

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 دواتی^۳

۱. استاد گروه علوم تشریحی و آسیب شناسی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران (مؤلف مسؤل)، تلفن ثابت: ۰۲۱-۸۹۶۳۷۶۲-jalali@shahed.ac.ir

jalalinadooshan@yahoo.com

۲. دانش آموخته پزشکی عمومی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

۳. دانشیار گروه بهداشت و پزشکی 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 PTC و 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 تیروئیدکتومی شده در بیمارستان شهید مصطفی خمینی تهران در سال های ۱۳۹۳-۱۳۹۱ از پرونده استخراج و با روش ایمنو هیستوشیمی بیان BAX و با رنگ آمیزی هماتوکسیلین - اتوزین تهاجم کپسولی بررسی شد. با توجه به درصد سلولهای تومورال مثبت از نظر BAX، درجه بندی صورت گرفت. از آزمون های Chi-Square, Fischer's T test و Exact test در بررسی آماری استفاده شد.

یافته ها: در این بررسی ۸۷/۵٪ مبتلایان مونث و ۱۱/۹٪ 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 ($P \leq 0/001$). بررسی ارتباط میان سن ($P < 0/02$)، بیان ژن BAX ($P=0/001$) و اندازه تومور ($P \leq 0/001$) 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.

واژگان 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 بدخیمی‌های دستگاه درون ریز انسان را سرطان تیروئید تشکیل می‌دهد (۱). سرطان تیروئید نهمین سرطان شایع در ایالات متحده بوده به طوری که بر اساس آمار سال ۲۰۱۳، میزان بروز سالانه آن ۱۲/۲ مورد به ازای هر ۱۰۰,۰۰۰ 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 ۱۵ درصد، انواع با تمایز ضعیف، کمتر از ۱ درصد و کارسینوم آناپلاستیک، کمتر از ۲ درصد است (۳). موارد جدید ابتلا به سرطان تیروئید در سال ۳/۶٪ از موارد را به خود اختصاص می دهد. موارد بروز سالیانه 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 ۱۰ سرطان شایع در میان زنان است و میزان بروز آن در زنان ۴/۳۶٪ ولی میزان بروز آن در میان مردان ۱/۱۹٪ است بر طبق این آمار در ایران نیز در زنان شایعتر می باشد (۵).

میکروکارسینوم پاپیلری به کارسینوم پاپیلری با قطری کمتر از ۱ سانتی متر گفته می شود. این یافته در اتوپسی و نمونه های تیروئید که تصادفی به علل دیگری برداشته شده بسیار شایع می باشد. این نوع بر خلاف نوع اصلی که در زنان شایعتر است، در مردان شیوع بیشتری دارد (۶). و شایعترین زیر گروه خانواده Papillary thyroid carcinoma می باشد (۷).

پرتوتابی، از مهم ترین عوامل خطر ساز برای سرطان های تمایز یافته تیروئید می باشد (۸). داشتن سابقه خانوادگی سرطان تیروئید در بستگان درجه اول نیز از عوامل خطر ساز 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 میکروسکوپی، داشتن شرح حال در معرض پرتو قرار گرفتن، تهاجم به کپسول، چند مرکزی بودن، متاستاز دور دست داشتن، کانون هایی از اسکواموس یا آناپلاستیک که به خوبی تمایز نیافته، درجه بدخیمی^۱، پلوییدی DNA، سلول های سرطانی در گردش و موتاسیون در ژن BRAF^۱ نقش دارند (۱۲-۱۰).

بیان BAX توسط پروتئین سرکوبگر تومور P53 تنظیم مثبت می شود و همچنین نشان داده شده است که BAX در آپوپتوز 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 معدودی که در رابطه با بیان ژن BAX در کارسینوم پاپیلری تیروئید انجام شده نتایج متناقضی داشته و عمدتاً بر روی تعداد کم نمونه انجام شده است از اینرو با 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 بر روی نمونه های در دسترس ۱۰۵ بیمار (۲۰ بیمار پاپیلری میکروکارسینوما و ۸۵ بیمار کارسینوم پاپیلری تیروئید) از تمام بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شهید مصطفی خمینی در سالهای ۱۳۹۱-۱۳۹۳ 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

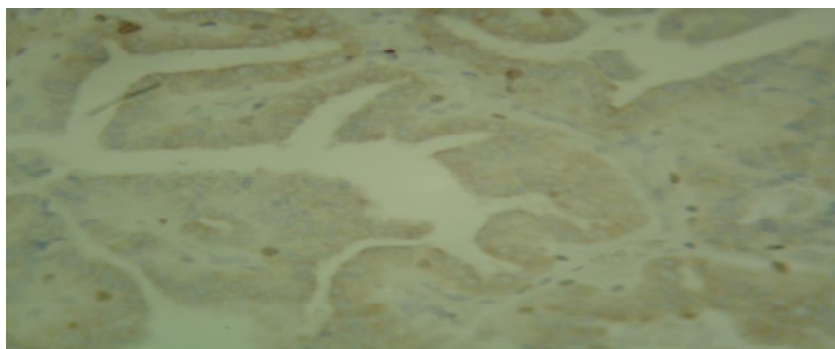
² B Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

کلونال خرگوشی ضد پروتئین BAX و با استفاده از دستورالعمل شرکت سازنده Biogenex, USA اقدام شد (تصویر ۱ و ۲). با شمارش ۵۰۰ سلول تومورال، درصد بیان ژن BAX (۰-۲۵) % Grade I، درصد بیان ژن BAX (۲۶-۵۰) % Grade II، درصد بیان ژن BAX (۷۵-۵۱) % Grade III و درصد بیان ژن BAX (۱۰۰-۷۶) % Grade IV تقسیم بندی گردید (۱۳). پس از جمع آوری داده‌ها با کمک نرم‌افزار آماری SPSS و آزمون‌های Fischer's Chi-Square، T test و Exact test و سایر آزمونهای مربوط به تجزیه و تحلیل انجام شد و در قسمت توصیفی نیز از بیان درصد استفاده شد.

