

# Diferansiye Tiroid Karsinomlarında c-erbB-2 Ekspresyonu

## c-erbB-2 GENE EXPRESSION IN DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMAS

Dr. Selda SEÇKİN,<sup>a</sup> Dr. Mahi BALCI ÖZGEDİK,<sup>a</sup> Dr. Gülüşan ERGÜL,<sup>a</sup> Dr. Pınar ÖZDEMİR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Patoloji Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

### Özet

**Amaç:** Tiroid tümörlerinin patogeneğinde c-erbB-2 ekspresyonunun rolü henüz açık değildir. Ancak immünohistokimyasal olarak artmış ekspresyonun papiller karsinom için tipik olduğunu belirten çalışmaların yanısıra diferansiye tiroid karsinomları arasında ekspresyon farkı saptamayan yayınlar da mevcuttur. Çalışmamızın amacı diferansiye tiroid karsinomlarında c-erbB-2 ekspresyonunu saptamak ve gruplar arasında ekspresyon bakımından fark olup olmadığını araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 34 papiller karsinom, 23 papiller mikrokarsinom, 4 yaygın invaziv folliküler karsinom ve 14 minimal invaziv folliküler karsinom olgusu dahil edildi. İmmünohistokimyasal olarak c-erbB-2 ile sitoplazmik boyanma gösteren tümör hücreleri skorlandırıldı: 0 (boyanan hücre yok), 1 (%10'dan az), 2 (%10-50 arası), 3 (%50-80 arası), 4 (%80'den fazla). Boyanma yoğunluğu ise hafif boyanma-1, orta derecede boyanma-2 ve kuvvetli boyanma-3 olarak değerlendirildi. Ayrıca boyanma yoğunluğunun tümör içerisindeki dağılımı homojen veya heterojen olarak nitelendirildi.

**Bulgular:** Papiller karsinomlu olguların 17'sinde ve mikrokarsinomlu olguların 13'ünde yaygın (3-4 puan), yoğunluğu orta dereceden kuvvetli boyanmaya değişen, heterojen pozitivite saptandı. Yaygın invaziv folliküler karsinomlu olguların tamamında, minimal invaziv folliküler karsinomlu olguların 4'ünde boyanma yaygın idi. Folliküler karsinomlu tüm olgularda yoğunluk açısından zayıf veya orta derecede, homojen boyanma saptandı.

**Sonuç:** Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda boyanmanın saptanması, ancak papiller karsinomlarda folliküler karsinoma oranla yaygın ve daha kuvvetli boyanmanın olması, c-erbB-2 ekspresyonunun diferansiyasyondan bağımsız olarak, papiller karsinomda bu reseptör sistemini ilgilendiren farklı biyolojik mekanizmanın varlığını akla getirebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Diferansiye tiroid karsinomları, c-erbB-2

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:489-495

### Abstract

**Objective:** The role of c-erbB-2 oncogene in the pathogenesis of thyroid tumors remains unclear. However, some immunohistochemical studies have suggested that increased expression of c-erbB-2 is a typical feature of papillary thyroid carcinomas, while in others no significant difference was detected within groups of differentiated carcinomas. Our purpose was to investigate the expression of c-erbB-2 in differentiated thyroid carcinomas and to determine differences in c-erbB-2 expression profiles exist between groups.

**Material and Methods:** Thirty-four papillary carcinomas, 23 papillary micro-carcinomas, 4 widely invasive and 14 minimally invasive follicular carcinomas were included. The estimated fraction of tumor cells manifested by cytoplasmic immunostaining was scored as follows: 0 (no staining), 1 (less than 10%), 2 (10-50%), 3 (50-80%), 4 (more than 80%). Staining intensity was evaluated from 1 to 3: 1 (weak), 2 (moderate), 3 (strong). The distribution of positively stained cells within tumor tissue was qualified as homogeneous or heterogeneous.

**Results:** Seventeen of the papillary carcinomas and 13 of the papillary micro-carcinomas evinced diffuse staining patterns (score 3-4), with moderate to strong intensity and heterogeneous distribution within the tumors. Staining was also diffuse in all widely invasive and in 4 of the minimally invasive carcinomas. Among these cases, the intensity of staining varied from weak to moderate and homogeneous in distribution.

