

IV. Derece ve II. Derece Astrositik Tümörlerde HER2/neu Ekspresyonu ve CD105 ile Boyanan Mikrodamar Yoğunluğunun Birbiriyle İlişkisi ve Erken Dönem Mortalite Üzerine Etkileri

Relation Between HER2/neu Expression and Microvessel Density Marked with CD105 Monoclonal Antibody, and Effects on Early Mortality in Grade IV and Grade II Astrocytic Tumours

Dr. Canan TANIK,^a
Dr. Serap GÖZEL,^a
Dr. Nedim POLAT,^a
Dr. Halit ÇAVUŞOĞLU,^b
Dr. Ramazan Alper KAYA,^b
Dr. Cengiz TUNCER,^b
Dr. Yunus AYDIN,^b

^aPatoloji Laboratuvarı,
^bNöroşirürji Kliniği,
Şişli Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 21.10.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 27.04.2009

Bu çalışma, 2006 yılında Çeşme' de
düzenlenen "16.Ulusal Patoloji
Kongresi" nde poster bildirisi olarak
sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Halit ÇAVUŞOĞLU
Şişli Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği,
İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
anhcavusoglu@yahoo.com

ÖZET Amaç: Bu çalışmada IV. derece ve II. derece astrositik tümörlerde CD105 monoklonal antikoruna işaretlenmiş mikrodamar yoğunluğu ve HER2/neu ekspresyonu arasındaki ilişki ve erken dönem mortalite üzerine etkileri değerlendirilmiştir. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada 2003-2005 yılları arasında ameliyat edilen 48 yüksek dereceli glial tümör, 18 düşük dereceli glial tümör vakası incelendi. Olguların erken dönem mortalitelerini değerlendirmek amacıyla yaşam süresi ameliyat sonrası ≤ 3 ay ve > 3 ay yaşayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Formalin ile fikse edilen ve parafine gömülen dokulardan alınan kesitlere, hematoksilin-eozin yanı sıra immunohistokimyasal çalışmayla HER2/neu ve CD105 monoklonal antikoruna uygulandı. **Bulgular:** IV. derece olguların 22'si (%45.8) HER2/neu ile pozitif boyanırken II. derece olguların hiçbirinde HER2/neu ile boyanma saptanmamıştır. IV. derece tümörlerin CD105 ile boyanan mikrodamar yoğunluğu II. derece tümörlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. IV. derece tümörlerde HER2/neu negatif olanlarda mikrodamar yoğunluğu, HER2/neu pozitif olanlara göre daha fazlaydı. IV. derece olgularda HER2/neu ekspresyon derecesine göre, erken dönem mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi. IV. derece tümörlerde yaşam süresi üç aydan az olanların mikrodamar yoğunluğu diğer gruba göre daha fazlaydı. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. II. derece tümörlü olguların tamamı üç aydan uzun yaşadı. **Sonuç:** HER2/neu ekspresyonunun yüksek dereceli tümörlerde düşük dereceli tümörlere göre anlamlı derecede daha fazla olması, glioblastomlarda da HER2/neu'nun tümör spesifik monoklonal antikor tedavisi için potansiyel hedef olabileceğini araştırmak için çalışma yapmak gerekliliğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İnsan CD105 antijeni; Glial hücreli tümör; HER2-neu deriveli peptid;
immunohistokimya

ABSTRACT Objective: We studied relation between micro vessel density marked with CD105 monoclonal antibody and HER2/neu expression, and effects on early mortality in Grade IV and Grade II astrocytic tumours. **Material and Methods:** We studied 48 cases of high grade and 18 cases of low grade glial tumour underwent surgery between 2003-2005. Cases divided two groups as survival period ≤ 3 and > 3 months after surgery for investigation of early mortality. Sections from the formalin-fixed paraffin-embedded tissues were stained with hematoxylin-eosin, and also applied HER2/neu and CD105 monoclonal antibody with immunohistochemical study. **Results:** 22 (45.8%) of all grade IV cases showed positive reaction with HER2/neu but no reaction was detected with HER2/neu in grade II cases. Microvessel density marked with CD105 monoclonal antibody of Grade IV tumours was statistically significant more than grade II tumours'. Microvessel density in HER2/neu negative Grade IV tumours was more than HER2/neu positive group. There was no statistically significant difference between degree of HER2/neu expression and early mortality in Grade IV tumours. Microvessel density in cases with ≤ 3 months survival period was more than other group cases in Grade IV tumours. But there was no significant difference between two groups. All cases with Grade II tumours lived > 3 months. **Conclusion:** Existence of significant degree more HER2/neu expression in high grade tumours than low grade tumors shows necessity of studies to investigate the HER2/neu which can be potential target for tumour specific monoclonal antibody therapy in the treatment of glioblastomas too.

