

بررسی بیان رابطه ی MDM2 در مبتلایان کارسینوم پاپیلری تیروئید با برخی عوامل مؤثر بر پیش آگهی

محمد رضا جلالی ندوشن^۱ - علی دواتی^۲ - کبری اللهیاری^۳

چکیده

زمینه و هدف: سرطان تیروئید شایع ترین بدخیمی اندوکراین محسوب می شود که نوع پاپیلری آن شایع ترین سرطان تیروئید و هفتمین سرطان شایع زنان است. از مارکرهای بیولوژیک برای تعیین پیش آگهی سرطان پاپیلری تیروئید استفاده می شود. یکی از فاکتورهای مؤثر در پیش آگهی این سرطان MDM2 می باشد. هدف از انجام این مطالعه تعیین فراوانی بیان MDM2 در سرطان تیروئید و ارتباط آن با برخی عوامل می باشد.

روش بررسی: این پژوهش یک مطالعه مقطعی از نوع تحلیلی بود که بر روی ۷۳ بیمار مبتلا به سرطان اولیه ی پاپیلری تیروئید (۱۳۸۷-۱۳۸۴) مراجعه کننده به بیمارستان شهید مصطفی خمینی تهران انجام گرفت. پس از آماده سازی نمونه ها، یک برش بافتی از هر نمونه گرفته شد. یکی از برش های بافتی تومور و غدد لنفاوی با روش هماتوکسیلین و ائوزین، رنگ آمیزی گردید. MDM2 در نمونه ی دیگری به روش ایمونوهیستوشیمی با آنتی بادی مونوکلونال بررسی شد. سپس اندازه ی تومور، درگیری غدد لنفاوی و رنگ پذیری با MDM2 تعیین شد. تمامی نمونه ها توسط آسیب شناس واحد مورد بررسی قرار گرفت. داده ها به وسیله ی نرم افزار SPSS و با استفاده از آزمون های آماری کای دو و من ویتنی آنالیز شد.

یافته ها: میانگین سنی بیماران مورد مطالعه ۴۱/۸۵ سال و با انحراف معیار ۱۶/۶۵ سال بود. ۳۱/۵ درصد نمونه ها از نظر MDM2 مثبت بودند و ۲۱/۶ درصد از بیماران، درگیری غدد لنفاوی داشتند. بین بیان MDM2 و درگیری غدد لنفاوی و اندازه ی تومور ارتباط مستقیم معنی داری وجود داشت ($p < 0.05$).

نتیجه گیری: در مورد نقش MDM2 در پیش آگهی بیمار، به نظر می رسد که هرچه میزان بیان MDM2 در سلول های تومور بیشتر شود، احتمال درگیری غدد لنفاوی افزایش می یابد.

کلیدواژه ها: سرطان تیروئید؛ MDM2؛ درگیری غدد لنفاوی

افق دانش؛ فصلنامه ی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گناباد (دوره ی ۱۵؛ شماره ی ۴؛ زمستان سال ۱۳۸۸)

دریافت: 1388/5/31 اصلاح نهایی: 1388/10/27 پذیرش: 1388/12/18

۱- دانشیار، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی شاهد

۲- نویسنده ی مسؤول: استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده ی پزشکی شاهد

آدرس: تهران - بلوار کشاورز - خیابان شهید عبدا... زاده - پلاک ۳۱ - دانشکده ی پزشکی شاهد

تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۶۳۸۴۹ شماره: ۰۲۱-۸۸۹۶۹۳۱۰ پست الکترونیکی: a_davati@yahoo.com

۳- پزشک عمومی، دانش آموخته ی دانشکده ی پزشکی شاهد

مقدمه

سرطان یکی از بیماری های مزمن غیرواگیر می باشد که سلامت افراد خانواده را به خطر انداخته و بر جسم و روان و وضعیت اقتصادی و اجتماعی فرد تأثیر می گذارد. با توجه به آخرین گزارشهای وزارت بهداشت، سرطان تیروئید در زنان هفتمین سرطان شایع در کشور می باشد. میزان بروز سرطان تیروئید به ترتیب در زنان و مردان 1/17 درصد و 3/88 درصد کل سرطان ها را شامل می گردد و شایع ترین سن ابتلا به سرطان تیروئید در زنان، 45-48 سالگی و در مردان 80-84 سالگی است (1).