**Conclusion:** All tumors included in this study exhibited c-erbB-2 expression. However, papillary carcinomas were found to have more positive and intensely stained cells than follicular carcinomas. This finding suggests a biologically significant mechanism involving c-erbB-2 expression in papillary carcinomas independent of tumor differentiation.

**Key Words:** Thyroid neoplasms, c-erbB-2

Geliş Tarihi/Received: 18.11.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 18.04.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Selda SEÇKİN

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Patoloji Bölümü  
06100, Altındağ, ANKARA  
seldaseckin@yahoo.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25

**C**-erbB-2 onkogeni tirozin kinaz aktivitesine sahip 185 kDA ağırlığındaki bir transmembran glikoproteini kodlamaktadır.<sup>1</sup> Bu genin amplifikasyonu ve artmış protein ekspresyonu ilk kez meme ve over kanserinde, sonra akciğer

ve gastrik kanserlerde gösterilmiş, neoplastik proliferasyonun başlaması ve gelişiminden sorumlu tutulmuştur.<sup>2</sup> Özellikle meme kanserlerinde, amplifikasyon ve ekspresyonun agresif biyolojik davranış ile korele olması bu onkoproteini yararlı bir prognostik belirteç kılmaktadır.<sup>3</sup> Tiroid tümörlerinin patogeneğinde ise c-erbB-2'nin rolü henüz tam bilinmemektedir. Günümüze dek yapılan çalışmalardan bazıları papiller karsinomda diğer tiroid lezyonlarına göre yüksek c-erbB-2 mRNA seviyeleri saptarken, bazıları tümörlerde ve non-tümöral dokuda immünohistokimyasal ekspresyon ya da DNA anomalisi gözlememişlerdir.<sup>4-7</sup> Bazı yazarlar c-erbB-2 ekspresyonunun papiller karsinomun bir özelliği olduğunu söylemektedir.<sup>5</sup> Bunun aksine diferansiye tiroid karsinomları arasında ekspresyon farkı izlemediklerini belirten yazarlar da mevcuttur.<sup>8</sup> Çalışmamızın amacı diferansiye tiroid karsinomları arasında c-erbB-2 ekspresyonu bakımından fark olup olmadığını araştırmaktır.

### Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmaya 2000-2004 yılları arasında hastanemizde incelenen parsiyel veya total tiroidektomi spesmenleri arasından 32 papiller karsinom, 23 papiller mikrokarsinom, 4 yaygın invaziv folliküler karsinom ve 14 minimal invaziv folliküler karsinom olgusu alındı. Ayrıca servikal lenf nodlarında papiller karsinom tanısı alan 2 olgu da çalışmada yer aldı. Toplam 75 olguya ait Hematoksilin Eozin boyalı preparatlar yeniden

gözden geçirilerek WHO kriterlerine göre tiplendirme yapıldı ve tümör dokusunun en iyi demonstre edildiği 1 adet parafin blok seçildi. Seçilen bloklardan hazırlanan kesitlere monoklonal c-erbB-2 (klon: e2-4001 + 3B5; Neomarkers) antikor uygulandı. İmmünohistokimyasal uygulama sırasında bu antikor için önceden reaktif olduğu gösterilen meme karsinomuna ait doku kesitleri pozitif kontrol olarak kullanıldı. Tümör dokusunda ve çevre tiroid dokusunda değerlendirilen ve sitoplazmik boyanmanın esas alındığı immünreaksiyon semikantitatif olarak boyanan hücrelerin oranına ve boyanma yoğunluğuna göre skorlandırıldı. Buna göre boyanma yaygınlığı; 0: Boyanan hücre yok, 1: %10'dan az boyanma, 2: %10-50 arası boyanma, 3: %50-80 arası boyanma, 4: %80'den fazla boyanma ve boyanma yoğunluğu; 1: Hafif boyanma, 2: Orta derecede boyanma, 3: Kuvvetli boyanma olarak değerlendirildi.<sup>2,8</sup> Ayrıca boyanma yoğunluğunun tümör içerisindeki dağılımı homojen veya heterojen olarak nitelendirildi.

Papiller ve folliküler karsinom grupları arasında boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu bakımından fark olup olmadığını değerlendirmek için istatistiksel analizde  $\chi^2$  testi kullanıldı ve p değeri 0.05'in altı anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

#### İmmünohistokimya

#### Papiller karsinom

Bu grupta yer alan 34 olgunun tümünde c-erbB-2 ile sitoplazmik boyanma saptandı (Tablo 1).

