مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی دهم، شماره‌ی ۱، صفحه‌های ۵۰ ـ ۴۵ (اردیبهشت ۱۳۸۷)

مقاله‌ی پژوهشی

بررسی فراوانی نشانگر Cox_2 در نئوپلاسم‌های خوش‌خیم و بدخیم تیروئید

دکتر سید محمد توانگر[۱]، دکتر آرش نیک‌منش[۱]، دکتر باقر لاریجانی[۲]، دکتر رامین حشمت[۲]، دکتر آناهیتا لشکری[۲]، دکتر خدیجه ادبی[۲]

۱) بخش پاتولوژی، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ ۲) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، بخش پاتولوژی، دکتر سیدمحمدتوانگر e-mail:tavangar@ams.ac.ir

چکیده

مقدمه: عوامل پیش‌آگهی دهنده‌ی متفاوتی در نئوپلاسم‌های تیروئید وجود دارد. Cox_2 آنزیمی است که در تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین نقش دارد. افزایش بیان Cox_2 در انواع متفاوتی ازسرطان‌ها از جمله سرطان کولورکتال، معده، ریه، پروستات، پستان و تیروئید گزارش شده است. بدخیمی‌های تیروئید از جمله بدخیمی‌های شایع غدد درون‌ریز است و مطالعه‌های مولکولی متعددی برای روشن شدن پاتوژنز آنها در حال انجام است. مواد و روش‌ها: در این مطالعه برای بررسی بروز Cox_2 در نئوپلاسم‌های بدخیم و خوش‌خیم تیروئید و ارتباط آن با سایر عوامل بالینی و پاتولوژی، ۲۰۰ بلوک پارافینی شامل ۱۳۷ مورد کارسینوم پاپیلری تیروئید ۱۰ مورد کارسینوم فولیکولر، ۱۷ مورد کارسینوم مدولری، ۲ مورد کارسینوم آناپلاستیک، ۲۷ مورد آدنومای فولیکولر و ۷ مورد آدنومای هرتل‌سل تیروئید به روش ایمنوهیستوشیمی برای مارکر آنزیمی Cox_2 رنگ‌آمیزی شدند. یافته‌ها: موارد Cox_2 مثبت در کارسینوم پاپیلری تیروئید (۳۸/۷٪)، کارسینوم فولیکولر (۲۰٪)، کارسینوم مدولری (۲۹/۶٪)، آدنوم فولیکولر (۲۵/۹٪) و در آدنوم هرتل‌سل (۲۸/۵٪) بود. نتیجه‌گیری: اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مختلف نئوپلاسم‌های تیروئید و بروز Cox_2 پیدا نشد. هم‌چنین در این مطالعه ارتباطی بین لنفاتیک عروقی و تهاجم کپسولی و بروز Cox_2 در نئوپلاسم‌های خوش‌خیم و بدخیم تیروئید دیده نشد.

واژگان کلیدی: تیروئید، نئوپلاسم، ایمنوهیستوشیمی. Cox_2

دریافت مقاله: ۸۶/۲/۱۱ـ دریافت اصلاحیه: ۸۶/۴/۳۰ ـ پذیرش مقاله: ۸۶/۵/۳

مقدمه

آنزیم سیلکواکسیژناز (Cox_2) در تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین H2 مؤثر است. دو ایزوفورم از آنزیم Cox وجود دارد: Cox_1 و Cox_2، که وظیفه‌ی کاملاً متفاوتی دارند.[۱]

ژن Cox_1 روی کروموزوم 9q قرار گرفته، یک پروتئین ۶۶ کیلودالتونی را کد می‌کند. این ژن روی بیشتر بافت‌های طبیعی بدن بیان می‌شود و پروستاگلاندینی را می‌سازد که برای هموستاز طبیعی و فیزیولوژیک لازم است. در مقابل، ژن آنزیم Cox_2 روی کروموزوم 1q قرار گرفته است و یک پروتئین ۷۰ کیلودالتونی را کد می‌کند.[۲] Cox_2 توسط سیتوکین‌ها، فاکتورهای رشد و پروموتورهای تومور القا می‌شود.[۳] افزایش بیان Cox_2 در انواع مختلفی از سرطان‌ها دیده شده است از جمله سرطان کولورکتال، معده، ریه، پروستات، پستان و تیروئید.[۴-۸] افزایش بروز Cox_2 می‌تواند