Key Words: CD105 antigen human; glioma; HER2-neu-derived peptide (654-662);
immunohistochemistry

Beyin tümörleri insandaki tüm habis tümörlerin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır. Astrositik tümörler beyin tümörleri içinde en sık görülenidir ve tüm primer beyin tümörlerinin %60'ını oluşturur.¹

Gliom hastalarının prognozu büyük ölçüde histopatolojik habaset derecesi ile saptanmakla birlikte, her derecenin klinik seyri hala değişkendir. Tümör derecesi tek bir patolojik antite olmaktan ziyade farklı habaset potansiyelleri içeren bir tümör spektrumunu gösterir. Astrositik tümörler bu açılarından çok heterojen bir gruptur. Prognozun daha güvenilir olarak belirlenebilmesi ve cerrahi tedaviye ek olarak yeni tedavi seçeneklerinin ortaya konulması amacıyla astrositik tümörlerde, anjiogenez ve tümörün oluşumu ile yayılımından sorumlu olduğu düşünülen reseptörlere yönelik çalışmalar az sayıdadır. HER-2/neu geni; 17. kromozomun üzerinde q21 pozisyonunda bulunmaktadır.² Memme, over, mide, mesane, özefagus, tükrük bezleri, akciğer ve böbrek karsinomlarında amplifikasyon ve ekspresyon fazlalığı gösterirler. HER-2/neu onkogeni, cerb-B2 ve c-neu olarak da bilinmektedir. HER-2/neu ile kodlanan protein, bir reseptör tirozin kinazdır.³⁻⁶ Bu protein, çok sayıda sinyal iletimi ile hücre büyüme ve farklılaşmasının düzenlenmesinde önemlidir.⁷ Normal erişkin santral sinir sisteminde (SSS) Her2/neu reseptörü bulunmaz. Fakat tümöral astrositlerde bulunduğu bilinmektedir.¹ Ekspresyonunun, astrositik tümörün anaplazi derecesindeki artış ile korele olduğu düşünülmektedir.⁸ CD105 geni, 9q34 kromozomu üzerindedir. Primer tümör büyümesi ve metastatik yayılımı da içeren tümör gelişiminin, anjiogenezle bağımlı olduğu gösterilmiştir.⁹ Günümüzde CD105'in anjiogenezle katılımı kesinleşmekte ve bu da CD105'in tümör neovaskülarizasyon belirteci olarak kanser hastalarında tanı ve klinik gidişin takibinde kullanımına olan ilgiyi arttırmaktadır. Literatür bilgileri içinde herhangi bir tümör derecesi için HER2/neu ve CD105 dağılımlarını doğrudan karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı bu iki parametre arasındaki ilişkiyi ve prognoza etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada 2003-2005 yılları arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroşirürji Kliniğinde ameliyat edilen ve Patoloji Laboratuvarına gönderilen, 48 yüksek dereceli glial tümör (IV. derece), 18 düşük dereceli glial tümör (II. derece) olgusu incelendi.

Mikroşirürji prensiplerine uyularak tümör ekzisyonu uygulanan olguların tamamına ameliyat sonrası ilk 24 saatte kontrastlı bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) veya kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılarak cerrahi ekzisyonun sınırları ve yeterliliği değerlendirildi.

Bu olguların hematoksilin-eozin ile boyalı arşiv preparatları yeniden değerlendirildi. Her olgu için kanama ve nekrozun en az olduğu, mikrodamar yoğunluğunun en fazla olduğu bloklar immünohistokimya için seçildi. Her olguya HER2/neu ve CD105 monoklonal antikoru uygulandı. Olguların erken dönem mortalitelerini değerlendirmek amacıyla yaşam süresi, ameliyat sonrası ≤ 3 ay ve > 3 ay yaşayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her vakayı en iyi şekilde örnekleyen, kanama ve nekrozun en az, mikrodamar yoğunluğu en fazla olan tamamı formalinde fiske edilmiş parafine gömülü dokulardan 3-5 mikron kalınlığındaki kesitler alındı. Primer antikor olarak CD105 (Monoclonal Mouse Anti-Human Endoglin, CD105, Clone= SN6h, Dako Cytomation) ve HER-2/neu (C-erb B2/ HER-2/neu oncoprotein Ab-17, Clone= e2-4001 + 3B5, Mouse Monoclonal Antibody, 1 ml, 200 µg/ml, NeoMarkers) kullanıldı. Tümör kesitleri ikinci bir patolog tarafından hastaların klinik bilgileri bilinmeksizin Olympus BX50 ışık mikroskopu kullanılarak (X40 ve X100) tarandı. Nekroz alanları çevresinde, tümör dokusu içinde bulunan CD105 monoklonal antikor ile en yoğun boyanan vasküler alanlar (hot spot) tespit edildi. X400 büyütmede en yoğun boyanan üç farklı alan sayılıp ortalama değerleri alındı ve mikrodamar yoğunluğu (MVD) saptandı. Tümör hücrelerinden ve diğer bağ dokusu elemanlarından ayrı duran, kırmızı boyalı tek bir endotel hücresi ya da birbiriyle bağlantılı endotel hücre kümeleri, lümen oluşturup oluşturma-