**Tablo 1.** Papiller karsinomda c-erbB-2 ile immün boyanma.

Boyanma yaygınlığı	Boyanma yoğunluğu							Toplam olgu
	Homojen				Heterojen			
	0	1	2	3	1-2	1-3	2-3	
0	-	-	-	-	-	-	-	0
1	-	-	-	-	-	-	-	0
2	-	-	-	1	-	1	2	6
3	-	-	-	-	-	6	4	10
4	-	-	1	9	-	5	3	18
Toplam olgu	0	0	1	10	2	12	9	34

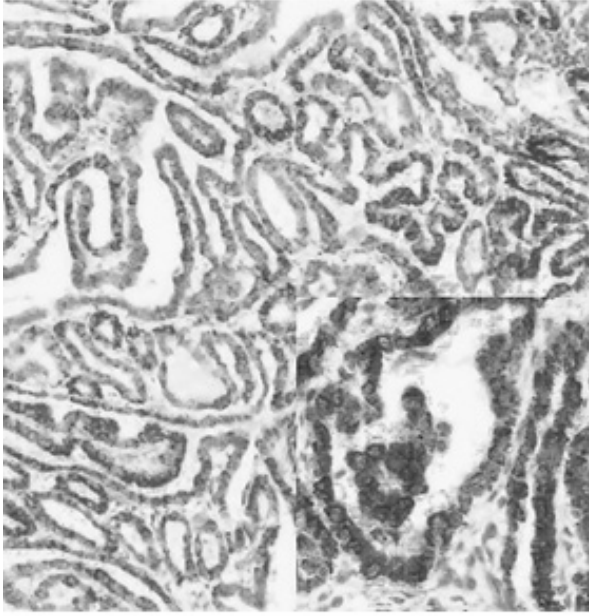
Boyanma yaygınlığı; 0: Boyanan hücre yok, 1: %10'dan az boyanma, 2: %10-50 arası boyanma,

3: %50-80 arası boyanma, 4: %80'den fazla boyanma.

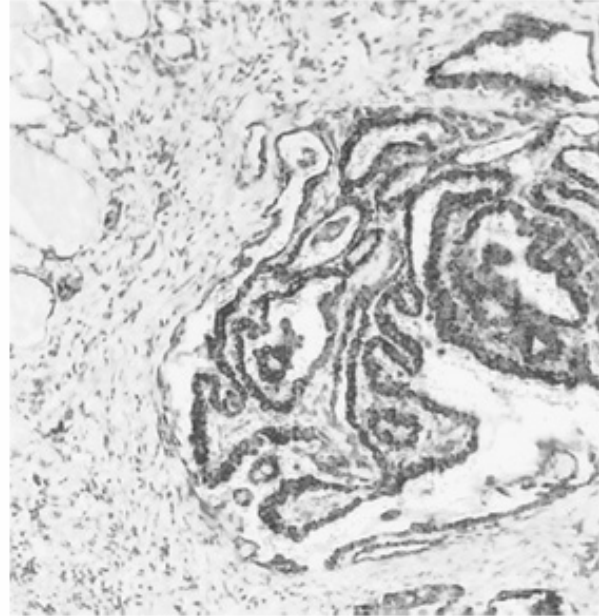
Boyanma yoğunluğu;

Homojen; 1: Hafif boyanma, 2: Orta derecede boyanma, 3: Kuvvetli boyanma.

Heterojen; 1-2: Hafif-orta derece arası boyanma, 1-3: Hafif-kuvvetli arası boyanma, 2-3: Orta derece-kuvvetli arası boyanma.



**Resim 1.** Papiller karsinomda yaygın, kuvvetli, heterojen boyanma (c-erbB-2, x100, x200).



**Resim 2.** Papiller mikrokarsinomda yaygın, homojen ve kuvvetli boyanma (c-erbB-2, x100).

Boyanma yaygınlığı 28 olguda (%82.3) %50'nin üzerinde olup bu olguların 11 (%39.2)'inde tümör hücrelerinde zayıf boyanmadan kuvvetli boyanmaya değişen heterojen boyanma izlenirken, 17 olguda (%60.7) sitoplazmik boyanma en az orta derecede idi. Bu 17 olgu içinde; boyanmanın metastatik lenf nodunda değerlendirildiği 1 olgu dahil 9 olguda homojen ve kuvvetli boyanma gösteren tümör hücreleri saptandı. Heterojen ve %50'nin üzerinde ekspresyonun izlendiği ve kuvvetli boyanan hücrelerin orta derecede boyanan hücreler arasında izole

gruplar halinde yer aldığı 7 tümör mevcuttu (Resim 1). Metastatik lenf noduna sahip diğer olgu bu gruba dahil idi. Hiçbir olguda %10'un altında boyanma saptanmadı.

