مقاله پژوهشی

تاریخ دریافت: ۸۸/۴/۱۷
تاریخ پذیرش: ۸۸/۷/۲۷

مقایسه‌ی مارکرهای ایمنوهیستوشیمی Cox، Ckit و Ki67 در گلیوبلاستوما مولتی‌فورم و دیگر تومورهای اولیه‌ی مغزی در یک بررسی ۱۰ ساله

دکتر رضا ملک پور افشار[۱]، دکتر علیرضا دهستانی[۲]

خلاصه

مقدمه: گلیوبلاستوما مولتی‌فورم (GBM) شایع‌ترین و بدخیم‌ترین تومور اولیه‌ی مغز است. با وجود انجام درمان جراحی برای این تومور، طول عمر مبتلایان اغلب زیر یک سال می‌باشد. امروزه استفاده از مسیرهای داخل سلولی و مواد مؤثر در این مسیرها یکی از روش‌های درمانی بدخیمی‌ها است. سیکلواکسیژناز (Cox)، Ckit و Ki67 از واسطه‌های ایمنوهیستوشیمی مهم در مرحله‌بندی و درمان تومورها هستند. هدف این مطالعه تعیین ارتباط بین این واسطه‌ها در سلول‌های گلیوبلاستوما مولتی‌فورم در نمونه‌ای از بیماران ایرانی بود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی مقطعی با گروه شاهد، اسلایدهای گلیوبلاستوما مولتی‌فورم با اسلایدهای سایر تومورهای مغزی موجود در بایگانی بیمارستان شهید باهنر کرمان از نظر وجود Cox-2، Ki67 و Ckit مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. تمامی اسلایدها توسط دو پاتولوژیست مطالعه‌ی ایمنوهیستوشیمی شد و فراوانی این واسطه‌ها در دو گروه تومورهای گلیوبلاستوما مولتی‌فورم و غیر آن توسط آزمون t و معادل غیر پارامتریک آن Mann-Whitney مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت بررسی همبستگی بین شدت مارکرهای فوق و سن بیماران نیز از ضریت همبستگی Spearman استفاده شد.

یافته‌ها: تعداد افراد مورد مطالعه در گروه مورد ۸۱ نفر و گروه شاهد ۴۵ نفر بود که اغلب مبتلا به مدولوبلاستوما و الیگودندروگلیوما بودند. در تشخیص‌ها بین دو پاتولوژیست توافق کامل وجود داشت. هیچ گونه تفاوت معنی‌داری از نظر وجود Cox-2، Ki67 و Ckit در دو گروه مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه با سایر مطالعات انجام شده متفاوت است که این تفاوت می‌تواند ناشی از تفاوت ژنتیکی افراد مبتلا به این تومور در مطالعه‌ی حاضر باشد. انجام مطالعات تکمیلی سلولی و نیز مطالعات تجربی جهت بررسی فراوانی این مارکرها در تومورهای مغزی توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: تومور مغزی، گلیوبلاستوما، پاتولوژی، ایمیونوهیستوشیمی.

[۱] دانشیار پاتولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.
[۲] دستیار پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان ، ایران.
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر رضا ملک پور افشار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران. E-mail: malekpour@kmu.ac.ir

Comparison of Cox, CKit and Ki67 Immunohistochemical Markers in Glioblastoma and Other Brain Tumors in a 10-year Survey

Reza Malekpour Afshar MD*, Ali Reza Dehestani MD**

Abstract

Background: Glioblastoma multiform (GBM) is the most frequent and malignant primary tumor of brain. Today, the intracellular pathways and the mediators of these pathways are one of the treatment methods regarding to malignancies. Cyclo-oxygenase, C-kit, and Ki67 are the immunohistochemestry agents to staging and treatment of tumors. The aim of this study was to determine the relationship between the aforementioned mediators and GBM in the sample of Iranian patients.

Methods: In a cross sectional study with control group, the GBM and other brain tumors pathology slides were extracted from the pathology laboratory files in Shahid Bahonar medical center in Kerman University of Medical sciences. The immunohistochemestry patterns of all slides were reviewed by two pathologists, separately; considering the COX-2, Ki67 and C-kit markers. The frequencies of the markers were compared between GBM and non-GBM patients by t-test and non parametric Mann-Whitney tests. Spearman correlation coefficient was used between age and degree of markers.

Findings: The GBM patients were 81 and 45 patents were in the control group among which medoloblastoma and oligodendroglioma were the most prevalent tumors. There was complete agreement between two pathologists. Relationship between COX-2, Ki67 and C-kit in two groups of study were not observed.

