

Comparison of BAX expression in papillary carcinoma and papillary microcarcinoma of thyroid and its relationship with prognostic factors

Jalali Nadoushan M.R., PhD¹, Sarmastzadeh T., MD², Davati A., PhD³

1. Professor, Department of Anatomical Sciences and Pathology, Shahed University, Tehran, Iran (Corresponding Author), Tel:+98-21-88963762, jalali@shahed.ac.ir, jalalinadooshan@yahoo.com

2. General Practitioner, Shahed University, Tehran, Iran.

3. Associate Professor, Department of Hygiene and Social Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.

ABSTRACT

Background and Aim: Thyroid papillary carcinoma (PTC) is the most common thyroid cancer. BAX gene is the first known pro-apoptotic member of the Bcl-2 protein family. The aim of this study was to investigate the relationship between BAX expression and some prognostic factors in PTC and papillary microcarcinoma (PMC).

Materials and Methods: In this cross-sectional, descriptive – analytical study, we obtained data from the records of 105 patients who had undergone thyroidectomy with a final diagnosis PMC and PTC, in Mostafa-Khomeini Hospital, from 2012 to 2014. The data included age, gender, tumor size and lymph node involvement. We investigated BAX expression by immunohistochemistry staining and capsular invasion by hematoxylin – eosin staining. Considering the percentage of positive tumor cells, BAX grading was done. Data were analyzed by Fischer's Chi-Square and T tests.

Result: In this study, 87.5% of patients were female. 81.9 % of patients had no lymph node involvement. There was only a significant association between the type of tumor and lymph node involvement ($P= 0.02$). We found no significant difference between papillary and micropapillary carcinoma in regard to BAX expression. Different grades of BAX expression had significant relationship with tumor size, lymph node involvement, and capsular invasion ($P<0.001$). Age ($P< 0.02$), BAX gene expression ($P=0.001$) and tumor size ($P< 0.001$) showed significant statistical relationships with one another.

Conclusion: BAX expression is associated with lymph node involvement, capsular invasion and mean tumor size; and can be used to estimate the prognosis of PMC and PTC.

Keywords: Papillary thyroid carcinoma, Prognosis, BAX.

Received: Jun 25, 2016 **Accepted:** Dec 21, 2016

مقایسه بیان BAX در کارسینوم پاپیلری و پاپیلری میکروکارسینوم تیروئید و ارتباط آن با فاکتورهای موثر در پیش آگهی

محمد رضا جلالی ندوشن^۱، طلا سرمست زاده^۲، علی دوایی^۳

۱. استاد گروه علوم تربیتی و آسیب شناسی ، دانشگاه شاهد، تهران، ایران (مؤلف مسؤول)،تلفن ثابت:۰۲۱-۸۸۹۶۳۷۶۲، E-mail:jalali@shahed.ac.ir
۲. دانش آموخته پزشکی عمومی،دانشگاه شاهد، تهران، ایران.
۳. دانشیار گروه بهداشت و پژوهش اجتماعی،دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: کارسینوم پاپیلری تیروئید PTC شایعترین سرطان تیروئید است. ژن BAX اولین عضو پروآپوپتوز شناخته شده از خانواده پروتئین Bcl-2 است. هدف این مطالعه بررسی رابطه بین بیان BAX با برخی فاکتورهای موثر در پیش آگهی و PTC پاپیلری میکروکارسینوم تیروئید PMC می باشد.

روش بررسی: در این پژوهش مقطعی (توصیفی - تحلیلی)، اطلاعات درباره سن، جنس، اندازه تومور و درگیری گره لنفی ۱۰۵ بیمار تیروئید کتمی شده در بیمارستان شهید مصطفی خمینی تهران در سال های ۱۳۹۱-۱۳۹۳ از پرونده استخراج و با روش ایمونوھیستوشیمی بیان BAX و با رنگ آمیزی هماتوکسیلن - اثوزین تهاجم کپسولی بررسی شد. با توجه به درصد سلولهای تومورال مثبت از نظر BAX، درجه بندی صورت گرفت. از آزمون های Exact test، Ttest، Chi-Square، Fischer's در بررسی آماری استفاده شد.

