

**SPONTAN MEME KANSERLERİNİN TRANSPLANTASYONU,
II — TRANSPLANTIN MEME DOKUSU ÜZERİNDEKİ
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Orhan Bulay *

Fare meme kanserlerinin incelenmesi, meme kanserinin oluşundan evvel hiperplâstik alveoler nodüller denen bir takım prekanseröz yapıların meydana geldiğini göstermiştir. Bu yapıların, meme kanseri oranı yüksek C3H gibi fare türlerinde daha fazla meydana geldiği tesbit edilmiştir. İlk kez, 1906 yılında *Apolant* (2) tarafından tarif edilmiş, daha sonra, 1911 de *Haaland* (13) tarafından da bu prekanseröz yapıların sebebi araştırılmıştır. *Gardner* (10) 1930 da nodüllerin önemi üzerinde durmuş, hormonla ilgilerini kurmaya gayret etmiştir. *Pullinger* (18, 19, 20, 21) östrojen tatbikiyle bu yapıları inceleyerek, bunların insan adenozi-sine benzerliğine dikkati çekmiştir.

Argyris ve Argyris (3, 4) Ehrlich asit tümörlerini meme dokusu yakınına transplante ederek duktus epitelinin proliferatif gelişmelerini incelemiştir.

Bu çalışmanın gayesi, transplante edilen spontan meme kanserlerinin tarif edilen prekanseröz yapılar üzerindeki etkisinin araştırılmasını kapsamaktadır.

MATERYEL VE METOD

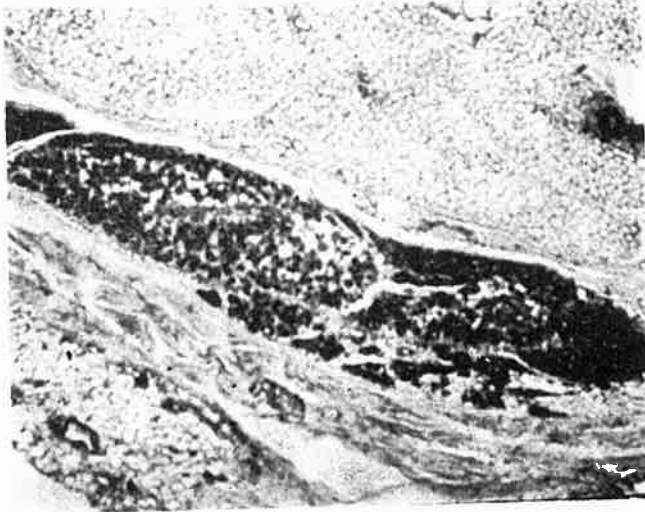
Daha önce yapılan çalışmamızın materyel ve metod bölümünde transplantasyon tekniği ve diğer özellikler tarif edilmiştir (9). Burada deneysel çalışmanın gerektirdiği ince detaylara girilmiyecektir. Bu çalışmada 171 İsviçre türü Ankara tipi beyaz fareler kullanılmıştır. Bunlardan 82 erkek, 89 dişidir. Erkeklerin 44 de dişilerin 35 de transplantlar tutmuştur. Transplantın tutmasından ortalama bir ay sonra hayvanlar ölmüştür. Bunun dışında hayvan öldürülmemiştir. Ölen hayvanların memesi, göğüs ve karın derileri, orta hattan

* A. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Enstitüsü Doçenti.

kesilerek, sağa sola doğru açılarak elde edilmiştir. Bunun için kesilen deri parçaları her iki tarafta mantar üzerine iğnelenmiştir. Göğüs ve karın derilerinin iç yüzlerinde mevcut yağ dokusu bisturi ucu ile disseke edilmiştir. Bunun için inguinal ve ön ayak hizasındaki lenf bezleri işaret noktası olarak kabul edilmiştir. Bu lenf bezlerinin içinde bulundukları yağ dokusunun disseksyonu göğüs ve karın memelerinin elde edilmesini temin eder. Bu yağ dokuları disseke edilmiş ve tesbit solüsyonuna konmuş, preparat elde etmek için gerekli işlemler yapılmıştır. Preparatlar hematoksilin eozin boyaları ile boyanmıştır.

