

MEME KANSERİ HAYVAN MODELLERİ

78 BÖLÜM

Sabri GÜNCAN

GİRİŞ

Kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir. Kadınlarda ölüme en sık neden olan kanser olup, ¹⁻³ Amerikan kanser derneği verilerine göre hayatı boyunca her 8 kadından birinde meme kanseri gelişmesi beklenmektedir.⁴ Meme kanseri gelişiminde birçok etken rol oynamaktadır. İleri yaş, sigara içmek, aşırı kilo, sigara ve alkol kullanımı, menstrüasyon döneminin uzun sürmesi, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi almış olmak, ilk doğum yapma yaşının geç olması ve radyasyon maruziyeti meme kanseri gelişme riskini arttırmaktadır.^{5,6} Meme kanseri vakalarının büyük bir kısmı sporadik meydana gelmesine rağmen, yaklaşık olarak %5'lik kısmında ise ailesel öykü ve kalıtsal geçişli sendromlar söz konusudur.⁷ Meme kanseri artık heterojen bir hastalık grubudur. Tümör hücrelerinin moleküler ve genetik özelliklerine dayanarak, aşağıdaki moleküler alt tipler tanımlanmıştır: 1-) Luminal alt tipler: Luminal A ve luminal B olarak adlandırılırlar. Prevalansı %50-60'dır, en sık görülen alt tipleridir ve östrojen reseptörü ve/veya progesteron reseptörü pozitifdir, HER2 negatiftir. Özellikle luminal A en iyi prognozlu alt tiptir. Hormon tedavisine yanıt verirler. 2-) HER2 ile zenginleştirilmiş tip: HER2 pozitif, hormon reseptörleri negatiftir. EGFR2 ekspres-

eder, meme kanserlerinin yaklaşık yüzde 10 ile 15'ini oluşturur. Yüksek gradeli agresif seyirlidir. Anti HER2 ajanlar ile tedavi şansı mevcuttur. 3-) Bazal like alt tipler: Bu tümörlerin çoğu ER, PR ve HER2 negatif oldukları için triple negatif meme kanseri grubuna girer. Hedefe yönelik tedavisi yoktur kötü prognozla karakterizedir.^{8,9}

Meme kanserinde tedavi yaklaşımları, tümörün hücresel özellikleri, reseptör içeriği, genetik yapısı, hastanın evresi, komorbiditesi ve yaşına göre değişkenlikler gösterir. Meme kanserinin ideal tedavisi genel cerrahi, medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi, radyoloji, nükleer tıp ve patoloji nin multidisipliner anlayışla koordineli çalışması ve doğru tedavi modalitelerinin seçimi ile iyi bir noktaya gelmiştir.¹⁰ Meme kanserinin mortalite oranları 1970'lerden beri azalmaktadır.¹¹ Mortalitedeki bu azalma meme kanseri tarama ve tedavisindeki iyileşmelerden kaynaklanmaktadır.^{12,13} Meme kanserinde patogenetik sürecin tüm safhalarıyla analiz edilmesi ve çözümlenmesi daha etkin ilaçların geliştirilmesine ve hastalık prognozunun olumlu yönde değişmesine olanak sağlayacaktır.¹⁴

Deneyssel meme kanseri modelleri ile kanser patogenezi ve neoplastik süreç hakkında önemli bilgilere ulaşılabilmektedir. Bu modeller hastalığın patolojik sürecini değerlendirmede kullanılır.

pılabilmektedir. Modellerin indüksiyonu için ise bir veya birkaç doz yeterli olabilmekte hızlı bir şekilde tümör oluşumu sağlanabilmektedir. Gerek MNU gerek DMBA ile indüklenmiş bir memede patolojik olarak benzer şekilde adenokarsinom gelişmektedir. Bununla birlikte bu hayvan modellerinde sistemik toksisiteye rastlanmamıştır.²⁵

4. GENETİĞİ DEĞİŞTİRİLMİŞ FARE MODELLERİ

Genetiği değiştirilmiş fare modelleri özellikle meme tümörünün başlangıcını ve gelişmesini takip etmek için kullanılmaktadır. Bu modelde immün sistem doğal olarak varlığını korumakta bununla birlikte tümör gelişimi doğal stromanın içinde gerçekleşmektedir. Bu durum genetiği değiştirilmiş fare modelini değerli kılmaktadır. Bu modeller meme kanseri gelişiminde gen değişimlerinin etkisini göstermektedir. Ancak bu modellerde gelişme sürecinin doğal olmaması nedeniyle kanserin olgunlaşma, hormonların düzey ve değişimleri ve değişen çevresel uyarılar altında kanserin nasıl oluştuğunu ve sürecin nasıl etkilendiğini yansıtamamaktadır. Bu durum modelin dezavantajı olarak değerlendirilebilir. Meme kanserinin moleküler alt tiplerini taklit eden çok sayıda model geliştirilmiştir. Spesifik bir onkojenin transgenik aktiviteyle farelerin epitelyumuna ekspresyonu sağlanarak modelde meme tümörü oluşumu indüklenir. Genetiği değiştirilmiş transgenik fare modelleri patofizyolojik açıdan insan meme kanserini taklit edebilmektedir. Bununla birlikte bu modelde kanser sürecinde oluşan moleküler düzeydeki olaylar insan kanserine benzer sırayla gerçekleşmektedir. Ancak geliştirilmesi zaman alan maliyetli yöntemler olup düşük ER sunması ve insan meme tümörünün aksine lenfojen değil hematojen metastaz sergilemesi bu modelin kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.²⁰