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

از طریق افزایش ژن آنتی‌آپوتوتیک BCL_2 باعث مهار آپوپتوز شود.[۹]

از طرفی در بعضی مطالعه‌ها نشان داده شده است که سطح Cox_2 می‌تواند ارتباط مستقیم با آنژیوژنز داشته باشد.[۱۰]

در میان بدخیمی‌های غدد درون‌ریز سرطان‌های تیروئید از جایگاه ویژه‌ای برخوردار می‌باشد. از آنجا که شیوع سرطان‌های تیروئید در مناطقی از دنیا رو به افزایش است تمایل زیادی به مطالعه در زمینه‌ی این سرطان و کشف ژن‌ها و رفتارهای بیولوژیک این بد خیمی وجود دارد.[۱۱]

به دلیل جایگاه سرطان‌های تیروئید در میان سرطان‌های غدد درون‌ریز و یافته‌های مختلف در مطالعه‌های قبلی هدف از این مطالعه بررسی بروز نشانگر سلولی Cox_2 در نئوپلاسم‌های تیروئید به منظور روشن شدن و درک بهتر پاتوژنز بیماری بود تا شاید بتوان گام مؤثری در جلوگیری از پیشرفت و احتمالاً درمان بدخیمی‌های آن برداشت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تعداد کل نمونه‌ها ۲۰۰ بلوک پارافینی بود که از بخش پاتولوژی بیمارستان دکتر شریعتی تهران در فاصله‌ی سال‌های ۱۳۸۳-۱۳۸۵ انتخاب شد. موارد مورد مطالعه شامل ۱۳۷ مورد کارسینوم پاپیلری، ۱۰ مورد کارسینوم فولیکولر، ۱۷ مورد کارسینوم مدولری، ۲ مورد کارسینوم آناپلاستیک، ۲۷ مورد آدنوم فولیکولر و ۷ مورد آدنوم هرتلی بود. اسلایدهای H&E مربوط به بلوک‌های موجود در بخش پاتولوژی بررسی و بلوک مناسب با حداقل خونریزی و نکروز با فیکاسیون مناسب برای مطالعه انتخاب شدند. رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی با روش LSAB[i] برای(DAKO-M 3617,LOT 0034c) انجام شد. ابتدا برش ۵ میکرومتری تهیه و تا زمان ایمونوهیستوشیمی در دمای ۴ درجه‌ی سانتیگراد نگهداری شد. بعد از پارافین‌زدایی با گزیلن و آبدهی در محلول‌های الکلی برش‌ها با بافر تریس سالین(pH: 7.4, 0.015 mmol/L) شستشو شدند.

فعالیت پروکسیداز داخلی با انکوباسیون به مدت ۱۵ دقیقه در TBS محتوی پراکسید هیدروژن ۳٪ مهار شد. برش‌ها سپس با آنتی‌بادی اولیه به مدت یک شب در ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه شدند سپس سه بار با TBS شستشو شده با محلول از پیش آماده‌ی آنتی‌بادی کنژوگه به مدت ۶۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شدند. (بیوتین ۳۰ دقیقه واسترپ آویدین ۳۰ دقیقه). بعد از شستشو در TBS محصول نهایی واکنش بادی آمینوبنزیدین (DAB) قابل رؤیت شد.

