Iranian Journal of Breast Diseases. 2023; 15(4): 129-140.

Review Article

The Impact of COVID-19 on Breast Cancer Recurrence: A Brief Review

Fatemeh Elmi, Maryam Aghajanizadeh, Ali Ghanbari Motlagh, Ahmad Rezazadeh Mafi*

Radiation Oncology Department, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Imam Hossein Hospital, Tehran, Iran

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]

Receive: 2022/08/27
Accepted: 2022/12/15

***Corresponding Author:**
ahmadrmafi@yahoo.com

Ethics Approval:
Not applicable

Abstract

COVID-19 has affected several aspects of health care systems worldwide. While our understanding of the impact of cancer and its treatment on COVID-19 mortality is improving, there is still little known regarding the possible mechanisms by which COVID-19 might affect cancer cells, especially breast cancer. Several factors activated during COVID-19 have been implicated in tumorigenesis and the development of metastasis. Inflammation, hypoxia, reduced levels of angiotensin-converting enzyme 2, and elevated levels of interleukin 6 and some other cytokines that are hallmarks of COVID-19 are capable of inducing tumor relapse and metastasis. Understanding the interaction between COVID-19 and breast cancer cells is essential for evaluating the potential long-term risks of COVID-19 in patients and for scheduling necessary preventive, screening, and therapeutic interventions.

Keywords: COVID-19, Breast Cancer, Relapse, Metastasis

[Downloaded from ijbd.ir on 2023-01-28] [DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.8.8]

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]

[Vol 15, No 4, 2023] [DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.8.8] [DOI: 10.30699/ijbd.15.4.129.1292]

Introduction

Since the beginning of the COVID-19 pandemic, several experts have suggested that patients with cancer were more prone to developing severe infection and had a higher rate of mortality from COVID-19 (1, 2).

A recent study in the United States estimated 33,890 excess deaths among cancer survivors over the age of 40 as a result of COVID-19 (3). While our understanding of the impact of cancer and its treatment on COVID-19 mortality is improving, there is still little known regarding the possible mechanisms by which COVID-19 might impact cancer cells. As a result, the potential long-term effects of COVID-19 on cancer prognosis remain unclear (4).

As COVID-19 alters regulations that are implicated in cancer pathogenesis, there are concerns about potential interactions between the two diseases (4). Regarding breast cancer, there are reports on discontinuation of screening, delaying the surgeries, and alterations and adaptation of chemotherapy and radiotherapy protocols to reduce hospital visits, which, in turn, might result in increased rates of disease progression, morbidity, and mortality (5).

Furthermore, there are speculations that COVID-19 might have detrimental effects on tumor microenvironment and pathophysiology, and, as a result, patients with a history of cancer who develop COVID-19 might be at higher risk of cancer-related death.

Although there is no robust evidence that COVID-19 might modulate cancer pathophysiology, it seems prudent to assume that COVID-19 may create a microenvironment favorable to cancer recurrence, for instance, by awakening the dormant breast cancer cells (6).

Therefore, it seems essential to understand the impacts of COVID-19 on tumor cells and their microenvironment as COVID-19 might have a negative impact on the survival of patients with cancer. Also, scheduling timely preventive and therapeutic interventions depends on the understanding of the potential long-term risks of COVID-19 in cancer patients.

In this review, we briefly overview the potential effects that COVID-19 might have on breast cancer tumorigenesis and its relapse.

Chronic inflammation

Cytokine release and inflammation are hallmark events occurring during severe COVID-19. There is evidence that this phenomenon may have a role in activating dormant cancer cells (DCCs) (4). DCCs are cells that survive oncological treatments and usually disseminate early and localize in specific compartments of metastasis-prone distant organs, where they enter a clinically asymptomatic period called metastatic dormancy (6). During this period, DCCs are hardly detectable with current diagnostic methods.

It has been suggested that all patients with a history of cancer may have DCCs (6).

Reactivation of these cells under the influence of several microenvironmental triggers such as inflammatory signals might lead to tumor relapse and metastasis (4, 6).

Distinguishing between self and non-self is one of the cardinal characteristics of the immune system. It has been shown that inflammation can cause the immune system to lose this ability. This can, to some extent, explain why chronic inflammation caused by viral infections might be associated with increased tumor growth and metastasis (4).

COVID-19-induced inflammation may affect the tumor cells by means of the above-mentioned mechanisms.

Hypoxia

COVID-19 is frequently accompanied by thrombosis and tissue hypoxia. In solid tumors, these events are considered hallmarks of poor prognosis. Pathological hypoxia is a major factor which leads to tumor cell survival (7).

Hypoxia induces neovascularization and enhances angiogenesis, and these, in turn, facilitate extravasation and dissemination of tumor cells to other parts of the body (7).

Hypoxic microenvironments present in COVID-19 patients may play several roles in breast cancer recurrence. The first possible impact is that hypoxia might cause cancer cells to enter the dormant state and survive, a phenomenon that can result in tumor relapse and metastasis. Second, hypoxia can cause the existing DCCs to “wake up” and start proliferation. And third, hypoxia can generate aggressive drug-resistant phenotypes that lay the ground for subsequent tumor relapse (6).

Angiotensin-converting enzyme 2

The local renin-angiotensin system has been demonstrated to influence cancer cells to proliferate and infiltrate other tissues.

As angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) gene expression in human breast tissue is high (even higher than in the lung tissue), some experts have suggested that COVID-19 might be able to cause the transformation of normal breast cells (8).