Conclusion: The result of current study was difference from the other studies. These differences might due to genetic variation in Iranian patients from other ethnic groups. Further studies like cellular and experimental studies should apply to investigate the frequency of markers in brain tumors.

Keywords: Brain tumor, Glioblastoma multiform, Pathology, Immunohistochemestry.

* Assosiate Professor of Pathology, Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.
** Resident, Department of Pathology, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.
Corresponding Author: Reza Malekpour Afshar MD, E-mail: malekpour@kmu.ac.ir

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

گلیوبلاستوما مولتی‌فرم (GBM) شایع‌ترین و بدخیم‌ترین تومور سیستم اعصاب مرکزی است (۱). این تومور اولیه اغلب در بالغین در ماده‌ی سفید مغز و در اطفال در مخچه و بصل‌النخاع قرار دارد (۲). میزان بروز GBM سالانه ۲ تا ۳ مورد در ۱۰۰۰۰۰ است. علاوه بر این، GBM به طور کلی ۱۲ تا ۲۰ درصد از تومورهای داخل جمجمه و بیش از ۵۰ درصد گلیوم‌ها را تشکیل می‌دهد (۳).

درمان اصلی GBM جراحی است. برداشتن کامل تومور به دلیل تهاجم شدید آن به بافت اطراف غیرممکن می‌باشد و به همین دلیل میزان بقای بیماری حتی پس از انجام عمل جراحی کوتاه است. میزان بقای تومور به طور کلی حدود ۹ ماه است و تنها ۲۵ درصد بیمارانی که تومور آن‌ها تحت عمل جراحی برداشته شده است، پس از یک سال و ۶ درصد بیش از ۲ سال زنده خواهند ماند. متأسفانه انجام رادیوتراپی و شیمی درمانی پس از عمل جراحی نیز به افزایش طول عمر بیماران کمکی نکرده است (۱).

امروزه یکی از روش‌های مهم درمانی در درمان کانسرها و تعیین پروگنوز مبتلایان به آن‌ها استفاده از روش‌های ژنتیک مولکولی است. تومورهای اولیه در انسان به طور معمول با ناهنجاری‌های ژنتیکی همراه است و در صورت یافتن مسیر ژنتیکی اختلال می‌توان درمان‌های مؤثر برای آن را نیز یافت (۴).

سیکلواکسیژنازها آنزیم‌هایی هستند که مسیر تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین‌ها را کاتالیز می‌کنند. دو نوع سیکلواکسیژناز در بدن موجود است که به نام‌های COX-1 و COX-2 شناخته می‌شوند. مطالعات اخیر نشان داده است که افزایش میزان سیکلواکسیژنازها با بروز انواع مختلفی از نئوپلاسم‌ها نظیر کارسینوم ریه و دستگاه گوارش مرتبط است؛ مطالعه‌ی محدود نشان داده است که این مارکر در گلیوبلاستوم مولتی‌فرم نیز دیده می‌شود (۵).

C-kit یکی دیگر از مارکرهایی است که افزایش میزان آن هم در رشد و تکامل طبیعی برخی بافت‌ها و هم در رشد انواعی از سرطان‌ها (مثل لوسمی میلوئیدی مزمن، تومورهای نوروآندوکرین، کارسینوم ریه، کانسر پستان، سمینوما و تومورهای بافت نرم) دیده شده است. از داروهای مهار کننده‌ی این ماده برای درمان برخی سرطان‌ها مانند لوسمی و تومورهای بدخیم استرومایی دستگاه گوارش استفاده می‌شود. برخی مطالعات امکان حضور این ماده را در تومورهای گلیال مطرح کرده است (۶-۷).

مارکر Ki67 از جمله مواد دیگری است که در برخی مطالعات از آن به عنوان معیاری برای تقسیم‌بندی تومورها به درجات مختلف استفاده شده است. مطالعات نشان داده است که این مارکر در تومورهای مغزی دیده شده، باعث انژیوژنز و رشد تومور می‌شود (۸-۹).