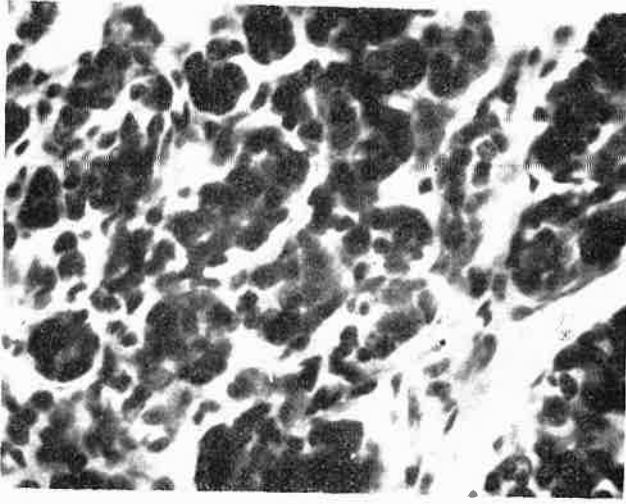
BULGULAR

Duktuslarda, erken ölenler hariç, sayıca bir artma mevcuttu. Bu duktuslarda yer yer kistik genişleme tesbit edilmiştir. Kanallar yüksek silindirik epitelle döşeliydi, ancak pek az duktusta uç kısımlarında ufak dallanmalar gösteriyorlardı. Prekanseroz lobülo-alveoler yapılar yağ dokusu içersinde bir nodül şeklinde gelişme şeklineydiler (Resim 1 ve 2). Bu yapılar kübik epitelle döşeli bir bazal

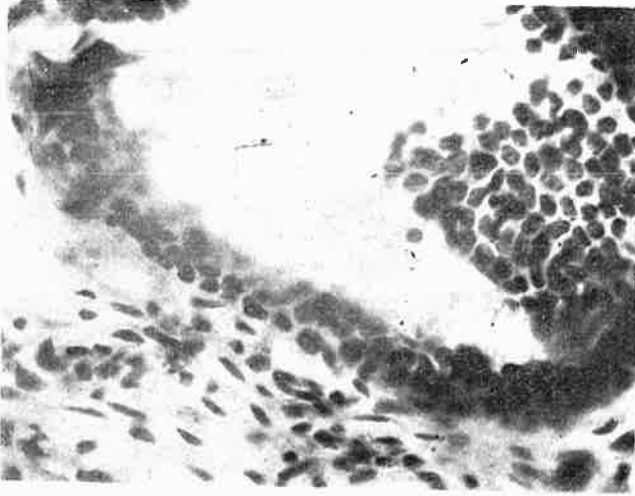


Resim 1 : Bir lobülo-alveoler yapıyı göstermektedir.

membrana istinad eden asinilerin bir araya toplanmasından meydana geliyorlardı. Asini lümenlerinin bir kısmında eozinofilik boyanan bir madde mevcuttu. Gerek kanal artımı ve gerekse lobülo-alveoler yapıların dışında, kanal epitellerinin, *Argyris ve Argyris*'in çalışmasında olduğu gibi bir proliferasyon mevcuttu (Resim 3).



Resim 2 : Aynı yapının daha üst büyütmedeki görünümü



Resim 3 : Bir duktustaki epitel proliferasyonunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda prekanseröz alveoler yapı transplantın tuttuğu 44 erkek hayvandan bir tanesinde, % 2,2 ve transplantın tutmadığı bir dişide, % 1,8 oranında meydana gelmiştir (Tablo 5). Kanal teşekkülü ve kanalların kistleşmesi, transplantın tuttuğu erkek hayvanlarda görülmemiştir. Transplantın tuttuğu 35 dişiden 19 unda