طبق گزارشها، سرطان تیروئید در کشور آمریکا از شیوع کمتری برخوردار بوده و کمتر از 1 درصد کل سرطان ها را شامل می شود (2 درصد زنان و 0/5 درصد مردان). این سرطان، سالیانه باعث 6 مورد مرگ به ازای هر یک میلیون نفر می گردد. شایع ترین فرم سرطان تیروئید، کارسینوم پاپیلاری بوده که 80 درصد کل بدخیمی های تیروئید را شامل می شود (نسبت زن به مرد 2 بر 1 است) (2,3). کارسینوم پاپیلاری تیروئید به صورت یک ندول منفرد بروز کرده، سپس از طریق لنفاتیک داخل غده تیروئید پخش می شود و به غدد لنفاوی زیر کپسول و مجاور کپسول تیروئید می رسد، که 80 درصد کودکان و 20 درصد بالغین با غدد لنفاوی قابل لمس مراجعه می کنند و تومور ممکن است به ریه و استخوان، متاستاز دهد (4).

بعد از تشخیص سرطان تیروئید از پارامترهای متعدد بالینی و پارامترهای پاتولوژیک و مولکولی در تعیین پیش آگهی و انتخاب نوع درمان استفاده می شود که یکی از پروتئین های مطرح¹ MDM2 می باشد. MDM2 نوعی پروتئین متصل شونده به p53² است که باعث کاهش در فعالیت p53 می شود و در برخی از سارکوم های بافت نرم انسان در اثر تقویت ژنی، بروز بیش از حد پیدا کرده و با مهار سریع p53 به عنوان یک انکوژن عمل می کند (توانایی p53 در کنترل آپوپتوز در پاسخ به آسیب های DNA دارای استفاده های درمانی عملی است) (5). تقویت حضور

MDM2 که در تومورهای با منشاء مزانشیمال مکرراً گزارش شده است، در نزدیک به 20 درصد بافت نرم سارکوم دیده می شود و با پیش آگهی ضعیف همراه است (6). در گلیوما MDM2 با مکانیسم تقویت ژنی منجر به ضعیف شدن پیش آگهی می شود (7). در ملانوم بدخیم ندرتاً دیده شده است که حضور MDM2 باعث بهبود پیش آگهی گشته است (8). در مورد لوسمی لنفوبلاستیک حاد، بیان بیش از حد MDM2 باعث بدتر شدن پیش آگهی می شود (9,10). در مطالعه ای نیز 12 درصد بیماران با سرطان مثانه که سطوح بالایی از MDM2 و جهش p53 را نشان می دادند نسبت به سایر بیماران پیش آگهی ضعیف تری نشان دادند (11). در این مطالعه برآن شدیم تا رابطه ی بین پروتئین MDM2 با برخی فاکتورهای مرتبط با پیش آگهی را مورد بررسی قرار دهیم.

روش بررسی

این مطالعه یک پژوهش مقطعی از نوع تحلیلی بود که از ابتدای سال 1384 تا 1387 بر روی 73 نفر مبتلا به سرطان پاپیلاری تیروئید که در بیمارستان شهید مصطفی خمینی تهران بستری شده و تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، انجام پذیرفت. اندازه ی نمونه های تیروئیدکومی در ابتدا به صورت ماکروسکوپی تعیین شد. سپس برش های میکروسکوپی از تومور و گره های لنفاوی جهت تشخیص قطعی و بررسی متاستاز به گره های لنفاوی تهیه شد. هم چنین نمونه های مورد مطالعه برای تعیین حضور و یا عدم حضور MDM2 در مبتلایان به سرطان پاپیلاری تیروئید به روش ایمونوهیستوشیمی مورد بررسی قرار گرفتند. در این بررسی در ابتدا از بلوک پارافینی دو لام تهیه شده: لام اول به روش هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی، و بدخیمی تعیین شد. لام دوم، که به روش ایمونوهیستوشیمی تهیه شده بود، با استفاده از آنتی بادی نشان دار بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده ی کیت، رنگ آمیزی گردید³. سپس حضور یا عدم حضور بیان ژن MDM2 توسط میکروسکوپ نوری⁴ در مبتلایان به سرطان پاپیلاری تیروئید تعیین گردید.