ACE2 gene expression is negatively associated with breast cancer progression and metastasis. Compared with malignant breast cells, normal breast cells have significantly higher levels of ACE2 protein. Therefore, the inactivation of *ACE2* can result in malignant growth in breast cells and consequently local infiltration and metastasis (8).

One crucial step in the entrance of SARS-CoV-2 into target cells is its binding to the ACE2 receptor. Recent data indicate that COVID-19 can downregulate ACE2 expression on cells and block ACE2, precluding its protective effects against tumorigenesis (8).

Inflammatory cytokines

Cytokine release syndrome (CRS) is a life-threatening consequence of severe COVID-19. Recent data indicate that many cytokines that can promote tumorigenesis might be elevated in the plasma of patients with severe COVID-19 (4). These cytokines include but are not limited to interleukin 6 (IL-6), interferon γ, vascular endothelial growth factor, tumor necrosis factor-α (TNF-α), IL-1 (especially IL-1β), granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and transforming growth factor β1(4). Previous studies have demonstrated that elevated levels of IL-1b and IL-6 are involved in the progression and relapse of breast cancer.

Elevated levels of IL-6 and other cytokines released during severe COVID-19 can result in an extensive activation of nuclear factor kappa B (NF-κB) in both immune and non-immune cells (6). NF-κB is a protein complex with multiple key roles in the cell, including controlling DNA transcription, cytokine production, and cell survival. Activation of NF-κB in premetastatic niches may contribute to DCC awakening. This might occur both directly by stimulating cancer cell proliferation and indirectly by promoting the formation of a prometastatic microenvironment (6).

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12] [DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.8.8] [DOR: 10.30699/ijbd.15.4.1.2023-01-28]

Neutrophils and neutrophil extracellular traps

COVID-19 is often associated with profound immune system alterations, including a reduced number of natural killer cells and T cells in the peripheral blood, and a dysregulated activation of monocytes, neutrophils, and tissue macrophages (6). Activated neutrophils release several tissue-damaging products including neutrophil extracellular traps (NETs) that are web-like structures of proteins and DNA.

NETs entrap pathogens and provide a suitable environment for a high concentration of antimicrobial components. On the other hand, they also create a physical barrier that prevents immune cells from accessing tumor cells (6). As a result, they contribute to tumor immune evasion and protect tumor cells from $CD8^+$ T cell- and NK cell-mediated cytotoxicity (6). Furthermore, they are actively involved in the awakening of DCCs (6). In breast cancer, NETs have been linked to enhanced disease progression and metastasis.

Conclusion

The interaction between COVID-19 and breast cancer is complex. Evidence suggests that breast cancer patients who develop COVID-19 are probably at higher risk of disease recurrence and metastasis. Further research is needed to improve our knowledge of the biology of SARS-CoV-2 and its correlation with breast cancer prognosis.

Reffrences

1. Addeo A, Friedlaender A. Cancer and COVID-19: Unmasking their ties. Cancer Treat Rev. 2020; 88:102041.
2. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR et. al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. 2020;19-21.
3. Lai AG, Ph D, Pasea L, Ph D, Banerjee A, Denaxas S, et al. Estimating excess mortality in people with cancer and multimorbidity in the COVID-19 emergency. 2020; medRxiv 2020.05.27.20083287
4. Jyotsana N, King MR. The Impact of COVID-19 on Cancer Risk and Treatment. Cell Mol Bioeng. 2020;13(4):285-91.
5. Mathelin C, Ame S, Anyanwu S, Avisar E, Boubnider WM, Breitling K, et al. Breast Cancer Management During the COVID-19 Pandemic : The Senologic International Society Survey. 2021;17(2):188-96.
6. Francescangeli F, De Angelis ML, Zeuner A. COVID-19: a potential driver of immune-mediated breast cancer recurrence? Breast Cancer Res. 2020; 22(1):20-2.
7. Muz B, de la Puente P, Azab F, Azab AK. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. Hypoxia. 2015; 83.
8. Al-benna S. Angiotensin-Converting Enzyme 2 Gene Expression in Breast Tissue. 2021;17(2):112-5.

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]

[Downloaded from ijbd.ir on 2023-01-28] [DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.8.8]

فصلنامه بیماری های پستان ایران
۱۴۰-۱۲۹ :(۴)۱۵ ؛۱۴۰۱

مقاله مروری

اثرات بیماری کووید۱۹ بر روی عود سرطان پستان: یک مطالعه مروری

فاطمه علمی[۱]، مریم آقاجانی زاده[۱]، علی قنبری مطلق[۱]، احمد رضازاده مافی[۱*]

[۱]دپارتمان رادیوانکولوژی، بیمارستان امام حسین، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]