TABLO : 1
TÜMÖRSÜZLERDE YAŞAMA SÜRESİNİ GÖSTERİYOR

Transplantasyondan ölüme kadar			Toplam yaşama süresi	
Ay	Erkek	Dişi	Erkek	Dişi
1	12	18	—	—
1.5	4	9	2	4
2	6	2	4	7
2.5	3	0	4	4
3	3	3	4	2
3.5	—	2	1	2
4	3	—	4	3
4.5	3	—	6	5
5	3	2	2	2
5.5	—	—	—	1
6	2	2	2	3
6.5	—	—	—	3
7	—	2	—	4
7.5	—	—	2	3
8	—	—	2	1
8.5	—	1	—	1
9	—	1	1	—
10	—	3	1	—
10.5	—	2	—	2
11	2	—	—	3
11.5	—	—	—	2
12	—	—	—	—
12.5	—	—	1	—
13	—	—	1	1

% 5.4, transplantın tutmadığı 54 dişiden 40'ında, % 74 kanal teşekkülü ve kistleşmesi tesbit edilmiştir. Tablo 1, 2, 3 ve 4'ün incelenmesi transplantasyondan sonraki yaşama süresini, toplam yaşama süresini, transplantın tuttuğu ve tutmadığı hayvanlardaki yaşama süresini, meydana gelen prekanseröz yapıları ve kanal teşekkülünü göstermektedir. Bu tabloların tetkiki bize kanal teşekkülünün yaşla arttığını göstermektedir. Gerek tablo 4 ve gerekse 5 transplantın

tuttuğu ve tutmadığı hayvanlarda kanal teşekkülünün 2.5 aydan sonra bir artış gösterdiğini, bundan evvel ise teşekkül etmediği neticesini vermektedir.

Prekanseröz alveoler yapılar ise 2.5 aylık, transplantın tuttuğu bir erkek hayvanda ve transplantın tutmadığı 5 aylık bir dişide görülmüştür. Prekanseröz alveoler yapıların miktar itibarıyla azlığı dikkati çekicidir. Bu bize kullandığımız hayvanlardaki meme kanseri oranının neden düşük olduğunu gösterir niteliktedir.

TARTIŞMA

Fare memesindeki prekanseröz lobülo-alveoler yapılar üzerinde etkisi olan faktörler çeşitlidir. Bunların başında hormonlar gelir. Yapılan araştırmaların büyük çoğunluğunu hormonlar teşkil eder. Bu yapıların meydana gelmesinde rolü olan iki faktör östrojen ve progesterondur. Kanalların gelişmesi için östrojene, lobülo-alveoler yapıların teşekkülü içinde progesterona ihtiyaç vardır (18, 19). Östrojenlerin süt faktörü ihtiva etmeyen hayvanlarda, tek başına, lobülo-alveoler yapıları meydana getirebilecekleri bir hakikattir (8, 11, 19).

Anderson ve Brookreson (1) ovariektomize dişi ve erkek farelere, östrojen ve progesteron vererek 19 gün sonra lobülo-alveoler yapılarda DNA miktarının daha fazla arttığını ve lobülo-alveoler yapıların geliştiğini bulmuşlardır. *Blair ve arkadaşları* (7) A/Crg1 türü farelerde, ki virjinlerinde meme kanseri oranı düşüktür, doğuran dişilerinde yüksek, virjinlere ve doğuran dişilere östradiol, östron ve progesteronun birlikte verilmesi lobülo-alveoler yapıların sayıya artmasına ve bir süre sonra da bunların kansere dönmesine sebep olmuştur. Diğer araştırmacıların da çalışmaları bu yönde olmuş, östrojen ve kortizonun tatbiki lobülo-alveoler yapıların sayısında bir artım meydana getirmiştir (6, 23). *Nandi ve arkadaşları* (15, 16, 17) ovariektomize ve hipofizektomize, değişik fare türlerinde, lobülo-alveoler yapıların transplantlarını da yaparak, mammotrofik ve somatotrofik hormonların enjeksiyonları ile bu yapıların gelişmesini temin etmişlerdir. Buna mukabil *Gardner* (10) C3H dişi ve A türü farelerde hipofizektominin lobülo-alveoler yapıların gelişmesine mani olmadığını göstermiştir. Ayrıca *Gardner ve Strong* (12) meme kanserine duyarlılıkları farklı 10 fare türünün meme

glandlarını 6-8 günden 25-100 güne kadar incelemişler ve bir fark bulamamışlardır.