یافته ها: در این بررسی ۸۷/۵٪ مبتلایان مونث و ۸۱/۹٪ از افراد درگیری لنفاوی نداشتند. بین نوع تومور و درگیری کپسول، درگیری غدد لنفاوی و جنسیت، تنها درگیری غدد لنفاوی ارتباط معناداری داشت ($P=0.02$). بیان BAX در کارسینوم پاپیلری و میکرو پاپیلری تفاوت معنی دار نداشت. همچنین درجات مختلف بیان BAX با اندازه تومور، درگیری غدد لنفاوی، و تهاجم به کپسول رابطه معنی دار داشت ($P<0.02$). بررسی ارتباط میان سن ($P=0.02$)، بیان ژن BAX ($P=0.01$) و اندازه تومور ($P=0.001$) نشان داد که بین این سه متغیر رابطه آماری معنی داری وجود دارد.

نتیجه گیری: بیان ژن BAX با درگیری غدد لنفاوی و کپسول و میانگین اندازه تومور ارتباط دارد و می تواند در برآورد پیش آگهی PMC و PTC به کار رود.

وازگان کلیدی: کارسینوم پاپیلری تیروئید، پیش آگهی BAX

وصول مقاله: ۹۵/۴/۵ اصلاحیه نهایی: ۹۵/۸/۱۲ پذیرش: ۹۵/۱۰/۱

مقدمه

یکی از شایعترین بدخیمی های دستگاه درون ریز انسان را سرطان تیروئید تشکیل می دهد (۱). سرطان تیروئید نهمین سرطان شایع در ایالات متحده بوده به طوری که بر اساس آمار سال ۲۰۱۳، میزان بروز سالانه آن $12/2$ مورد به ازای هر $100,000$ نفر در سال است (۲). که در تقسیم بندی انواع آن شایعترین نوع در بین انواع تمایز یافته آن کارسینوم پاپیلری می باشد و شیوع سایر انواع به ترتیب کارسینوم فولیکولار 15 درصد، انواع با تمایز ضعیف، کمتر از 1 درصد و کارسینوم آناپلاستیک، کمتر از 2 درصد است (۳). موارد جدید ابتلا به سرطان تیروئید در سال $۳/۶$ ٪ از موارد را به خود اختصاص می دهد. موارد بروز سالانه سرطان تیروئید در دهه های گذشته در آمریکا رو به افزایش بوده (۴) و در ایران نیز بر اساس آخرین گزارش های منتشر شده توسط اداره سرطان معاونت درمان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی سرطان تیروئید یکی از سرطان شایع در میان زنان است و میزان بروز آن در زنان $4/36$ ٪ ولی میزان بروز آن در میان مردان $1/19$ ٪ است بر طبق این آمار در ایران نیز در زنان شایعتر می باشد (۵).

میکروکارسینوم پاپیلری به کارسینوم پاپیلری با قدری کمتر از 1 سانتی متر گفته می شود. این یافته در اتوپی و نمونه های تیروئید که تصادفی به علل دیگری برداشته شده بسیار شایع می باشد. این نوع برخلاف نوع اصلی که در زنان شایعتر است، در مردان شیوع بیشتری دارد (۶).
شایعترین زیر گروه خانواده Papillary thyroid carcinoma می باشد (۷).

پرتوتابی، از مهم ترین عوامل خطرساز برای سرطان های تمایز یافته تیروئید می باشد (۸). داشتن سابقه خانوادگی سرطان تیروئید در بستگان درجه اول نیز از عوامل خطرساز اصلی است (۹). عوامل مختلف زیادی در تعیین پیش آگهی بیماران مبتلا به PTC همانند اندازه تومور، درگیری گره های لنفاوی، تهاجم کپسولی، سن، جنس، گسترش

خارج تیروئیدی، واریانت های میکروسکوبی، داشتن شرح حال در معرض پرتو قرار گرفتن، تهاجم به کپسول، چند مرکزی بودن، متاستاز دور دست داشتن، کانون هایی از اسکواموس یا آنапلاستیک که به خوبی تمایز نیافته، درجه بدخیمی^۱، پلوییدی DNA، سلول های سرطانی در گردش و موتابسیون در ژن BRAF نقش دارند (۱۰-۱۲).