3- Novacastra, UK

4- Zeiss, Germany

1- Murine Double Minute 2

2- Blinding Protein

هم چنین در مورد درگیری غدد لنفاوی، 78/1 درصد نمونه‌ها، بدون درگیری غدد لنفاوی بودند و رنگ‌آمیزی نشان داد که 68/5 درصد نمونه‌ها MDM2 منفی و 31/5 درصد نمونه‌ها MDM2 مثبت می‌باشند. جدول 1 فراوانی بیماران مبتلا به سرطان پاپیلری تیروئید را از نظر درگیری غدد لنفاوی و MDM2 نشان می‌دهد.

جدول 1: فراوانی بیماران مبتلا به سرطان پاپیلری تیروئید از

نظر درگیری غدد لنفاوی و MDM2

مثبت (درصد)	منفی (درصد)	
۱۶(۲۱/۹)	۵۷(۷۸/۱)	درگیری غدد لنفاوی
۲۳(۳۱/۵)	۵۰(۶۸/۵)	MDM2

جدول 2 فراوانی پروتئوکوزن MDM2 براساس جنس و درگیری غدد لنفاوی را نشان می‌دهد. در آنالیز به عمل آمده جهت بررسی ارتباط بین وجود MDM2 و فاکتورهای جنس، درگیری غدد لنفاوی و اندازه ی تومور مشخص گردید که اندازه ی تومور ($p=0/006$) و درگیری غدد لنفاوی ($p=0/003$) دارای ارتباط معنی داری با بیان MDM2 می‌باشند.

جدول 2: فراوانی پروتئوکوزن MDM2 براساس جنس و درگیری غدد لنفاوی

متغیر	مثبت (درصد)	منفی (درصد)	آزمون آماری	p-value
مرد	۴(۵۰)	۴(۵۰)	کای دو	$p>0/05$
زن	۱۹(۳۰/۸)	۴۶(۶۹/۲)		
درگیری غده ی لنفاوی	۱۰(۴۳/۵)	۶(۱۲)	کای دو	$p=0/003$
عدم درگیری غده ی لنفاوی	۱۳(۵۶/۵)	۴۴(۸۸)		

بروز هم‌زمان $p53$ و MDM2 مثبت بودند و محققین نتیجه گرفتند که بروز بالای $p53$ و MDM2 در سرطان پاپیلری تیروئید در پیشرفت تومور مؤثر بوده است (12). به نظر می‌رسد مطالعه ی ما باعث تکمیل نتایج این مطالعه شده، زیرا مطالعه ی ما به طور جداگانه فاکتور گسترش غده ی لنفاوی را نیز مورد بررسی قرار داده است. در مطالعه ی دیگری که توسط پرودوسمو انجام شد، مشخص گردید که افزایش سطح پروتئین MDM4 انسانی در گروه بیماران شایع‌تر بوده، که این حضور به صورتی مشخص باعث تشدید مرحله ی بدخیمی می‌گردد، به

در انتها اطلاعات حاصل توسط نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های من ویتنی و کای اسکوئر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و در قسمت توصیفی از بیان درصد استفاده شد. در تمام بررسی‌ها، $p<0/05$ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

این مطالعه بر روی 73 نمونه ی سرطان پاپیلری تیروئید صورت گرفت. میانگین سنی افراد مورد مطالعه 41/85 سال با انحراف معیار 16/65 بود، به طوری که جوان‌ترین فرد 13 سال و مسن‌ترین آن‌ها 80 سال داشت، ضمن آن که میانه ی سنی افراد 28 سال بود. 65 نفر (89 درصد) زن و 8 نفر (11 درصد) مرد بودند. در بررسی انجام شده در مورد اندازه ی تومور، میانگین اندازه ی تومور افراد مورد مطالعه 3/86 سانتی‌متر با انحراف معیار 2/38 به دست آمد، به طوری که کمترین اندازه 1 سانتی متر و بیشترین آن‌ها 14 سانتی‌متر بود.