مثبت یا منفی بودن با حدنصاب[ii] ۱۰٪ تعیین شد.[۲۷] سلول‌های مثبت از نظر Cox_2 به صورت سیتوپلاسمی و غشایی رنگ گرفتند. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

در این مطالعه تعداد کل بلوک‌های پارافینی مورد مطالعه ۲۰۰ عدد از افرادی با متوسط سن ۴۰/۴۷ سال و انحراف معیار ۱۵/۰۶ سال که ۶۹ مورد مذکر (۳۴/۵٪) و ۱۳۱ مورد مؤنث (۵۶/۵٪) بودند. در گروه نئوپلاسم‌های بدخیم ۱۳۷ مورد کارسینوم پاپیلری (۶۸/۵٪)، ۱۰ مورد کارسینوم فولیکولر (۵٪)، ۱۷ مورد کارسینوم مدولری (۸/۵٪) و ۲ مورد کارسینوم آناپلاستیک (۱٪) و در گروه نئوپلاسم‌های خوش‌خیم ۲۷ مورد آدنوم فولیکولر (۱۳،۵٪) و ۷ مورد آدنوم هرتل سل (۳،۵٪) به دست آمد.

به علت وجود تنها ۲ مورد کارسینوم آناپلاستیک این گروه از مطالعه حذف و آنالیز برای ۱۹۸مورد باقیمانده انجام شد.

در گروه نئوپلاسم‌های بدخیم که در کل، ۱۶۴ مورد را شامل می‌شد در ۸ مورد (۴/۹٪) تهاجم عروقی و در ۵۵ مورد (۳۳/۵٪) تهاجم کپسولی دیده شد.

از بین ۱۳۷ مورد کارسینوم پاپیلری در ۱ مورد (۰/۷٪) تهاجم عروقی و در ۴۰ مورد (۲۹/۲٪) تهاجم کپسولی دیده شد. از بین ۱۰ مورد کارسینوم فولیکولر در ۴ مورد (۴۰٪) تهاجم عروقی و در ۱۰ مورد (۱۰۰٪) تهاجم کپسولی دیده شد. از بین ۱۷ مورد کارسینوم مدولری ۳ مورد (۱۷/۶٪) تهاجم عروقی و در ۵ مورد (۳۹/۴٪ تهاجم کپسولی دیده شد (جدول ۱).

i Label strep avidin – biotin

ii- Cutof pint

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

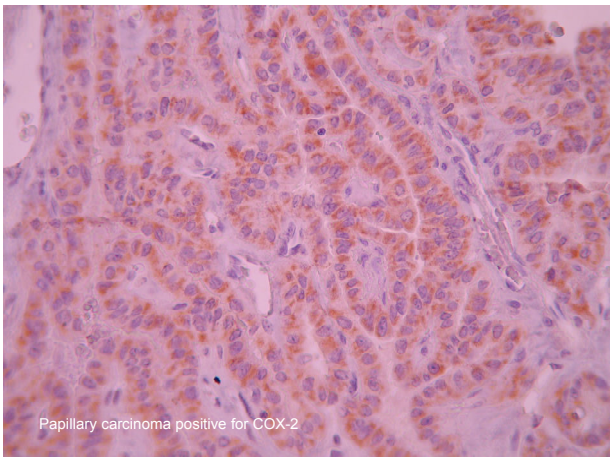
جدول ۱- توزیع بدخیم فراوانی تهاجم عروقی و کپسولی در انواع نئوپلاسم‌ها تیروئید

نئوپلاسم	تهاجم عروقی		تهاجم کپسولی		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
کارسینوم پاپیلری	۱	٪۰/۷۲	۴۰	٪۲۹/۱۹	۱۳۷
کارسینوم‌فولیکولر	۴	٪۴۰	۱۰	٪۱۰۰	۱۰
کارسینوم‌مدولری	۳	٪۱۷/۶۴	۵	٪۲۹/۴۱	۱۷
جمع	۸	٪۴/۸۷	۵۵	٪۳۳/۵۳	۱۶۴