BAX تنظیم BAX توسط پروتئین سرکوبگر تومور P53 مثبت می شود و همچنین نشان داده شده است که X در آپوتوز به واسطه P53 نقش داشته باشد. پروتئین p53 یک فاکتور رونویسی است که به عنوان بخشی از پاسخ سلول به استرس، تنظیم بسیاری از ژن های هدف پایین دست خود، از جمله BAX را بر عهده دارد (۱۲).

مطالعات محدودی که در رابطه با بیان ژن BAX در کارسینوم پاپیلری تیروئید انجام شده نتایج متناقضی داشته و عمدها بر روی تعدا کم نمونه انجام شده است از اینروبا استفاده از تعداد بیشتر نمونه، این مطالعه با هدف اصلی مقایسه بیان BAX در کارسینوم پاپیلری تیروئید و پاپیلری میکروکارسینوما و ارتباط آن با فاکتورهای موثر در پیش آگهی بیماران طراحی گردید.

روش کار

این مطالعه بصورت مقطعی (توصیفی - تحلیلی) و بر اساس سرشماری برروی نمونه های در دسترس 105 بیمار 20 بیمار پاپیلری میکروکارسینوما و 85 بیمار کارسینوم پاپیلری تیروئید از تمام بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شهید مصطفی خمینی در سالهای $1391-1393$ با تشخیص کارسینوم پاپیلری تیروئید و پاپیلری میکروکارسینوما که پرونده آنان کامل و موجود بود مورد بررسی قرار گرفت.

این پژوهش به صورت مقطعی بر روی بلوکهای پارافینی نمونه بیماران مبتلا، در بایگانی بخش پاتولوژی بیمارستان

¹ Grading

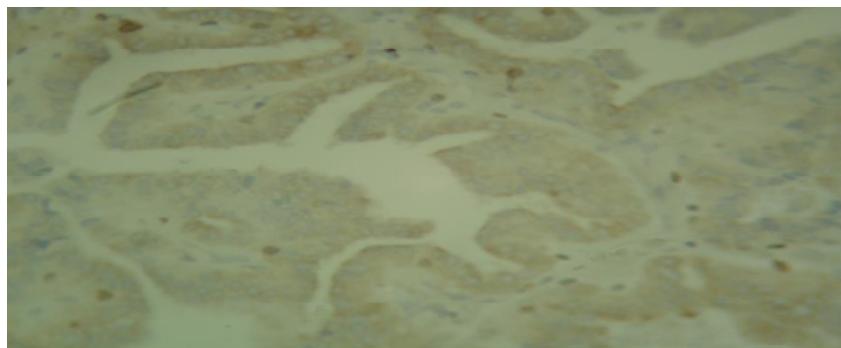
² Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

کلونال خرگوشی ضد پروتئین BAX و با استفاده از دستورالعمل شرکت سازنده Biogenex, USA اقدام شد (تصویر ۱). با شمارش ۵۰۰ سلول تومورال، درصد بیان ژن BAX Grade I (٪ ۲۵)، درصد بیان ژن BAX Grade II (٪ ۵۰)، درصد بیان ژن BAX Grade III و درصد بیان ژن BAX Grade IV تقسیم بندی گردید (۱۳). پس از جمع آوری داده‌ها با کمک نرمافزار آماری SPSS و آزمون‌های Fischer's Exact test، T test، Chi-Square، آزمون‌های مربوط به تجزیه و تحلیل انجام شد و در قسمت توصیفی نیز از بیان درصد استفاده شد.

شهید مصطفی خمینی که توسط تیرویید کتمانی به دست آمده بودند، انجام گرفت.

اطلاعات مربوط به سن، جنس و درگیری گره لفی و اندازه تومور بیماران از پرونده بیماران استخراج گردید. سپس بلوکهای پارافینی به وسیله دستگاه میکروتوم، در برشهای ۴ میکرونی برش داده و به وسیله روش روتین رنگ آمیزی هماتوکسیلن-ائوزین (H & E) (رنگ آمیزی Zeiss، شده و با استفاده از میکروسکوپ نوری Germany تهاجم کپسولی بررسی شد.

