkham, S. Tretli, R. N. Hoover and A. L. Frazier (2012). "Breast cancer incidence in Mongolia." *Cancer Causes & Control* **23**: 1047-1053.



- breast cancer cells via regulating SOX4." Journal of Oncology 2021.
80. Zur Hausen, H. and E. M. de Villiers (2015). "Dairy cattle serum and milk factors contributing to the risk of colon and breast cancers." International journal of cancer 137 (4): 959-967.
- patients." Breast Cancer Research **18**: 1-2.
78. Zhao, Y., L.-J. Jin and X.-Y. Zhang (2021). "Exosomal miRNA-205 promotes breast cancer chemoresistance and tumorigenesis through E2F1." Aging (Albany NY) **13**(14): 18498.
79. Zhu, X. and L. Li (2021). "Circ-DONSON knockdown inhibits cell proliferation and radioresistance of



A Review on Epidemiology of Breast Cancer in Humans and the Potential Role of Bovine Leukemia Virus on Its Occurrence

Mohammad Arad Zandieh¹ and Saeid Bokaei^{1*}

1. Department of Food Hygiene, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

Received: 03 July 2023 Accepted: 02 February 2025

Abstract

Breast cancer is the most common cancer among women and one of the causes of death due to cancer. This disease occurs due to the interaction between genetic and internal factors with environmental factors. Its early detection is through screening methods such as mammography, but not detecting it in time causes death and metastasis to different organs of the body. Infectious factors such as bovine leukosis virus, which is the causative agent of bovine enzootic leukosis disease in cattle population and has been proposed as a possible risk factor in breast cancer in humans. In this descriptive review study, searching for the words "breast cancer" along with "epidemiology" and "breast cancer" along with "bovine leukemia" and in Farsi in Persian databases in the period from 1399 to 1402 And English equivalents of words were searched in English databases in the years 2018 to 2023 and related articles. Factors such as genetics, gender, age, living environment, pregnancy, the results of individual behavior and infectious agents are among the most important risk factors for breast cancer. In a number of studies conducted on infectious agents such as bovine leukosis disease, which is found in cow's milk, it is observed that this virus is found in cancerous breasts. Also, in some studies, this factor has been raised as a risk in human-caused breast cancer, but in other studies, this factor was not found in breast cancer tissue and showed the possibility of its carcinogenesis. Therefore, considering the possible role of this virus in human breast cancer, it is suggested to carry out comprehensive epidemiological studies and practical laboratory studies to diagnose and investigate the cancer process of this virus.

Keywords: Breast Cancer, Epidemiology, Bovine Leukemia Virus, Bovine Leukosis

* Corresponding Author: Saeid Bokaei

Address: Professor, Department of Food Hygiene, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran.

Email: sbokaie@ut.ac.ir.