

See discussions, stats, and author profiles for this publication at:  
<https://www.researchgate.net/publication/18806478>

# [Viruses and mammary cancer. A survey (author's transl)]

Article *in* Nordisk veterinærmedicin · October 1973

Source: PubMed

---

CITATIONS

0

---

READS

19

## 1 author:



[Martha Jakobsen Ulvund](#)

Norwegian University of Life Sciences (NMBU)

99 PUBLICATIONS 889 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Experimental classical scrapie in sheep [View project](#)



SP-scrapie: "Pathogenesis and epidemiology of sheep scrapie"

All content following this page was uploaded by [Martha Jakobsen Ulvund](#) on 19 January 2016.

The user has requested enhancement of the downloaded file.

# Virus og mammacancer

## En oversikt

### Viruses and mammary cancer. A survey

av *Martha Jakobsen Ulvund*

*Kreft i melkekjertelen hos mus skyldes et smittestoff (virus) som i regelen overføres fra mor til avkom via melken. Oppståen og forløp av brystkreft hos kvinne har mange fellestrekk med mammacancer hos mus. Nyere undersøkelser tyder på at et smittestoff også er involvert ved human brystkreft.*

*Svulster i juret hos tisper er svært utbredt, og forholdene hos denne dyreart kan sies å ha visse likhetspunkter med forholdene hos mus og menneske. Etiologi og patogenese ved mammacancer hos disse tre arter søkes belyst ut fra litteraturen.*

“Look if a woman has a family history of breast cancer in her family and if she shows (milk) virus and if she was my sister, I would tell her not to nurse the child.”

Disse advarende ordene kom fra en fremtredende amerikansk kreftforsker, *S. Spiegelmann*, ved en pressekonferanse i 1972\*. Uttalelsen er såpass interessant at det er grunn til å gå litt nærmere inn på den. Det er videre grunn til å sammenholde de siste funn som er gjort hos menneske med funn gjort hos forskjellige dyrearter.

Historien om virus som årsak til svulstvekst går ikke så langt tilbake i tid, men den er etter hvert blitt omfattende. *Ellerman & Bang* var i 1908 de første som påviste smittestoff som årsak til svulstvekst (leukose) hos kylling. I 1911 kunne *Peyton Rous* vise at sarcom hos kylling

kunne overføres via cellefrie filtrater, og i 1933 viste *Shope* det samme for papillomer hos kanin (18, 66).

Carcinom i melkekjertelen hos mus og menneske ble rundt århundreskiftet antatt å være en arvelig sykdom p. g. a. hyppigere opptreden innen visse familier (47, 48). I 1866 rapporterte en fransk lege at 10 av 24 av hans nærmeste kvinnelige forfedre døde av brystkreft (48).

Tidlig i 30-årene begynte en med systematisk innavl av mus og fikk utviklet isogeniske musestammer — dyr med genotypisk uniformitet. Enkelte av disse stammene hadde en høy frekvens av mammacancer, andre hadde lav frekvens. Ved resiprok krysning mellom høg- og lavfrekvensstammene fikk en imidlertid en cancerfrekvens som ikke fulgte de Mendelske lover, men som for det meste avhang av moren. I 1936 kom så *Bittner* med den store oppdagelsen at mammacarcinom hos mus ble overført via mel-

\* Sitert fra *Nature*, 1972, 235, 9—10.

ken fra mor til avkom. Den ekstrakromosomale faktor i melken, „smittestoffet“ fikk navnet Bittner's melkefaktor (48). Denne faktoren — MTV (Mammary Tumor Virus) er først blitt isolert og identifisert i den senere tid.

#### *Mammacancer hos mus*

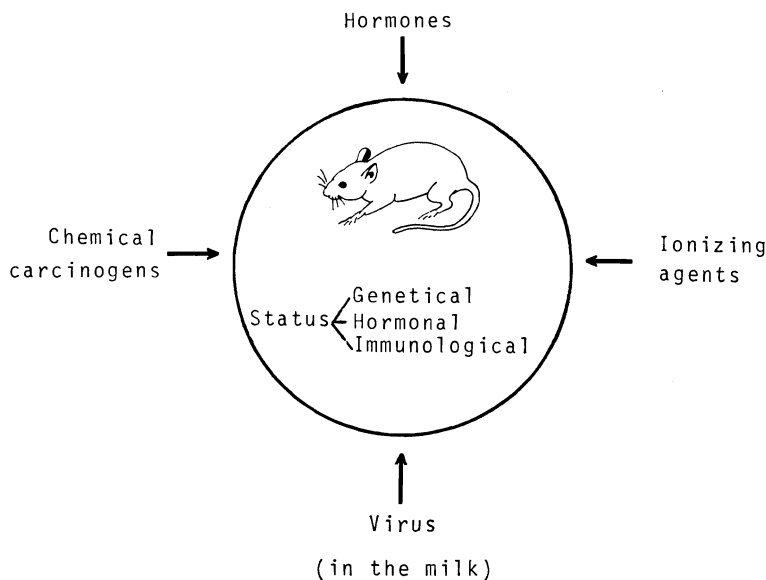
I løpet av de siste 50 år er mus studert nøye m. h. p. mammacancer. I tillegg til høg-frekvensstammene (frekvens 95—100 %) og lav-frekvensstammene (0—5 %), er det også funnet intermediære stammer. Ved resiproke kryssninger mellom høg- og lav-frekvensgruppene får avkommet vanligvis en frekvens lik morens, men enkelte handyr kan overføre virus. Spedyr fra en høgfrekvensstamme som suger en lav-frekvens fostermor beholder enkelte ganger sin høge svulstfrekvens. Dette skyldes sannsynligvis integrering av det virale arvestoff i egg eller sædcellene til foreldrene (48).

Det er sannsynlig at det dreier seg om to biologisk distinkte vira, ett som overføres via melken, og ett som overføres via kjønnscellene (29).