#### Papiller mikrokarsinom

Yirmi üç olgunun 14 (%60.8)'ünde tümör kitlesinin %50'sinden fazlasında sitoplazmik boyanma saptandı. Bu olguların içerisinde en az orta derecede boyanma gösteren 13 olgu izlendi (Resim 2). Papiller karsinomdan farklı olarak 3 olguda %10'un altında ekspresyon izlendi (Tablo 2).

**Tablo 2.** Papiller mikrokarsinomda c-erbB-2 ile immün boyanma.

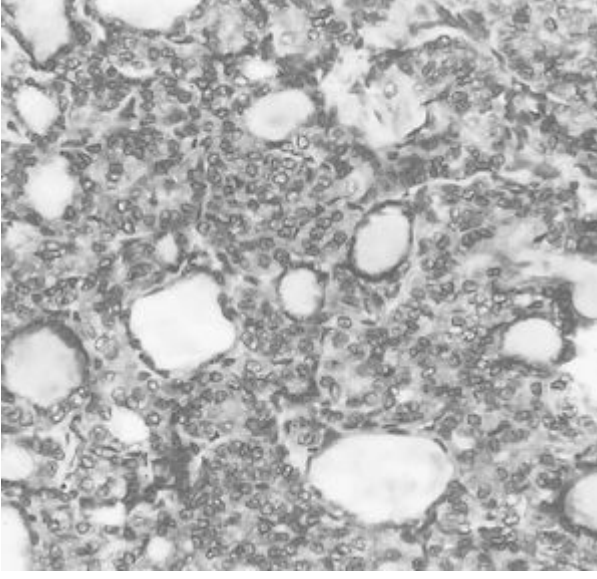
Boyanma yaygınlığı	Boyanma yoğunluğu								Toplam olgu
	Homojen				Heterojen				
	0	1	2	3	1-2	1-3	2-3		
0	-	-	-	-	-	-	-	-	0
1	-	1	2	1	-	-	-	-	4
2	-	-	-	2	1	-	2	-	5
3	-	-	2	-	-	-	3	-	5
4	-	-	-	5	1	-	3	-	9
Toplam olgu	0	1	4	8	2	-	8	-	23

Boyanma yaygınlığı; 0: Boyanan hücre yok, 1: %10'dan az boyanma, 2: %10-50 arası boyanma, 3: %50-80 arası boyanma, 4: %80'den fazla boyanma.

Boyanma yoğunluğu;

Homojen; 1: Hafif boyanma, 2: Orta derecede boyanma, 3: Kuvvetli boyanma.

Heterojen; 1-2: Hafif-orta derece arası boyanma, 1-3: Hafif-kuvvetli arası boyanma, 2-3: Orta derece- kuvvetli arası boyanma.



**Resim 3.** Yaygın invaziv folliküler karsinomda yaygın, homojen, zayıf boyanma (c-erbB-2, x200).

### Yaygın invaziv folliküler karsinom

Dört olgudan 1'inde %80'in üzerinde boyanma saptandı. Üç olguda boyanma yaygınlığı %50-80 arasında olup zayıf veya orta derecede boyanma elde edildi (Resim 3). Bu olguların hiçbirinde kuvvetli boyanma görülmedi (Tablo 3).

### Minimal invaziv folliküler karsinom

Ondört olgunun 10 (%71.4)'unda %50'nin altında, 4 olguda (%28) %50'nin üzerinde boyanma görüldü (Tablo 4). Tüm olgularda boyanma yoğun-

luğu zayıf veya zayıftan orta dereceye değişim gösterdi (Resim 4).

Tüm olgularda tümör dışı normal tiroid follikül epitelinde seyrek olarak zayıf ekspresyon saptandı.