تاریخ ارسال: ۱۴۰۱/۶/۵
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۹/۲۳

* نویسنده مسئول:
ahmadrmafi@yahoo.com

چکیده

بیماری کووید۱۹ همچنان در بسیاری از کشورهای دنیا یک معضل مهم بهداشتی درمانی محسوب می‌شود. در حالی که دانش ما در مورد تأثیرات بیماری سرطان و درمان‌های مربوط به آن روی بیماری کووید۱۹ بیشتر می‌شود همچنان اطلاعات ما در مورد نحوه تأثیر بیماری کووید۱۹ بر روی سلول‌های سرطانی به خصوص سرطان پستان اندک است. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که بیماری کووید ۱۹ می‌تواند سبب فعال شدن عواملی در بدن شود که در بروز و متاستاز سرطان دخیل هستند. التهاب، هیپوکسی، کاهش میزان آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ۲ در بدن، بالا رفتن میزان اینترلوکین ۶ و برخی سیتوکین‌های دیگر از علائم مشخصه بیماری کووید۱۹ هستند که می‌توانند باعث سرطان و متاستاز شوند. برای اینکه بتوانیم برنامه‌های پیشگیرانه مناسبی طراحی کنیم و همچنین نحوه انجام سایر مداخلات مثل غربالگری و اقدامات درمانی را براساس آن تغییر دهیم، دانستن نحوه تعامل بیماری کووید۱۹ با سلول‌های سرطان پستان مهم است. در این مقاله مروری ما به‌طور خلاصه اثرات بالقوه‌ای را که بیماری کووید ۱۹ می‌تواند بر روی بروز و عود سرطان پستان داشته باشد مرور می‌کنیم.

کلمات کلیدی: بیماری کووید ۱۹، سرطان پستان، متاستاز، عود

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.8.8]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.129.2023-01-28]

مقدمه

بیماری کووید۱۹ همچنان در بسیاری از کشورهای دنیا یک معضل مهم بهداشتی درمانی محسوب می‌شود (۱). از زمان همه گیری این بیماری بسیاری از متخصصین مطرح کرده‌اند که بیماران دچار سرطان مستعد به دچار شدن به بیماری شدیدتر کووید۱۹ هستند. بسیاری از بیماران دچار سرطان به بیماری کووید۱۹ مبتلا می‌شوند و گزارش‌های معتبر حاکی از این هستند که به احتمال فراوان این بیماران به حالت شدیدتری از بیماری کووید۱۹ دچار شده و میزان مرگ و میر و آنان در مقایسه با بیمارانی که دچار سرطان نیستند حدود سه برابر بیشتر است (۲-۴).

یک مطالعه اخیر از کشور ایالات متحده تخمین زد که به‌دلیل ابتلا به بیماری کووید۱۹، احتمالاً بیش از ۳۳ هزار مرگ بیشتر در بیمارانی مشاهده خواهد شد که سرطان آن بهبود یافته است و بالای ۴۰ سال هستند (۵).

در حالی که درک و دانسته‌های ما در مورد اثرات سرطان و درمان‌های مربوط به آن بر روی مرگ و میر ناشی از بیماری کووید۱۹ بیشتر می‌شود همچنان دانسته‌های ما در مورد مکانیسم‌های احتمالی که به وسیله آن بیماری کووید۱۹ می‌تواند با سلول‌های سرطانی تداخل عمل و تعامل کند اندک است. در نتیجه اثرات بالقوه طولانی‌مدت بیماری کووید۱۹ بر روی پروگنوز بیماران دچار سرطان مشخص نیست (۶-۸).

از آنجایی که ویروس کووید۱۹ در بدن باعث تغییر مکانیسم‌هایی می‌شود که قبلاً مشاهده شده در پاتوژنز سرطان نقش دارند، این نگرانی وجود دارد که بیماری کووید۱۹ بتواند تغییراتی را در بدن ایجاد کند که باعث بیشتر شدن احتمال بروز و عود سرطان گردد (۸). اثرات احتمالی بیماری کووید۱۹ بر روی مرگ و میر ناشی از سرطان از دو جنبه قابل بررسی است. اول اثری که کمبود منابع و زیرساخت‌ها بر روی خدمت‌رسانی درمانی به بیماران سرطانی خواهد داشت که باعث خواهد شد دسترسی بیماران به درمان‌های انکولوژیک در دوره همه‌گیری کمتر شود. در واقع کمبود تعداد نیروهای شاغل در درمان، انجام قرنطینه‌ها و به تعویق افتادن درمان‌ها و اعمال جراحی غیر اورژانس در بسیاری از موارد درمان‌های مربوط به سرطان را نیز شامل می‌شود و این رخدادها می‌توانند سبب اختلال در روند پیشگیری و درمان بیماری سرطان گردد (۲،۶). در مورد سرطان پستان گزارش‌هایی وجود دارد مبنی بر اینکه برای کاهش حجم مراجعین به مراکز درمانی، اعمالی نظیر غربالگری، جراحی، شیمی درمانی و رادیوتراپی به تعویق افتاده و یا حتی لغو شده است (۹،۱۰).

این وقفه‌های درمانی ممکن است در آینده سبب بروز انواع پیشرفته بیماری گردد و بسیاری از موارد بیماری قابل علاج را به بیماری متاستاتیک و غیرقابل علاج تبدیل نماید (۱۱). این وجه از افزایش موربیدیتی و مورتالیتی خارج از اهداف این مقاله است. وجه بعدی اثراتی است که بیماری کووید۱۹ ممکن است روی محیط تومور و پاتوفیزیولوژی آن داشته باشد. مدارکی وجود دارد که نشان می‌دهد بیماران با سابقه قبلی سرطان که دچار بیماری کووید ۱۹ می‌شوند در خطر بالاتری برای مرگ ناشی از سرطان قرار می‌گیرند (۱،۲). اینکه چگونه بیماری کووید ۱۹ می‌تواند سبب افزایش مرگ ناشی از سرطان شود بطور دقیق مشخص نیست. محققین مکانیسم‌های متعددی را مطرح کرده‌اند که چگونه بیماری کووید ۱۹ می‌تواند پاتوفیزیولوژی سلول سرطانی را تغییر دهد و سبب تومورزایی و متاستاز گردد. بنابراین اگرچه مدرک محکمی در مورد تاثیرگذاری بیماری کووید ۱۹ بر روی پاتوفیزیولوژی سرطان وجود ندارد ولی محتاطانه است تصور کنیم احتمالاً بیماری کووید ۱۹ سبب تغییر ریزمحیط اطراف تومور می‌شود که شرایط را برای پیشرفت و متاستاز مهیا می‌کند. به‌عنوان مثال یکی از روش‌های ذکر شده، بیدار کردن سلول‌های سرطانی به خواب رفته است (۸).