Den vanligste overføringsmåten er via morsmelken, og det er ingen holdepunkter for vanlig (horisontal) smitte (29). Ikke alle mus som bærer virus utvikler svulster (47, 48). Selv om dyrene mottar virus i spedyrstadiet, utvikler de sykdommen som middelaldrende eller senere, d. v. s. fra 8—10 mndrs. alder. Det er holdepunkter for at genetiske faktorer, hormonell og immunologisk status, og også omgivelser og diett, har betydning for om svulstene skal utvikles eller ei (37, 47, 48, 66, 67).

Faktorer som antas å ha betydning er satt op i fig. 1.

De hormonelle forhold er svært kompliserte og langt fra klarlagt. Hormonell stimulering ansees nødvendig for frigjøring av virus (37, 66). Kastreres musene



*Fig. 1. Faktorer av betydning ved mammacarcinogenesis hos mus. (Factors affecting mammary carcinogenesis in mice). After Hollmann & Verley, 1972.*

i ung alder, uteblir svulstene, men injiseres dyrene igjen med store doser follikulin (østrogener) kan de fremkalles (41). De fleste forfattere synes å være enige om at hormonene representerer fremmede faktorer, et initierende agens er alltid nødvendig. Spesialister på human brystkreft er kommet til samme konklusjon: Hormonene alene kan ikke *forårsake* cancer (48).

#### Mamma Tumor Virus — MTV

MTV er et RNA-virus, det tilhører gruppen Oncornavira (Leucovira), og inneholder enzymet DNA-polymerase (reverse transcriptase). Når virus trenger inn i levende celler produseres cellulært DNA med virus RNA som mønster, katalysator ved reaksjonen er DNA-polymerasen. DNA inkorporeres i vertscellenes arvestoff, cellen transformeres (37, 66). Transformerte jurceller produserer viruspartikler ved knoppskyting fra den ytre

cellemembranen, partiklene kan komme til syne så tidlig som 6 t etter infeksjonen (37, 67).

Elektronmikroskopisk skiller en mellom A, B og C-partikler (67). A-partiklene er intracytoplasmatiske og et forstadium til B-partiklene. B-partiklene dannes idet A-partiklene knoppskytes fra cellemembranen og blir fri fra cellen (37, 57). C-partiklene ligner morfologisk på B-partiklerne, og finnes som årsak til leukose hos mus (57). C-partikkelen finnes også enkelte ganger ved mammacancer, men dens rolle i mammacarcinogenesen er lite kjent (36). Bare B-partikkelen regnes å være mammacancer-fremkallende (37). Infeksjonscyklus, slik enkelte forestiller seg den, er fremstilt i fig. 2.

MTV (B-artikkelen) beskrives som en kulerund partikkel, 1000—2000 Å i diam., med en ytre kappe bestående av protein, glycoprotein og lipid som omgir en rund eksentrisk kjerne (nucleotid). Innenfor kappen kan det være en indre membran.

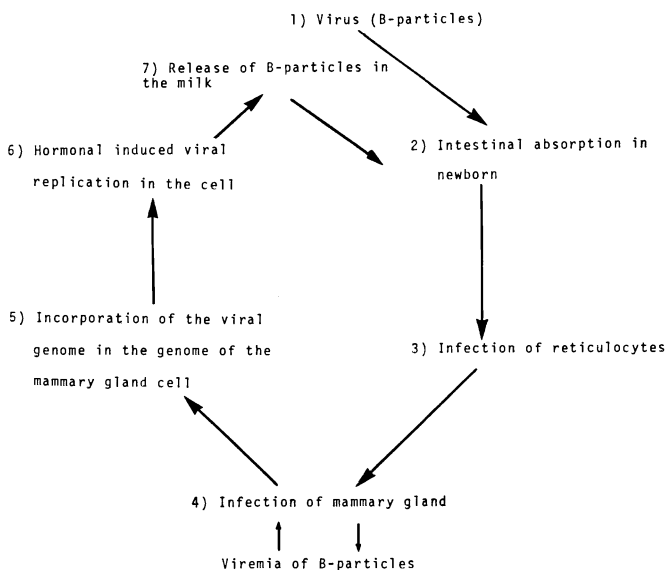


Fig. 2. Infeksjonscyklus ved mammacancer hos mus. (Hypothetical life cycle of MTV). After Hollman & Verley, 1972.

Kjernen inneholder RNA, noen mindre proteiner og DNA-polymerasen (57, 67).

Viruspartikkelen er bærer av antigene markører. Proteinene i kjernen har gruppespesifikke antigene egenskaper (kalt  $S_1$  og  $S_2$ ) og kappen inneholder subgruppe- og typespesifikke antigener ( $S_3$ ,  $S_4$  og  $S_5$ ). Kappen er dekket av små prominenser eller køller, og disse antas å være ansvarlig for  $S_4$  og  $S_5$ -antigenene (37, 55, 67). Se fig. 3.

De viktigste antigenene ved mamma-cancer hos mus er knyttet til viruset selv, og er tilstede både i svulstene, normalt jurvev og preneoplastisk vev fra „smittede“ dyr (36). Undersøkelser på disse antigenene markørene har bidratt stort til teorien om at RNA-tumor-virus informasjon kan arves som en del av cellens totale arvestoff (25). Ved slike undersøkelser har en også funnet MTV ved leukemi og testikkeltumores hos mus, men ved disse svulstene skjer det ingen

produksjon av viruspartikler (48, 55). Kausal sammenheng mellom MTV og andre svulster (enn i juret) er det ingen evidens for. Det har heller ikke vært mulig å overføre virus til andre arter, eller infisere normale celler i kultur (48). Ved siden af de virale antigenene finnes spesifikke svulstantigener, (f. eks. Tumorspesifikke transplantasjonsantigener, T.S.T.A.), men de er svake og vanskelige å påvise (36). T.S.T.A. er makromolekyler som finnes hos tumorceller, men ikke hos normale celler fra samme vev. T.S.T.A. er felles for alle svulster induisert av samme virus, men forskjellige fra de som er induisert av andre vira (32, 68, 69).