dığına bakılmaksızın sayılabilen bir mikrodamar olarak kabul edildi. Boyut olarak sınırlamadan mükümler tabakası olan damarlar sayıma dahil edilmedi.

Nekroz alanları dışındaki tümör dokusunda görülen boyanmalar dikkate alındı. Yüzde beşin altındaki boyanma negatif (-), %5-20 arası yaygınlıkta hafif derecede boyanma bir pozitif (+), %20-50 arası yaygınlıkta orta şiddette boyanma iki pozitif (+ +), %50 üzerinde ve kuvvetli boyanma üç pozitif (+ + +) olarak kabul edildi. İki ve üzeri pozitif olanlar HER2/neu ile boyananlar, ikinin altında olanlar ise HER2/neu ile boyanmayanlar grubuna dâhil edildi.

İstatistiksel Analiz

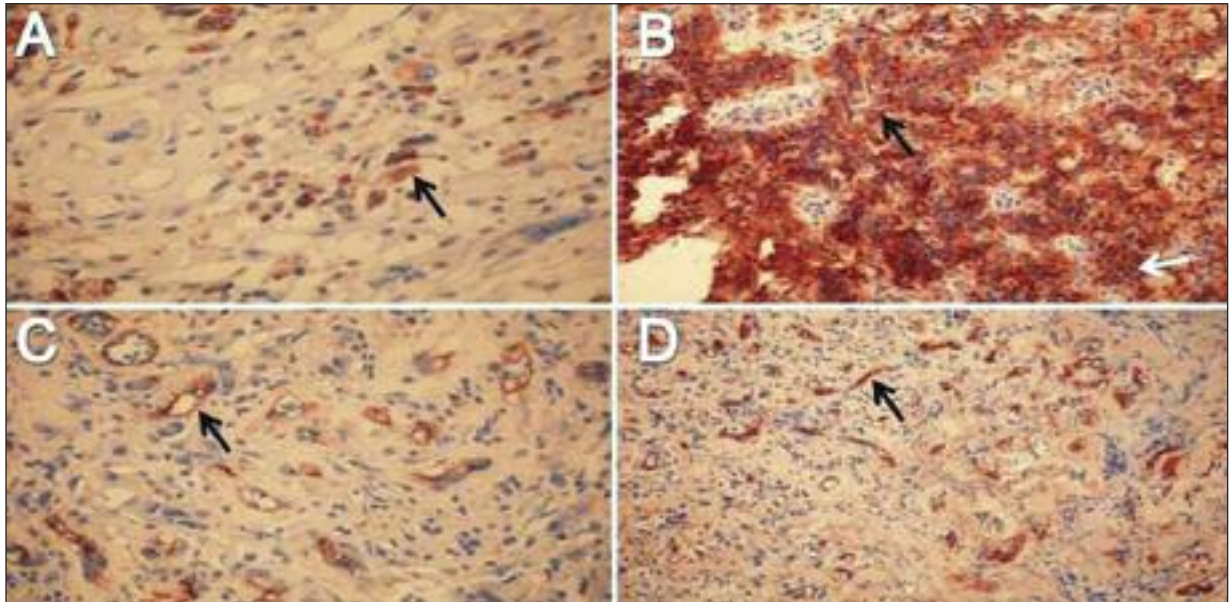
Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 11,0 for Windows istatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların yanısıra iki değişken arasındaki ilişkiyi ölçmek için korelasyon analizi, ikili grup karşılaştırmalarına Mann Whitney U testi, değişkenler arasındaki farklılıkların belirlenmesinde Ki-kare analiz yöntemi ve Fischer'in kesin testi kullanıldı. Sonuçlar, % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Ameliyat sonrası ilk 24 saatte çekilen kontrastlı kranyal BT veya MRG'lerde 48 yüksek dereceli tümör olgusunun üçünde, 18 düşük dereceli tümör olgusunun birinde tümör yerleşimi nedeniyle subtotal eksizyon yapıldığı, diğer olgulara ise gross total tümör eksizyonu yapıldığı tespit edildi. Olguların hiçbirisi yetersiz tümör eksizyonu nedeniyle tekrar ameliyat edilmedi.

