

HER-2、CyclinD1 在甲状腺乳头状癌中的表达及意义

张晓亮^{1,2}, 胡向阳^{1,2}, 杨懿², 丁婧^{1,2}, 汪巧^{1,2}

摘要 目的 探讨 HER-2、CyclinD1 蛋白表达在甲状腺乳头状癌(PTC)中的意义。方法 采用免疫组化 Envision 法检测 97 例 PTC 以及癌旁甲状腺良性病变组织中的 HER-2、CyclinD1 蛋白表达状况。结果 ① HER-2 在 PTC 中的阳性表达率为 46.4%, 在癌旁良性病变中未见表达, 差异有统计学意义($P < 0.05$); HER-2 阳性表达与肿瘤大小相关, 即其在 ≤ 1 cm 与 > 1 cm 的 PTC 间表达差异显著, 与其他临床病理参数无相关性。② CyclinD1 在 PTC 中的阳性表达率为 92.8%, 在癌旁良性病变中未见表达, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 其在 PTC 中灵敏度为 92.8%、特异度达 100%, 与临床病理参数无相关性。CyclinD1 在一些患者癌组织中癌细胞的表达上存在异质性。③ HER-2 与 CyclinD1 在 PTC 中表达无相关性。结论 ① HER-2 蛋白表达是 PTC 发生发展的一项重要事件, HER-2 可能作为 PTC 靶向治疗的靶点。② CyclinD1 可以作为 PTC 早期诊断的分子标志物, CyclinD1 的异质性表达可能与淋巴转移相关。

关键词 甲状腺乳头状癌; HER-2; C-erbB-2; CyclinD1

中图分类号 R 736.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2014)07-0958-05

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是内分泌系统及头颈部最常见的恶性肿瘤, 尽管多数 PTC 可通过手术治愈, 但其前提是早期诊断, 问题在于病理诊断实践中要做到早期诊断常常很困难, 故寻找敏感性、特异性均强的分子标志物帮助诊断十分必要, CyclinD1 在 PTC 中的表达状况及作为病理诊断指标的价值, 需进一步验证。临床对于 PTC 的治疗主要依靠手术, 而放疗、化疗基本无效, 尤其是对于晚期难治的 PTC 患者^[1]。目前, 一些分子靶向药物治疗 PTC 的临床试验已初步显示出良好的前景^[2], 但存在个体差异, 故探讨特异的基因遗传学及分子生物学改变是寻找有效的靶向药物治疗的基础。HER-2/neu 癌基因作为临床治疗乳腺癌和胃癌的靶点^[3]已经得到了公认, 但 HER-2 在

PTC 中的表达状况^[4-6], 目前国内外研究较少。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 标本 收集安徽医科大学第一附属医院病理科存档的 2010 年 1 月~2013 年 6 月的 PTC 手术标本病例 97 例(其中 33 例有明确的淋巴结转移)组织和 97 例癌旁甲状腺良性病变组织。

1.1.2 试剂 即用型 HER-2 鼠抗人单克隆抗体(克隆号 CB11)购自福州迈新生物技术开发有限公司;即用型 CyclinD1 兔抗人单克隆抗体(克隆号 SP4)、柠檬酸修复液(pH 6.0)、PV-6000 二步法免疫组化试剂盒和浓缩型 DAB 试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 方法 免疫组化法(选用 Envision 两步法)检测 HER-2、CyclinD1 蛋白表达, 按试剂盒说明书操作, 使用已知阳性切片(HER-2)和血管内皮细胞(CyclinD1)作为阳性对照, PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.2.1 HER-2 在 PTC 中的判读标准 本研究中, 参考胃癌、乳腺癌的 HER-2 判读标准, 初步考虑将 PTC 中免疫组化检测出的 HER-2(2+、3+)定为阳性。HER-2 在 PTC 中结果判读标准(按每张切片计): ① 阴性: 无着色; ② HER-2(+): 任何比例的 PTC 癌细胞呈现微弱细胞膜着色; ③ HER-2(2+): $> 10\%$ 的 PTC 癌细胞呈现弱至中等强度的基底侧膜、侧膜或完全性的细胞膜棕黄着色或 $< 30\%$ 的 PTC 癌细胞呈现强的基底侧膜、侧膜或完全性的细胞膜棕黄着色; ④ HER-2(3+): $> 30\%$ 的 PTC 癌细胞基底侧膜、侧膜或完全性膜强棕黄着色。