### İstatistiksel analiz

Yaygın invaziv folliküler karsinom grubunda 4 olgunun olması nedeniyle, alt grupların ayrı ayrı dahil oldukları bir istatistiksel analizde anlamlı sonuç elde edilmeyeceği düşünüldüğünden istatistiksel çalışma toplam papiller ve folliküler karsinom olguları arasında yapıldı. Ayrıca istatistiksel değerlendirmeyi kolaylaştırmak için heterojen boyanma yoğunluğuna sahip olgularda dominant boyanma paterni belirlendi. Tüm papiller karsinomlu olguların %61.4'ünde kuvvetli boyanma izlenirken, folliküler karsinomlu olguların hiçbirinde kuvvetli boyanma olmadı. Folliküler karsinomlu olguların %77.8'i zayıf boyanma gösterdi. Buna göre papiller ve folliküler karsinom olguları arasında boyanma yoğunluğu bakımından anlamlı fark saptandı ( $p= 0.001$ ) (Tablo 5). Boyanma yaygınlığı açısından ise bu 2 grup arasında anlamlı fark görülmedi ( $p= 0.079$ ) (Tablo 6).

### Tartışma

Tiroid karsinomlarında c-erbB-2 protoonkogenin rolü henüz bilinmemektedir. Haugen ve ark. frozen materyalinde immünohistokimyasal olarak c-erbB-2 çalışmış ve sadece papiller karsinomda yoğun pozitivite gözlemişlerdir.<sup>5</sup> Bu protein ekspresyonunun papiller karsinom için tipik olduğunu

**Tablo 3.** Yaygın invaziv folliküler karsinomda c-erbB-2 ile immün boyanma.

Boyanma yaygınlığı	Boyanma yoğunluğu							Toplam olgu
	Homojen				Heterojen			
	0	1	2	3	1-2	1-3	2-3	
0	-	-	-	-	-	-	-	0
1	-	-	-	-	-	-	-	0
2	-	-	-	-	-	-	-	0
3	-	2	-	-	1	-	-	3
4	-	-	-	-	1	-	-	1
Toplam olgu	0	2	0	0	2	0	0	4

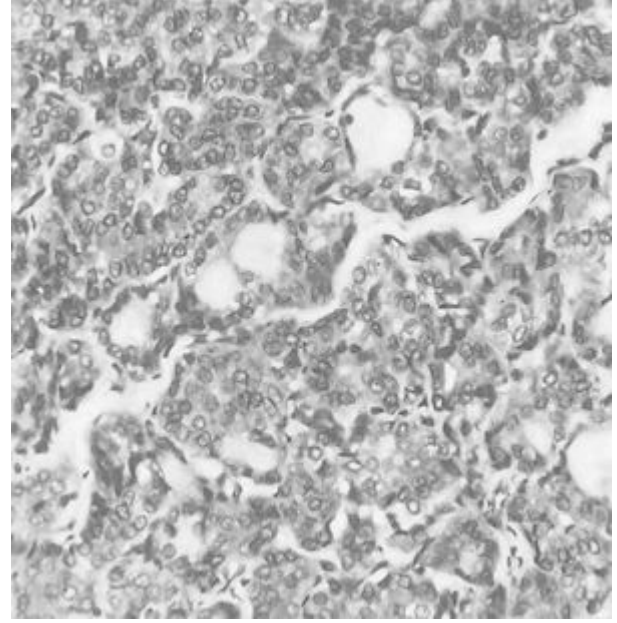
Boyanma yaygınlığı; 0: Boyanan hücre yok, 1: %10'dan az boyanma, 2: %10-50 arası boyanma, 3: %50-80 arası boyanma, 4: %80'den fazla boyanma.

Boyanma yoğunluğu;

Homojen; 1: Hafif boyanma, 2: Orta derecede boyanma, 3: Kuvvetli boyanma.