Olguların tamamında sitoplazmik boyanma izlenmiş olup sadece bir olguda hem membranöz hem de sitoplazmik boyanma görüldü. IV. derece olguların 22'si (%45.8) HER2/neu ile pozitif boyanırken, 26'sı (%54.1) HER2/neu ile boyanmamıştır (Resim 1). II. derece olguların hiçbirinde HER2/neu ile boyanma saptanmamıştır. IV. ve II. derecedeki tümörler arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$) (Tablo 1).

IV. derece olguların CD105 ile boyanan mikrodamar yoğunluğu 3 ile 56 arasında değişmekte olup ortanca değer 25'dir (Resim 1). II. derece olguların CD105 ile boyanan mikrodamar yoğunluğu 0.3 ile 22 arasında değişmekte olup ortanca değer 6.2'dir (Resim 2). IV. derece tümörlerin mikrodamar yoğunluğu II. derece tümörlerden istatistiksel



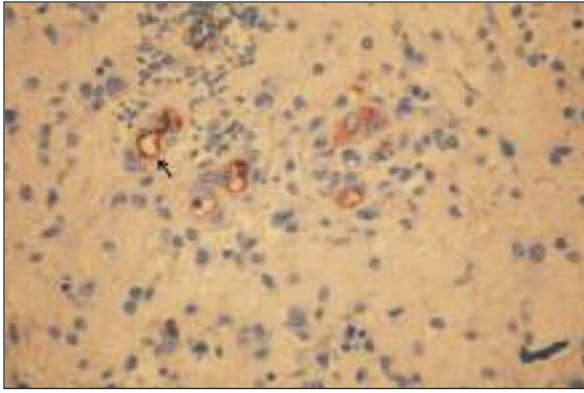
RESİM 1: IV. derece glial tümörde A. HER2/neu ile (+) sitoplazmik boyanma (x400) [siyah ok] B. HER2/neu ile (+++) membranöz [siyah ok] ve sitoplazmik [beyaz ok] boyanma (x200) C. CD105 ile proliferere mikrodamarlarda boyanma (x400) [siyah ok] D. CD105 ile proliferere mikrodamarlarda boyanma (x200) [siyah ok].

TABLO 1: II. ve IV. derecedeki gliomlarda elde edilen HER2/neu ekspresyonu ve CD105 ile boyanan mikrodamar yoğunluğu.

Tümör derecesi	HER2/neu ile		CD105 ile boyanan mikrodamar yoğunluğu (ortalama - dağılım)
	boyananlar (n)	boyanmayanlar (n)	
II. derece	0	18 (%100)	6,7 (0.3 - 22)
IV. derece	22 (%45.8) ¹	26 (%54.1)	23,4 (3 - 56) ²

¹p<0.05,

²p=0.001



RESİM 2: II. derece glial tümörde CD105 ile mikrodamarlarda boyanma [siyah ok]. Vasküler endotelial proliferasyon izlenmemektedir (x400).

olarak anlamlı derecede yüksektir (p=0.001,), (Tablo 1).

IV. derece olgularda HER2/neu pozitif olanların CD105 ile boyanan mikrodamar yoğunlukları 3 ile 55 arasında olup, ortanca değer 21'dir. HER2/neu negatif olanların CD105 ile boyanan mikrodamar yoğunlukları 5 ile 56 arasında olup, ortanca değer 24'dür. IV. derece tümörlerde HER2/neu negatif olanlarda CD105 ile boyanan mikrodamar yoğunluğu, HER2/neu pozitif olanlara göre daha fazladır. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p> 0.05).

IV. derece tümörlerde yaşam süresi üç aydan az olanların mikrodamar yoğunluğu (25.5) yaşam süresi üç aydan fazla olanlara (23.7) göre daha fazladır. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p> 0.05). IV. derece olgularda HER2/neu boyanma derecesine göre, erken dönem mortalite grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildir (p> 0.05).