با توجه به این که تاکنون مطالعات اندکی بر روی نقش COX-2، C-kit و Ki67 در GBM انجام شده و ثابت نموده است که این مارکرها در سلول‌های بدخیم گلیال وجود دارند و نیز با در نظر گرفتن این که مطالعات انجام شده وجود تفاوت معنی‌داری را در بروز GBM در مناطق جغرافیایی مختلف آسیایی و اروپایی نشان داده است (۱۰) و نیز با در نظر گرفتن این نکته که این مارکرها سه گونه‌ی متفاوت (التهابی، تکثیر سلولی و رگزا) هستند، این مطالعه جهت تعیین میزان مارکرهای مورد اشاره با استفاده از روش ایمونوهیستوشیمی در موارد GBM در نمونه‌ای از بیماران ایرانی انجام گرفت.

Archive of SID
www.SID.ir

روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه‌ی مقطعی با گروه شاهد بود که با هدف تعیین میزان COX-2، C-kit و Ki67 در سطوح مختلف پرولیفراسیون سلولی در دو گروه مبتلایان GBM و مبتلایان به سایر تومورهای مغزی انجام گرفت. جهت تعیین بیماران در هر دو گروه، از اطلاعات بایگانی بیمارستان شهید باهنر کرمان از سال ۱۳۷۶ به بعد استفاده شد. تعداد بیماران در گروه مورد (مبتلایان به GBM) ۸۱ نفر و در گروه شاهد ۴۵ نفر بود. کلیه‌ی اسلایدها و بلوک‌های پارافینی مربوط به این بیماران توسط دو پاتولوژیست، به صورت مجزا، مورد بررسی مجدد قرار گرفت. در هر دو گروه، اطلاعات دموگرافیک بیماران و نیز محل قرارگیری تومور از پرونده‌های موجود استخراج و در فرم‌های مربوط وارد گردید.

برای بررسی مجدد اسلایدها، از روش پراکسیداز–آنتی‌پراکسیداز با استفاده از کمپلکس آویدین–بیوتین، استفاده شد. از هر بلوک دو برش جداگانه، یکی به عنوان شاهد منفی و دیگری برای بررسی مجدد، تهیه گردید. لام‌ها پس از طی مراحل دپارافینه و رهیدره شدن، Wash buffer شد و سپس به مدت ده دقیقه در محلول پراکسیداز بافتی متانولی ۵ درصد و پس از آن در آنتی‌بادی اولیه‌ی تهیه شده با رقت ۱/۴۰۰ به مدت ۲۰ دقیقه قرار گرفت. سپس لام‌ها بار دیگر Wash buffer شد و این بار به مدت ده دقیقه آنتی‌بادی ثانویه باند شده با بیوتین بر روی آن‌ها ریخته شد. پس از Wash buffer مجدد، لام‌ها به ترتیب در استروپتاویدین باند شده با پراکسیداز (۱۰ دقیقه) و کروموژن DAB (۵ دقیقه) قرار داده شد و سپس توسط هماتوکسیلین رنگ آمیزی گردید (دو دقیقه). پس از هر یک از مراحل، لام‌ها تحت Wash buffer قرار می‌گرفت. در نهایت فرایند دهیدره کردن و مونت کردن لام‌ها جهت آماده شدن آن‌ها برای مشاهده انجام گرفت.

لام‌هایی که به این طریق آماده شد، با استفاده از جدول تصادفی اعداد کدگذاری گردید و توسط دو پاتولوژیست به صورت مجزا خوانده شد. برای تعیین میزان مارکرها در لام، تعداد کل مولکول‌ها و تعداد سلول‌های مثبت موجود در ۱۰۰۰ سلول در نواحی مختلف لام شمارش گردید.

جهت تعیین میزان COX-2 از درصد رنگ پذیری سلول‌ها در مقایسه با آندومتر هیپرپلازی استفاده شد و بر این اساس سلول‌ها به ۵ گروه، از صفر (رنگ پذیری در صفر تا ۴ درصد سلول‌ها) تا ۴ (رنگ پذیری در بیش از ۵۰ درصد سلول‌ها)، تقسیم شد. برای تقسیم بندی C-kit نیز با استفاده از رنگ پذیری سلول‌ها، سه گروه مجزای منفی (بدون رنگ)، فوکال (کمتر از ۱۰ درصد رنگ پذیری) و منتشر (بیش از ده درصد رنگ پذیری) تعیین گردید.

اسلایدهای مورد بررسی با توجه به میزان رنگ پذیری نسبت به Ki67 به سه درجه‌ی خفیف (کمتر از ده درصد)، متوسط (بین ده تا ۳۰ درصد) و شدید (بیش از ۳۰ درصد) تقسیم شد.