برای تعیین بیان اونکوپروتئین BAX در هر نمونه بافتی، با روش ایمونوهیستوشیمی (IHC) با استفاده از آنتی بادی پلی



تصویر ۱: نمای میکروسکوچی بیان BAX در سلولهای تومورال (بزرگنمایی ۴۰۰)



تصویر ۲: نمای میکروسکوچی بیان BAX در سلولهای تومورال (بزرگنمایی ۱۰۰)

نتایج

کپسول و درگیری غدد لنفاوی با جنسیت تنها در گیری غدد لنفاوی ارتباط معناداری دارد ($P=0.02$). در تحلیل صورت گرفته جهت بررسی ارتباط میان سن درگیری افراد ($P<0.02$) و بیان ژن BAX ($P=0.001$) و اندازه تومور ($P=0.000$) مشخص گردید که بین این سه متغیر رابطه آماری معنی داری وجود دارد. در مطالعه ما $38/1\%$ در Grade I قرار گرفتند، $45/7\%$ در Grade II و $2/9\%$ در Grade III قرار گرفتند. میان وضعیت درجه بدینخیمی تقسیم بندی شده برای ژن BAX با متغیر های جنسیت، درگیری غدد لنفاوی، کپسول و نوع تومور مشخص گردید این متغیر رابطه معنی داری با درگیری غدد لنفاوی، تهاجم به کپسول و اندازه تومور ($P value=0.000$) دارد (جدول ۱).

در این پژوهش ۱۰۵ بیمار شرکت داشتند که در بررسی جنسیت افراد مشخص گردید بیشتر مبتلایان را خانم ها با $87/5\%$ تشکیل می دادند. در بررسی از نظر درگیری غدد لنفاوی افراد مشخص گردید که $81/9\%$ از افراد درگیری غدد لنفاوی نداشته و در بررسی درگیری کپسول مشخص گردید که $89/5\%$ از مبتلایان درگیری کپسول ندارند. اکثریت مبتلایان $81/8\%$ مبتلا به کارسینوم پاپیلری بوده و $19/4\%$ دچار پاپیلری میکروکارسینوما بودند. میانگین اندازه تومور $3/7\text{ سانتی متر}$ با انحراف معیار $2/27$ بود. کمترین اندازه $0/5\text{ سانتی متر}$ و بیشترین 14 سانتی متر بود. میانگین درصد بیان ژن BAX $33/9\%$ با انحراف معیار $31/3\%$ بود. کمترین بیان 8% و بیشترین آن 79% بود. در تحلیل صورت گرفته نشان داده شد که بین نوع تومور و درگیری

جدول ۱. توزیع فراوانی درجه بیان ژن BAX و جنس، درگیری غدد لنفاوی، درگیری کپسول، نوع بافت شناسی تومور و اندازه تومور

P value	درجه چهار			درجه سه			درجه دو			درجه یک			درگیری غدد لنفاوی	
	منفی	مثبت	مشبт	منفی	مثبت	مشبт	منفی	مثبت	مشبт	منفی	مثبت	مشبт	منفی	
$0/000$	۳	۶	۱۰	۰	۴۰	۴۰	۳۸	۰	۰	۰	۰	۰	۰	درگیری کپسول
$0/000$	۳	۶	۲	۰	۰	۰	۴۶	۴۰	۴۰	۰	۰	۰	۰	مشبت
$0/684$	۱	۱	۷	۶	۶	۶	۴۱	۳۴	۳۴	۰	۰	۰	۰	مرد
$0/684$	۲	۱۳	۴۱	۴۱	۴۱	۴۱	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	زن
$0/000$	۳	۱۴	۴۰	۲۸	۲۸	۲۸	۰	۱۲	۱۲	۰	۰	۰	۰	نوع تومور
$0/063$	۰	۰	۸	۸	۸	۸	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	کارسینوم پاپیلری
$0/000$	۴۰/۶	۶/۱	۳/۲۷	۱/۵۴	۱/۵۴	۱/۵۴	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	پاپیلری
$0/000$	۴۰/۶	۶/۱	۳/۲۷	۱/۵۴	۱/۵۴	۱/۵۴	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	میکروکارسینوما
$0/000$	۴۰/۶	۶/۱	۳/۲۷	۱/۵۴	۱/۵۴	۱/۵۴	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	میانگین اندازه تومور

تصورت کمی نبوده و فقط به بیان کیفی پرداخته نتایج آن قابل استناد نمی باشد.