SONUÇ

Bu makalede yaygın olarak kullanılan ve ciddi faydalar sağlayan önemli meme kanseri

hayvan modellerinden bahsedildi. İnsanlar ve hayvanlar farklı gibi görünseler de fizyolojik ve anatomik düzeyde organ ve doku yapıları oldukça benzerdir. Hayvan meme kanseri modelleri, hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde ve yeni hedefler bulunmasında klinik öncesi araştırmalarda önemli bir rol oynamaktadır. Hiçbir hayvan modeli meme kanseri klinik patolojisini tamamen yansıtmamaktadır. Ancak hastalık gelişimi ve ilerlemesinde önemli bilgiler verdiklerinden ve yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesinde sağladıkları faydadan şüphe yoktur.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, rat, fare, hayvan modeli

KAYNAKLAR

1. Tao Z, Shi A, Lu C, et al. Breast cancer: Epidemiology and Etiology. Cell Biochem Biophys 2015; 72:333-338.
2. Druetne-Pecollo N, Touvier M, Barrandon E, et al. Excess body weight and second primary cancer risk after breast cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Breast Cancer Research and Treatment 2012; 135:647-654.
3. Miller DK, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics. CA Cancer J Clin 2016; 66:271-289.
4. Desantis C, Ma J, Bryan L, et al. Breast cancer statistics. CA A Cancer Journal for Clinicians 2013; 64:52-62.
5. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2010. Atlanta, American Cancer Society, 2011.
6. Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Breast cancer in Europa. ENCR Cancer Fact Sheets, 2002, 2.
7. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations of BRCA1 and BRCA2. Science, 2003, 302(5645), 643-646.
8. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. Breast Cancer Res Trest, 2014;144:1-10.
9. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss JJ, et al. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. Journal of the American College of Surgeons, 2000; 190:523-529.
10. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ağ Sitesi: <http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-tedavisi.html>.
11. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty and State. J Natl Cancer Inst 2015; 107:djv048.
12. Gelder DR, Heijnsdijk EA, Fracheboud J, et al. The effects of population-based mammography screening starting between age 40 and 50 in the presence of adjuvant systemic therap, Int J Cancer 2015; 137:165.
13. Munoz D, Near AM, Ravesteyn VNT, et al. Effects of screening and systemic adjuvant therapy on ER-speci-

- fic US breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106.
14. Garcia M, Jemal A, Ward EM, et al. Global Cancer Facts& Figures 2007. Atlanta, GA: American cancer society 1.3, 2007: 52.
 15. Whittle JR, Lewis MT, Lindeman GJ, et al. Patient-derived xenograft models of breast cancer and their predictive power. *Breast Cancer Res* 2015; 17:17.
 16. Heppner GH, Miller FR, Shekhar PM. Nontransgenic models of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2000; 2:331-334.
 17. Popescu R, Filimon MN, Dumitrescu G, et al. Histological and Morphometric studies in liver regeneration in mice. *Animal sciences and Biotechnologies* 2012;45(2):203-207.
 18. Clarke R. Animal models of breast cancer: Their diversity and role in biomedical research. *Breast Cancer Res Treat* 1996;39:1-6.
 19. Russo J, Russo IH. Experimentally induced mammary tumors in rats. *Breast Cancer Res Treat* 1996;39:7-20.
 20. Manning HC, Buck JR, Cook RS. Mouse models of breast cancer: platforms for discovering precision imaging diagnostics and future cancer medicine. *J Nucl Med.* 2016; 57:60-68.
 21. Ustun F, Durmus-Altun G, Altaner S, et al. Evaluation of morphine effect on tumour angiogenesis in Mouse breast tumour model, EATC. *Med Oncol.*2011; 28:1264-1272.
 22. Chen MT, Sun HF, Zhao Y, et al. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis. *Sci Rep.*2017; 7:9254.
 23. Sierra A. Animal models of breast cancer for the study of pathogenesis and therapeutic insights. *Clin transl Oncol.*2009; 11:721-727.
 24. Khanna C, Hunter K. Modeling metastasis in vivo. *Carcinogenesis.*2005; 26:513-523.
 25. Hong WK, Sporn MB. Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science.*1997; 278:1073-1077.