Tümör grupları, HER2/neu ile boyanma derecesine göre CD105 ile belirlenen mikrodamar yoğunlukları açısından karşılaştırıldığında; HER2/neu ile boyanmayan IV. derece tümörlerin mikrodamar yoğunluğu (25.1), II. derece tümörlerin mikrodamar yoğunluğundan (6.7) belirgin olarak yüksektir. Bu farklılık istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak değerlendirilmiştir (p= 0.001). Olguların HER2/neu ile boyanma derecelerine göre tümör dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık mevcuttur (p= 0.001). II. derece olguların hiçbirinde HER2/neu ile boyanma izlenmemiştir. Ayrıca IV. derece olguların CD105 ile boyanan ortalama mikrodamar yoğunluğu, II. derece olgulardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p> 0.05). HER2/neu ile boyanmayan grupta, IV. derece tümörlerin mikrodamar yoğunluğu, II. derece tümörlerin mikrodamar yoğunluğundan istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p= 0.001). IV. derece tümörlerde, yaşam süresi üç aydan az olanlarda mikrodamar yoğunluğu, yaşam süresi üç aydan fazla olanların mikrodamar yoğunluğundan daha fazladır. Bu sonuç, istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, mikrodamar yoğunluğunun artan erken dönem mortalite ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

IV. derece olgularda yaşam süresi üç aydan az olanların ortalama yaşı (60.6 yıl), yaşam süresi üç aydan fazla olanların ortalama yaşından (52.1 yıl) daha fazladır. Daha ileri yaştaki hastalarda kısa dönemde mortalite artmaktadır. İki değişken arasında negatif yönde korelasyon mevcuttur. Fakat bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p> 0.05). II. derece olguların tamamı üç aydan uzun yaşamıştır ve HER2/neu negatiftir. IV. derece tümörlerde cinsiyete göre erken dönem mortalite değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p> 0.05).

TARTIŞMA

Astrositik tümörler; klinik prezentasyon, radyolojik ve histolojik özellikler, yaş, lokalizasyon, tedaviye cevap ve prognoz açısından çok geniş spektruma sahiptir. I. derece astrositik tümörler ilk iki dekatta, II. derece astrositomlar 3. ve 4. dekatta,

III. derece tümörler 5. dekatta, IV. derece tümörler 6. ve 7. dekatta pik yaparlar. II. derece tümörlerin görülme yaşı 30-40 yaş, glioblastoma multiformenin ise 45-75 yaşır.¹⁰ Olgularımızda yaş ortalaması II. derece tümör grubunda 26.8, IV. derece tümör grubunda ise 53.9 dur. İstatistiksel olarak IV. derece vakaların yaş ortalaması, II. derece vakaların yaş ortalamasından anlamlı düzeyde yüksektir. Bu bulgular yayınlarda belirtilen yaş dağılımı ile uyumludur. IV. derece olgularda yaşam süresi üç aydan az olanların ortalama yaşı (60.6), yaşam süresi üç aydan fazla olanların ortalama yaşından (52.1) daha fazladır. İki değişken arasında negatif yönde korelasyon mevcuttur. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen daha ileri yaştaki hastalarda erken dönem mortalitenin arttığını düşündürmektedir.^{9,11} Anjiogenezin prognoz üzerine etkisi, birçok solid tümörde araştırılmaktadır.

Astrositik tümörlerde ise, mikrodamar yoğunluğu ile ölçülen anjiogenez derecesinin prognostik öneminin olup olmadığı konusunda çelişkili yayınlar mevcuttur. Weidner ve ark., yaptıkları çalışmada memenin invaziv adenokarsinomlarında her 10 adet mikrodamar artışına karşılık metastaz riskinin 1.17 kat arttığını görmüşler ve tümör içindeki mikrodamar yoğunluğunu, agresif davranışın bağımsız göstergesi olarak tanımlanmışlardır.¹² Diğer bir çalışmada lenf bezi metastazı olmayan meme karsinomlu hastalarda mikrodamar yoğunluğunun, hastalısız yaşam süresi ve lokal nüksün önemli bir göstergesi olduğu sonucuna varmışlardır.¹³ Yao ve ark., CD105 ile boyanan mikrodamar yoğunluğundaki artışın, glioblastoma multiformede düşük dereceli astrositoma göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğunu tespit etmişlerdir.¹⁴ Ayrıca düşük dereceli ve yüksek dereceli tümörlerin her ikisinde de CD 105 ile boyanan mikrodamar sayısı fazla olguların ortalama sağ kalım sürelerinin, CD 105 ile boyanan mikrodamar sayısı az olanlara göre daha kısa olduğunu görmüşlerdir.¹⁴ Diğer bir çalışmada ise, astrositik tümörlerde mikrovasküler damar yoğunluğunun, prognoz belirlenmesinde histolojik dereceyi destekleyici olduğu sonucuna varılmıştır.¹⁵