1.2.2 CyclinD1 在 PTC 中的判读标准 CyclinD1 结果判读标准(按每张切片计): 以细胞核出现棕黄色着色为阳性细胞, 阳性细胞数 $> 10\%$ 为阳性, 否则为阴性。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。采用 χ^2 检验及 Fisher 精确概率法, 相关性分析采用 Pearson 卡方检验及列联系数。

2 结果

2.1 PTC 与癌旁甲状腺良性病变间 HER-2、Cy-

2014-03-20 接收

基金项目: 国家临床重点专科建设项目经费资助

作者单位: ¹安徽医科大学病理学教研室, 合肥 230032

²安徽医科大学第一附属医院病理科, 合肥 230022

作者简介: 张晓亮, 男, 硕士研究生;

胡向阳, 女, 副教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: yf-hxy2013@163.com

clinD1 蛋白表达状况

2.1.1 HER-2 蛋白的表达 HER-2 在 PTC 中主要着色部位在细胞膜(基底侧膜、侧膜或完全性的细胞膜棕黄着色),部分可伴有胞质着色,其在 PTC 中的阳性率为 46.4%(图 1A、B),在癌旁良性病变中 HER-2 蛋白未见表达。HER-2 在 PTC 与癌旁良性病变组织间表达差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

2.1.2 CyclinD1 蛋白的表达 CyclinD1 阳性表达部位位于细胞核,其在 97 例 PTC 中阳性表达率为 92.8%,而在癌旁甲状腺良性病变未见表达(图 1C、D),灵敏度 92.8% 特异度 100%。CyclinD1 在 PTC 和癌旁甲状腺良性病变组织中的表达差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 HER-2、CyclinD1 蛋白在 PTC 和癌旁良性病变中的表达状况(n)

组别	n	HER-2				CyclinD1			
		-	+	2+3+	阳性率(%)	P 值	-	+	阳性率(%)
甲状腺乳头状癌	97	42	10	31	46.4	< 0.01	7	90	92.8
癌旁良性病变	97	0	0	0	0.0		97	0	0.0

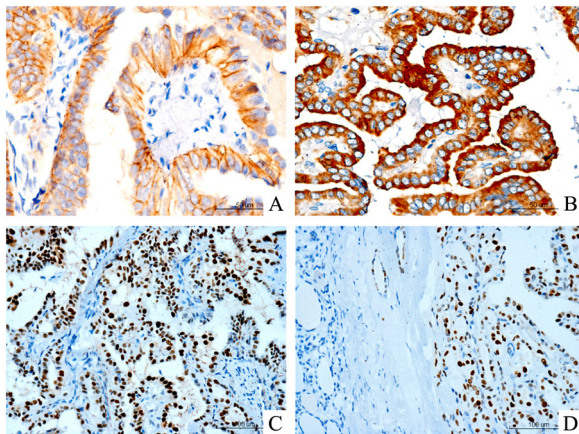


图 1 PTC 中 HER-2、CyclinD1 的表达 Envision

A: HER-2(2+) 表达 $\times 400$; B: HER-2(3+) 表达 $\times 400$; C: CyclinD1(+) $\times 200$; D: 癌组织中 CyclinD1(+) 与癌旁良性病变 CyclinD1(-) $\times 200$

2.2 PTC 中 HER-2、CyclinD1 蛋白的表达与临床病理参数间的关系 HER-2 在微小乳头状癌(肿瘤 $\phi \leq 1$ cm)未见表达,差异有统计学意义($P < 0.05$),而与性别、年龄、淋巴结转移、TNM 分期均无相关性;CyclinD1 与临床病理参数间的表达差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 CyclinD1 蛋白在 PTC 组织中癌细胞的表达存在异质性 在一些患者的肿瘤组织以及其淋巴结转移癌组织中不同区域的癌细胞在阳性强度和阳

表 2 HER-2、CyclinD1 表达与临床病理参数间的关系(n)

