

갑상선 분화암에서 Cyclooxygenase-2의 발현

충북대학교 의과대학 외과학교실

이 상 역 · 윤 효 영

Expression of Cyclooxygenase-2 in Well Differentiated Thyroid Carcinoma

Sang Eok Lee, M.D. and Hyo Yung Yun, M.D.

Purpose: Several reports have suggested that the expressing of COX-2 is related to carcinogenesis and the prognosis of cancer. The aim of this study was to discover the relationship between the prognostic factors of a differentiated thyroid carcinoma (DTC) and the rate of COX-2 expression.

Methods: We performed immunohistochemical staining on well conditioned thyroid cancer paraffin specimens obtained from the patients that had undergone a thyroidectomy at the Department of Surgery, Chungbuk National University Hospital during 1994. The specimens were composed of papillary carcinomas (n=23), follicular carcinomas (n=9) and follicular adenomas (n=4). We analyzed the expressions of COX-2 in relation to age, distant metastasis, invasion to extrathyroidal tissue, mass size and risk group. A statistical analysis was performed using the Chi-square, Fishers Exact, and Mantel-Haenszel Chi-Square tests on the PC SAS system.

Results: COX-2 was expressed in 82% of the papillary carcinomas (19/23), 33% of the follicular carcinomas (3/9) and none of the follicular adenomas (0/4). There were no significant differences between the expression of COX-2 in all the items compared (P-value > 0.05): i.e. age, distant metastasis, invasion to extrathyroidal tissues, mass size or risk group.

Conclusion: COX-2 was expressed in 82, and 33% of the papillary and follicular carcinomas, respectively. The papillary carcinomas had a higher rate of expression than the follicular carcinomas, but this was not significantly correlated with the clinical and prognostic parameters. These results

suggested that COX-2 might not be a prognostic factor in DTC. (J Korean Surg Soc 2003;64:377-382)

Key Words: Thyroid cancer, Papillary carcinoma, Follicular carcinoma, COX-2

중심 단어: 갑상선암, 유두암, 여포암, COX-2

Department of Surgery, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

서 론

COX-2는 arachidonic acid에서 prostaglandin으로 전환을 촉매하는 효소로 암세포의 세포사멸을 방해하고 혈관신생을 촉진하며, (6) 갑상선 분화암, (2-4) 위암, (5) 대장암, (6) 간담도계암, (7) 유방암, (8) 전립선암, (9) 폐암, (11) 췌장암, (12) 등의 종양에서 발현하는 것으로 알려져 있다. Nose 등(2)은 대장암의 원인 중 하나인 궤양성 대장염에 대하여 prostaglandin 형성에 의한 염증 반응의 증가로 설명하였으며, Cornetta 등(4)은 하시모토 갑상선염 환자에서 갑상선 유두암이 발생할 위험이 10~40%까지 증가한다고 보고하였다. 갑상선암은 인체의 내분비 기관에 생기는 암 중 가장 흔하며, 최근에 그 빈도가 증가하는 추세이다. (1) 본 연구는 암의 성장과정과 혈관 신생에 관여하는 COX-2의 갑상선 분화암에서의 발현 정도를 알아보고, 일반적인 갑상선 분화암의 예후 인자들과의 연관성을 분석해 보고자 하였다.

방 법

1) 대상

1994년 1월부터 1994년 12월까지 1년간 충북대학교 병원 외과에서 갑상선 절제술을 시행한 환자 중 파라핀조직 상태가 양호한 36명을 대상으로 하였다. 대상 환자의 수술 후 조직학적 소견은 갑상선 유두암 23예(3예는 여포상변형), 여포암 9예, 여포상 선종 4예였다.

책임저자 : 윤효영, 충북 청주시 흥덕구 개신동 62

☎ 361-711, 충북대학교병원 외과

Tel: 043-269-6032, Fax: 043-266-6037

E-mail: yunhyo@med.chungbuk.ac.kr

접수일 : 2003년 2월 8일, 게재승인일 : 2003년 4월 9일

본 논문의 주요 내용은 2002년 추계외과학술대회에서 포스터발표되었음.

2) 방법

(1) 연구 대상의 임상적 분석: 대상 환자들의 의무 기록지를 바탕으로 환자의 연령, 원격전이 여부, 주변조직으로의 침습 여부, 종양의 크기를 조사하였다.