بحث

همان طور که اشاره شد، نتایج حاصل از آنالیز آماری نشان داد که بین جنس فرد با بروز MDM2 ارتباط معنی داری وجود نداشت، اما بین بروز آن و درگیری غدد لنفاوی و اندازه ی تومور ارتباط معناداری وجود داشت. در 31/5 درصد نمونه‌ها بروز MDM2 مثبت گردید و در 68/5 درصد نمونه‌ها منفی بود. در نتایج مطالعه ای که توسط هاریس و همکاران انجام شده است، 21 نمونه (27 درصد) از جهت پروتئین $p53$ ، 26 نمونه (33 درصد) از جهت انکوپروتئین MDM2، و 12 نمونه (15 درصد) و از جهت

گونه ای که با افزایش بروز پروتوانکوژن MDM4، مرحله بدخیمی سرطان نیز بالاتر رفته و بیماری بدخیم تر و مهاجم تر می شد (13). در حالی که مطالعه ی ما نیز بیان MDM2 را مورد بررسی قرار داده است و باعث تأیید و تکمیل نتایج این مطالعه گردیده است.

در مطالعه ی ویسمن و همکاران، نمونه های بیماران از جهت حضور MDM2 و p53 بررسی شد. بروز این انکوژن ها در سرطان های خوب تمایز یافته ی تیروئید به ترتیب p53، 17 درصد و MDM2، 8 درصد بود، ولی در سرطان آناپلاستیک تیروئید بروز p53 به 25 درصد و MDM2 به 83 درصد رسید. نتیجه ی حاصله بیان داشت که بروز انکوژن های MDM2 و p53 در سرطان آناپلاستیک تیروئید، در مقایسه با بافت های تمایز یافته تیروئید افزایش می یابد، به طوری که همه تومورهای آناپلاستیک تیروئید که بروز MDM2 در آن ها افزایش داشت، دچار افزایش بروز در p53 نیز شده بودند. ولی طبق نتایج این مطالعه، افزایش بروز MDM2 به تنهایی نمی تواند در ایجاد سرطان آناپلاستیک تیروئید نقش مهمی داشته باشد و افزایش بیان MDM2 باعث پیشرفت بدخیمی در بیماران سرطان تیروئید شده، که این پیشرفت مستلزم همراهی بروز انکوژن های MDM2 و p53 گزارش شده است (14). در حالی که در مطالعه ی ما بروز MDM2 با افزایش درگیری متاستاتیک به لنف نودها و افزایش در اندازه ی تومور همراهی پیدا کردند، مطالعه ی ما باعث تأیید و تکمیل نتایج این مطالعه گردید. اگر چه نتایج حاصله مشابه مطالعه ی ما بود، ولی تفاوت مطالعه ی ما در عدم بررسی همراهی در انکوژن های MDM2 و p53 با یکدیگر می باشد، و این در حالی که مطالعه بر روی سرطان آناپلاستیک بود، ما نمونه های سرطان پاپیلری تیروئید را بررسی کردیم و لازم است در مطالعات بعدی انکوژن p53 را نیز مورد بررسی قرار دهیم.