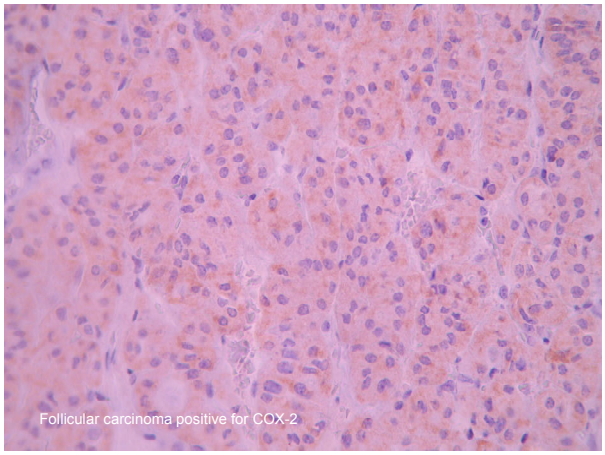
در بررسی اندازه‌ی تومورها، فقط بین کارسینوم پاپیلری با اندازه‌ی متوسط ۲/۳۷ سانتی‌متر و کارسینوم فولیکولر با اندازه‌ی متوسط ۴/۱ سانتی‌متر اختلاف معنی‌دار وجود داشت (آزمون شف $P<۰/۰۵$).

متوسط سن در گروه خوش خیم ۳۴/۴۳ سال و متوسط سن در گروه بدخیم ۴۱/۵۹ سال بود که نشان می‌دهد تومورهای بدخیم در سنین بالاتر دیده می‌شوند.

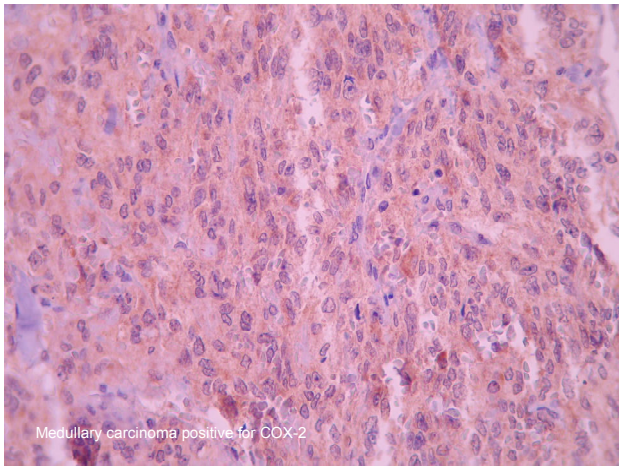
موارد Cox_2 مثبت در پاپیلری کارسینوم پاپیلری ۵۳ مورد (٪۳۸/۷) (شکل ۱)، در کارسینوم فولیکولر ۲ مورد (٪۲۰) (شکل۲)، در کارسینوم مدولری ۵ مورد (٪۲۹/۴) (شکل۳) در آدنوم فولیکولر ۷ مورد (٪۲۵/۹) (شکل۴) و در آدنوم هرتل‌سل ۲ مورد (٪۲۸/۶) (شکل ۵) بود که با بررسی آماری انجام شده اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مختلف و بروز Cox_2 پیدا نشد (جدول ۲).



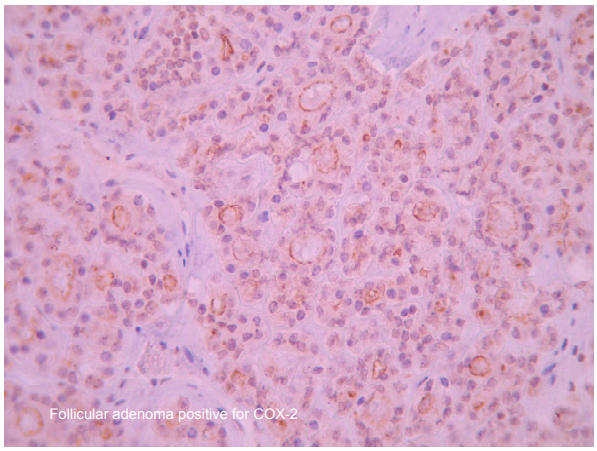
شکل۱- کارسینوم پاپیلاری Cox_2 مثبت



شکل ۲- کارسینوم فولیکولار Cox_2 مثبت

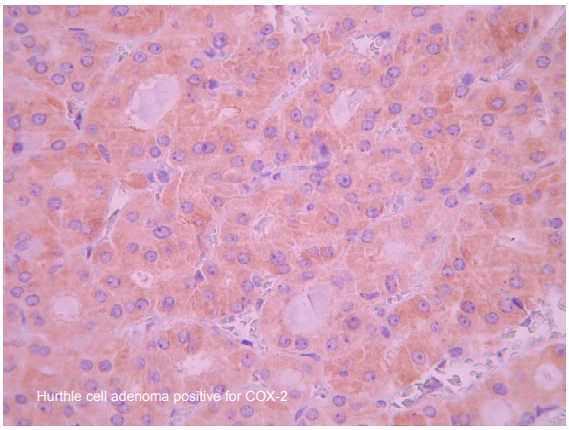


شکل ۳- کارسینوم مدولاری Cox_2 مثبت



شکل ۴- آدنوم فولیکولار Cox_2 مثبت

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]