کلیه‌ی اطلاعات به دست آمده در فرم‌های مخصوص درج گردید و سپس توسط نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) تجزیه و تحلیل آماری اطلاعات با استفاده از آنالیزهای آماری فراوانی و نیز χ^2 انجام شد. مقایسه‌ی میانگین‌ها توسط آزمون t و مقایسه‌ی متغیرهای رتبه‌ای در دو گروه با کمک آزمون Mann-Whitney انجام گرفت. جهت تعیین ارتباط بین سن و وجود هر یک از مواد در دو گروه مورد و شاهد نیز از ضریب همبستگی Spearman استفاده شد.

Archive of SID
www.SID.ir

یافته‌ها

این مطالعه در دو گروه مورد و شاهد که تعداد آن‌ها به ترتیب ۸۱ و ۴۵ نفر بود، انجام شد. از ۴۵ بیمار گروه شاهد، ۲۰ بیمار تشخیص مدولوبلاستوما و ۲۵ بیمار تومور الیگودندروگلیوما داشتند. تجزیه و تحلیل آماری اطلاعات تفاوت معنی‌داری را از لحاظ جنس در دو گروه مورد و شاهد نشان نداد (تعداد مردان مورد و شاهد به ترتیب ۵۴ و ۲۴ نفر بود). میانگین سنی گروه شاهد به طور معنی‌داری کمتر از گروه مورد بود. بین دو پاتولوژیست از نظر تشخیص‌ها توافق کامل وجود داشت.

طبق بررسی بر روی لام‌های رنگ آمیزی شده، تعداد افرادی که بیش از ۵۰ درصد سلول‌هایشان نسبت به COX-2 رنگ پذیری داشتند، در گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت. علاوه بر این، تعداد ۶۰ نفر از گروه مورد و ۳۹ نفر از گروه شاهد از نظر رنگ آمیزی C-kit منفی بودند. در مورد میزان Ki67 نیز در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۱).

با افزایش سن، میزان COX-2 و C-kit افزایش و میزان Ki67 کاهش می‌یابد اما هیچ گونه ارتباط معنی‌داری بین سن و میزان COX-2، C-kit و Ki67 در گروه مورد وجود نداشت. تنها همبستگی معنی‌دار در بیماران با گلیوبلاستوما بین COX-2 و Ki67 بود. اما در گروه شاهد که به دیگر تومورهای اولیه‌ی مغزی مبتلا بودند، بین سن و Ki67 همبستگی معنی‌دار معکوس وجود داشت (جدول ۲).

جدول ۱. توزیع فراوانی متغیرهای مربوط به رنگ آمیزی IHC در دو گروه مورد و شاهد

متغیر	گروه مورد (۸۱ نفر)	گروه شاهد (۴۵ نفر)
سن (سال)	۱۸/۰۱ ± ۴۹/۸۹	۲۱/۷۴ ± ۲۹/۰۲
COX-2 (تعداد/فراوانی نسبی)		
صفر	۱	۱
۰-۵	۱۲	۱۰
۶-۱۰	۱۶	۱۳
۱۱-۲۰	۲۴	۱۰
۲۱-۵۰	۴	۳
> ۵۰	۲۴	۸
C-kit (تعداد/فراوانی نسبی)		
منفی	۶۰	۳۹
فوکال	۱۹	۶
منتشر	۲	۰
Ki67 (تعداد/فراوانی نسبی)		
خفیف	۴۹	۲۸
متوسط	۲۷	۱۵
شدید	۵	۲

Archive of SID
www.SID.ir

جدول ۲. همبستگی بین سن و متغیرهای IHC به تفکیک در دو گروه مورد مطالعه*

گلیوبلاستوما	سن	COX-2	C-Kit	Ki67
سن	۱			
COX-2	-۰/۰۰۳	۱		
C-Kit	-۰/۰۳۴	-۰/۰۹۴	۱	
Ki67	-۰/۰۵۱	۰/۶۵**	-۰/۱۱	۱
غیر گلیوبلاستوما				
سن	۱			
COX-2	۰/۰۰۹	۱		
C-Kit	۰/۲۸	-۰/۱۵	۱	
Ki67	-۰/۳۶***	۰/۱۸	۰/۰۸	۱

* ضریب همبستگی Spearman

** معنی‌دار کمتر از ۰/۰۰۱

*** معنی‌دار کمتر از ۰/۰۵

بحث

گلیوبلاستوما مولتی‌فورم شایع‌ترین تومور اولیه‌ی مغزی با پروگنوزی بد است؛ به نحوی که به ندرت میزان بقای مبتلایان به این تومور به ۵ سال می‌رسد. عواملی که سبب افزایش طول عمر در بیماران می‌شوند، سن، Karnofsky performance status (KPS) و برداشتن مقدار زیادی از تومور در جراحی است. با این همه، میزان بقای کلی GBM کمتر از یک سال است (۴).