در مطالعه ی ویسمن و همکاران، نمونه های بیماران از جهت حضور MDM2 و p53 بررسی شد. بروز این انکوژن ها در سرطان های خوب تمایز یافته ی تیروئید به ترتیب p53، 17 درصد و MDM2، 8 درصد بود، ولی در سرطان آناپلاستیک تیروئید بروز p53 به 25 درصد و MDM2 به 83 درصد رسید. نتیجه ی حاصله بیان داشت که بروز انکوژن های MDM2 و p53 در سرطان آناپلاستیک تیروئید، در مقایسه با بافت های تمایز یافته تیروئید افزایش می یابد، به طوری که همه تومورهای آناپلاستیک تیروئید که بروز MDM2 در آن ها افزایش داشت، دچار افزایش بروز در p53 نیز شده بودند. ولی طبق نتایج این مطالعه، افزایش بروز MDM2 به تنهایی نمی تواند در ایجاد سرطان آناپلاستیک تیروئید نقش مهمی داشته باشد و افزایش بیان MDM2 باعث پیشرفت بدخیمی در بیماران سرطان تیروئید شده، که این پیشرفت مستلزم همراهی بروز انکوژن های MDM2 و p53 گزارش شده است (14). در حالی که در مطالعه ی ما بروز MDM2 با افزایش درگیری متاستاتیک به لنف نودها و افزایش در اندازه ی تومور همراهی پیدا کردند، مطالعه ی ما باعث تأیید و تکمیل نتایج این مطالعه گردید. اگر چه نتایج حاصله مشابه مطالعه ی ما بود، ولی تفاوت مطالعه ی ما در عدم بررسی همراهی در انکوژن های MDM2 و p53 با یکدیگر می باشد، و این در حالی که مطالعه بر روی سرطان آناپلاستیک بود، ما نمونه های سرطان پاپیلری تیروئید را بررسی کردیم و لازم است در مطالعات بعدی انکوژن p53 را نیز مورد بررسی قرار دهیم.

گونه ای که با افزایش بروز پروتوانکوژن MDM4، مرحله بدخیمی سرطان نیز بالاتر رفته و بیماری بدخیم تر و مهاجم تر می شد (13). در حالی که مطالعه ی ما نیز بیان MDM2 را مورد بررسی قرار داده است و باعث تأیید و تکمیل نتایج این مطالعه گردیده است.

در مطالعه ی ویسمن و همکاران، نمونه های بیماران از جهت حضور MDM2 و p53 بررسی شد. بروز این انکوژن ها در سرطان های خوب تمایز یافته ی تیروئید به ترتیب p53، 17 درصد و MDM2، 8 درصد بود، ولی در سرطان آناپلاستیک تیروئید بروز p53 به 25 درصد و MDM2 به 83 درصد رسید. نتیجه ی حاصله بیان داشت که بروز انکوژن های MDM2 و p53 در سرطان آناپلاستیک تیروئید، در مقایسه با بافت های تمایز یافته تیروئید افزایش می یابد، به طوری که همه تومورهای آناپلاستیک تیروئید که بروز MDM2 در آن ها افزایش داشت، دچار افزایش بروز در p53 نیز شده بودند. ولی طبق نتایج این مطالعه، افزایش بروز MDM2 به تنهایی نمی تواند در ایجاد سرطان آناپلاستیک تیروئید نقش مهمی داشته باشد و افزایش بیان MDM2 باعث پیشرفت بدخیمی در بیماران سرطان تیروئید شده، که این پیشرفت مستلزم همراهی بروز انکوژن های MDM2 و p53 گزارش شده است (14). در حالی که در مطالعه ی ما بروز MDM2 با افزایش درگیری متاستاتیک به لنف نودها و افزایش در اندازه ی تومور همراهی پیدا کردند، مطالعه ی ما باعث تأیید و تکمیل نتایج این مطالعه گردید. اگر چه نتایج حاصله مشابه مطالعه ی ما بود، ولی تفاوت مطالعه ی ما در عدم بررسی همراهی در انکوژن های MDM2 و p53 با یکدیگر می باشد، و این در حالی که مطالعه بر روی سرطان آناپلاستیک بود، ما نمونه های سرطان پاپیلری تیروئید را بررسی کردیم و لازم است در مطالعات بعدی انکوژن p53 را نیز مورد بررسی قرار دهیم.