Huseby ve Bittner (14) ise lobülo-alveoler yapıların meydana gelişinde, kalıtsal, hormonal ve süt faktörlerinin rollerinin birlikte önemli olabilecekleri üzerinde durmaktadırlar.

Tümör transplantlarının meme dokusu üzerindeki etkileri son yılların araştırma konusu olmuştur. *Argyris ve arkadaşları* (3, 4, 5) Ehrlich asit tümörlerini meme dokusunu yakınına transplante ederek meme duktuslarında, meydana gelen değişiklikleri araştırmışlardır. İlk günlerde duktus epitelindeki mitoz aktivitesinin fazla olduğunu, buna karşılık 30 uncu günde bu aktivitenin azaldığını tesbit etmişlerdir. *Gene Argyrisin* (5) Ehrlich asit tümörünü transplante ederek yaptığı çalışmada epidermiste kalınlaşma, epitelde hiperplazi meydana gelmiştir.

Bizim çalışmamızda, meme kanseri transplantlarının meme dokusu üzerindeki tesiri araştırılmıştır. Duktus epitelinin proliferasyonu, *Argyris ve arkadaşlarının* çalışmalarındaki gibi gözlenebilmiştir. Ancak onlar gibi dakik çalışmamıştır. Bizim gayemiz meme kanseri transplantlarının meme dokusu prekanseröz lobülo-alveoler yapılar üzerindeki etkisini araştırmaktır. Tablo 5 ten transplantın tuttuğu bir erkekte ve transplantın tutmadığı bir dişide, % 2.2 ve % 1.8 oranlarında lobülo-alveoler yapı teşekkül etmiştir. Bu oranların çok düşük olduğu dikkati çekicidir. Daha evvel yapılan çalışmamızda (8), ki sadece östrojen verilmiştir, erkeklerde % 4.5, dişilerde % 23.5 oranında bir lobül teşekkülü görülmüştür. Kontrollarda ise, bu oran sadece dişilerde olmak üzere % 10.3 tür. Burada transplantasyonu geçici de olsa duktus epiteli üzerinde bir etkisi olduğu neticesi çıkar. Ayrıca yukarda da görüldüğü gibi, östrojenik hormonlar lobül teşekkülünde transplanttan daha etkilidir. Tablo 2, 3 ve 4 ün incelenmesi yaşla ilgili olarak kanallardaki kistik gelişmelerin arttığını göstermektedir. Transplantın tuttuğu erkeklerde kanal genişlemesi sıfır olduğu halde 4 aya kadar yaşamış dişilerde yaşama süresine göre bir artım tesbit edilmiştir. Transplantın tutmadığı dişilerde bu oran iki aydan başlayarak, transplantın tuttuğu dişilerde de aynı, yaşama süresiyle doğru orantılı olarak artmaktadır. Kanalların genişlemesi her ne kadar, sonunda, lobüllerin teşekkülüne gitmemiş ise de yaşla bir artım gös-

termektedir. Buna karşılık transplantın tutmadığı hayvanlarda lobül teşekkülü yaşla artım göstermiştir.

TABLO : 2
TÜMÖRLÜLERDE YAŞAMA SÜRESİNİ GÖSTERİYOR

Transplantasyondan ölüme kadar			Toplam yaşama süresi		
Ay	Erkek	Dişi		Erkek	Dişi
5 Gün					
10 »		1			
15 »	3				
20 »	4	6			
25 »	9	9			
1 Ay	23	10		2	2
1.5 »	5	9		3	6
2 »		1		13	12
2.5 »		3		12	8
3 »				5	7
3.5 »				3	5
4 »				2	
4.5 »					1
5 »				1	1