#### Mammacancer hos menneske

Kreftfamilier hos menneske er rapportert i mer enn 100 år (48). I tredveårene kom det tallrike artikler som omhandlet frekvens av brystkreft innen visse fami-

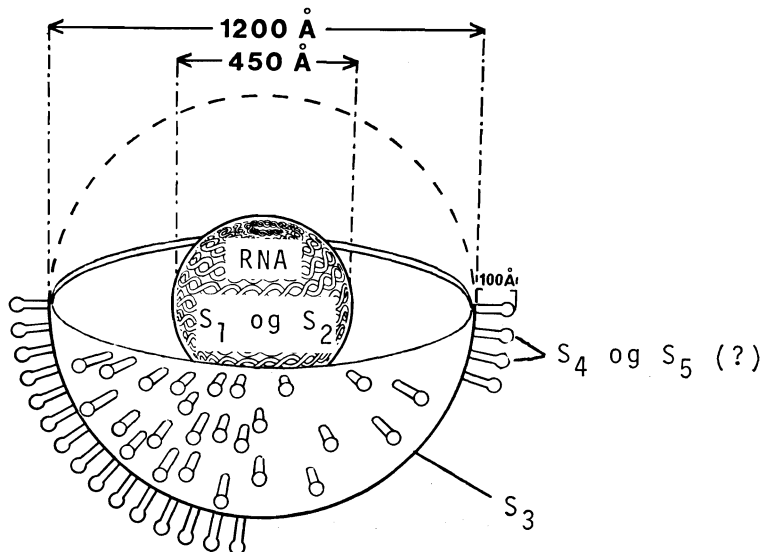


Fig. 3. Mamma Tumor Virus (MTV), B-partikkel fra mus. (*Mammary Tumor Virus (MTV), B-particle from mouse*). After Hollmann & Verley, 1972.

lier (12). *Anderson et al.* fant i 1958 at søstre av brystkreftpasienter utviklet sykdommen 1,8 ganger oftere enn kontrollene (12). De fleste undersøkelsene bekrefter denne tendens, og den danske statistiker *J. Clemmesen* konkluderte i 1965 "heredity of human mammary carcinoma has been demonstrated too often to be considered as accidental". Han sier videre "the future progress of the aetiology of this disease may be expected from experimental and laboratory work rather than from the field of statistics" (12).

Også hos kvinne er utviklingen av mammacancer avhengig av hormoner (48). Frekvensen av brystkreft er større for gifte enn for ugifte kvinner opp til 30—35 år, men over denne alder har de ugifte kvinnene høyere frekvens. Man har antatt at forstyrrelser i diegivningen blant fertile yngre kvinner kan favorisere utviklingen av carcinomer på samme måte som fravær av diegivning assosieres med høyere risiko hos ugifte kvinner senere i livet (12). Totalt er frekvensen funnet å være lavere hos kvinner som har født og ammet, de er i større grad refraktære overfor svulstutvikling. Det synes derfor som om den funksjonelt aktive mammakjertel er refraktær overfor carcinogenese (13). Hos ku, hvor kjertelen er så høyt funksjonelt utviklet, er dette kanskje forklaringen på hvorfor vi så sjelden ser mammacarcinomer hos denne dyreart (23).

I de siste år har det vært en økning av brystcancerfrekvensen, samtidig med at det har vært nedgang i diegivningen (48). Motstridende resultater finnes imidlertid, og enkelte forfattere hevder at diegivingen ikke har noen beskyttende virkning mot brystkreft (1).

Det synes å være alminnelig enighet om at p-piller og østrogenterapi i overgangsårene ikke medfører særlig stor fare for brystkreft (19, 20, 26).

Den store variasjonen i brystkreftfre-

kvensen i de forskjellige deler av verden er fremdeles uopplært. Det er mulig at vi også hos menneske har fått utviklet høy, lav- og intermediaer-frekvenspopulasjoner, f. eks. ved inngifte innen visse befolkningsgrupper p. g. a. rase, religion etc. (48). Ca. 11 % av alle kreftdødsfall hos kvinner i Norge skyldes mammacancer (41). Sykdommen begynner ved 35-årsalderen med flest tilfeller ved ca. 60-års alder (12). Av alle følbare svulster i mamma hos kvinner over 35 år er mer enn annen hver malign (41).

Med forholdene hos mus som mønster har en hos kvinner med brystkreft i årtier lett etter viruspartikler ved elektronmikroskopi. Enkelte undersøkelser har gitt negativt resultat (28, 65), mens det ved andre er funnet viruslignende partikler både i brystkreftvev (15, 16) og melk (22, 24). Partiklene har vært vanskelige å identifisere, men bedre teknikk har gitt bedre muligheter. I 1969 fant *Moore et al.* (47) B-partikler i melken hos 5 av 75 unge mødre (6,7 %). Partiklene var direkte sammenlignbare med MTV-partikler. Partiklene ble funnet hos 3 av 8 (38 %) der mor, bestemor eller søster hadde mammacancer (47). I 1971 fant de samme forfattere B-partikler i melken hos 60 % av kvinner fra familier med brystkreft, hos 5 % hvor det ikke var brystkreft i familien, og hos 39 % av kvinnene fra en høy-frekvenspopulasjon i Bombay (48). I 1972 fant *Sarkar & Moore* 3 typer viruspartikler i human melk, deriblandt også typiske B-partikler (57). I 1971 rapporterte *Charney & Moore* at serum fra kvinner med brystkreft nøytraliserte MTV fra mus (10). Samme år fant *Schlom, Spiegelman & Moore* enzymet DNA polymerase i de humane melkeviruspartiklene (59). I 1972 ble det så via molekylærhybridiseringseksperimenter funnet RNA-sekvenser i human brystkreftvev homologe med RNA fra MTV (5). 68 % av carcinomene inneholdt viruskodet RNA, normalt

vev og annet cancertevv var negativt. Disse resultatene er den mest overbevisende evidens for at virus er involvert i human brystkreft (5).

I litteraturen er det beskrevet noen få tilfeller med horisontal overføring av kreft mellom mennesker (27). En kjenner til et tilfelle av overføring av brystkreft: En medisinsk student stakk seg i venstre hånd med sprøytespissen etter han hadde samlet serum fra såret etter mastektomi hos en kvinne med brystkreft. To år senere fikk han en svulst på nøyaktig samme sted. Svulsten var histologisk vanskelig å klassifisere, den var på grensen mellom epitelial og sarcomatøs. Studenten døde 1 år senere av metastaser. Forfatteren viser til overføringsforsøk mellom mus, og stiller seg ikke fremmed overfor tanken at slike inokulasjoner godt kan forbli latent hos den „smittede“ person, men dukke opp i senere generasjoner (27).