اهمیت تداخل عمل ویروس بیماری کووید۱۹ با سرطان پستان از این نظر بسیار مهم است که در یک مطالعه کوهورت دیده شد که از بین ۱۰۱۸ مورد مبتلا به بیماری کووید۱۹ بین ماه مارس تا آپریل ۲۰۲۰، سرطان پستان

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.8.8]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.129.2023-01-28]

شایع‌ترین سرطان (۲۱ درصد از موارد کل بیماران دچار سرطان) در بین مبتلایان بود (۱۲). در واقع، دور از انتظار هم نیست که با توجه به بروز و شیوع بالای سرطان پستان، تعداد قابل توجهی از این بیماران به بیماری کووید۱۹ مبتلا شوند. از این‌رو، دانستن نحوه تعامل ویروس کووید۱۹ با سلول‌های سرطان پستان اهمیت دارد چرا که ابتلا به این بیماری ممکن است تأثیرات منفی بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان داشته باشد (۷). همچنین، دانستن این مطلب برای زمان‌بندی و برنامه‌ریزی مداخلات پیشگیرانه و درمانی ضروری است. اثرات بیماری کووید۱۹ بر روی سرطان پستان به درستی مشخص نشده است، ولی مطالعاتی وجود دارند که مطرح می‌کنند بیماری کووید۱۹ ممکن است سبب دوباره فعال شدن سلول‌های سرطان پستان خفته گردد و در نتیجه باعث بروز عود و متاستاز گردد (۸).

در این مطالعه مروری ما به بررسی اثر بالقوه‌ای می‌پردازیم که بیماری کووید۱۹ ممکن است در تومورزایی و عود سرطان پستان داشته باشد. بعد از جستجوی مقدماتی در Google Scholar و PubMed با کلیدواژه‌های مرتبط، منابع استفاده شده در مقالات انتخابی نیز مورد بررسی قرار گرفتند. در مجموع به نظر می‌رسد که مهمترین عامل عود سرطان پستان مرتبط با بیماری کووید، فعالیت دوباره سلول‌های سرطانی خفته باشد. مکانیسم‌های متعددی برای این فعالیت دوباره مطرح شده‌اند شامل التهاب مزمن، محیط هیپوکسیک، و اختلالات سیستم رنین-آنژیوتانسین، اختلال عملکرد سیتوکینی، و همچنین تله‌های نوتروفیلی خارج سلولی. در اینجا در مورد هر یک از این عوامل به اختصار توضیحاتی ارائه شده است.

التهاب مزمن

آزاد شدن سایتوکاینها و التهاب رخدادهای اصلی بیماری کووید۱۹ هستند. علاوه بر آن کووید۱۹ ممکن است سبب اختلال عملکرد سلول‌های T و کشنده ذاتی (Natural Killer, NK) و همچنین فعالیت بیش از حد نوتروفیل‌ها گردد (۲).

شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد این رخدادها ممکن است سبب فعالیت دوباره سلول‌های سرطانی خفته گردد (۸،۶). سلول‌های سرطانی خفته (Dormant Cancer Cells, DCCs) سلول‌هایی هستند که از درمان‌های انکولوژیک جان سالم به در می‌برند و معمولاً در ابتدای بیماری در بدن پخش می‌شوند و هرکدام در یک ارگان خاص از بدن که بنا بر نوع سلول تومورال متفاوت است قرار می‌گیرند. این ارگان‌های خاص معمولاً مستعد بروز متاستازهای سرطانی هستند. سلول‌های سرطانی بعد از ورود به این ارگان‌ها در بسیاری از موارد اصطلاحاً به خواب میروند. این سلول‌های خفته وارد یک دوره بدون علامت بالینی به نام خواب رفتگی متاستاتیک[1] می‌گردند (۸،۱۳). در این دوره خواب رفتگی، سلول‌های سرطانی خفته توسط روش‌های تشخیصی رادیولوژیک و سایر روش‌های تشخیصی قابل ردیابی نیستند. این فرضیه مطرح شده است که تمام بیماران دچار سرطان به احتمال فراوان واجد این سلول‌های خفته سرطانی هستند (۸،۱۳،۱۴). اگرچه سلول‌های خفته سرطانی در دوران خواب تزاید سلولی و رشد ندارند ولی این قابلیت‌های خود را حفظ می‌کنند. بسیاری از محرک‌های ریزمحیطی[2]، مانند التهاب می‌توانند با بیدار کردن و دوباره فعال کردن است سلول‌های خفته سبب بروز عود و متاستاز گردند (۶،۸،۱۳،۱۴).