临床病理参数	n	HER-2			CyclinD1		
		+	阳性率(%)	P 值	+	阳性率(%)	P 值
性别							
男	20	8	40.0	0.520	19	95.0	0.667
女	77	37	48.1		71	92.2	
年龄(岁)							
< 45	56	23	41.1	0.219	50	89.3	0.120
≥ 45	41	22	53.7		40	97.6	
肿瘤直径(cm)							
≤ 1	10	0	0.0	0.008	10	100.0	0.403
$> 1 \sim < 4$	61	31	50.8		56	91.8	
≥ 4	26	14	53.8		24	92.3	
淋巴结转移							
有	33	12	36.4	0.155	30	90.9	0.608
无	64	33	51.6		60	93.8	
TNM 分期							
I ~ II	61	31	50.8	0.255	57	93.4	0.744
III ~ IV	36	14	38.9		33	91.7	

性率上存在差异,见图 2。CyclinD1 在 PTC 组织中的异质性表达与淋巴结转移相关,见表 3。

表 3 CyclinD1 异质性表达与淋巴结转移的关系(n)

CyclinD1 异质性表达	n	淋巴结转移		χ^2	r 值	P 值
		有	无			
有	29	15	14	5.776	0.244	0.016
无	68	18	50			
合计	97	33	64			

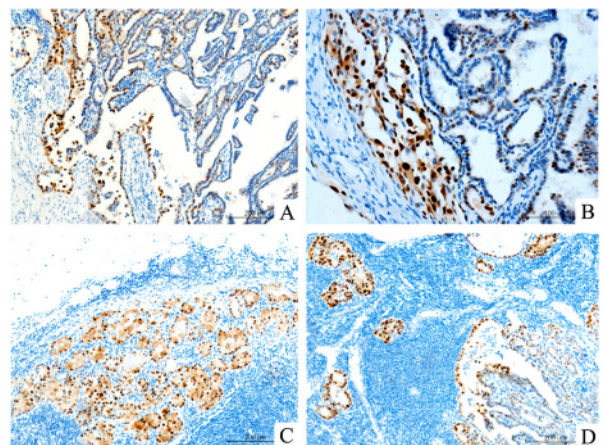


图 2 PTC 中 CyclinD1 蛋白的异质性表达状况

A、B: PTC 边缘区的癌细胞在阳性强度和阳性率上高于癌组织中央形成癌乳头结构中的癌细胞, A 图 $\times 100$ 、B 图 $\times 200$; C: 淋巴结中靠近输入淋巴管侧(被膜下窦或者皮质淋巴窦)转移的 PTC 癌细胞强阳性 $\times 100$; D: 淋巴结中靠近输入淋巴管侧转移的癌细胞在阳性强度和阳性率上高于淋巴结中心形成的癌乳头结构中的癌细胞 $\times 100$

2.4 HER-2 与 CyclinD1 在 PTC 中表达的相关性 在 PTC 中 HER-2 与 CyclinD1 的蛋白表达无相关

性,见表4。

表4 HER-2 与 CyclinD1 在 PTC 中表达的相关性(n)

HER-2	n	CyclinD1		χ^2	r 值	P 值
		阳性	阴性			
阳性	45	43	2	0.963	0.1	0.326
阴性	52	47	5			
合计	97	90	7			

2.5 有淋巴结转移的 PTC 患者与临床病理参数间的关系 年轻的 PTC 患者发生淋巴结转移的可能性大,见表5。

表5 淋巴结转移的 PTC 患者与临床病理参数间的关系

临床病理参数	n	淋巴结转移例数	转移率 (%)	P 值
性别				
男	20	8	40.0	0.526
女	77	25	32.4	
年龄(岁)				
<45	56	25	44.6	0.010
≥45	41	8	19.5	
肿瘤直径(cm)				
≤1	10	4	40.0	0.470
>1 ~ <4	61	18	29.5	
≥4	26	11	42.3	

3 讨论

HER-2/neu 癌基因在乳腺癌中表达的检测以及相关靶向药物^[7]的治疗已广泛应用于临床,现又逐渐应用于胃癌的检测及靶向治疗^[8]中。本实验通过免疫组化对 97 例 PTC 进行 HER-2 蛋白检测,HER-2 在 PTC 中阳性定位多表达于底侧膜或侧膜,呈“U”型特征性表达,部分也存在完全性细胞膜着色,这与乳腺癌阳性定位不完全相同,但与胃癌阳性定位相似。鉴于 PTC 的 HER-2 免疫组化阳性判读文献资料的缺乏,于是参考乳腺癌和胃癌 HER-2 判读标准^[9-10],初步定义 PTC 的 HER-2 的判读标准,判读出 45 例患者 HER-2 表达阳性,阳性率为 46.4%,未见在癌旁甲状腺良性病变中表达,且 HER-2 在预后较好的甲状腺微小乳头状癌(肿瘤 $\phi \leq 1$ cm)中不表达。由此推测:HER-2 蛋白过表达是 PTC 发生发展的重要因素,其阳性表达为临床运用靶向药物(曲妥珠单抗)治疗 HER-2 阳性的晚期 PTC 患者提供了初步的理论依据,其临床治疗的价值值得进一步深入探讨。