در مطالعه ای که توسط هرمان و همکاران در آلمان انجام شد، مشاهده گردید که تفاوت قابل ملاحظه ای در سطح BAX بین گواتر و آدنوما وجود ندارد و در ضایعات بدخیم بیان ژن BAX بیشتر است (۱۶). اگرچه نوع نمونه های این مطالعه با مطالعه ما متفاوت است اما نتایج کلی آن با مطالعه ما مشابه دارد. در مطالعه ای که توسط کارلیداگ و همکاران در ترکیه بر روی ۲۸ بیمار مبتلا به PTC که ۱۳ نفر از آن ها دارای متاستاز بودند و ۱۵ نفر فاقد متاستاز بودند به p27/kip1 و P53 روش ایمونوھیستوشیمی برای ارزیابی در

در تمامی نمونه ها انجام گرفت مشاهده گردید که بیان ژن BAX در بیماران با PTC بیشتر از بافت تیروئید نرمал است، اگرچه بیان آن در بیماران بدون متاستاز و دارای متاستاز یکسان بوده است (۱۷). که در مطالعه ما به این نتیجه رسیدیم که بیان ژن BAX با درگیری غدد لنفاوی ارتباط معنا داری دارد و در تنافض با نتایج ما می باشد اما از آنجا که حجم نمونه مطالعه ما بطور قابل توجهی بالاتر بوده نتایج ما معتبرتر و قابل استنادتر می باشد.

در مطالعه حاضر میانگین سنی بیماران ۳۹/۰۷ سال با انحراف معیار ۱۵/۸ بود. کمترین سن ۱۳ سال و بیشترین سن ۸۰ سال بود. اما در مطالعه صورت گرفته توسط کارلیداگ و همکاران میانگین سنی در بیماران مبتلا به PTC همراه با متاستاز هستند برابر با ۴۷/۶۶ با انحراف معیار ۱۹/۶۱ بود و در مبتلایان به PTC بدون متاستاز برابر با ۴۸/۱۵ با انحراف معیار ۲۱/۶۲ و کمترین سن در این دو گروه به ترتیب ۱۷ سال و بیشترین ۷۰، کمترین ۲۰ و بیشترین ۸۰ سال بود. اختلاف جزیی که در میانگین سنی بیماران ما با بیماران این مطالعه وجود دارد می تواند ناشی از فاکتورهای مستعد کننده متفاوت در دو منطقه جغرافیایی باشد. در بررسی جنسیت افراد در مطالعه ما مشخص گردید بیشتر

بحث

در پژوهش انجام شده توزیع فراوانی درجه بدخیمی بیان ژن BAX با درگیری غدد لنفاوی و کپسول ارتباط معنی دار داشت ولی با جنس و نوع بافت شناسی تومور ارتباطی ندارد.

بیان ژن BAX در هر دو نوع بافت شناسی تفاوتی نداشت که با پژوهش سوجیک و همکاران که در یوگسلاوی انجام شده متفاوت است. ژن Bax و Bcl2 در هر دو نوع پاتولوژی موجود بود ولی بیان ژن BAX در PTC (۹۳/۴۸٪) بیشتر از PMC (۷۴/۳۶٪) بوده است. این پژوهش بر روی ۴۶ مورد از بیماران مبتلا به پاپیلری میکرو کارسینوما و مورد از بیماران مبتلا به پاپیلری تیروئید کارسینوما بررسی گردید که نسبت به تعداد نمونه های پژوهش ما کمتر است. از آنجا که بر اساس آمار موجود شیوع میکرو پاپیلری به مراتب کمتر است ولی در مطالعه سوجیک تعداد نمونه در گروه تا حدی مشابه است و احتمالاً نحوه نمونه گیری یصورت سرشماری نبوده شاید علت تفاوت در نتایج حاصل باشد (۱۴).

در پژوهش برانت و همکاران که در کالیفرنیا، بیان پروتئین های Bcl-X، BAX، Bcl2 به روش ایمونوھیستوشیمی بر روی ۳۹ مورد کارسینوم تیروئید انجام گرفت. در این مطالعه نشان داده شد پروتئین های Bcl-X و Bax اساساً در بسیاری از سلول های فولیکولی تیروئید وجود ندارد. بیان پروتئین Bax در تمام کارسینوم های پاپیلاری (برابر با ۲۳ نمونه) و در ۸ مورد از ۱۰ کارسینوم فولیکولر مشاهده شد. یافته ها در این مطالعه نشان می دهد که تنظیم بیان ژن خانواده BCL-2 در بافت طبیعی تیروئید نسبت به همتای نشوپلاستیک و در زیر گروه های توموری متفاوت است. به طور خاص، برخلاف اپیتلیوم نرمال تیروئید، ژن مسدود کننده آپوپتوز X bcl- و ژن bax القا کننده آپوپتوز غالباً در سرطان های تیروئید به دست آمده از سلول های فولیکولی بیان شده است (۱۵). از آنجا که این مطالعه