در مطالعه ی ویسمن و همکاران، نمونه های بیماران از جهت حضور MDM2 و p53 بررسی شد. بروز این انکوژن ها در سرطان های خوب تمایز یافته ی تیروئید به ترتیب p53، 17 درصد و MDM2، 8 درصد بود، ولی در سرطان آناپلاستیک تیروئید بروز p53 به 25 درصد و MDM2 به 83 درصد رسید. نتیجه ی حاصله بیان داشت که بروز انکوژن های MDM2 و p53 در سرطان آناپلاستیک تیروئید، در مقایسه با بافت های تمایز یافته تیروئید افزایش می یابد، به طوری که همه تومورهای آناپلاستیک تیروئید که بروز MDM2 در آن ها افزایش داشت، دچار افزایش بروز در p53 نیز شده بودند. ولی طبق نتایج این مطالعه، افزایش بروز MDM2 به تنهایی نمی تواند در ایجاد سرطان آناپلاستیک تیروئید نقش مهمی داشته باشد و افزایش بیان MDM2 باعث پیشرفت بدخیمی در بیماران سرطان تیروئید شده، که این پیشرفت مستلزم همراهی بروز انکوژن های MDM2 و p53 گزارش شده است (14). در حالی که در مطالعه ی ما بروز MDM2 با افزایش درگیری متاستاتیک به لنف نودها و افزایش در اندازه ی تومور همراهی پیدا کردند، مطالعه ی ما باعث تأیید و تکمیل نتایج این مطالعه گردید. اگر چه نتایج حاصله مشابه مطالعه ی ما بود، ولی تفاوت مطالعه ی ما در عدم بررسی همراهی در انکوژن های MDM2 و p53 با یکدیگر می باشد، و این در حالی که مطالعه بر روی سرطان آناپلاستیک بود، ما نمونه های سرطان پاپیلری تیروئید را بررسی کردیم و لازم است در مطالعات بعدی انکوژن p53 را نیز مورد بررسی قرار دهیم.

نتیجه گیری

باتوجه به نتایج حاصل از مطالعه ی ما و هم چنین مطالعات قبلی به نظر می رسد MDM2 فاکتور مؤثری جهت تعیین پیش آگهی سرطان پاپیلری تیروئید باشد و به نظر می رسد با پیگیری بیماران از لحاظ عود و متاستاز می تواند نتایج بهتری را نشان دهد.

تشکر و قدردانی

این مقاله مستخرج از پایان نامه ی دانشجویی می باشد و از تمامی کسانی که ما را یاری دادند تشکر می نمایم.

References

- 1- Kelk E. Center for disease control, Cancer control office. Iranian Annual cancer registration report 2003. Dirin publication 2005.
- 2- Wein R, Chandra R, Weber R. Disorders of the head and neck. In: Brunicardi F, Anderson D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Pollock R, Editors. Schwartz's principles of surgery. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. vol 1.
- 3- Rosai J. Ackerman's surgical pathology. 9th ed. New York: Mosby; 2004; (1): 533.
- 4- Clark O.H. Thyroid & parathyroid. In: Doherty G, Way L, Editors. Current surgical diagnosis and treatment. 12th ed. New York: McGraw-Hill 2006: 284-5.
- 5- Vinay K, Abul KA, Nelson F, editors. Rabins and cotran pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
- 6- Reles A. The Role of the p53 Tumor Suppressor Gene and the mdm2 Oncogene. Molecular Genetic Alterations in Ovarian Cancer. 2001: 1-33. Available from: URL: <http://dochostrz.huberlin.de/habilitationen/reles-angela-2001-12-04/HTML/reles-ch1.html> accessed May 20, 2009.
- 7- Korkolopoulou P, Christodoulou P, Kouzelis K, Hadjiyannakis, M, Priftis A, Stamoulis G, et al. MDM2 and p53 expression in gliomas: a multivariate survival analysis including proliferation markers and epidermal growth factor receptor. Br J Cancer 1997; 75: 1269-78.
- 8- Polsky D, Melzer K, Hazan C, Panageas KS, Busam K, Drobnjak M, et al. HDM2 protein overexpression and prognosis in primary malignant melanoma. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1803-6.
- 9- Bueso-Ramos CE, Yang Y, de Leon E, McCown P, Stass SA, Albitar M. The human MDM-2 oncogene is overexpressed in leukemias. Blood 1993; 82: 2617-23.
- 10- Marks DI, Kurz BW, Link MP, Ng E, Shuster JJ, Lauer SJ, et al. High incidence of potential p53 inactivation in poor outcome childhood acute lymphoblastic leukemia at diagnosis. Blood 1996; 87: 1155-61.
- 10- Lu ML, Wikman F, Orntoft TF, Charytonowicz E, Rabbani F, Zhang Z, et al. Impact of alterations affecting the p53 pathway in bladder cancer on clinical outcome, assessed by conventional and array-based methods. Clin Cancer Res 2002; 8: 171-9.
- 11- Horie S, Meta H, Endo K, Veta T, Takeshima K, Trada T. Over expression of P53 protein and MDM2 in papillary thyroid carcinomatosis correlation with clinic pathologic features. Pathol Int. 2001; 51(1): 11-5.
- 12- Prodosmo A, Giglio S, Moretti S, Mancini F, Barbi F, Avenia N, et al. Analysis of human MDM4 variants in papillary thyroid carcinomas reveals new potential markers of cancer properties. J Mol Med. 2008; 86(5): 585-96.