(2) 면역조직화학 검사 및 판독

① 면역조직화학 검사; 육안 검사는 갑상선 피막의 보존 여부를 관찰하였으며, 절단면에서 종양의 크기를 측정하고, 10% 중성 완충 포르말린에 고정시킨 조직의 파라핀 블록을 4μm 두께로 박절 후 60°C의 항온기에서 30분간 가온 후 실온에서 xylene으로 탈파라핀시킨 다음 알코올과 증류수를 거쳐 함수 과정을 시행하였다. 내인성 과산화효소의 활성을 억제시키기 위하여 3% 과산화수소수를 사용하여 10분간 처리 후, PBS (Phosphate buffer solution)에 씻고 일차 및 이차항체의 비특이적 결합을 막기 위하여 정상 염소 혈청을 가한 후 실온에서 10분간 반응시켰다. COX-2 일차항체는 mouse 단클론항체(CX-229, CAYMAN, 2002)를 20배

희석하여 사용하였다. 희석된 COX-2 단일항체를 humidity chamber 내에 슬라이드를 넣고 도포한 후 2차 항체인 biotinylate anti-mouse anti rabbit 항체를 10분간 반응시키고 세척한 후 peroxidase reagent 및, DAB (3-diaminobenzidine)를 가하여 발색 반응을 시킨 후에 흐르는 물에 씻은 다음 hematoxylin으로 대조염색을 시행하고, crystal mounting medium으로 봉입하여 광학 현미경으로 관찰하였다.

② 결과 판독; COX-2에 대한 면역조직화학 염색 후 광학 현미경상에서 염색물을 관찰하여 5% 이하를 0점, 5~25%를 1점, 25~75%를 2점, 그 이상을 3점으로 표시하였고 염색강도는 약할 때는 0점, 강할 때는 1점으로 표시하였다. 염색부위-염색강도의 수치가 2~1 또는 3~0 이상을 양성으로 판정하였다(Fig. 1~4).

3) 통계적 분석

COX-2의 발현 유무에 따른 각각의 예후 인자와의 관계를 PC-SAS 통계 프로그램을 이용하여 Chi-Square test, Fisher's

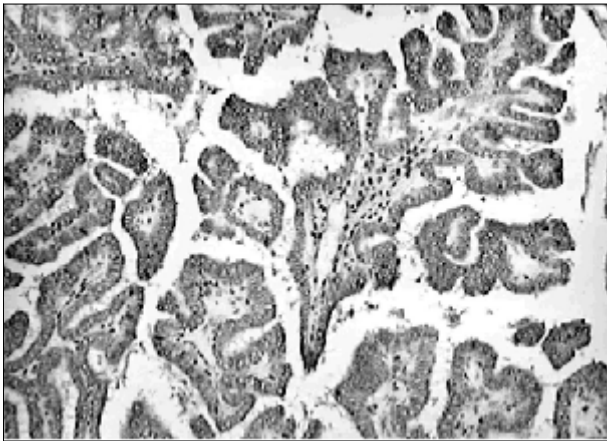


Fig. 1. Papillary carcinoma, positive staining of COX-2 (×200).

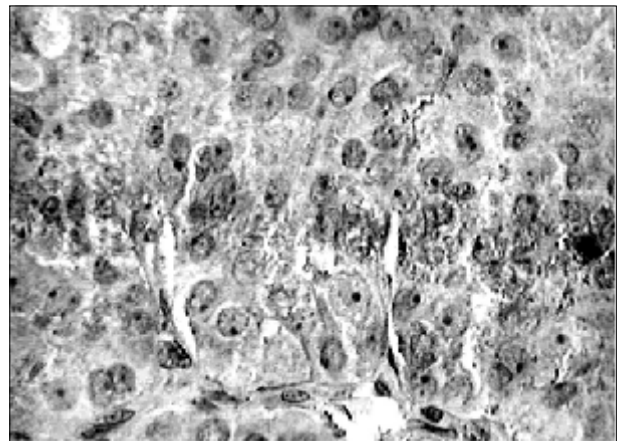


Fig. 3. Follicular carcinoma, positive staining of COX-2 (×400).

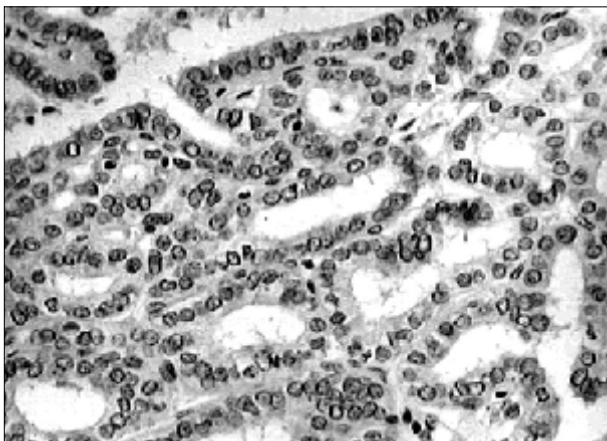


Fig. 2. Papillary carcinoma, negative staining of COX-2 (×200).