#### *Mammacancer hos hund*

Av alle våre domestiserte dyr er hunden mest affisert av mammasvulster (46). Canceralderen hos hund begynner ved ca. 6 års alder, som tilsvarer menneskets 40 års alder (52). Gjennomsnittsalderen for hunder med svulster i juret oppgis å være ca. 10 år (23, 42, 52). Svulster i juret utgjør fra 14—44 % av det totale antall svulster hos tisper (7, 42, 51, 52), når begge kjønn tas med utgjør de ca. 12 % (52).

Hos kvinne representerer carcinomene den hyppigste krefttype. Hos hund forekommer det oftere blandingssvulster enn carcinomer og sarcomer, og frekvensen av sarcomer synes også å være høyere hos hund enn hos kvinne (46). Fibroadenomene hos kvinne er sagt å motsvare blandingssvulstene hos hund (51, 52). Av den totale mengde jursvulster er 34—53 % funnet å være maligne ifølge kliniske og histologiske kriterier (7, 23, 46, 51).

I løpet av en tolvårsperiode (1958—1970) er det ved Institutt for patologi, NVH, obdusert 5308 hunder. Av disse hadde 678 (ca. 13 %) svulst som *hoveddiagnose*. 94 av disse (ca. 14 %) hadde svulster i juret (begge kjønn), 59 var carcinomer og 35 var blandingssvulster hvorav 15 hadde maligne trekk (og ev. metastaser). Totalt var det således 74 (ca. 79 %) maligne og 20 (21 %) benigne svulster. Den høye malignitetsprosenten skyldes at bare dyr med jursvulst som hoveddiagnose er tatt med, dyr med jursvulst som bifunn (oftest benign) er ikke tatt med. I samme periode er det motatt innsendte preparater fra 3662 hunder. 628 (ca. 17 %) var svulster fra juret. Av disse var 268 (ca. 43 %) ondartede (carcinomer og sarcomer), de øvrige 360 (ca. 57 %) var godartede med enkelte blandingssvulster med maligne trekk.

Enkelte raser synes å være mer utsatt for jursvulster enn andre. Ifølge *Krooks* undersøkelser (42) er Airedaleterrier, Boxer og Foxterrier mest utsatt. Andre har funnet lav frekvens av jursvulster hos Boxer (38). Høg frekvens er videre funnet hos bastard, Cocker spaniel og Bostonterrier (46), og Dachshund, Chihuahua og Cocker spaniel (51). Det synes som om vi også hos hund har fått utviklet høg-frekvens- og lavfrekvens-„raser“- eller populasjoner.

Hos menneske er mammacancer 100 ganger vanligere hos kvinne enn hos mann. Tisper/hanhund ratio er funnet å være 50/1 (46).

Den histologiske klassifisering av brystkreft som anvendes i humanmedisinen (58) er vel anvendbar hos hund (51), men vanligvis brukes en enklere klassifisering (50). Spredning til hud og lymfeknuter har sammenlignbare trekk (46). Hos både kvinne og hund utgjør de regionale lymfeknuter det mest vanlige metastasested (46, 51). Fjernere metastaser finnes i lunger, pleura, lever og skjelett hos begge arter. I thorax fin-

nes to typer — en nodulær hematogen type, og en diffus lymfangitisk type (46).

En vet lite om hvordan de maligne svulstene oppstår, om de utvikler seg fra benigne, eller om de begynner som maligne (7). Stort sett synes svulstene å følge 3 kliniske hovedmønster (7):

- a) Sen vekst — affiserer ikke dyret.
- b) Sen vekst i begynnelsen (mnd., år) med plutselig økning av veksthastighet og malignitet.
- c) Hurtig vekst fra starten.

Avgjørende for forløpet er sannsynligvis intensitet og varighet av svulstfremkallende „stimulus“, genetisk resistens og hormonelle og immunologiske omgivelser (7).

De fleste hormonene har gjennom tidene vært mistenkt for å kunne gi svulstvekst. Progesteron kan ha en viss betydning (23), enkelte hevder at progesteron og progesteronderivater har en fremmende virkning på oppståen av blandings-svulstene (54). For carcinomene er det av enkelte antatt at østrogenene kan spille en rolle (7). Ingen sikre eksperimentelle måter å fremkalle jursvulster på er imidlertid utviklet hos hund (7).

De fleste er av den mening at tidlig ekteskap, mange barn og diegiving gir nedsatt brystkreftefrekvens hos kvinne. Hos hund ser man oftere jursvulster hos tisper som har hatt få eller ingen kull (46). Enkelte forfattere hevder imidlertid at det ikke er noen korrelasjon mellom antall drektigheter, irregulær østrus, pseudograviditet og svulstutvikling (7, 23).

Analogt med forholdene hos mus utvikles ikke carcinomer i juret hos tisper som er ovariehysterektomert før kjønnsmoden alder (7, 52). Ved kastrering før 2 års alder sees sjelden jursvulster, mens kastrering etter 5 års alder heller ser ut til å gi økt svulstvekst (7).

Viruspartikler er til nå ikke funnet i svulstvev fra hund. Ved elektronmikro-

skopi er viruslignende partikler funnet i 5 av 11 jursvulster fra katt, men preparater fra 11 jursvulster fra hund var negative (21).

#### *Immunitetsforhold hos mus*

Musen er immunologisk umoden ved fødsel, d. v. s. den aksepterer celler fra samme eller nær beslektet art like etter fødsel, og utvikler toleranse overfor dem (56). Dette spesielle forhold skulle da føre med seg at musene utvikler toleranse overfor MTV idet de får virus via melken like etter fødsel. Mammacancer forårsaket av MTV var også lenge betraktet å være uten antigene egenskaper (32, 49, 61).