- 13-Wiseman SM, Masoudi H, Niblock P, Turbin D, Rajput A, Hay J, et al. Derangement of the E-cadherin/catenin complex is involved in transformation of differentiated to anaplastic thyroid carcinoma. *Am J Surg.* 2006; 191(5): 581-7.
- 14- Jalali MR, Ghorbanian E, Taheri T. Correlation between grade and MDM2 overexpression in TCC of bladder. *Iranian Journal of pathology* 2006; 1(1): 17-20.
- 15-Jalali MR, Davati A, Bagherzadeh SH. Expression of MDM2 gene in primary breast cancer and it's relationship with prognostic factors. *Journal of Gorgan University of medical sciences* 2008; 10(26): 27-31.
- 16- Zou M, Shi Y, al-Sedairy S, Hussain SS, Farid NR. The expression of the MDM2 gene, a p53 binding protein, in thyroid carcinogenesis. *Cancer* 1995; 76(2): 314-8.

Expression of MDM2 in Papillary Thyroid Carcinoma and Its Correlation with Prognostic Factors

Mohammad Reza Jalali Nadoushan¹, Ali Davati², and Kobra Alahyari³

Abstract

Background and Aim: Thyroid cancer is the most common Endocrine malignancy and the seventh common cancer in women. Different biologic markers are used to determine the prognosis of papillary thyroid cancer. MDM2 is one of these markers. The aim of this study was to determine the frequency of MDM2 expression in papillary thyroid cancer and its related factors.

Materials and Methods: This study was a cross-sectional study with descriptive and analytic aspects. The study was performed on 73 samples from patients with papillary thyroid cancer who referred to Mostafa Khomeini Hospital in Tehran (2005-2008). After preparing the samples, a tissue section from each sample was obtained. One of the tumoral tissues and lymph nodes sections were stained with H&E method. MDM2 in other samples was assessed by an immunohistochemical method using a monoclonal antibody. We determined the size of tumor, lymph nodes involvement and the staining with MDM2. All of the samples were assessed by one pathologist. The data were analyzed through chi-square and Mann-Whitney tests using SPSS software version 11.5.

Results: The mean age was 41.85 with a SD of 16.65 years. 31/5 % of samples were positive for MDM2 and 21.6 % had lymph nodes involvement. There is significantly a direct relationship between MDM2 expression and lymph nodes involvement and tumor size ($p < 0.05$).

Conclusion: Regarding the role of the MDM2 in patients' prognosis, it seems that as MDM2 in tumor cells increases, the lymph nodes involvement increases, too.

Keywords: Thyroid cancer, MDM2, lymph node involvement

Ofogh-e-Danesh. GMUHS Journal. 2010; Vol. 16, No. 1

¹- Associate Professor, Department of Pathology, Shahed University, Tehran, Iran

²- **Corresponding Author:** Assistant Professor, Department of Social Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.

Tel: +98 21 88963849

Fax: +98 21 8896931

E-mail: a_davati@yahoo.com

³- General Practitioner, Shahed University, Tehran, Iran