CyclinD1 基因是一种原癌基因,是细胞周期的

正性调控因子的代表,该基因编码的细胞周期蛋白过度表达可以使细胞增殖过程中的 G1 期缩短,细胞周期加快,使发生突变的基因组 DNA 得不到修复或凋亡,进而突变累计导致细胞癌变^[11]。本研究中 CyclinD1 阳性率达到 92.8%,癌旁甲状腺良性病变中未见阳性表达。由此得到启示:目前病理医师主要凭借 WHO 肿瘤分类以及经验,在常规 HE 染色下对 PTC 做出诊断;最近几年提出来的联合检测方法^[12],以特异度较高的 HBME-1 联合检测 Galectin-3、CK19,并以 HBME-1、CK19 或 HBME-1、Galectin-3 同时表达作为 PTC 的确诊依据,可使病理诊断结果比较可靠,但也存在特异度不高,有假阳性出现的可能。研究显示 CyclinD1 在 PTC 中的表达灵敏度达到 92.8%,特异度高达 100%,并且在甲状腺结节性增生内隐藏的微小乳头状癌(肿瘤 $\phi \leq 1$ cm)中也表现出相当高的灵敏度(100%)和特异度(100%)。因此 CyclinD1 在诊断 PTC 的特异度方面要明显优于 HBME-1^[13],在灵敏度方面两者差异较小。如果用 CyclinD1 和 HBME-1 两者协同检测 PTC,并作为确诊依据,可以使病理诊断结果更加准确可靠。实验中未发现 CyclinD1 与临床病理参数间的关系。

有文献^[14]报道 CyclinD1 与 PTC 淋巴结转移相关,本研究虽未证实这一观点,但是发现 CyclinD1 的异质性表达与 PTC 的淋巴结转移相关。研究显示 CyclinD1 在一些 PTC 患者癌组织边缘区癌细胞的阳性强度和阳性率上明显高于癌组织中央形成癌乳头结构中的癌细胞;在淋巴结中靠近输入淋巴管侧(被膜下窦或者皮质淋巴窦)新转移的 PTC 癌细胞在阳性强度和阳性率上也明显高于淋巴结中心形成的癌乳头结构中的癌细胞;并且在有淋巴结转移患者癌组织边缘区的癌细胞与同一患者的淋巴结组织中靠近输入淋巴管侧新转移的癌细胞,在 CyclinD1 蛋白的表达上存在高度一致的强阳性表达;统计显示 CyclinD1 的异质性表达可能与癌细胞淋巴结转移相关。由此推测:① PTC 癌组织中两种不同染色强度的癌细胞可能存在生物学特性(肿瘤细胞恶性度生物学行为)的差异;② 有淋巴结转移患者的癌组织边缘区的癌细胞和淋巴结靠近输入淋巴管侧新转移的癌细胞可能存在一致性。本研究显示年龄可能是 PTC 淋巴结转移的独立危险因素,年轻的患者发生淋巴结转移的可能性越大。推测可能根据 CyclinD1 在 PTC 组织中出现的异质性表达,参考年龄因素预测患者的淋巴结转移的风险。

HER-2 与 CyclinD1 的相关性:HER-2 受体属于

EGFR 受体家族成员,受体被激活后发生自身磷酸化,磷酸化的受体才能与下游靶点 Grb2 结合,Grb2 的 SH2 结构域与 SOS 结合依次激活 RAS、RAF、MEKK、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)^[15]。虽然 HER-2 受体的激活可以进一步激活 MAPK 并诱导 CyclinD1 的表达,但是研究中未显示在 PTC 中 HER-2 与 CyclinD1 存在相关性,并且 CyclinD1 阳性率明显高于 HER-2 阳性率,由此推测 CyclinD1 的过表达可能并不是由独立的 HER-2 过表达实现的,可能还存在其他促使 CyclinD1 过表达的因素。