Heterojen; 1-2: Hafif-orta derece arası boyanma, 1-3: Hafif-kuvvetli arası boyanma, 2-3: Orta derece-kuvvetli arası boyanma.

belirten Haugen ve ark. bu tümörde artmış c-erbB-2 mRNA seviyeleri tespit ettiklerini bildirmektir.<sup>5</sup> Utrilla ve ark. ise immünohistokimyasal çalışmayı, parafine gömülü dokuda antijenik kaybı önleyen antijen koruma metodu ile destekleyerek papiller karsinomda ve ek olarak medüller karsinomda c-erbB-2 ekspresyonu izlemiştir.<sup>9</sup> Bu yazarlar folliküler adenom, folliküler karsinom ve anaplastik karsinomda boyanma saptamamıştır.<sup>9</sup> Oysa Lemoine ve ark. benign ve malign tiroid tümörlerini içeren geniş bir seri ile yaptıkları çalışmada parafin kesitlerde immünohistokimyasal olarak c-erbB-2 ekspresyonu ve aynı zamanda Southern-blot analizi ve PCR tekniği ile c-erbB-2 gen amplifikasyonu gözlememişlerdir.<sup>6</sup> Bu yazarlar neoplastik transformasyonda bu onkogenin aktivasyonuna gerek olmadığını savunmaktadır.<sup>6</sup> Biz bu çalışmada kullandığımız monoklonal antikor ile hem papiller hem de folliküler karsinomda



**Resim 4.** Minimal invaziv folliküler karsinomda heterojen, zayıf-orta derecede boyanma (c-erbB-2, x200).

**Tablo 4.** Minimal invaziv folliküler karsinomda c-erbB-2 ile immün boyanma.

Boyanma yaygınlığı	Boyanma yoğunluğu						Toplam olgu
	Homojen			Heterojen			
	0	1	2	3	1-2	1-3	
0	-	-	-	-	-	-	0
1	-	3	-	-	-	-	3
2	-	4	2	-	1	-	7
3	-	-	1	-	1	-	2
4	-	-	1	-	1	-	2
Toplam olgu	0	7	4	0	3	0	14

Boyanma yaygınlığı; 0: Boyanan hücre yok, 1: %10'dan az boyanma, 2: %10-50 arası boyanma, 3: %50-80 arası boyanma, 4: %80'den fazla boyanma.

Boyanma yoğunluğu;

Homojen; 1: Hafif boyanma, 2: Orta derecede boyanma, 3: Kuvvetli boyanma.

Heterojen; 1-2: Hafif-orta derece arası boyanma, 1-3: Hafif-kuvvetli arası boyanma, 2-3: Orta derece- kuvvetli arası boyanma.

**Tablo 5.** Papiller karsinom ve folliküler karsinom grupları arasında c-erbB-2 ekspresyonu bakımından boyanma yoğunluğunun karşılaştırılması.

		Boyanma yoğunluğu			Toplam n % toplam
		1	2	3	
Papiller karsinom	n	5	17	35	57
	% grup	%8.8	%29.8	%61.4	%76.0
Folliküler karsinom	n	14	4	0	18
	% grup	%77.8	%22.2	%0	%24.0
Toplam	n	19	21	35	75
	% toplam	%25.3	%28.0	%46.6	%100

1: Hafif boyanma, 2: Orta derecede boyanma, 3: Kuvvetli boyanma  
p= 0.001.

**Tablo 6.** Papiller karsinom ve folliküler karsinom grupları arasında c-erbB-2 ekspresyonu bakımından boyanma yaygınlığının karşılaştırılması.

		Boyanma Yaygınlığı				Toplam n % toplam
		1	2	3	4	
Papiller karsinom	n	4	11	15	27	57
	% grup	%7.0	%19.3	%26.3	%47.4	%76.0
Folliküler karsinom	n	3	7	5	3	18
	% grup	%16.7	%38.9	%27.8	%16.7	%24.0
Toplam	n	7	18	20	30	75
	% toplam	%9.3	%24	%26.6	%40.0	%100

1: %10'dan az boyanma, 2: %10-50 arası boyanma, 3: %50-80 arası boyanma, 4: %80'den fazla boyanma  
p= 0.079.