تاکنون مطالعات زیادی ارتباط Cox-2 و برخی کانسرها را نشان داده است. در مطالعات سلولی، افزایش میزان Cox-2 با افزایش رشد GBM و نیز افزایش تهاجم بافتی آن همراه بوده است (۱۱). از آن جایی که این فاکتور یک آنزیم Inducible است، به طور معمول در بافت‌هایی که دچار التهاب هستند به سطوح قابل شناسایی می‌رسد و به همین دلیل می‌تواند یک ماده‌ی هدف مناسب برای درمان کانسرها باشد (۱۳-۱۲). مطالعات in vivo و in vitro انجام شده بر روی موش‌ها نشان داده است که عوامل مهارکننده‌ی این آنزیم هم‌زمان با انجام رادیوتراپی می‌تواند اثرات درمانی بر روی گلیوم‌ها را افزایش داده، مسبب کوچک شدن آن‌ها شود؛ علاوه بر این که میزان حساسیت سلول‌های تومورال را به رادیوتراپی افزایش می‌دهد (۱۲).

در مطالعات in vivo و in vitro انجام شده، افزایش میزان واکنش ایمنی نسبت به آنتی‌بادی COX-2 در گلیوبلاستوما در مقایسه با سایر تومورهای اولیه‌ی مغز نشان داده شده است (۱۳).

Prayson و همکاران برای تعیین پروفایل ایمونوهیستوشیمیایی در نمونه‌های گرفته شده از ۴۷ بیمار مبتلا به GBM از آنتی‌بادی COX-2 استفاده کردند که اکثریت تومورها درجاتی از ایمونوراکتیویتی را نشان دادند (۵). پیش از این نیز مطالعات آزمایشگاهی افزایش واکنش ایمنی را نسبت به COX-2 در گلیوبلستوما نشان داده بودند. این مطالعه نشان داد که عوامل مهارکننده‌ی این آنزیم می‌توانند نقش مهمی در درمان GBM داشته باشند (۵).

Archive of SID
www.SID.ir

در سال ۲۰۰۴ Grossman و همکاران اثر درمانی سلکوکسایب (مهار کننده‌ی Cox-2) همراه با استفاده از داروهای کندکننده‌ی متابولیسم کبدی بر روی درمان GBM در بیماران مبتلا به این تومور را بررسی کردند. نتایج نشان داد که مهار این آنزیم توسط سلکوکسایب سبب افزایش حساسیت تومور به رادیوتراپی و افزایش طول عمر بیماران می‌شود؛ این مسأله می‌تواند نشانگر حضور Cox-2 در GBM باشد (۱۵).

یکی دیگر از مواد مورد بررسی در این مطالعه C-kit بود. پیشتر گفته شد که وجود این ماده در بسیاری از بدخیمی‌ها اثبات شده است. Cetin و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۵۲ تومور گلیال، با هیستولوژی‌های متفاوت، افزایش واکنش ایمنی نسبت به این ماده را مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد که این واکنش در GBM و الیگودندروگلیوما به نسبت سایر تومورها شدیدتر است. علاوه بر این تومورهای با درجه بدخیمی بالاتر واکنش ایمنی بیشتری داشتند (۱۶). در صورتی که مطالعات دیگر نتایجی مبنی بر تأیید این واکنش نشان دهند، می‌توان از داروهای مهارکننده‌ی این ماده برای درمان GBM و به طور کلی تومورهای گلیال با درجات بدخیمی بیشتر استفاده کرد.

به طور کلی نتایج مطالعه‌ی ما نشانگر این بود که با وجود فراوانی بیشتر سلول‌های حاوی بیش از ۵۰ درصد COX-2 در GBM، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. علاوه بر این که هیچ گونه تفاوت معنی‌داری بین فراوانی سلول‌های دارای مقادیر مختلف C-kit و Ki67 در دو گروه مورد مطالعه نشان داده نشد.

این یافته‌ها با نتایج به دست آمده از سایر مطالعات متفاوت است که ممکن است ناشی از تفاوت فردی ایرانیان نسبت به سایر جوامع مورد مطالعه باشد.