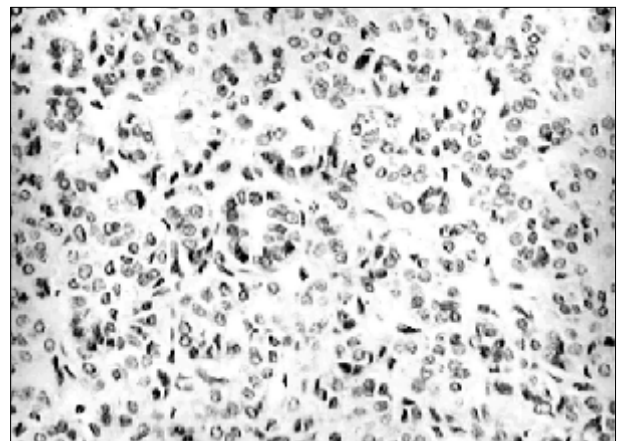


Fig. 4. Follicular carcinoma, negative staining of COX-2 (×200).

Exact test, Mantel-Haenszel Chi-Square test 등을 변수의 특성에 따라 적용하였으며 P value가 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

연령 분포는 갑상선 유두암 16~59세(중앙값 40세), 여포암 18~67세(중앙값 41세)이었으며, 여포상 선종 22~54세(중앙값 38세)이었다.

COX-2는 갑상선 유두암 환자군 82%(19/23), 여포암 33%(3/9)의 양성률을 나타내었으며, 여포상 선종에서는 COX-2에 대한 양성을 나타내는 환자는 없었다(Table 1).

1) 갑상선 유두암(Table 2)

갑상선 유두암 환자 23명에 대해서 강력한 예후 인자인 환자의 연령, 원격전이 유무, 주변 조직으로의 침습 여부, 종양의 크기에 따른 COX-2의 발현을 비교 분석하였다.

Table 1. Expression of COX-2 in differentiated thyroid carcinoma and follicular adenoma

	COX-2 No. of case (%)	
	Positive	Negative
Papillary ca.	19 (82)	4 (18)
Follicular ca.	3 (33)	6 (67)
Follicular a.	0 (0)	0 (0)

Table 2. COX-2 expression related to prognostic factors in papillary carcinoma

	COX-2 No. of case (%)			P-value
	Positive	Negative		
Age <45	11 (73)	4 (27)	0.257	
≥45	8 (100)	0 (0)		
Meta (+)	0 (0)	1 (100)	0.174	
(-)	19 (86)	3 (14)		
Intrathyroid	7 (70)	6 (75)	0.281	
Extrathyroid	12 (92)	1 (8)		
Size <2 cm	1 (50)	1 (50)	0.241	
2~4 cm	15 (88)	2 (12)		
≥4 cm	3 (75)	1 (25)		
High risk	4 (67)	2 (33)	0.270	
Low risk	15 (88)	2 (12)		

(1) **연령:** 환자의 연령을 45세를 기준으로 분류하여 COX-2의 발현을 분석하였다. COX-2는 45세 미만에서 15명 중 11명(73%), 45세 이상에서 8명 모두에서 양성을 나타내었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(P-value=0.257).

(2) **원격 전이:** 갑상선 유두암 23명 중 원격 전이가 관찰된 환자는 1명이었다. 이 환자는 COX-2의 발현은 없었다.

(3) **주변 조직으로의 침습 여부:** 갑상선 유두암 환자 23명을 주변조직 침습여부로 분류하였을 때 갑상선 내에 종양이 국한된 경우는 10명, 갑상선 주변으로 침습이 발견된 군은 13명이었다. COX-2의 발현은 갑상선 내에 국한된 경우 10명 중 7명(70%), 갑상선 주변 조직으로의 침습이 관찰된 경우 13명 중 12명(92%)에서 양성을 나타내었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(P-value=0.281).

(4) **종양의 크기:** 갑상선 유두암 23명을 종양의 크기에 따라 A군(2 cm 미만, n=2), B군(2 cm 이상 4 cm 미만, n=17), C군(4 cm 이상, n=4) 등 3군으로 분류하여 각각에 대한 COX-2의 발현을 분석하였다. A군에서 2명 중 1명(50%), B군에서 17명 중 15명(88%), C군에서 4명 중 3명(75%)에서 양성을 나타내었으며 통계적으로 유의한 차이는 없었다(P-value=0.241).