TABLO : 3
TÜMÖRLÜLERDE KANALLARIN GENİŞLEMESİNİ VE LOBÜL
TEŞEKKÜLÜNÜ GÖSTERİYOR

Yaş	Erkek 44			Dişi 35		
	Aded	Kanal kist	Lobül teşekkülü	Aded	Kanal kist	Lobül teşekkülü
1 Ay	2	—		2	—	
1.5 »	6	—		3	—	
2 »	2	—		10	4	
2.5 »	23	—	1	8	6	
3 »	5	—		6	4	
3.5 »	3	—		5	4	
4 »	3	—		1	1	

TABLO : 4
TÜMÖRSÜZLERDE KİST VE LOBÜL TEŞEKKÜLÜ

Erkek 38			Dişi 54		
Ay	Aded	Kanal kist	Aded	Kanal kist	Lobül
1	—	—	—	—	1
1.5	2	—	3	—	
2	4	1	8	3	
2.5	4	1	3	3	
3	3	—	2	2	
5.5	1	—	2	2	
4	5	—	3	3	
4.5	6	—	5	5	
5	1	—	4	2	
6	1	—	4	2	
7	2	—	6	5	
8	2	—	4	4	
9	1	1	1	1	
10	1	—	—	—	
11	2	—	3	3	
12	2	1	7	4	

TABLO : 5
TÜMÖRLÜ VE TÜMÖRSÜZ 171 ERKEK VE DIŞIDE LOBÜL TEŞEKKÜLÜNÜ VE KANALLARDAKİ GENİŞLEMİYİ GÖSTERİYOR.

Tümörlü 79	ERKEK 44				DIŞI 35			
	Lobül Aded	%	Kanal, Aded	%	Lobül Aded	%	Kanal, Aded	%
	1	2 2	—	—	—	—	19	5.4
Tümörsüz 92	ERKEK 38				DIŞI 54			
	—	—	4	10.5	1	1.8	40	74

ÖZET

Bu çalışma spontan meme kanseri transplantlarının meme dokusu üzerinde her hangi bir etkisinin bulunup bulunmadığını göstermek için yapılmıştır. 82 erkek ve 89 dişi İsviçre tipi Ankara türü beyaz fare kullanılmıştır. Deri altına transplante edilen spontan meme kanseri 44 erkekte ve 35 dişide tutmuştur. Transplantların meme dokusu üzerindeki etkisinin çok az olduğu gözlenmiştir. Bu etkinin duktus epiteli proliferasyonu şeklinde olduğu görülmüştür. Transplanta bağlı olarak, prekanseröz lobülo-alveoler yapı teşekkül etmemiştir. Bu yapılar yaşla ilgili olarak bir artım göstermişlerdir.

SUMMARY

**The Transplantation of Spontaneous Mammary Carcinoma of Mice,
II-Study of Influence of Transplants on the Mammary
Tissue of Mice**

The aim of this study is to demonstrate the effects of spontaneous mammary carcinoma transplants on breast tissue of mice. 82 male and 89 female white Swiss mice have been used. Subcutaneous transplantation of spontaneous mammary carcinoma of mice were succesfull in 24 male and 35 female mice. The effect of transplants on mammary tissue of mice were very limited. This effect is consisted of proliferation of ductal epithelial cells. Precancerous lobulo-alveoler structures due to transplants were not observed. Lobulo-alveolar structur and cystic changes of ducts appeared to be related to aging.

LİTERATÜR

- 1 — ANDERSON, R. R., BROOKRESON, A. D. ve TURNER, C. W.: Experimental growth of mammary gland in male and female mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 106: 567, 1963.
- 2 — APOLANT, C.: Pullinger (19) tarafından *Brit. J. Cancer*, 1: 177, 1947 de bildirilmiştir.
- 3 — ARGYRIS, B. F. ve ARGYRIS, T. S.: Mammary duct stimulation by subcutaneous Ehrlich Ascites tumor transplants. *Cancer Res.* 20: 325, 1960.
- 4 — ARGYRIS, B. F. ve ARGYRIS, T. S.: Effects of Ehrlich Ascites tumor on mammary glands of mice of low and high mammary cancer strains. *J. Nat. Cancer Inst.* 26: 25, 1961.