یکی از مهمترین وظایف سلول‌های ایمنی تشخیص خودی از غیر خودی است. مطالعات نشان داده‌اند که التهاب می‌تواند تا حدی سبب اختلال این عملکرد سلول‌های ایمنی شود. این فرضیه تا حدی می‌تواند این موضوع را توضیح دهد که چرا التهاب مزمن ایجاد شده توسط عفونت‌های ویروسی می‌تواند سبب افزایش رشد سلول‌های سرطانی و متاستاز گردد (۶).

در مجموع، مطالعات اخیر نشان می‌دهند که فرایندهای التهابی مانند آنچه در برخی عفونت‌ها مانند کووید-۱۹ دیده می‌شود احتمالاً نقش مهمی در شروع مجدد فعالیت

[1] Metastatic dormancy
[2] Microenvironmental

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.8.8]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.1.2023-01-28]

سلول‌های سرطانی خفته بازی می‌کنند. که این امر به نوبه خود می‌تواند سبب پیشرفت بیماری و بروز متاستاز گردد.

هیپوکسی

بیماری کووید-۱۹ به طور شایع باعث ترومبوز عروقی و هیپوکسی بافتی می‌شود. در تومورهای توپر (solid) این وقایع به عنوان شاخص‌های ریزمحیطی برای پروگنوز بد شناخته می‌شوند. هیپوکسی پاتولوژیک یکی از فاکتورهای بسیار مهم است که سبب افزایش بقای سلول‌های تومورال می‌گردد (۱۵). هیپوکسی سبب آنژیوژنز (رگ‌سازی) می‌شود که خود باعث تسهیل پخش شدن سلول‌های تومورال به سایر بافت‌های بدن می‌گردد (۱۵). هیپوکسی به شیوه‌های مختلفی می‌تواند سبب فعالیت دوباره سلول‌های خفته سرطان پستان گردد. یکی از این شیوه‌ها افزایش بیان ژن‌هایی است که در روند خواب سلول‌های سرطانی و مقاومت دارویی دخیل هستند (۸،۱۵). یکی از خصوصیات منحصر به فرد بیماری کووید-۱۹ ایجاد حالتی به نام هیپوکسی خاموش[1] است. در این حالت، ممکن است بیمار اشباع اکسیژن شریانی بسیار پایینی داشته باشد بدون اینکه علائم دیسترس تنفسی را از خود بروز دهد. مطالعات اخیر مطرح کرده‌اند که این حالت ممکن است در ۲۰ الی ۴۰ درصد بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بروز کند (۸،۱۵).

هیپوکسی ایجاد شده در ریزمحیط سلول‌های سرطانی ناشی از بیماری کووید۱۹ از روشهای متعدد می‌تواند باعث عود سرطان گردد. اولین فرضیه آن است که هیپوکسی می‌تواند سلول‌های سرطانی را وارد مرحله خواب سلولی کند و به این صورت آن‌ها را از گزند درمان‌های انکولوژیک در امان نگاه دارد (۱۵). دومین فرضیه اینست که جدا از تحریک سلول‌ها برای ورود به مرحله خواب، هیپوکسی می‌تواند سلول‌های خفته را از خواب بیدار کرده و سبب تحریک پرولیفراسیون سلولی گردد. سوم اینکه هیپوکسی می‌تواند سبب تولید زیرگروه‌هایی از سلول سرطانی گردد که بسیار تهاجمی بوده و به داروهای متعدد مقاومت نشان می‌دهند (۲،۶،۸).

در مجموع می‌توان گفت که هیپوکسی که یکی از عوارض شایع و مهم بیماری کووید-۱۹ است علاوه بر مخاطرات زودرسی که می‌تواند برای بیماران داشته باشد، در درازمدت نیز احتمالاً قادر است سبب عود و گسترش سرطان پستان اولیه گردد.

آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2)

نشان داده شده است که سیستم رنین-آنژیوتانسین موضعی می‌تواند باعث پرولیفراسیون سلول‌های سرطانی و تهاجم به سلول‌ها و بافت‌های مجاور گردد (۱۶). همچنین این سیستم می‌تواند سبب افزایش میزان رگزایی توسط سلول‌های سرطانی شود. مجموعه این رخدادها می‌تواند سبب بروز متاستاز گردد (۵،۶،۱۶). از آنجایی که بیان ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ در بافت پستان بسیار بالاست (حتی بیشتر از بافت ریه) برخی متخصصین مطرح کرده‌اند بیماری کووید۱۹ می‌تواند باعث تغییر بدخیم سلول‌های طبیعی پستان شود (۱۶).

بیان پروتئین ACE2 با پیشرفت و متاستاز سرطان پستان رابطه معکوس دارد. در مقایسه با سلول‌های بدخیم سرطان پستان، بیان پروتئین ACE2 در سلول‌های طبیعی پستان بسیار بیشتر است. بنابراین غیرفعال کردن ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ می‌تواند سبب رشد بدخیم سلول‌های پستان و تهاجم و متاستاز گردد (۱۶). نشان داده شده است که مسیر ACE2/ angiotensin (1-7) /Mas یک نقش محافظتی در مقابل پیشرفت بدخیمی دارد و درمان با angiotensin 1-7 و یا بیان بیش از حدپروتئین ACE2 می‌تواند سبب کاهش میزان رشد سلولی، کاهش قابلیت تهاجم و همچنین کاهش قابلیت متاستاز در سلول‌های سرطان پستان گردد (۱۶،۱۷). آنژیوتانسین ۷-۱ یک گشادکننده عروقی (وازودیلاتور) بوده و واجد اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی، ضد رشد و تمایز (پرولیفراسیون) و ضد سرطانی است و میزان آن به صورت قابل ملاحظه‌ای در سلول‌های سرطانی کمتر است (۱۶-۱۸). یک مرحله مهم در روند ورود ویروس کووید۱۹

