

MEME KANSERİNDE TRASTUZUMAB DERUXTECAN VE STATİN KOMBİNASYONUNUN SİNERJİSTİK ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Taha Koray Şahin¹, Cemal Orhan², İbrahim Hanifi Özercan³, Beşir Er², Arif Akyıldız¹, Sercan Aksoy¹, Deniz Can Güven¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

³Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Giriş: Luminal meme kanseri, östrojen ve/veya progesteron reseptörü pozitif (HR+) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) negatif özellikleriyle tanımlanan bir alt tiptir. Bu hastalarda, HER2-hedefli tedavilerin etkinliği sınırlıdır. Ancak, son araştırmalar statinlerin HER2 ekspresyonunu artırabileceğini ve böylece HER2-hedefli tedavilerin etkinliğini potansiyel olarak iyileştirebileceğini göstermektedir. Trastuzumab deruxtecane (T-DXd), HER2'yi hedef alan bir antikor-ilaç konjugatı olup, HER2-düşük ekspresyonlu meme kanseri hastalarında da klinik etkinlik göstermiştir. Bu çalışmada, HR+ HER2 negatif meme kanseri hayvan modellerinde, statinin HER2 ekspresyonunu artırıcı etkisi ile T-DXd'nin sinerjistik anti-tümör etkinliği araştırılmıştır.

Metot: Bu çalışmada deneysel model olarak, N-metil-N-nitrozüre (MNU) ile indüklenen hormon reseptörü pozitif (HR+) ve HER2 negatif meme tümörlü sıçanlar kullanıldı. MNU indüksiyonundan yaklaşık 8 hafta sonra sıçanlar kontrol, MNU, MNU + T-DXd, MNU + statin ve MNU + T-DXd + statin olarak 5 gruba ayrıldı. Tedavi süresince tüm gruplar yakından izlendi ve tümör boyutları düzenli olarak ölçüldü. Moleküler analizler için, tedavi sonunda tümör dokuları çıkarıldı ve HER2 ekspresyon düzeyleri, apoptotik belirteçler (Bax, Bcl-2, Caspase-3, Caspase-9) ve hücre içi sinyal yolları (p-Akt, p-ERK) immünohistokimya ve Western blot yöntemleriyle incelendi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edilerek gruplar arası farklar değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmada sağkalım analizleri, T-DXd ve statin kombinasyonunun, tek başına T-DXd veya statin tedavilerine kıyasla anlamlı bir sağkalım avantajı sağladığını göstermiştir ($p < 0,0001$). Moleküler düzeyde, kombinasyon tedavisi uygulanan grupta apoptotik belirteçler olan Bax ve Caspase-3 seviyelerinde

artış, anti-apoptotik Bcl-2 seviyesinde ise azalma tespit edilmiştir. HER2 protein ekspresyonu, statin tedavisi ile anlamlı düzeyde artış göstermiştir. Kombinasyon tedavisi, hücre proliferasyonuna aracılık eden p-Akt ve p-ERK seviyelerinde anlamlı azalmaya yol açmıştır. Tümör büyüklüğü açısından, kombinasyon tedavisi uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir küçülme gözlenmiştir ($p<0,0001$). Tümör sayıları açısından ise gruplar arasında istatistiksel anlamlılık eşiğine ulaşmayan ancak belirgin bir azalma eğilimi gösteren güçlü bir trend tespit edilmiştir ($p=0,0511$).

Sonuç: Bu çalışma, T-DXd ve statin kombinasyonunun HR+ HER2-negatif meme kanseri hayvan modellerinde terapötik etkinlik açısından sinerjistik bir fayda sağladığını göstermektedir. Kombinasyon tedavisi, HER2 ekspresyonunu artırarak T-DXd'nin etkinliğini güçlendirmiş, sağkalımı anlamlı derecede uzatmış ve apoptotik mekanizmaları aktive etmiştir. Bu bulgular, luminal meme kanseri hastaları için yeni bir tedavi yaklaşımı geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, HER2, Trastuzumab deruxtecan, Statin, Apoptoz