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

اطلاعات مربوط به سن، جنس و درگیری گره لنفی 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 هماتوکسیلین - ائوزین (H & E) رنگ آمیزی شده و با استفاده از میکروسکوپ نوری Zeiss, Germany تجهیز کپسولی بررسی شد.

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



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



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

نتایج

در این پژوهش ۱۰۵ بیمار شرکت داشتند که در بررسی جنسیت افراد مشخص گردید بیشتر مبتلایان را خانم ها با ۸۷/۵٪ تشکیل می دادند. در بررسی از نظر درگیری غدد لنفاوی افراد مشخص گردید که ۸۱/۹٪ از افراد درگیری غدد لنفاوی نداشته و در بررسی درگیری کپسول مشخص گردید که ۸۹/۵٪ از مبتلایان درگیری کپسول ندارند. اکثریت مبتلایان ۸۱٪ مبتلا به کارسینوم پایپلری بوده و ۱۹٪ دچار پایپلری میکرو کارسینوما بودند. میانگین اندازه تومور ۳/۷ سانتی متر با انحراف معیار ۲/۲۷ بود. کمترین اندازه ۰/۵ سانتی متر و بیشترین ۱۴ سانتی متر بود. میانگین درصد بیان ژن BAX ۳۳/۹٪ با انحراف معیار ۳/۱۷ بود. کمترین بیان ۸٪ و بیشترین آن ۷۹٪ بود. در تحلیل صورت گرفته نشان داده شد که بین نوع تومور و درگیری

کپسول و درگیری غدد لنفاوی با جنسیت تنها درگیری غدد لنفاوی ارتباط معناداری دارد ($P=0/02$). در تحلیل صورت گرفته جهت بررسی ارتباط میان سن درگیری افراد ($P \text{ value} < 0/02$) 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 ۳۸/۱٪ در Grade I قرار گرفتند، ۴۵/۷٪ در Grade II، ۱۳/۳٪ در III و ۲/۹٪ در Grade IV قرار گرفتند. میان وضعیت درجه بدخیمی تقسیم بندی شده برای ژن BAX با متغیرهای 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 ($P \text{ value} = 0/000$) دارد (جدول ۱).

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					
۰/۰۰۰	۳	۶	۱۰	۰	مثبت
	۰	۸	۳۸	۴۰	منفی
درگیری کپسول					
۰/۰۰۰	۳	۶	۲	۰	مثبت
	۰	۸	۴۶	۴۰	منفی
جنس					
۰/۶۸۴	۱	۱	۷	۶	مرد
	۲	۱۳	۴۱	۳۴	زن
نوع تومور					
۰/۰۶۳	۳	۱۴	۴۰	۲۸	کارسینوم پایپلری پایپلری
	۰	۰	۸	۱۲	میکرو کارسینوما
۰/۰۰۰	۴/۰۶	۶/۱	۳/۲۷	۱/۵۴	میانگین اندازه تومور

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 سوچیک 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 ۳۹ مورد از بیماران مبتلا به پاپیلری میکروکارسینوما و ۴۶ 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 میکروپاپیلری به مراتب کمتر است ولی در مطالعه سوچیک تعداد نمونه در گروه تا حدی مشابه است و احتمالاً نحوه نمونه گیری بصورت 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 ایمونوهیستوشیمی 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 نئوپلاستیک و در زیرگروه های توموری متفاوت است. به طور خاص، بر خلاف اپتلیوم نرمال تیروئید، ژن مسدود کننده آپوپتوز bcl-X 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

بصورت 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 تشابه دارد. در مطالعه ای که توسط کارلیداک 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 روش ایمونوهیستوشیمی برای ارزیابی P53 و p27/kip1 در تمامی نمونه ها انجام گرفت مشاهده گردید که بیان ژن BAX در بیماران با PTC بیشتر از بافت تیروئید نرمال 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 معناداری دارد و در تناقض 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 کارلیداک 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 کمترین ۱۷ سال و بیشترین ۷۰، کمترین ۲۰ و بیشترین ۸۰ سال بود. اختلاف جزئی 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

مبتلایان را خانم‌ها با ۸۷/۵٪ تشکیل می‌داند. که در مطالعه کارلیداک و همکاران نیز به این نتیجه دست یافتند که بیشتر مبتلایان را خانم‌ها در بر می‌گیرند. در مطالعه صورت گرفته توسط سوچیک و همکاران نیز نتیجه مشابه حاصل گردید (۱۷).

تهاجم بیشتر، پیش آگهی بدتر و اندازه بزرگتر تومور و درگیری کپسول ارتباط دارد. هر چند پژوهش‌های انجام شده در این باره نظر یکسانی دارند و ولی نیاز است برای گردآوری شواهد بیشتر بررسی‌های گسترده تری انجام شود.

نتیجه گیری

بیان افزایش یافته BAX به عنوان یک بیومارکر می‌تواند در برآورد پیش آگهی بیماران کارسینوم پاپیلری تیروئید و میکروپاپیلری نقش داشته باشد به نظر می‌رسد بیان این ژن با

تشکر و قدردانی

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

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 p27/kip 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, Klosterhalfe 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 p27/kip in patients with papillary thyroid carcinoma with or without cervical nodal metastasis. *Am J Otolaryngol* 2007; 28: 31–36.