تهاجم بیشتر، پیش آگهی بدتر و اندازه بزرگتر تومور و در گیری کپسول ارتباط دارد..هر چند پژوهش های انجام شده در این باره نظر یکسانی دارند و ولی نیاز است برای گردآوری شواهد بیشتر بررسی های گسترشده تری انجام شود.

مبلييان را خانم ها با ۸۷/۵٪ تشکيل می دانند. که در مطالعه کارلیداک و همكاران نيز به اين نتيجه دست یافتند که بيشتر مبلييان را خانم ها در بر می گيرند. در مطالعه صورت گرفته توسط سوجيك و همكاران نيز نتيجه مشابه حاصل گردید(۱۷).

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان نامه دانشجویی بوده و هزینه انجام آن توسط دانشگاه شاهد تامین شده است.

نتیجه گیری

بيان افزایش یافته BAX به عنوان یک بیومارکر می تواند در برآورد پیش آگهی بیماران کارسینوم پاپیلری تیروئید و میکروپاپیلری نقش داشته باشد به نظر می رسد بيان این ژن با

Reference

1. Longo D L, Fauci AS, Kasper DL, Hauser StL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. New York: McGraw hill;2015.p 2303-2307.
2. Surveillance, epidemiology, and end results program. The National Institutes of Health. 2014. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.Access time: May 2016.
3. Song Q, Wang D, Lou Y, Li C, Fang C, He X,et al. Diagnostic significance of CK19, TG, Ki67 and galectin-3 expression for papillary thyroid carcinoma in the northeastern region of China. Diagn Pathol 2011; 6:126.
4. Aschebrook-Kilfoy B, Schechter RB, Shih YC, Kaplan EL, Chiu BC, Angelos P, et al. The clinical and economic burden of a sustained increase in thyroid cancer incidence. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013; 22:1252-1259.
5. Cancer office. 2009-2010 National cancer report. Tehran: Ministry of Health and Medical Education; 2013.
6. Fink A, Tomlinson G, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. Occult micropapillary carcinoma associated with benign follicular thyroid disease and unrelated thyroid neoplasms. Mod Pathol 1996;9:816-820.
7. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE. American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven:1997.p.59-64.
8. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2005;1:82-91.
9. Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, Tsang R, Brierley J, Renard H, et al. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5307-5312.
10. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. Cancer 2005;103:2269-2273.
11. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:5723-5729.
12. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 10th ed. New York: Mosby;2011.

13. Karlidag T, Cobanoglu B, Keles E, Cengiz Alpay H, Ozercan I, Kaygusuz I. Expression of Bax, p53, and p27kip in patients with papillary thyroid carcinoma with or without cervical nodal metastasis. Am J Otolaryngol 2007; 28: 31–36.
14. Cvejic D, Selemetjev S, Asavin s, Ivanpaunovic A, Dsvetislavtatic I. Apoptosis and proliferation related molecules (Bcl-2, Bax, p53, PCNA) in papillary microcarcinoma versus papillary carcinoma of the thyroid. Pathology 2008; 40: 475–480.
15. Branet F, Brousset P, Krajewski S, Schlaifer D, Selves J, John C. Expression of the cell death-inducing gene bax in carcinomas developed from the follicular cells of the thyroid gland. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:2726-2730.
16. Hermann S, Strurm I, Mrozek A, Klosterhalfen B, Hauptmann S, DOrken B. Bax expression in benign and malignant thyroid tumours: Dysregulation of wild-type P53 is associated with a high Bax and P21expression in thyroid carcinoma. Int J Cancer 2001; 92: 805–811.
17. Karlidag T, Cobanoglu B, Keles E, Cengiz Alpay H, Ozercan I, Kaygusuz I. Expression of Bax, p53, and p27kip in patients with papillary thyroid carcinoma with or without cervical nodal metastasis. Am J Otolaryngol 2007; 28: 31–36.