Nyere studier med sensitive teknikker viser imidlertid at mammacarcinomer forårsaket av MTV har to typer T.S.T.A., et individuelt spesifikt og et felles eller kryssreagerende (32, 33). Det felles antigen kan bare påvises ved transplantasjon av svulstvev til voksne MTV-fri isogeniske mus. Dyr som har MTV fra fødselen av synes således å være tolerante overfor dette felles antigenet (6, 32). Det er imidlertid mulig å påvise autoimmunitet mot individuelt forskjellige T.S.T.A. og disse har dyrene ikke utviklet toleranse overfor (6, 29, 32). Musenes lymfocytter er i stand til å ødelegge svulstcellene in vitro (cellulær immunitet) (32, 33). Dette at svulsten likevel vokser hos vertsdyret kan tyde på tilstedeværelse av blokkerende antistoffer, d. v. s. humorale antistoffer (gammaglobuliner) som interfererer med og kan motvirke den toksiske virkningen til de immune cellene, angrepslymfocytene (32, 53).

I den senere tid er det også vist at det ikke eksisterer noen virkelig toleranse mot et løselig *viralt* membranantigen, et antigen som er felles for forskjellige MTV-stammer (53). Antistoffer mot dette antigenet er funnet både etter immunisering hos naturlig infiserte mus med



svulster, og hos MTV-infiserte, men tumorfri mus (53).

At immuniteten virkelig spiller en rolle for oppståen og forløp av mammacancer hos mus er det ingen tvil om. Frekvensen av MTV-jursvulster hos mus er blitt redusert ved eksperimentell infeksjon med trikiner og protozoer (*Toxoplasma*, *Besnoitia*) (2) og behandling med Freund's Complete Adjuvans forsinker opptreden av både jursvulster og spontan leukemi (34). Det er funnet tilbakedannelse av jursvulster når direkte intratumorale injeksjoner av *Vibrio cholerae*, neuraminidase og BCG er brukt (62). Den aktiviserte makrofag regnes å være felles angrepscelle ved denne resistensen (34). Aktiviseringen er antigen spesifikk (eks. p. g. a. trikiner, *Toxoplasma*, o. s. v.) men angrepsfunksjonen er uspesifikk (mot bakterier, fremmede celler, virus?) (17, 34).

#### *Immunitetsforhold hos menneske*

Mennesket er immunologisk modent ved fødsel, d. v. s. at fremmed tilført vev/celler kan forkastes allerede fra fødselen av (71). Hos menneske regner en også med at immunitet mot svulstkomponenter spiller en avgjørende rolle ved oppståen og forløp av svulstene. Undersøkelser m. h. p. humorale antistoffer har falt noe forskjellig ut. *Hodkinson & Taylor* klarte i 1969 ikke å påvise humoral autoimmunrespons mot mammacarcinomer (35). Antistoffer mot en lymfoid cellekulturlinje fra en brystkreftpasient er imidlertid funnet hos 45 % av brystcancerpasienter i 1971 (9). Morfologiske tegn på antigen-antistoff-reaksjoner finnes muligens i amyloidavleiringene som kan påvises i enkelte carcinomer (64).

Veldokumenterte data viser at lymfocyt- og plasmacelleinfiltrater i kreftsvulsten er assosiert med en bedre prognose (63, 43). Dette tyder på en cellulær immunreaksjon, og allerede i 1964

påviste *Hughes et al.* (39) en positiv cutan test med eget brystkreftvev hos 3 av 16 pasienter. Med en *in vitro* test for cellulær immunitet (migrasjonshemningstest) fant *Andersen et al.* (3) positiv reaksjon mot tumorekstrakt hos 5 av 8 pasienter operert for mammacarcinom. Ved hjelp av andre metoder er cellulær immunitet mot tumor ekstrakt funnet hos 2 av 5 brystkreftpasienter i 1969 (24), hos 8 av 22 brystkreftpasienter i 1970 (4) og hos 8 av 13 brystkreftpasienter i 1972 (60). *Hellstrøm et al.* har påvist cellulær reaksjon mot egne levende svulstceller hos nærmere 100 % av pasientene (30). De klarte også å påvise antigenene kryssreaksjoner mellom forskjellige mammacarcinomer (30). Kort tid etter påviste de blokkerende antistoffer ved brystkreft, humorale antistoffer som hindret den toksiske virkningen til angrepslymfocytene på svulstcellene *in vitro*. Antistoffene ble funnet ved malignt voksende svulster, og kunne bare påvises i enkelte få tilfeller hos symptomfrie pasienter (31).

Røntgenbehandling etter mastektomi er svært meget brukt, men det viser seg at den ikke øker levetiden for pasientene. Viscerale metastaser kan til og med komme tidligere hos røntgenbehandlede kvinner. Virkningen av strålingen på det immunologiske apparat kan derfor være direkte farlig (63).

Pasienter som har en positiv immunrespons overfor tuberkulin har høyt plasma-androgen-sulfat-nivå men lavt plasma-cortisol-nivå. Dette indikerer en viss forbindelse mellom det immune og endokrine system (45).

#### *Immunitetsforhold hos hund*

Hunden er immunologisk moden ved fødselen (14, 40). Immunologiske undersøkelser ved jursvulster hos hund synes ikke å være utført i særlig grad.

## Sluttbemerkninger

Det som slår en når en søker å sammenholde funn fra de forskjellige arter er at det til tross for artsforskjeller finnes mange fellestrekk. Moore *et al.* sa i 1969: "It may not be unreasonable to assume that there is a similar causative agent in all mammals" (47). Historien om virus som årsak til mammacancer er på ingen måte avsluttet, den er fortsatt inne i en usikker og spennende fase. Mulighetene for at MTV fra mus under visse forhold kan immunisere kvinnen mot brystkreft åpner store perspektiver i medisinen (10, 36).