شکل ۵- آدنوم هرتل‌سل Cox_2 مثبت

از ۱۹۸ مورد بررسی شده ۳۴ مورد تومور خوش‌خیم شامل ۹ مورد Cox_2 مثبت (۲۶/۵٪) و ۲۵ مورد Cox_2 منفی (۷۳/۵٪) و ۱۶۴ مورد تومور بدخیم شامل ۶۰ مورد Cox_2 مثبت (۳۶/۶٪) و ۱۰۴ مورد Cox_2 منفی (۶۳/۴٪) بودند که مطالعه‌ی آماری، ارتباطی بین مثبت و منفی بودن Cox_2 و خوش‌خیمی و بدخیمی تومور نشان نداد.

جدول ۲- توزیع فراوانی موارد Cox_2 مثبت و منفی در انواع نئوپلاسم‌های تیروئید

		Cox_2		جمع
		مثبت	منفی	
نئوپلاسم	کارسینوم پاپیلاری	۵۳ (٪۳۸/۷)	۸۴ (٪۶۱/۳)	۱۳۷
	کارسینوم فولیکولر	۲(٪۲۰)	۸ (٪۸۰)	۱۰
	کارسینوم مدولاری	۵ (٪۲۹/۴)	۱۲ (٪۷۰/۶)	۱۷
	آدنوم فولیکولر	۷(٪۲۵/۹)	۲۰ (٪۷۴/۱)	۲۷
	آدنوم هرتل سل	۲(٪۲۸/۶)	۵ (٪۷۱/۴)	۷
	جمع	۶۹(٪۳۴/۸)	۱۲۹ (٪۶۵/۲)	۱۹۸

از نظر تهاجم عروقی در تومورهای بدخیم و مثبت شدن Cox_2، از ۱۶۴ مورد تومور بدخیم ۱۵۶ مورد تهاجم عروقی نداشتند که در این گروه ۵۸ مورد Cox_2 مثبت (۳۷/۲٪) و ۹۸ مورد Cox_2 منفی (۶۲/۸٪) بودند و از ۸ موردی که تهاجم عروقی را نشان دادند ۲ مورد (۲۵٪) Cox_2 مثبت و۶ مورد (۲۵٪) Cox منفی بودند. در نتیجه ارتباطی بین تهاجم عروقی و بروز Cox_2 به دست نیامد (آزمون مجذور خی و $P=۰/۴۸۵$).

از نظر تهاجم کپسولی در تومورهای بدخیم و مثبت شدن Cox_2، از ۱۶۴ مورد تومورهای بدخیم ۱۰۹ مورد تهاجم کپسولی را نشان ندادند که در این گروه ۴۴ مورد Cox_2 مثبت (۴۰،۶٪) و ۶۵ مورد Cox_2 بودند و از ۵۵ مورد که تهاجم کپسولی را نشان دادند ۱۶ مورد (۲۹،۱٪) Cox_2 مثبت و ۳۹ مورد (۲۰،۹٪) Cox_2 منفی بودند. در نتیجه ارتباطی بین بروز Cox_2 و تهاجم کپسولی به دست نیامد.