[1] Silent hypoxia

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.8.8]
[DOI: 10.61186/ijbd.15.4.129]

به داخل سلول‌های هدف، اتصال با گیرنده‌های ACE2 است. مطالعات جدید نشان داده‌اند که ویروس کووید۱۹ می‌تواند سبب کاهش بیان گیرنده ACE2 در سطح سلول‌ها شده و این گیرنده را مسدود کند و در نتیجه اثرات محافظتی ACE2 را در مقابل تومورزایی کاهش دهد (۱۶،۱۸،۱۹). برخلاف آنژیوتانسین ۷-۱, آنژیوتانسین ۲ نقش بسیار مهمی در پاتوفیزیولوژی سرطان پستان ایفا می‌کند. در جریان بیماری کووید۱۹ با مسدود شدن گیرنده ACE2، تولید آنژیوتانسین ۷-۱ محدود می‌شود و با کاهش تخریب آنژیوتانسین ۲، میزان آمینوپپتیداز افزایش می‌یابد. افزایش میزان آمینوپپتیداز می‌تواند سبب بروز مقاومت به شیمی‌درمانی گردد (۱۶،۱۸). همچنین گزارش‌هایی وجود دارند مبنی بر اینکه افزایش میزان آنژیوتانسین ۲ و افزایش فعالیت آمینوپپتیداز می‌تواند سبب بروز مقاومت به تاموکسیفن شود که به نوبه خود می‌تواند سبب افزایش احتمال عود بیماری گردد (۱۸،۲۰). در مجموع می‌توان گفت که متابولیسم آنژیوتانسینوژن در سلول‌های سرطان پستان، مسیرهای متفاوتی را طی می‌کند و سلول‌های سرطانی قادر هستند آنژیوتانسینوژن را به متابولیت‌های پپتیدی متعددی از آنژیوتانسین تبدیل کنند. این مطلب که بیان ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ در بافت پستان حتی از بافت ریه هم بالاتر است کشف بسیار مهمی محسوب می‌شود که ممکن است در سال‌های آتی باعث تغییر رفتار سلول‌های سرطانی پستان و افزایش میزان عود گردد. مطالعات در این خصوص نوپا هستند و احتمالاً در آینده در مورد بیشتر خواهیم شنید.

اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۶ و سایر سیتوکین‌ها

سندروم آزادسازی سیتوکین‌ها یک پیامد تهدید کننده حیات ناشی از بیماری شدید کووید۱۹ است. اطلاعات اخیر نشان می‌دهند که میزان بسیاری از سیتوکین‌هایی که می‌توانند سبب تحریک تومورزایی گردند در پلاسمای بیماران مبتلا به بیماری کووید۱۹ به طرز قابل توجهی بالا می‌رود (۶،۷،۲۱). مهمترین سیتوکین‌ها شامل موارد زیر هستند: اینترلوکین ۶، اینترفرون گاما، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی(VEGF)، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α)، اینترلوکین ۱ (بخصوص IL-1 β)، فاکتور تحریک کننده کلونی گرانولوسیت ماکروفاژ (GM-CSF) و فاکتور رشد دگرگون کننده β1 (TGF-β1) (۶،۷،۲۱).

TGF-β نقش‌های تنظیم کننده متعددی به عهده دارد و به خصوص نقش فعالی در بسیاری از فعالیت‌های حیاتی سلول شامل رشد، تمایز، مهاجرت و آپوپتوز ایفا می‌کند. یکی از خصوصیات مهم بیماری کووید۱۹ افزایش فعالیت TGF-β است. این افزایش فعالیت همچنین نقش بسیار مهمی در بروز طوفان سیتوکینی در جریان بیماری کووید۱۹ دارد. TGF-β سه ایزوفرم دارد که یکی از آنها یک محرک قوی متاستاز است (۲۲). مطالعات قبلی نشان داده است که TNF-α ، IL-1b و IL-6 نیز در عود و متاستاز سرطان پستان نقش ایفا می‌کنند (۸،۲۲). مقادیر افزایش یافته اینترلوکین ۶ و سایر سایتوکاینها که در حین بیماری کووید۱۹ شدید دیده می‌شود، می‌تواند هم در سلول‌های ایمنی و هم در سلول‌های غیرمرتبط به سیستم ایمنی سبب فعالیت بیش از حد فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF-κB) شود. NF-κB کمپلکس پروتئینی است که نقش‌های کلیدی مهمی در سلول ایفا می‌کند مانند کنترل رونویسی DNA تولید سیتوکین و بقای سلولی. فعالیت NF-κB در لانه‌های (niches) پیش متاستاتیک می‌تواند سبب بیدار شدن سلول‌های سرطانی خفته گردد (۱۶،۲۲،۸). بیدار شدن سلول‌های سرطانی خفته می‌تواند هم به‌صورت مستقیم با تحریک پرولیفراسیون سلول‌های سرطانی و هم به‌صورت غیرمستقیم با ایجاد یک ریزمحیط پیش متاستاتیک رخ دهند (۸،۲۲). شواهدی از مطالعات پیش بالینی وجود دارند که نشان می‌دهند مهار کردن اینترلوکین ۶ ممکن است سبب کاهش میزان عود برخی سرطان‌ها ازجمله سرطان پستان گردد (۷،۲۱،۲۳). در مجموع می‌توان گفت که تأثیرات اینترلوکین ۶ بر روی ریزمحیط تومور بسیار پیچیده و حتی گاهی متناقض است. نتایج دقیق این تعاملات با سلول‌های سرطانی هنوز به خوبی مشخص نشده است. نتایج مطالعات آزمایشگاهی مؤید این نکته هستند که اینترلوکین ۶ و اینترلوکین 1b احتمالاً نقش مهمی در تومورزایی ایفا می‌کنند. با اینحال،