## Litteratur

1. *Abou-Daoud, K. T.*: Cancer of the breast-feeding. Study of 279 parous women and matched controls. *Cancer* 1971, 28, 781—784.
2. *Allison, A. C.*: Interactions of antibodies and effector cells in immunity against tumours. *Ann. Inst. Pasteur* 1972, 122, 619—631.
3. *Andersen, V., G. Bendixen & T. Schiødt*: An in vitro demonstration of cellular immunity against autologous mammary carcinoma in man. Preliminary report. *Acta med. scand.* 1969, 186, 101—103.
4. *Andersen, V., O. Bjerrum, G. Bendixen, T. Schiødt & I. Dissing*: Effect of autologous mammary tumor extracts on human leucocyte migration in vitro. *Int. J. Cancer* 1970, 5, 357—363.
5. *Axel, R., J. Schlom & S. Spiegelman*: Presence in human breast cancer of RNA homologous to Mouse Mammary Tumor Virus RNA. *Nature* 1972, 235, 32—36.
6. *Blair, P. B.*: Immunological aspects of the relationship between host and oncogenic virus in the mouse mammary tumor system. In: Immunological parameters of host-tumor relationships. Edited by D. W. Weiss. *Acad. Press* 1971, 161—182.
7. *Brodey, R. S.*: Canine and feline neoplasia. *Adv. vet. Res. Comp. Med.* 1970, 10, 309—354.
8. *Cerelli, J., M. C. Smith & D. Hattan*: The detection of cellular immunity to tumor cells by the macrophage migration technique. *Transplantation* 1972, 14, 125—126.
9. *Chan, S. P., R. D. Maca, P. H. Levine & R. C. Ting*: Immunologic studies of human breast cancer. I. Serum reactivity against a lymphoid cell line (Belev) derived from a breast cancer patient as detected by complement-fixation test. *J. nat. Cancer Inst.* 1971, 47, 511—517.
10. *Charney, J. & D. H. Moore*: Neutralization of Murine Mammary Tumor Virus by sera of Women with breast cancer. *Nature* 1971, 229, 627—628.
11. *Chopra, H. C. & W. F. Feller*: Virus-like particles in human breast cancer. *Tex. Rep. Biol. Med.* 1969, 27, 945—953.
12. *Clemmesen, J.*: Statistical studies in the aetiology of malignant neoplasms. *Acta Path. Microbiol. scand. Suppl.* 174, 1965, 249—276.
13. *Dao, T. L.*: Inhibition of tumor induction in chemical carcinogenesis in the mammary gland. *Progr. Exp. Tumor Res.* 1971, 14, 59—88.
14. *Dennis, R. A., R. O. Jacoby & R. A. Griesemer*: Intrauterine techniques for studying development of the immune response of the fetal dog. *Lab. Anim. Care* 1968, 18, 561—564.
15. *Dmochowski, L., C. E. Grey, P. L. Langford, W. C. Williams, J. A. Sykes, E. L. Young & P. J. Migliore*: Viral factors in mammary tumorigenesis. In: *Carcinogenesis: A broad critique*. Twentieth Annual Symposium on Fundamental Cancer Research, Univ. Texas M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute 1966. Williams and Wilkins Co, Baltimore, 211—256.
16. *Dmochowski, L., G. Seman, B. Myers & H. S. Gallager*: Relationship of viruses to the origin of human breast cancer. *Med. Rec. Ann. (Houston)* 1968, 61, 348—387.
17. *Evans, R. & P. Alexander*: Mechanism of immunologically specific killing of tumour cells by macrophages. *Nature* 1972, 236, 168—170.
18. *Falke, D.*: Die Entstehung von Virus-tumoren. Ein Beispiel für die Wandlung des Infektionsbegriffs. (The development of viral tumours. An example of altering the definition of infection). *Dtsch. med. Wschr.* 1971, 96, 1167—1172.

19. *Fechner, R. E.*: Benign breast disease in women on estrogen therapy. A pathologic study. *Cancer* 1972, 29, 273—279.
20. *Fechner, R. E.*: Carcinoma of the breast during estrogen replacement therapy. *Cancer* 1972, 29, 566—573.
21. *Feldman, D. G. & L. Gross*: Electron-microscopic study of spontaneous mammary carcinomas in cats and dogs: Virus-like particles in cat mammary carcinomas. *Cancer Res.* 1971, 31, 1261—1267.
22. *Feller, W. F., H. C. Chopra & F. Bepko*: Studies on the possible viral etiology of human breast cancer. *Surgery* 1967, 62, 750—755.
23. *Fidler, I. J., D. A. Abt & R. S. Brodey*: The biological behaviour of canine mammary neoplasms. *J. Amer. vet. med. Ass.* 1967, 151, 1311—1318.
24. *Fischer, P., E. Golob, H. Holzner & E. Kunze-Mühl*: Comparative effects of tumor extracts on lymphocyte transformation in peripheral blood cultures of healthy persons and patients with breast cancer. *Z. Krebsforsch.* 1969, 72, 155—161.
25. *Gilden, R. V. & S. Oroszlan*: Group-specific antigens of RNA tumor viruses as markers for subinfectious expression of the RNA virus genome. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1972, 69, 1021—1025.
26. *Gould, V. E., M. Wolff & N. K. Mottet*: Morphologic features of mammary carcinomas in women taking hormonal contraceptives. *Amer. J. clin. Path.* 1972, 57, 139—143.
27. *Gross, L.*: Transmission of cancer in man. Tentative guidelines referring to the possible effects of inoculation of homologous cancer extracts in man. *Cancer* 1971, 28, 785—788.
28. *Haguenau, F.*: Le cancer du sein chez la femme. Etude comparative au microscope électronique et au microscope optique. (Mammary cancer in the woman. A comparative electronmicroscopic and light microscopic study). *Bull. Ass. Franc. Cancer* 1959, 46, 177—211.
29. *Haughton, G. & D. R. Nash*: Transplantation antigens and viral carcinogenesis. *Progr. med. Virol.* 1969, 11, 248—306.
30. *Hellstrøm, I., K. E. Hellstrøm, H. O. Sjøgren & G. A. Warner*: Demonstration of cell-mediated immunity to human neoplasms of various histological types. *Int. J. Cancer* 1971, 7, 1—16.
31. *Hellstrøm, I., H. O. Sjøgren, G. Warner & K. E. Hellstrøm*: Blocking of cell-mediated tumor immunity by sera from patients with growing neoplasms. *Int. J. Cancer* 1971, 7, 266—237.
32. *Hellstrøm, K. E. & I. Hellstrøm*: Cellular immunity against tumor antigens. *Advanc. Cancer Res.* 1969, 12, 167—216.
33. *Heppner, G. H. & G. Pierce*: In vitro demonstration of tumor-specific antigens in spontaneous tumors of mice. *Int. J. Cancer* 1969, 4, 212—218.
34. *Hibbs, J. H., L. H. Lambert & J. S. Remington*: Adjuvant induced resistance to tumor development in mice. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 1972, 139, 1053—1056.
35. *Hodkinson, M. & G. Taylor*: Auto-immune responses to human tumor antigens. *Brit. J. Cancer* 1969, 23, 510—514.
36. *Hollman, K. H.*: Immunologie des tumeurs mammaires. (Immunology of mammary tumours). *Ann. Inst. Pasteur* 1972, 122, 809—818.
37. *Hollman, K. H. & J. M. Verley*: Le problème viral des tumeurs mammaires. (The role of viruses in mammary carcinogenesis). *Pathologie-Biologie* 1972, 20, 83—103.
38. *Howard, E. B. & S. W. Nielsen*: Neoplasia of the boxer dog. *Amer. J. vet. Res.* 1965, 26, 1121—1131.
39. *Hughes, L. E. & B. Lytton*: Antigenic properties of human tumors: Delayed cutaneous hypersensitivity reactions. *Brit. Med. J.* 1964, 1, 209—212.
40. *Jacoby, R. O. & R. A. Griesemer*: Immunologic injury to dogs. *Adv. vet. Res. Comp. Med.* 1970, 14, 149—207.
41. *Kreyberg, Leiv*: Maligne svulster. En patologisk-anatomisk og klinisk oversikt. (Malignant tumours. A pathological and clinical survey). Oslo 1937, Johan Grundt Tanum, 183 pp.
42. *Krook, L.*: A statistical investigation of carcinoma in the dog. *Acta path. microbiol. scand.* 1954, 35, 407—422.
43. *Lesinski, S. G., J. E. Harvey & J. H. Ogura*: Tumor immunology — some basic concepts. *The Laryngoscope* 1972, 23, 438—443.