با توجه به امکانات موجود، این مطالعه دارای محدودیت‌هایی نیز بوده است؛ از جمله این که مطالعه گذشته‌نگر بود و بر روی اسلایدهای موجود انجام شد؛ محدودیت دیگر که ناشی از همین گذشته‌نگر بودن مطالعه می‌شود، قدیمی بودن سلول در نمونه‌های مورد بررسی است که منجر به منفی شدن ایمینوهیستوشیمی آن‌ها می‌شود. البته برای به حداقل رساندن این مورد، از نمونه‌ها لام‌های متعدد تهیه شد و آزمایشات متعدد ایمنوهیستوشیمی روی آن‌ها انجام گرفت.

با توجه به این محدودیت‌ها و نتایج به دست آمده، به خصوص تفاوت فراوانی سلول‌های دارای بیش از ۵۰ درصد COX-2 در GBM با گروه شاهد، توصیه می‌شود که مطالعاتی جهت بررسی بافت تومور و نیز مطالعات آزمایشگاهی بر روی حیوانات انجام شود و در صورتی که نتایج مثبتی به دست آمد، مطالعات آینده‌نگر به صورت کارآزمایی بالینی جهت بررسی اثر درمانی مهارکننده‌های COX-2 و C-kit بر روی بیماران مبتلا به GBM انجام شود.

تشکر و قدردانی

هزینه‌ی این پژوهش توسط مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان در قالب طرح تحقیقاتی شماره ع/۱۸-۸۶ تامین گردیده است.

References

1. Holland EC. Glioblastoma multiforme: the terminator. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97(12): 6242-4.

2. Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon France: IARC Scientific Publications; 1998.

Archive of SID
www.SID.ir

3. Fleury A, Menegoz F, Grosclaude P, Daures JP, Henry-Amar M, Raverdy N, et al. Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in France. Cancer 1997; 79(6): 1195-202.
4. Quan AL, Barnett GH, Lee SY, Vogelbaum MA, Toms SA, Staugaitis SM, et al. Epidermal growth factor receptor amplification does not have prognostic significance in patients with glioblastoma multiforme. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63(3): 695-703.
5. Prayson RA, Castilla EA, Vogelbaum MA, Barnett GH. Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression by immunohistochemistry in glioblastoma multiforme. Ann Diagn Pathol 2002; 6(3): 148-53.
6. Hornick JL, Fletcher CD. Immunohistochemical staining for KIT (CD117) in soft tissue sarcomas is very limited in distribution. Am J Clin Pathol 2002; 117(2): 188-93.
7. Hornick JL, Fletcher CD. The significance of KIT (CD117) in gastrointestinal stromal tumors. Int J Surg Pathol 2004; 12(2): 93-7.
8. Takei H, Bhattacharjee MB, Rivera A, Dancer Y, Powell SZ. New immunohistochemical markers in the evaluation of central nervous system tumors: a review of 7 selected adult and pediatric brain tumors. Arch Pathol Lab Med 2007; 131(2): 234-41.
9. Behrem S, Zarkovic K, Eskinja N, Jonjic N. Endoglin is a better marker than CD31 in evaluation of angiogenesis in glioblastoma. Croat Med J 2005; 46(3): 417-22.
10. Malekpour Afshar R. Glioblastoma multiforme in under 20 years age group: A ten year study in Kerman. Hormozgan Medical Journal 2006; 10(1): 41-6.
11. Karim A, McCarthy K, Jawahar A, Smith D, Willis B, Nanda A. Differential cyclooxygenase-2 enzyme expression in radiosensitive versus radioresistant glioblastoma multiforme cell lines. Anticancer Res 2005; 25(1B): 675-9.
12. Amir M, Agarwal HK. Role of COX-2 selective inhibitors for prevention and treatment of cancer. Pharmazie 2005; 60(8): 563-70.
13. Pereg D, Lishner M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention and treatment of cancer. J Intern Med 2005; 258(2): 115-23.
14. Petersen C, Petersen S, Milas L, Lang FF, Tofilon PJ. Enhancement of intrinsic tumor cell radiosensitivity induced by a selective cyclooxygenase-2 inhibitor. Clin Cancer Res 2000; 6(6): 2513-20.
15. Grossman SA, Olson J, Batchelor T, Peereboom D, Lesser G, Desideri S, et al. Effect of phenytoin on celecoxib pharmacokinetics in patients with glioblastoma. Neuro Oncol 2008; 10(2): 190-8.
16. Cetin N, Dienel G, Gokden M. CD117 expression in glial tumors. J Neurooncol 2005; 75(2): 195-202.

Archive of SID

www.SID.ir