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.8.8]
[DOI: 10.61186/ijbd.15.4.129]

گزارشاتی وجود دارند که مطرح می‌کنند آنان ممکن است با مکانیسم دیگری، اثرات ضدتوموری نیز از خود بروز دهند. اطلاعات کمی درباره نتیجه نهایی این تعاملات در ریزمحیط توموری وجود دارد که نیازمند تحقیقات تکمیلی است.

نوتروفیل‌ها و تله‌های نوتروفیلی خارج سلولی (neutrophil extracellular traps (NETs))

بر اثر بیماری کووید۱۹ تغییرات ایمونولوژیک قابل توجهی در بدن رخ می‌دهند شامل کاهش تعداد سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و سلول‌های T در خون محیطی و همچنین فعالیت غیرطبیعی مونوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای بافتی (۲۴). نوتروفیل‌های فعال شده تعداد زیادی محصول با قابلیت صدمه بافتی تولید می‌کنند شامل تله‌های نوتروفیلی خارج سلولی که در واقع ساختارهای شبکه مانند شامل پروتئین و DNA هستند (۸،۲۴). تله‌های نوتروفیلی خارج سلولی از یک سو پاتوژن‌ها را به دام می‌اندازند و یک محیط عالی و مناسب برای تجمع مواد آنتی‌بیوتیک ضدمیکروبی در غلظت‌های بالا ایجاد می‌کنند و از سوی دیگر یک سد فیزیکی ایجاد می‌کنند که دسترسی محلی (local) سلول‌های ایمنی به آن ناحیه را محدود می‌کنند. در نتیجه، آنها در فرایند فرار از سیستم ایمنی و محافظت سلول‌های تومورال از سلول‌های CD8+ T و NK مشارکت می‌کنند و به‌صورت فعال در فرآیند بیدارسازی DCCs مشارکت دارند (۸،۲۴). در سرطان پستان گزارش‌هایی وجود دارد مبنی بر اینکه تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی با پیشرفت بیماری و بروز متاستاز همراه هستند (۲۵).

در واقع هم سلول‌های تومورال و هم ریزمحیط تومور، سعی می‌کنند نوتروفیل‌ها را جذب کرده و به‌کار گیرند (recruitment). میزان بالای نوتروفیل در سلول‌های تومورال می‌تواند سبب افزایش درگیری غدد لنفاوی، کمتر شدن درجه تمایز تومور و بالاتر رفتن مرحله سرطان گردد (۲۶). با این‌حال، اثر نوتروفیل‌ها نیز بر سلول‌های سرطانی احتمالاً دوگانه است. در حالی‌که نوتروفیل‌های نوع N1 خاصیت ضدتوموری دارند، نوتروفیل‌های نوع N2 می‌توانند سبب رگ‌زایی تومور و متاستاز شوند (۲۶). برآیند این نقش دوگانه در فرایند تومورزایی هنوز به درستی مشخص نشده است.

نتیجه گیری

تعامل بین بیماری کووید۱۹ و سرطان پستان پیچیده است. اطلاعاتی که ذکر شد مطرح می‌کنند که بیماران دچار سرطان پستان که دچار بیماری کووید۱۹ نیز می‌شوند در خطر بالاتری برای بروز عود و متاستاز قرار دارند ولی شدت و میزان اهمیت این مقدار خطر مشخص نیست. در میان عوامل متعددی که می‌توانند سبب فعالیت دوباره سلول‌های سرطانی خفته در سرطان پستان گردند به‌نظر می‌رسد که نقش اینترلوکین‌ها (بخصوص IL-6) و همچنین تله‌های نوتروفیلی خارج سلولی پررنگ تر از بقیه باشد. مطالعات بیشتری نیاز است که دانش ما را در زمینه تعاملات مابین بیماری کووید۱۹ و پروگنوز سرطان پستان افزایش دهد. ثبت دقیق بیماری‌ها و انجام آنالیزهای معتبر آماری به احتمال فراوان در سال‌های آینده اطلاعات بیشتری را در این زمینه اختیار درمانگران خواهد گذاشت. پیشنهاد می‌شود که درمانگران کشورمان نیز با ثبت دقیق موارد ابتلا به کووید ۱۹ و شدت آن و درمان‌های انجام شده در پرونده بیماران دچار سرطان پستان بتوانند در آینده نزدیک اطلاعات خوبی را در اختیار همکاران قرار دهند.

تشکر و قدردانی

تشکر و قدردانی: بدینوسیله از زحمات سرکار خانم دکتر منصوره علیرضایی و سرکار خانم دکتر سمیه علیرضایی سپاسگزاری می نماییم.