44. *Lunger, P. D., J. C. Lucas jr. & F. H. Shipley*: The ultramorphology of milk fractions from normal and breast cancer patients. *Cancer* 1964, *17*, 549—557.
45. *McKay, W. D., M. H. Edwards, R. D. Bulbrook & D. Y. Wang*: Relation between plasma-cortisol, plasma-androgen-sulphates and immune response in women with breast cancer. *The Lancet* 1971, *II*, 1001—1002.
46. *Misdorp, W.*: Malignant mammary tumours in the dog and the cat compared with the same in the woman. Utrecht 1964. G. van Dijk N. V. Breukelen, 184 pp.
47. *Moore, D. H., N. H. Sarkar, C. E. Kelly, N. Pillsbury & J. Charney*: Type B particles in human milk. *Tex. Rep. Biol. Med.* 1969, *27*, 1027—1039.
48. *Moore, D. H., J. Charney, B. Kramarsky, E. Y. Lasfargues, M. Brennan, J. H. Burrows, S. M. Sirsat, J. C. Paymaster & A. B. Vaidya*: Search for a human breast cancer virus. *Nature* 1971, *229*, 611—615.
49. *Morton, D. L.*: Acquired immunological tolerance to spontaneous mammary adenocarcinomas following neonatal infection with mammary tumor agent (MTA). *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 1964, *5*, 46.
50. *Moulton, J. E.*: Tumors in domestic animals. Univ. of Calif. press, Berkeley and Los Angeles 1961, 279 pp.
51. *Moulton, J. E., D. O. N. Taylor, C. R. Corn & A. C. Andersen*: Canine mammary tumors. *Path. vet.* 1970, *7*, 289—320.
52. *Mulligan, R. M.*: Comparative pathology of human and canine cancer. *Ann. Ny. Acad. Sci.* 1963, *108*, 642—690.
53. *Müller, M., P. C. Hagemann & J. H. Daams*: Spontaneous occurrence of precipitating antibodies to the mammary tumor virus in mice. *J. nat. Cancer. Inst.* 1971, *47*, 801—805.
54. *Nelson, L. W.*: Canine mammary neoplasms and progestogens. *J. Amer. med. Ass.* 1972, *219*, 1601—1606.
55. *Nowinsky, R. C., N. H. Sarkar, L. J. Old, D. H. Moore, D. I. Scheer & J. Hilgers*: Characteristics of the structural components of the mouse mammary tumor virus. II. Viral proteins and antigens. *Virology* 1971, *46*, 21—38.
56. *Sandvik, O. & K. Fossum*: Immunologi. (Immunology). Kompendium, 1972, Norges veterinærhøgskole, Oslo, 82 pp.
57. *Sarkar, N. H. & D. H. Moore*: Electron microscopy in mammary cancer research. *J. Nat. Cancer. Inst.* 1972, *48*, 1051—1058.
58. *Schiødt, T.*: Breast carcinoma. A histologic and prognostic study of 650 followed-up cases. Munksgaard, Copenhagen 1966, 218 pp.
59. *Schlom, J., S. Spiegelman & D. Moore*: RNA-dependent DNA polymerase activity in virus-like particles isolated from human milk. *Nature* 1971, *231*, 97—100.
60. *Segall, O., O. Weiler, J. Genin, J. Lacour & F. Lacour*: In vitro study of cellular immunity against autochthonous human cancer. *Int. J. Cancer* 1972, *9*, 417—425.
61. *Silobrcic, V. & H. D. Suit*: Tumor-specific antigen (s) in a spontaneous mammary carcinoma of C3H mice. I. Quantitative cell transplants into mammary-tumor-agent-positive and -free mice. *J. nat. Cancer Inst.* 1967, *39*, 1113—1119.
62. *Simmons, R. L., A. Rios & J. H. Kersey*: Regression of spontaneous mammary carcinomas using direct injections of neuraminidase and BCG. *J. Surg. Res.* 1972, *12*, 57—61.
63. *Stjernswärd, J.*: Immunological changes after radiotherapy for mammary carcinoma. *Ann. Inst. Pasteur* 1972, *122*, 883—894.
64. *Sümege, I. & G. Rajka*: Amyloid-like substance surrounding mammary cancer and basal cell carcinoma. *Acta path. microbiol. scand. Sek sjon A*, 1972, *80*, 185—192.
65. *Sykes, J. A., L. Recher, P. H. Jenstrøm & J. Whitescarver*: Morphological investigation of human breast cancer. *J. Nat. Cancer Inst.* 1968, *40*, 195—223.
66. *Termin, H. W.*: The RNA tumor viruses — background and foreground. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1972, *69*, 1016—1020.
67. *Termin, H. W.*: Mechanism of cell transformation by RNA tumor viruses. *Ann. Rev. Microbiol.* 1971, *25*, 609—648.
68. *Ulvund, M. J.*: Svulster og immunitetsforhold. I. Generell del. Teorier om carcinogenese. Kroppens immunforsvar. (Tumor and immunity. I.