- 5 — ARGYRIS, T. S. ve ARGYRIS, B. F.: Differential response of skin epithelium to growth-promoting effects of subcutaneously transplanted tumor. *Cancer Res.* 22: 73, 1962.
- 6 — BERN, H., DeOME, K. B., WELLINGS, S. F. ve HARKNESS, D. R.: The effect of various hormonal treatments on the incidence of hyperplastic nodules and of «noduloids» in the mammary glands of C3H/He Crgl mice. *Cancer Res.* 18: 1324, 1958.
- 7 — BLAIR, P. B., BLAIR, M. S., LYONS, W. E., BERN, H. E. ve LI, C. H.: Effect of hormones and parity on the occurrence of hyperplastic alveolar nodules and tumors in the mammary glands of female A/Crgl mice. *Cancer Res.* 20: 1640, 1960.
- 8 — BULAY, O.: Gonadektomize farelerde meme tümörigenezisinin araştırılması 1964.
- 9 — BULAY, O.: Spontan meme kanserlerinin transplantasyonu. I-Alman sonuçların araştırılması. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. XIX, 841, 1967.
- 10 — GARDNER, W. U.: Persistence and growth of spontaneous mammary tumors and hyperplastic nodules in hypophysectomized mice. *Cancer Res.* 27: 476, 1942.
- 11 — GARDNER, W. U.; SMITH, G. M. ve STRONG, L. C.: Stimulation of abnormal mammary growth by large amounts of estrogenic hormone. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 33, 148, 1935.
- 12 — GARDNER, W. U., STRONG, L. C.: Normal development of virgin female mice of 10 strains varying in susceptibility to spontaneous neoplasms. *Am. J. Cancer*, 25: 282, 1935.
- 13 — HAALAND, R.: Pullinger (19) tarafından *Brit. J. Cancer*, 1: 177, 1947 bildirilmiştir.
- 14 — HUSEBY, R. A. ve BITTNER, J. J.: A comparative study of the mammary glands with reference to the known factors influencing the development of mammary carcinoma in mice. *Cancer Res.* 6: 240, 1946.
- 15 — NANDİ, S., BERN, H. ve DeOME, K. B.: Effect of hormones on growth and neoplastic development of transplanted hyperplastic alveolar nodules of the mammary gland of C3H/Crgl mice. *J. Nat. Cancer Inst.* 24: 883, 1960.
- 16 — NANDİ, S., BERN, A. H. ve DeOME, K. B.: Hormonal induction and maintenance of precancerous hyperplastic nodules in the mammary glands of hypophysectomized female C3H/he Crgl mice. *A.C.T.A.* 16: 211, 1960.
- 17 — NANDİ, S. ve BERN, H.: Effect of hormones on mammary - tumor development from transplanted hyperplastic alveolar nodules in ovariectomized - adrenalectomized C3H/Crgl mice. *J. Nat. Cancer Inst.* 28: 1233, 1962.
- 18 — PULLINGER, B. D.: Cystic disease of the breast. Human and experimental. *The Lancet*, 2: 567, 1947.

- 19 — PULLİNGER, B. D.: Forced activation and early detection of the milk-borne agent of mammary adenomas in mice. Brit. J. Cancer, 1: 117, 1947.
- 20 — PULLİNGER, B. D.: A gland of predilection for mammary nodules in a strain of mice deprived of the milk agent. Brit. J. Cancer, 6: 78, 1952.
- 21 — PULLİNGER, B. D.: Increase in mammary carcinoma and adenoma incidences of other tumors in C3Hf virgin females after ovariectomy and high dosage with some estrogens. Brit. J. Cancer, 15: 574, 1961.
- 22 — SIMMONS, J. E., ARGYRİS, B. F. ve ARGYRİS, T. S.: Mammary gland duct response to tumor transplant. A.M.A. Arch. Path. 77: 609, 1964.
- 23 — STRAİT, L. A. ve DeOME, K. B.: Desoxycorticosterone acetate, mammary gland growth and carcinogenesis in mice. Cancer Res. 7: 310, 1947.

(Mecmuaya geldiği tarih : 29 Mayıs 1967)