c-erbB-2 ile pozitivite izledik. Ancak papiller karsinomlu olgularda boyanma yoğunluğu folliküler karsinoma göre daha kuvvetli idi. Folliküler karsinomlu olguların hiçbirinde kuvvetli boyanma olmazken bu olguların büyük bir kısmı (%77.8) zayıf boyanma gösterdi. Kremser ve ark. diferansiye tiroid karsinomları arasında ekspresyon farkı izlememiş, oluşabilecek farkın kullanılan antikor tipi ile ilişkili olabileceğini bildirmişti.<sup>8</sup> Bu yazarların çalışmalarında kullanılan antikor ile çalışmamızda kullandığımız antikor aynı tiptedir (klon: e2-4001 + 3B5). Buna rağmen çalışmamızda her ikisi de diferansiye olan folliküler ve papiller karsinom arasında ekspresyon farkı izledik. Bunun, papiller karsinomda daha yüksek oranda saptanan c-erbB-2 mRNA seviyesinin bir yansıması olduğu düşünülebilir. c-erbB-2 mRNA varlığı folliküler karsinomda daha düşük miktarlarda gösterildiğinden bu olgularda izlediğimiz zayıf boyanma da şaşırtıcı değildir. Aslında c-erbB-2 mRNA non-neoplastik, hiperplastik tiroid dokusunda da saptanmıştır.<sup>4</sup> Kendi olgularımızda da normal tiroid parankiminde seyrek olarak boyanma gördük. Bazı yazarlar farklı tipte bir antikor kullanarak tüm tiroid lezyonlarında ve normal tiroid dokusunda immünohistokimyasal ekspresyon elde etmişler ve c-erbB-2 proteininin tiroid dokusunda büyüme ve diferansiyasyonun kontrolüne hizmet eden bir büyüme faktörü rolü üstlendiği görüşünü savunmuşlardır.<sup>10</sup> Aslında c-erbB-2'nin neoplastik transformasyonda etkin olmadığını ileri süren bu görüş, c-erbB-2 mRNA'ya gen amplifikasyonu veya genetik anomalinin eşlik etmediğinin ortaya konması ile destek bulunmaktadır.<sup>6</sup> Ancak c-erbB-

2'nin deregüle olmasında genetik değişikliklerden ziyade moleküler mekanizmaların sorumlu olabileceğini düşünen yazarlar meme karsinomunda artmış c-erbB-2 ekspresyonuna rağmen bir tek gen kopyası izlenebildiği örneğini vermektedir.<sup>4</sup> Ayrıca tirozin kinaz reseptör ailesine dahil diğer üyelerden c-erbB-3 ve c-erbB-4'te papiller karsinomda amplifiye olmaksızın artmış ekspresyon gösteren proteinlerdir.<sup>11</sup>

Çalışmamızda boyanma yoğunluğunu değerlendirirken dikkatimizi çeken bir bulgu c-erbB-2'nin heterojen ekspresyona eğilim göstermesi olmuştur. Özellikle papiller karsinom olgularında kuvvetli boyanan hücrelerin nispeten zayıf boyanan hücreler arasında tek tek, bazen izole gruplar halinde lokalize olduğunu gördük. Literatür ile uyumlu, ancak önemini ve nedenini tam olarak açıklayamadığımız bu bulguyu gözardı etmeyip istatistiksel analiz için dominant boyanma paternini belirledik.<sup>2,8,9</sup> Bazı yayınlarda lenfatik boşluk invazyonu gösteren hücrelerde ve tümör periferi gibi invaziv potansiyele sahip hücrelerde kuvvetli boyanmanın olduğu öne sürülmektedir.<sup>2,4,8</sup> Ancak olgularımızda izlediğimiz tümör santrali veya periferi şeklinde lokalize olmayan boyanma heterojenitesi, bazı yazarların da belirttiği gibi tiroid hücrelerinin farklı büyüme paternine ve fonksiyonel durumlarına atfedilebilir.<sup>10</sup> Ayrıca immünohistokimyasal değerlendirmeyi metastatik lenf nodlarında yaptığımız 2 olgudan birinde homojen olarak kuvvetli boyanma izledik. Diğerinde ise zayıf ile kuvvetli boyanma arasında değişen pozitivite saptadık. Bu iki olgudan agresif davranışın kuvvetli boyanma ile korelasyon gösterdiğine dair bir sonuç çıkarmak da mümkün

olmamaktadır. Çalışmamızda yer alan tüm olgularda sitoplazmik boyanma izledik. Bu tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, sitoplazmik kompartmanda, golgi veya ER yerleşimli glikolize olmamış öncü bir c-erbB-2 formunun olması, internalizasyon ve degradasyon ile sonuçlanan artmış c-erbB-2 yıkım hızı ve c-erbB-2 ile homolog p 155 adlı protein varlığı, öne sürülen antikör-antijen ilişkili mekanizmalardır.<sup>12</sup>