- General part. Theories on carcinogenesis. Immune defence mechanisms). Nord. Vet.-Med. 1972, 24, 370—379.
69. *Ulvund, M. J.*: Svulster og immunitetsforhold. II. Spesiell del. Tumortantigener. Immunresponsen ved tumores. Immunoterapi. (Tumours and immunity. II. Special part. Tumour antigens. The immune response by neoplasms. Immunotherapy). Nord. Vet.-Med. 1972, 24, 380—387.
70. *Vaage, J., R. David Jones & B. W. Brown*: Tumor-specific resistance in mice detected by inhibition of macrophage migration. Cancer Res. 1972, 32, 680—687.
71. *Van Furth, R., H. R. Schuit & W. Hijmans*: The immunological development of the human foetus. J. exp. Med. 1965, 122, 1173—1188.

#### S a m m e n d r a g

Mammacancer hos mus er forårsaket av Mamma Tumor Virus (MTV) som vanligvis overføres fra mor til avkom via melken, men som også kan overføres via foreldrenes egg- eller sædceller. MTV er fremstilt skjematisk i fig. 3.

Enkelte musestammer har høy frekvens mammacancer; andre har lav frekvens, og det finnes også intermediære stammer. Dyr som mottar virus i spedyrstadiet utvikler svulster som middelaldrende dyr eller senere, men ikke alle dyr som bærer virus utvikler svulster. Hormonell stimulering ansees nødvendig for frigjøring av virus. Kastreres musene i ung alder, uteblir svulstene. En rekke ytre/indre faktorer ansees å være av betydning for oppståen av svulstene (fig. 1). Hypotetisk livscyklus for MTV hos mus er fremstilt i fig. 2.

Brystkreftfamilier hos menneske er rapportert av flere forfattere. Brystkreft opptrer hos middelaldrende kvinner, d. v. s. fra 30-års alderen og utover, og hormonelle forhold så som antall barn, diegiving o. s. v. antas å ha betydning for oppståen av sykdommen. I verdensmålestokk finnes høy-, lav- og intermediærfrekvenspopulasjoner av kvinner med brystkreft.

Viruspartikler, morfologisk direkte sammenlignbare med MTV fra mus, er funnet både i human melk og i brystkreftvev, likeledes er det i brystkreftvev funnet RNA-arvestoff som er identisk med RNA fra MTV.

Jursvulster hos hund er svært utbredt, og svulstene opptrer hos middelaldrende og eldre dyr, d. v. s. fra 5—6 års alder. Enkelte raser synes å være mer utsatt enn andre. Hormonelle forhold ansees å være av betydning for oppståen og forløp av svulsten, men lite eksakt er klarlagt. Kastreres tispene før kjønnsmoden alder, utvikles ikke jurcarcinomer.

Viruspartikler er foreløpig ikke funnet ved elektronmikroskopi av jursvulstvev fra tisper.

Immunologiske undersøkelser som er utført ved mammacancer hos mus og menneske refereres.

#### S u m m a r y

Mammary carcinomas in mice are caused by a viral agent, Mammary Tumor Virus (MTV), which is usually transmitted from mother to offspring through the mother's milk, but the viral genome may also be transmitted via the germ cells of the parents. MTV, schematically drawn, is shown in fig. 3.

Mice strains with high-, intermediate- and low-tumor incidence have been developed. Animals carrying the virus from infancy do not develop tumors until middle age or later, and some virus-infected mice never develop tumors. Hormonal stimulation is considered essential for the liberation of virus particles. Mice ovariectomized before sexual maturity do not develop mammary carcinomas. A number of internal/external factors influence tumor development (fig 1). A hypothetical life cycle of mouse-MTV is presented in fig. 2.

Cases of breast cancer families in humans have been reported by many authors. Breast cancer is found to be most common in women of 30 years of age and more. Hormonal factors, childbirths and lactation, are shown to influence tumor incidence. There is a great variation in breast cancer incidence in the different areas of the world, and perhaps low, intermediate and high cancer populations have developed naturally.

Virus particles, physically identical to the mouse MTV, are found in human milk and breast cancer tissue, and RNA sequences homologous to the RNA of mouse MTV are also found in breast cancer tissue.

Mammary carcinoma is one of the most common malignancies of the dog. The tumors are rare in young animals, but a sharp increase in the incidence of tu-

mors begins at approximately 6 years of age. Some authors report a breed predilection for the incidence of mammary tumors. The tumors are associated with endocrine factors, but very little exact information is known. Dogs ovariectom-

ized at early ages seem to be refractory to mammary neoplasia.

Virus particles are yet to be demonstrated in mammary tumors of dogs.

Immunology of mammary tumors in mouse and man is briefly summarized.

Key words: Mammary tumor virus (MTV), mammary carcinogenesis, viral antigens, tumor specific antigens (T.S.T.A.), mouse, dog.

Modtaget af redaktionen den 9. februar 1973.

Forfatterens adresse: Norges veterinærhøgskole, Postboks 8146, Oslo-Dep., Oslo 1, Norge.