Abdulrauf ve ark. düşük dereceli astrositomlarda 400'lük büyütme alanında yedi ve üzeri mik-

rodamar varlığında, mikrodamar yoğunluğu daha az olanlara göre yaşam süresinin azaldığını ve malign transformasyona dönüşüm riskinin arttığını tespit etmişlerdir.¹⁶ Weidner ve ark., mikrovasküler damar yoğunluğunun en önemli prognostik faktörlerden olup, agresif tümör büyüme ve metastazlarının değerlendirilmesinde gerçek gösterge olduğu sonucuna varmışlardır. Bu nedenle de hasta sağkalımı üzerine etkili olduğunu düşünmektedirler.¹² Sharma ve ark. ise, glioblastomlarda mikrodamar yoğunluğunun prognozla ilişkili gibi görünmesine rağmen, bu ilişkinin düşük dereceli astrositomlarda izlenmediğini belirtmektedirler.¹⁵ Folkhert, ve Schiffer gibi pekçok araştırmacı, beyin tümörleri ile yaptıkları çalışmalarda, mikrodamar yoğunluğu ile sağkalım arasında önemli bir korelasyon saptamamışlardır.^{17,18} Mortalite ve nüks olmadan yaşam süresi gibi kullanılan farklı ölçümlerin, beyin tümörlerinde mikrovasküler damar yoğunluğunun prognozla ilişkisini kısıtladığını düşünmektedirler.^{17,18}

Çalışmamızda, IV. derece tümörlerin CD105 ile boyanan mikrodamar yoğunluğu II. derece tümörlerin mikrodamar yoğunluğundan fazladır ($p=0.001$). IV. dereceki olgularımızda, mikrodamar yoğunluğunun erken dönem mortalite üzerine etkisi araştırıldığında, yaşam süresi üç aydan az olanlarda mikrodamar yoğunluğu 25.5 olup, yaşam süresi üç aydan fazla olanlarda 23.7'dir. Üç aydan az yaşayanlarda mikrodamar yoğunluğu nispeten daha fazladır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen sonuçlar, literatür bilgileri ile uyumlu olarak yorumlanmıştır. Bu sonuç mikrodamar yoğunluk artışının, artan erken dönem mortalite ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bulgularımız, CD105 ile boyanan mikrodamar yoğunluğunun artan tümör derecesi ve artan erken dönem mortalite ile ilişkili olduğunu destekler niteliktedir. Neojenoz, tümör evreleme sistemi ve rutin prognostik değerlendirmelerin bir parçası gibi görünmektedir.

SSS malignitelerinde HER-2/neu ekspresyon fazlalığının derecesi net değildir. Ekspresyonunun prognostik önemini araştırmak için yapılan sporadik çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ekspresyon fazlalığı yüksek dereceli astrositomlar-

da, medulloblastom ve menenjiomlarda yayınlanmıştır.⁸ Yayınlar, beyin tümörlerinde HER-2/neu ekspresyon fazlalığının prognostik önemi konusunda değişkendir. Günümüzde beyin tümörlü hastalarda güvenilir prognostik parametrelere ihtiyaç vardır. Potti ve ark.nın primer beyin tümörlü hastalarda HER-2/neu ekspresyonunun prognoz tahmininde kullanılabilirliğini tartışmaya açtıkları çalışmada; vakaların %4' ünü oluşturan pilositik astrositomların hiçbirinde HER-2/neu ile boyanma izlenmemiştir.¹⁹ Birinci ve ikinci derece astrositomların %8'i, anaplastik astrositomların %6'sı, glioblastomların %15'i, iki pozitif ve üzerinde boyanmış olup pozitif boyanma kapsamına alınmıştır. HER-2/neu ekspresyon fazlalığı, tüm hastaların %10'unda tespit edilmiştir. Bunlardan HER2/neu pozitif olanlar ile negatif kabul edilenler arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. HER-2/neu ekspresyon fazlalığının özellikle glioblastoma multiforme, artan mortalite ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır.¹⁹