参考文献

- [1] Wong K P, Lang B H. New molecular targeted therapy and redifferentiation therapy for radioiodine-refractory advanced papillary thyroid carcinoma: literature review [J]. *J Thyroid Res*, 2012, 2012: 818204.
- [2] 于洋,高明. 甲状腺癌分子靶向治疗进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, ISTIC, 2008, 15(8): 632-4.
- [3] Arteaga C L. Epidermal growth factor receptor dependence in human tumors: more than just expression? [J]. *Oncologist*, 2002, 7 Suppl 4: 31-9.
- [4] Freudenberger L S, Sheu S, Gorges R, et al. Prognostic value of c-erbB-2 expression in papillary thyroid carcinoma [J]. *Nuklearmedizin*, 2005, 44(5): 179-84.
- [5] Murakawa T, Tsuda H, Tanimoto T, et al. Expression of KIT, EGFR, HER-2 and tyrosine phosphorylation in undifferentiated thyroid carcinoma: Implication for a new therapeutic approach [J]. *Pathol Int*, 2005, 55(12): 757-65.
- [6] Qin C, Cau W, Zhang Y, et al. Correlation of clinicopathological features and expression of molecular markers with prognosis after ¹³¹I treatment of differentiated thyroid carcinoma [J]. *Clin Nucl Med*, 2012, 37(3): e40-6.
- [7] Tanner M, Järvinen P, Isola J. Amplification of HER2/neu and topoisomerase II α in primary and metastatic breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(14): 5345-8.
- [8] Janjigian Y Y, Shah M A. Molecularly targeted therapies in advanced gastric cancer [J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2011, 57(1): 75-88.
- [9] 《乳腺癌 HER2 检测指南(2009 版)》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2009 版) [J]. *中华病理学杂志*, 2009, 38(12): 836-40.
- [10] 《胃癌 HER2 检测指南》编写组. 胃癌 HER2 检测指南 [J]. *中华病理学杂志*, 2011, 40(8): 553-7.
- [11] Li R, An S J, Chen Z H, et al. Expression of cyclinD1 splice variants is differentially associated with outcome in non-small cell lung cancer patients [J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(12): 1792-801.
- [12] Wu G, Wang J, Zhou Z, et al. Combined staining for immunohistochemical markers in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma: Improvement in the sensitivity or specificity? [J]. *J Int Med Res*, 2013, 41(4): 975-83.
- [13] 郑丽,胡向阳. Galectin-3, CK19, HBME-1 表达和 BRAF 突变在甲状腺乳头状癌中的意义 [J]. *安徽医科大学学报*, 2013, 48(4): 401-5.
- [14] 刘泽兵,王丽,叶宣光,等. 甲状腺乳头状癌组织中 E-cadherin, β -catenin 和 cyclinD1 蛋白表达及意义 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2011, 27(2): 146-9.
- [15] 朱孝峰,周军民,谢冰芬,等. ST2325 抑制 HER2/neu 受体酪氨酸激酶信号转导途径及其对乳腺癌细胞周期的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2005, 20(12): 1361-5.

Expression and significance of HER-2 and CyclinD1 in papillary thyroid carcinoma

Zhang Xiaoliang^{1 2}, Hu Xiangyang^{1 2}, Yang Yi², et al

(¹Dept of Pathology, Anhui Medical University, Hefei 230032;

²Dept of Pathology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To explore the significance of HER-2 protein, CyclinD1 protein in papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods** Immunohistochemical staining was performed in 97 specimens of PTC and 97 specimens of adjacent benign lesions to examine the expression of HER-2 protein and CyclinD1 protein. **Results** ① The positive ratio of HER-2 in PTC was 46.4%, and no expression in the adjacent benign lesions. There was statistical difference between them ($P < 0.05$). HER-2 expression correlated with tumor size in PTC. The expression of HER-2 had significant difference between less than or equal to 1 cm and greater than 1 cm in diameter of PTC. There were no relationships between expression of HER-2 and other clinicopathological features in PTC. ② The positive ratio of CyclinD1 in PTC was 92.8%, and no expression in the adjacent benign lesions. There was statistical difference between them ($P < 0.05$). The sensitivity of CyclinD1 was 92.8%, the specificity can reach 100% in PTC. There were no relationships between expression of CyclinD1 and the clinicopathological features in PTC.