بحث

سرطان تیروئید یک بدخیمی شایع در میان سرطان‌های غدد درون‌ریز است.[۱۲]

مطالعه‌های اخیر نشان داده‌اند که Cox_2 در کارسینوژنز نقش اساسی دارد. دو نوع آنزیم Cox وجود دارد: Cox_1 و Cox_2 که در تشکیل پروستاگلاندین از اسید آراشیدونیک نقش کاتالیزور دارند. با توجه به اینکه Cox_2 توسط عوامل متعددی از جمله عوامل رشد انکوژن‌ها و سیتوکین‌ها القا می‌شود به نظر می‌رسد که می‌تواند در پاتوژنز نئوپلاسم‌های تیروئید نقش داشته باشد.[۱۳-۱۵]

از گذشته بیان Cox_2 برای انواع مختلفی از نئوپلاسم‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است که بیشتر آنها در مقایسه با بافت طبیعی، افزایش بیان Cox_2 را نشان داده‌اند. به علاوه افزایش بیان Cox_2 در ضایعه‌های پیش‌ساز تعدادی از کارسینوم‌ها مورد توجه قرار گرفته است.[۱۶-۲۳]

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

اکنون به خوبی معلوم شده است که Cox_2 نقش مهمی در پرولیفراسیون سلولی[۲۴] آنژیوژنز[۲۵] و جلوگیری از آپوپتوز[۲۶] دارد.

در مطالعه‌ای که توسط دکتر ایتو و همکاران انجام شد نشان داده شد که در کارسینوم پاپیلری تیروئید افزایش بیان Cox_2 دیده می‌شود. این افزایش بیان به طور مشخص در بیماران با سن بالا، اندازه‌ی بزرگ تومور و مراحل پیشرفته تومور کاهش می‌یابد و به نظر می‌رسد فعال شدن این آنزیم در مراحل اولیه‌ی کارسینوم پاپیلاری لازم است. هم‌چنین یافته‌های آن مطالعه نشان داد بیان Cox_2 در کارسینوم فولیکولر با آدنوم فولیکولر تفاوتی ندارد.[۲۷]

همان‌طور که در این مطالعه بین بیان Cox_2 درکارسینوم فولیکولر با آدنوم فولیکولر تفاوتی وجود نداشت.

در مطالعه‌ی دیگری که توسط دکتر دنیس و همکاران انجام شد، بیان Cox_2 در بیماران مبتلا به کارسینوم فولیکولر و آدنوم فولیکولر ارزیابی شد که نتیجه نشان داد درصد عود و مرگ و میر در بیماران Cox_2 مثبت بیشتر است.[۲۸]

در مطالعه‌ای که توسط دکتر کاجیتا و همکاران انجام شد نشان داده شد که بیان پروتئین Cox_2 در کارسینوم پاپیلری تیروئید در مقایسه با بافت طبیعی آن بیشتر است.[۲۹]

در مطالعه‌ی دیگری که توسط سیرونن و همکاران انجام شد، نشان داده شد که بیان Cox_2 و VEGF-C در بیماران بالای ۴۵ سال که تومور رفتار مهاجم‌تری دارد، بیشتر است.[۳۰]

هم‌چنین سیرونن در مطالعه‌ی دیگری نشان داد که بیان Cox_2 و VEGF-C با هم ارتباط دارند و به طور مشخص در بیماران مسن بیشتر است.[۳۱]

میکله و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که سطح Cox_2 mRNA در ندول‌های بدخیم تیروئید در مقایسه با بافت تیروئید طبیعی به طور مشخص بالاتر است. از طرفی سطح Cox_2 mRNA در تومورهای بدخیم تیروئید در مقایسه با ندول‌های خوش‌خیم نیز بالاتر است.[۳۲]

این در حالی است که در مطالعه‌ی بیان Cox_2 در ندول‌های بدخیم تیروئید در مقایسه با تومورهای خوش‌خیم تفاوتی نداشت.

در مطالعه‌ی انجام شده روی ۲۰۰ بیمار یافته‌های آماری ارتباط معنی‌داری را بین نوع نئوپلاسم، اندازه‌ی آن تهاجم عروقی تهاجم کپسولی با بیان Cox_2 نشان نداد. بنابراین به نظر می‌رسد عوامل مولکولی دیگری علاوه بر این آنزیم در پاتوژنز نئوپلاسم‌های خوش‌خیم و بدخیم تیروئید مؤثر باشند که برای یافتن این ارتباط نیاز به مطالعه‌های تکمیلی دیگری است.