Eğer primer beyin tümörü infratentorial yerleşimli ise HER-2/neu ekspresyonu olmadığı veya tümörün glioblastom dışı morfolojiye sahip olduğu görülmüştür. Lezyonu oksipital ve paryetal lobta lokalize erişkin hastaların sağkalım sürelerinin, serebellar ve ventriküler yerleşimli olanların sağkalım sürelerinden daha az olduğu gösterilmiştir. Fakat tümör histolojisinin tümör lokalizasyonuna aracılık eden değişken olup olmadığı net değildir. Daha saldırgan tümör tipleri serebral hemisferde görülme eğiliminde olabilir. Bu da supratentorial tümörlerin azalan yaşam süresi ile ilişkisini açıklamaktadır.⁴ Genel olarak IV. derece glioblastom ve HER-2/neu ekspresyonu içeren vakalar, zayıf prognoz gösteren grup olarak düşünülebilir.⁴ Koka ve arkadaşlarının, glioblastome multiformeli hastalarda HER-2/neu ekspresyonunun prognostik rolü, yaygınlığı ve erken dönem mortalite (≤ 3 ay yaşayanlar) üzerine yaptıkları çalışmada hastaların sadece %15.4'ünde HER-2/neu ekspresyon fazlalığı tespit etmişlerdir.⁴ İlginç olarak HER-2/neu ekspresyonu mevcut hastalarda ortalama sağkalım süresi dört ay iken, HER-2/neu ekspresyonu olmayan hastalarda ortalama sağkalım süresi sekiz ay olarak

belirlenmiştir. Aynı çalışmada sağkalım süresi üç ayın altında olan ve HER-2/neu pozitif olan 10 hasta, HER-2/neu negatif olan 23 hasta mevcut iken, sağkalım süresi üç ayın üstünde, HER-2/neu pozitif 13 hasta, HER-2/neu negatif olan 103 hasta bulunmuştur. HER-2/neu ekspresyonu olmayanların özellikle de hastalığın erken dönemlerinde sağkalım açısından daha avantajlı olduğu sonucuna varılmış. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak ise; glioblastome multiformeli hastalarda HER-2/neu ekspresyon fazlalığının azalan sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu düşünmüşlerdir. Ek olarak lojistik regresyon analizi ile HER-2/neu ekspresyon fazlalığının büyük oranda kısa dönem mortaliteye katkısının olduğu görülmüştür.⁴ Kristt ve Yarden Schwechheimer ve ark., HER-2/neu ekspresyon fazlalığının sadece malign astrositomlarda belirgin olduğunu görmüşlerdir.^{20,21}

Birçok çalışmada artan tümör derecesi, HER-2/neu ekspresyon fazlalığı ile korele iken Schlegel ve ark. glioblastom spesmenlerinde HER-2/neu ekspresyon fazlalığını çok az oranda tespit etmişlerdir.⁷ Ekspresyonun, astrositik tümörlerin progresyonu ve sağkalımı ile korele olup ekspresyon yoğunluğunun sağkalımla ilişkili olmadığını düşünmüşlerdir. Ayrıca ekspresyon ile astrositik tümörün derecesi arasında bir ilişki bulunamamıştır. HER-2/neu'nin ekspresyonu astrositik tümörlerin başlangıcında ve progresyonunda erken kanıt olabilir fakat astrositoma prognoz ve histolojik derecesi ile ilişkili değildir sonucuna varmışlardır.⁷

Çalışmamızda IV. derece olguların 22'si (%45.7) HER2/neu ile pozitif boyanırken, 26'sı (%54.3) HER2/neu ile boyanmamıştır. II. derece olguların hiçbirinde HER2/neu ile boyanma saptanmamıştır. En önemlisi IV. ve II. derecedeki olgular arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgu HER2/neu ekspresyonunun IV. derece tümörlerde arttığını, diğer bir deyişle HER2/neu ekspresyonunun, artan tümör derecesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Literatür bilgileri içinde herhangi bir tümör derecesi için HER2/neu ve CD105 dağılımlarını doğrudan karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada

IV. derece olgularda HER2/neu negatif olanların CD105 ile boyanan mikrodamar yoğunluğu (25.1), HER2/neu pozitif olanların CD105 ile boyanan mikrodamar yoğunluğundan (21.5) fazladır. IV. derece tümörlerde, HER2/neu pozitifliği arttıkça CD105 ile boyanan mikrodamar yoğunluğunun azaldığı izlenmiştir. Erken dönemde (≤ 3 ay) ölen vakalarda, HER2/neu pozitifliğinin az olması ve HER2/neu negatif olgularda CD105 boyanma oranının daha fazla olması, yüksek dereceli tümörlerde HER2/neu ekspresyonunun beklenenin tersine artan erken dönem mortalite ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda HER2/neu, yüksek dereceli tümörlerde düşük dereceli tümörlere