系统性红斑狼疮外周血单个核细胞磷酸化蛋白质组学研究

程娟¹, 马华林², 戴勇³

摘要 目的 通过系统性红斑狼疮(SLE)患者外周血单个核细胞(PBMCs)的磷酸化蛋白质组学分析,为SLE的进一步机制研究及治疗奠定基础。方法 收集15例SLE患者和15例健康受试者的外周血,使用TiO₂富集PBMCs的磷酸化肽段,进行质谱分析,然后进行磷酸化肽段和磷酸化位点鉴定,并进行生物信息学分析。结果 SLE患者与正常人存在有差异的1 035个磷酸化位点,与标注蛋白对应的基因有618个。共筛选出12条代谢通路,其中丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)通路含差异的磷酸化位点最多。结论 SLE患者PBMCs具有差异的磷酸化蛋白质及肽段,与代谢通路一起可作为SLE发病机制研究参考和补充,并可作为治疗靶点研究。

关键词 系统性红斑狼疮; 磷酸化蛋白质组学; 外周血单个核细胞; MAPK

中图分类号 R 5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)07-0962-04

蛋白质磷酸化是生物界最重要也是最常见的一种蛋白质翻译后修饰(posttranslational modifications, PTMs)和调控修饰形式^[1-2]。磷酸化介导的细胞信号异常与许多疾病的发生有关^[3-4]。此外,蛋白激酶的异常表达是许多疾病发生的重要原因或组成部分。因此,各种信号通路中蛋白质磷酸化位点的特征可以提高对特定疾病的病因学理解^[5]。系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种经典自身免疫性疾病,特点是血清中出现了以抗核

抗体为代表的多种自身抗体^[6]。其发病率女性是男性的9倍^[7],在我国其发病率37.7/10万^[8]。该研究通过比较SLE患者和正常人群中外周血单个核细胞(PBMCs)的磷酸化蛋白质组学表达分析,旨在为SLE的发病机制提供蛋白质组学方面的依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集深圳市人民医院风湿科SLE患者15例,其中男2例,女13例,年龄18~51(31.36±9.82)岁,均符合SLE诊断标准。标本采集时间选在糖皮质激素和免疫抑制剂使用之前。正常对照15例均来自健康志愿者,其中男3例,女12例,年龄20~54(32.13±10.47)岁。两组间性别及年龄差异无统计学意义。本研究经深圳市人民医院伦理委员会批准,所有受试对象均签署知情同意书。

1.2 标本采集与处理 收集正常对照组及SLE组患者空腹静脉血4 ml,EDTA抗凝。淋巴细胞分离液分离PBMCs,乳白色PBMCs层用PBS洗涤2次。然后用PBS定容至1 ml;用细胞计数板计数。混合同一实验组内不同个体细胞样本,然后按以下步骤进行:裂解液裂解细胞、蛋白质定量、FASP酶解(Trypsin,18 h)、酶解肽段、磷酸化肽段富集(方法见1.3)、ESI质谱、软件分析数据、蛋白质鉴定、磷酸化位点鉴定。

1.3 磷酸化肽段富集方法 酶解样品(3 mg)加入TiO₂及上样缓冲液(200 μl),混合40 min,10 000 r/min离心3 min,留取上清液(重复富集4次),加入洗涤液(800 μl),混合40 min,10 000 r/min离心3 min,弃去上清液,重复洗涤一次,弃去上清液,加入洗脱液(800 μl),混合40 min,10 000 r/min离心3 min,收集上清液,再次加入洗脱液(800 μl)混合

2014-03-20 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号:30972741)

作者单位: 深圳市人民医院¹ 检验科、² 肾内科、³ 临床医学研究中心,深圳 518020

作者简介: 程娟,女,副主任技师;

戴勇,男,教授,博士生导师,责任作者,E-mail: daiyong22@aliyun.com

CyclinD1 showed heterogeneity of expression in some patients' carcinoma. ③ There were no relationships between expression of HER-2 and CyclinD1 in PTC. **Conclusion** ① HER-2 plays an important role in the carcinogenesis of PTC. HER-2 could be a potential target for targeted therapy in PTC. ② CyclinD1 could be as molecular markers of early diagnosis in PTC. There could be positive correlation between CyclinD1's heterogeneity of expression of PTC and the lymph node metastases.

Key words papillary thyroid carcinoma; HER-2; C-erbB-2; CyclinD1