c-erbB-2 boyanma yoğunluğunun yanısıra boyanma yaygınlığının da değerlendirildiği bir çalışmada diferansiyasyon yitirildikçe immünreaksiyon veren hücrelerin sayısında da azalmanın olacağı öne sürülmüştür.<sup>2</sup> Tamamı diferansiye karsinomlardan oluşan olgularımız arasında boyanma yaygınlığı bakımından istatistiksel fark saptanmamıştır. Yaygınlığı değerlendirirken esas aldığımız sayısal aralıklardaki olgu sayıları istatistiksel çalışmaya elverişli olmadığından skorlamada 1 ve 2 (%10'dan az ve %10-50 arası boyanma) alan gruplar birleştirilmiştir. Bu durumda istatistiksel olarak boyanma yaygınlığı bakımından papiller ve folliküler karsinom arasında anlamlı fark ortaya çıkmıştır. Papiller karsinom olgularının %73.7'sinde %50'nin üzerinde boyanma yaygınlığı saptanırken, folliküler karsinomlu olguların %55.6'sında %50'nin altında boyanma yaygınlığı izlenmiştir. Folliküler karsinomlu olgularda hem %50'den az immünreaksiyona, hem de zayıf boyanmaya eğilimin olması, papiller karsinomda ise yüksek oranda kuvvetli ve yaygın boyanmanın saptanması, c-erbB-2 ekspresyonu ile diferansiyasyon arasında ilişki kurulamayacağını düşündürmektedir. Papiller karsinomda bu reseptör sistemini ilgilendiren farklı bir biyolojik mekanizmanın etkili olduğu ve c-erbB-2'nin şüpheli papiller karsinom odaklarını aydınlatmada yardımcı olabileceği görüşündeyiz. Ancak elde edilen boyanma farklılıkların antikora bağımlı

olup olmadığı konusunda daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Chazin VR, Kaleko M, Miller AD, Slamon DJ. Transformation mediated by the human HER-2 gene independent of the epidermal growth factor receptor. *Oncogene* 1992;7:1859-66.
2. Ensinger C, Prommegger R, Kendler D, et al. Her2/neu expression in poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas. *Anticancer Res* 2003;23:2349-54.
3. Tan M, Yao J, Yu D. Overexpression of the c-erbB-2 gene enhanced intrinsic metastasis potential in human breast cancer cells without increasing their transformation abilities. *Cancer Res* 1997;57:1199-205.
4. Aasland R, Lillehaug JR, Male R, Josendal O, Varhaug JE, Kleppe K. Expression of oncogenes in thyroid tumors: Coexpression of c-erbB2/neu and c-erbB. *Br J Cancer* 1988;57:358-63.
5. Haugen DR, Akslen LA, Varhaug JE, Lillehaug JR. Expression of c-erbB-2 protein in papillary thyroid carcinomas. *Br J Cancer* 1992;65:832-7.
6. Lemoine NR, Wyllie FS, Lillehaug JR, et al. Absence of abnormalities of the c-erbB-1 and c-erbB-2 proto-oncogenes in human thyroid neoplasia. *Eur J Cancer* 1990;26:777-9.
7. Sugg SL, Ezzat S, Zheng L, Rosen IB, Freeman JL, Asa SL. Cytoplasmic staining of erbB-2 but not mRNA levels correlates with differentiation in human thyroid neoplasia. *Clin Endocrinol* 1998;49:629-37.
8. Kremser R, Obrist P, Spizzo G, et al. Her2/neu overexpression in differentiated thyroid carcinomas predicts metastatic disease. *Virchows Arch* 2003;442:322-8.
9. Utrilla JC, Martin-Lacave I, San Martin MV, Fernandez-Santos JM, Galera-Davidson H. Expression of c-erbB-2 oncoprotein in human thyroid tumours. *Histopathology* 1999;34:60-5.
10. Soares P, Sambade C, Sobrinho-Simoes M. Expression of c-erbB-2 in tumours and tumour-like lesions of the thyroid. *Int J Cancer* 1994;56:459-61.
11. Haugen DR, Akslen LA, Varhaug JE, Lillehaug JR. Expression of c-erbB-3 and c-erbB-4 proteins in papillary thyroid carcinomas. *Cancer Res* 1996;56:1184-8.
12. Sugg SL, Ezzat S, Zheng L, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. Oncogene profile of papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 1999;125:46-52.