göre daha fazla eksprese olmaktadır. Yüksek dereceli tümörlerde (glioblastome multiforme) erken dönemde ölen vakalarda HER2/neu pozitifliği, beklenenin tersine HER2/neu negatifliğinden daha azdır. Aradaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmaması HER2/neu ekspresyonunun yüksek dereceli tümörlerde erken dönem mortalite ile ilişkisini kısıtlamaktadır. HER2/neu ekspresyonunun, yüksek dereceli tümörlerde düşük dereceli tümörlere göre anlamlı derecede daha fazla olması, glioblastomlarda da HER-2/neu'nun tümör spesifik monoklonal antikor tedavisi için potansiyel hedef olabileceğini araştırmak için çalışma yapmak gerekliliğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114(2):97-109.
- Bian XW, Shi JQ, Liu FX. Pathologic significance of proliferative activity and oncoprotein expression in astrocytic tumors. *Anal Quant Cytol Histol* 2000;22(6):429-37.
- Hung MC, Lau YK. Basic science of HER-2/neu: a review. *Semin Oncol* 1999;26(4 Suppl 12):51-9.
- Koka V, Potti A, Forseen SE, Pervez H, Fraiman GN, Koch M, et al. Role of Her-2/neu overexpression and clinical determinants of early mortality in glioblastoma multiforme. *Am J Clin Oncol* 2003;26(4):332-5.
- Seçkin S, Özgedik MB, Ergül G, Özdemir P. [C-erbB-2 gene expression in differentiated thyroid carcinomas]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25(4):489-95.
- Şahin F, Taşpınar M, Sunguroğlu A. [Molecular pathogenesis of pancreatic cancer: review]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27(4):560-6.
- Schlegel J, Stumm G, Brändle K, Merdes A, Mechtersheimer G, Hynes NE, et al. Amplification and differential expression of members of the erbB-gene family in human glioblastoma. *J Neurooncol* 1994;22(3):201-7.
- von Bossanyi P, Sallaba J, Dietzmann K, Warich-Kirches M, Kirches E. Correlation of TGF-alpha and EGF-receptor expression with proliferative activity in human astrocytic gliomas. *Pathol Res Pract* 1998;194(3):141-7.
- Fonsatti E, Del Vecchio L, Altomonte M, Sigalotti L, Nicotra MR, Coral S, et al. Endoglin: An accessory component of the TGF-beta-binding receptor-complex with diagnostic, prognostic, and immunotherapeutic potential in human malignancies. *J Cell Physiol* 2001;188(1):1-7.
- Balza E, Castellani P, Zijlstra A, Neri D, Zardi L, Siri A. Lack of specificity of endoglin expression for tumor blood vessels. *Int J Cancer* 2001;94(4):579-85.
- Ironside CW, Moss TH, Louis DN, Lowe JS, Weller RO. Astrocytic tumours. *Diagnostic Pathology of Nervous System Tumours*. 1st ed. London: Churchill-Livingstone; 2002. p.53-121.
- Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis--correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324(1):1-8.
- Weidner N. Tumor angiogenesis: review of current applications in tumor prognostication. *Semin Diagn Pathol* 1993;10(4):302-13.
- Yao Y, Kubota T, Takeuchi H, Sato K. Prognostic significance of microvessel density determined by an anti-CD105/endoglin monoclonal antibody in astrocytic tumors: comparison with an anti-CD31 monoclonal antibody. *Neuropathology* 2005;25(3):201-6.
- Sharma S, Sharma MC, Sarkar C. Morphology of angiogenesis in human cancer: a conceptual overview, histoprostic perspective and significance of neoangiogenesis. *Histopathology* 2005;46(5):481-9.
- Abdulrauf SI, Edvardsen K, Ho KL, Yang XY, Rock JP, Rosenblum ML. Vascular endothelial growth factor expression and vascular density as prognostic markers of survival in patients with low-grade astrocytoma. *J Neurosurg* 1998;88(3):513-20.
- Folkerth RD. Descriptive analysis and quantification of angiogenesis in human brain tumors. *J Neurooncol* 2000;50(1-2):165-72.
- Schiffer D, Chiò A, Giordana MT, Mauro A, Migheli A, Vigliani MC. The vascular response to tumor infiltration in malignant gliomas. Morphometric and reconstruction study. *Acta Neuropathol* 1989;77(4):369-78.
- Potti A, Forseen SE, Koka VK, Pervez H, Koch M, Fraiman G, et al. Determination of HER-2/neu overexpression and clinical predictors of survival in a cohort of 347 patients with primary malignant brain tumors. *Cancer Invest* 2004;22(4):537-44.
- Kristt DA, Yarden Y. Differences between phosphotyrosine accumulation and Neu/ErbB-2 receptor expression in astrocytic proliferative processes. Implications for glial oncogenesis. *Cancer* 1996;78(6):1272-83.
- Schwechheimer K, Läufler RM, Schmahl W, Knödseder M, Fischer H, Höfler H. Expression of neu/c-erbB-2 in human brain tumors. *Hum Pathol* 1994;25(8):772-80.