References

1. Eberhart CE, Dubois RN.Eicosanoids and the gastrointestinal tract.Gastroenterology. 1995 Jul;109(1):285-301.
2. Hla T, Neilson K.Human cyclooxygenase-2 cDNA.Proc Natl Acad Sci U S A. 1992 Aug 15;89(16):7384-8.
3. DuBois RN, Awad J, Morrow J, Roberts LJ 2nd, Bishop PR.Regulation of eicosanoid production and mitogenesis in rat intestinal epithelial cells by transforming growth factor-alpha and phorbol ester.J Clin Invest. 1994 Feb;93(2):493-8.
4. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. Gastroenterology 1994; 107: 1183-8.
5. Ristimäki A, Honkanen N, Jänkälä H, Sipponen P, Härkönen M. Expression of cyclooxygenase-2 in human gastric carcinoma. Cancer Res 1997; 57: 1276-80.
6. Wolff H, Saukkonen K, Anttila S, Karjalainen A, Vainio H, Ristimäki A. Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma. Cancer Res 1998; 58: 4997-5001.
7. Liu XH, Yao S, Kirschenbaum A, Levine AC. NS398, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, induces apoptosis and down-regulates bcl-2 expression in LNCaP cells. Cancer Res 1998; 58: 4245-9.
8. Liu XH, Rose DP. Differential expression and regulation of cyclooxygenase-1 and -2 in two human breast cancer cell lines. Cancer Res 1996; 56: 5125-7.
9. Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. Cell 1995; 83: 493-501.
10. Filder IJ. Cancer biology: invasion and metastasis. Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederjuber JE, editors. Clinical oncology. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 29-53.
11. Wafik S, El-Deiry MD. BRAF and COX-2 as Targets for Therapy of Thyroid Cancer. Cancer Biol Ther. 2005; 4: i-ii.
12. LiVolsi VA, Asa SL. The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland. Thyroid 1994; 4: 233-6.
13. Herschman HR. Prostaglandin synthase 2. Biochim Biophys Acta 1996; 1299: 125-40.
14. Lee SH, Soyoola E, Chanmugam P, Hart S, Sun W, Zhong H, et al. Selective expression of mitogen-