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.8.8]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.192023-01-28]

References

1. Motlagh A, Elmi F, Yamrali M, Ranjbar M, Azmin M, Moshiri F, et al. Routine COVID-19 testing may not be necessary for most cancer patients. Sci Rep. 2021; 11(1):23294.
   doi: 10.1038/s41598-021-02692-3.
2. Addeo A, Friedlaender A. Cancer and COVID-19: Unmasking their ties. Cancer Treat Rev. 2020; 88:102041.
   doi: 10.1016/j.ctrv.2020. 102041.
3. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. COVID-19 and Cancer Consortium. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. Lancet. 2020; 395(10241):1907-18. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9.
4. Lasagna A, Zuccaro V, Ferraris E, Corbella M, Bruno R, Pedrazzoli P. COVID-19 and breast cancer: May the microbiome be the issue? Futur Oncol. 2021;17(2):123-6.
5. Lai AG, Ph D, Pasea L, Ph D, Banerjee A, Denaxas S, et al. Estimating excess mortality in people with cancer and multimorbidity in the COVID-19 emergency. 2020; medRxiv 2020.05.27.20083287
6. Jyotsana N, King MR. The Impact of COVID-19 on Cancer Risk and Treatment. Cell Mol Bioeng. 2020;13(4):285-91.
7. Francescangeli F, De Angelis ML, Baiocchi M, Rossi R, Biffoni M, Zeuner A. COVID-19-Induced Modifications in the Tumor Microenvironment: Do They Affect Cancer Reawakening and Metastatic Relapse? Front Oncol. 2020;10:1-9.
8. Francescangeli F, De Angelis ML, Zeuner A. COVID-19: a potential driver of immune-mediated breast cancer recurrence? Breast Cancer Res. 2020; 22(1):20-2.
9. Mathelin C, Ame S, Anyanwu S, Avisar E, Boubnider WM, Breitling K, et al. Breast Cancer Management During the COVID-19 Pandemic : The Senologic International Society Survey. 2021;17(2):188-96.
10. Mafi AR, Motlagh A, Foudazi H, Fadavi P, Moghaddam S, Akhavan A. Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic in Low Resource Countries: Consensus Statement from the Iranian Society of Radiation Oncology. Int J Cancer Manag. 2022; 15(1):1-7.
11. Lerner E, Tamara P. Patient - reported treatment delays in breast cancer care during the COVID - 19 pandemic. Breast Cancer Res Treat. 2020; 184(1):249-54.
12. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. Lancet. 2020;395 (10241):1907-18.
13. Park SY, Nam JS. The force awakens: metastatic dormant cancer cells. Exp Mol Med. 2020; 52(4):569-81.
14. Phan TG, Croucher PI. The dormant cancer cell life cycle. Nat Rev Cancer. 2020;20(7):398-411.
15. Muz B, de la Puente P, Azab F, Azab AK. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. Hypoxia (Auckl). 2015;3:83-92.
    doi: 10.2147/HP.S93413.
16. Al-benna S. Angiotensin-Converting Enzyme 2 Gene Expression in Breast Tissue. 2021;17(2): 112-5.
17. Bujak-Gizycka B, Madej J, Bystrowska B, Toton-Zuranska J, Kus K, Kolton-Wroz M, et al. Angiotensin 1-7 formation in breast tissue is attenuated in breast cancer-a study on the metabolism of angiotensinogen in breast cancer cell lines. J Physiol Pharmacol. 2019;70(4): 503-14.
18. Vatansev H, Kadiyoran C, Cure MC CE. COVID-19 infection can cause chemotherapy resistance development in patients with breast cancer and tamoxifen may cause susceptibility to COVID-19 infection. Med Hypotheses. 2020;143:110091.
19. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. Crit Care. 2020; 24(1): 422.
20. Hu S. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. Journal of Medical Virology. 2020; 92:726-30.
21. Semesiuk N, Zhylchuk A, Bezdenezhnykh N, Lykhova A, Vorontsova A, Zhylchuk V, et al. Disseminated tumor cells and enhanced level of some cytokines in bone marrow and peripheral blood of breast cancer patients as predictive factors of tumor progression. Exp Oncol. 2013; 35(4):295-302.
22. Shen WX, Luo RC, Wang JQ, Chen ZS. Features of Cytokine Storm Identified by Distinguishing Clinical Manifestations in COVID-19. Front Public Health. 2021; 9: 671788. Doi: 10.3389/fpubh. 2021.671788.
23. Wellenstein MD, Coffelt SB, Duits DEM, van Miltenburg MH, Slagter M, de Rink I, et al., Loss of p53 triggers WNT-dependent systemic inflammation to drive breast cancer metastasis. Nature. 2019;572(7770):538-542.
    doi: 10.1038/ s41586-019-1450-6.

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.8.8]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.1.2023-01-28]

24. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. J Exp Med. 2020; 217(6):1-7.
25. Snoderly HT, Boone BA, Bennewitz MF. Neutrophil extracellular traps in breast cancer and beyond: Current perspectives on NET stimuli, thrombosis and metastasis, and clinical utility for diagnosis and treatment. Breast Cancer Res. 2019; 21(1):1-13.
26. Mafi A R, Motlagh AG, Azadeh P. The Impact of COVID-19 on Cancer Recurrence: A Narrative Review. Arch Iran Med. 2022; 25(7): 450-55.

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.8.8]
[Downloaded from ijbd.ir on 2023-01-28]