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. J Biol Chem 1992; 267: 25934-8.
15. Jones DA, Carlton DP, McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Molecular cloning of human prostaglandin endoperoxide synthase type II and demonstration of expression in response to cytokines. J Biol Chem 1993; 268: 9049-54.
16. Kulkarni S, Rader JS, Zhang F, Liapis H, Koki AT, Masferrer JL, et al. Cyclooxygenase-2 is overexpressed in human cervical cancer. Clin Cancer Res 2001; 7: 429-34.
17. van Rees BP, Saukkonen K, Ristimäki A, Polkowski W, Tytgat GN, Drillenburg P, et al. Cyclooxygenase-2 expression during carcinogenesis in the human stomach. J Pathol 2002; 196: 171-9.
18. Hao X, Bishop AE, Wallace M, Wang H, Willcocks TC, Maclouf J, et al. Early expression of cyclo-oxygenase-2 during sporadic colorectal carcinogenesis. J Pathol 1999; 187: 295-301.
19. Shirahama T, Sakakura C. Overexpression of cyclooxygenase-2 in squamous cell carcinoma of the urinary bladder.Clin Cancer Res 2001; 7: 558-61.
20. Wilson KT, Fu S, Ramanujam KS, Meltzer SJ. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas. Cancer Res 1998; 58: 2929-34.
21. Hayashi N, Yamamoto H, Hiraoka N, Dono K, Ito Y, Okami J, et al. Differential expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in human bile duct epithelial cells and bile duct neoplasm. Hepatology 2001; 34: 638-50.
22. Wolff H, Saukkonen K, Anttila S, Karjalainen A, Vainio H, Ristimäki A. Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma. Cancer Res 1998; 58: 4997-5001.
23. Koga H, Sakisaka S, Ohishi M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Sasatomi K, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in human hepatocellular carcinoma: relevance to tumor dedifferentiation. Hepatology 1999; 29: 688-96.
24. Coffey RJ, Hawkey CJ, Damstrup L, Graves-Deal R, Daniel VC, Dempsey PJ, et al. Epidermal growth factor receptor activation induces nuclear targeting of cyclooxygenase-2, basolateral release of prostaglandins, and mitogenesis in polarizing colon cancer cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1997; 94: 657-62.
25. Leahy KM, Koki AT, Masferrer JL. Role of cyclooxygenases in angiogenesis. Curr Med Chem 2000; 7: 1163-70.
26. Naeako UC, Guicciardi ME, Voon JH, Bronk SF, Gores GJ. Cox2 inhibits fas-mediated apoptosis in cholangiocarcinoma cells. Hepatology 2003; 35; 552-559.
27. Ito Y, Yoshida H, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Bag-1 expression in thyroid neoplasm: its correlation with Bcl-2 expression and carcinoma dedifferentiation. Anticancer Res 2003; 23: 569-76.
28. Denis M, Haynik DO, Richard A. Immunohistochemical Expression of Cyclooxygenase 2 in Follicular Carcinomas of the Thyroid. Arch Pathol Lab Med: 2005; 129: 736-41.
29. Kajita S, Ruebel KH, Casey MB, Nakamura N, Lloyd RV. Role of COX-2, thromboxane A2 synthase, and prostaglandin I2 synthase in papillary thyroid carcinoma growth. Mod Pathol 2005; 18: 221-7.
30. Siironen P, Louhimo J, Nordling S, Ristimäki A, Mäenpää H, Haapiainen R, et al. Prognostic factors in papillary thyroid cancer: an evaluation of 601 consecutive patients. Tumour Biol 2005; 26: 57-64.
31. Siironen P, Ristimäki A, Narko K, Nordling S, Louhimo J, Andersson S, et al.VEGF-C and COX-2 expression in papillary thyroid cancer. Endocr Relat Cancer 2006; 13: 465-73.
32. Specht MC, Tucker ON, Hocever M, Gonzalez D, Teng L, Fahey TJ 3rd. Cyclooxygenase-2 expression in thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 358-63.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

Original Article

Prevalence of Cox_2 Marker in Benign and Malignant Thyroid Neoplasms with Immunohistochemistry Method

Tavangar SM[1], Nikmanesh A[1], Larijani B[2], Heshmat R[2], Lashkari A[2], Adabi Kh[2]
1.Department of Pathology, Shariati Hospital, and 2.Endocrinology and Metabolism Research Center (EMRC), Tehran University of Medical Sciences (TUMS), Tehran, Iran
e-mail: tavangar@ams.ac.ir

Abstract

Introduction: There are different prognostic factors in thyroid neoplasms. Cox_2 is an enzyme which plays a role in the synthesis of prostaglandin. Increased expression of Cox_2 has been reported in different kinds of cancers such as colorectal, stomach, lung, prostate, breast & thyroid. Thyroid malignancies are among the common malignancies of the endocrine system, and various molecular studies are being performed to determine their pathogenesis. Materials and Method: To study the prevalence of Cox_2 in malignant & benign neoplasms of the thyroid and its relationship with other clinical and pathological factors, we analyzed 200 paraffin blocks including 137 thyroid papillary carcinoma, 10 thyroid follicular carcinoma, 17 thyroid medullary carcinoma, 2 anaplastic cases, 27 thyroid follicular adenoma, 7 thyroid Hurthle cell adenoma using the immiunohistochemistry method for the Cox2 enzyme marker. Results: Positive results obtained for cases Cox_2 were 38.7% thyroid papillary carcinoma, 20% follicular carcinoma, 29.6% medullary carcinoma, 25.9% follicular adenoma, 28.5% hurthle cell adenoma. Statistical analysis showed no significant difference among various groups of thyroid neoplasms and expression of Cox_2. Also, no relationship between vascular, lymphatic and capsule invasion and expression of Cox_2 in malignant & benign neoplasms of the thyroid was found. Conclusion: It appears that Cox_2 is not a suitable marker to distinguish between different types of thyroid neoplasm.

Key Words: Thyroid, Neoplasms, Immunohistochemistry, Cox_2

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]