(5) **고위험군 대 저위험군:** 갑상선 유두암 23명을 연령, 원격 전이 여부, 주변 조직으로의 침습 여부, 종양의 크기를 AMES 분류에 따라 고위험군(n=6)과 저위험군(n=17)으로 분류하여 COX-2의 발현을 분석하였다. COX-2는 고위험군에서 6명 중 4명(67%), 저위험군에서 17명 중 15명(88%)에서 양성을 나타내었으며 통계적으로 유의하지 않았다(P-value=0.270).

Table 3. COX-2 expression related to prognostic factors in follicular carcinoma

	COX-2 No. of case (%)			P-value
	Positive	Negative		
Age <45	2 (33)	4 (67)	1.000	
≥45	1 (33)	2 (67)		
Meta (+)	1 (100)	0 (0)	0.333	
(-)	2 (25)	6 (75)		
Intrathyroid	2 (25)	6 (75)	0.333	
Extrathyroid	1 (100)	0 (0)		
Size <4 cm	3 (100)	4 (67)	0.500	
≥4 cm	0 (0)	2 (33)		
High risk	1 (33)	2 (67)	1.000	
Low risk	2 (33)	4 (67)		

2) 갑상선 여포암(Table 3)

갑상선 여포암 환자 9명에 대해서 강력한 예후 인자인 환자의 연령, 원격전이 유무, 주변 조직으로의 침습 여부, 종양의 크기에 따른 COX-2의 발현을 비교 분석하였다.

(1) **연령:** 환자의 연령을 45세를 기준으로 분류하여 COX-2의 발현을 비교 분석하였다. COX-2는 45세 미만에서 6명 중 2명(33%), 45세 이상에서 3명 중 1명(33%)에서 양성을 나타내었으며 통계적으로 유의한 차이는 없었다(P-value=1.00).

(2) **원격 전이:** 갑상선 여포암 9명 중 원격 전이가 관찰된 환자는 1명이었다. 이 환자는 COX-2 발현이 양성이었으며 원격 전이가 없는 환자 8명 중 2명(45%)에서 COX-2는 양성이었으나 통계적으로 유의하지 않았다(P-value=0.333).

(3) **주변 조직으로의 침습 여부:** 갑상선 여포암 환자 9명을 주변 조직 침습 여부로 분류하였을 때 갑상선 내에 종양이 국한된 경우는 8명, 갑상선 주변으로 침습이 발견된 군은 1명이었다. COX-2의 발현은 갑상선 내에 국한된 경우 8명 중 2명(25%), 갑상선 주변 조직으로의 침습이 관찰된 1명은 양성을 나타내었으며 통계적으로 유의한 차이는 없었다(P-value=0.333).

(4) **종양의 크기:** 갑상선 여포암 9명 중 종양의 크기가 2 cm 미만인 경우가 없어 종양의 크기를 A군(4 cm 미만, n=7)과 B군(4 cm 이상, n=2)으로 분류하여 각각에 대한 COX-2의 발현을 분석하였다. COX-2는 A군에서 7명 중 3명(42.8%), B군에서 2명 중 0명에서 양성을 나타내었으며 통계적으로 유의한 차이는 없었다(P-value=0.5).

(5) **고위험군 대 저위험군:** 갑상선 여포암 9명을 연령, 원격 전이 여부, 주변 조직으로의 침습 여부, 종양의 크기를 AMES 분류에 따라 고위험군(n=3)과 저위험군(n=6)으로 분류하여 COX-2의 발현을 분석하였다. COX-2는 고위험군에서 3명 중 1명(33%), 저위험군에서 6명 중 4명(67%)에서 양성을 나타내었으며 통계적으로 유의하지 않았다(P-value=1.00).

고 찰

Eberhart 등(6)은 대장암에서 COX-2가 86% 발현하며, COX-2가 암발생에 중요한 시발점이 되고, 암세포의 혈관형성을 촉진시킨다고 보고하였으며, NSAID를 투여한 대장암 환자군에서 생존율의 증가를 보고하였다. Nose 등(2)은 암조직에서 COX-2의 과발현이 세포 사멸에 대한 세포의 저항과 연관이 있으며, 동물실험을 통해 COX-2 inhibitor를 투여하여 COX-2 inhibitor가 세포사멸을 증진시키고 세포 성장을 억제한다고 보고하였으나 아직까지 암세포에서 COX-2의 구체적인 역할에 대한 이해는 부족한 상태이다.(2,3,6) Saukkonen 등(10)은 고분화 위암에서 58%, 저분화

위암에서 6%의 COX-2 발현을 보고하였고, Uefuji 등(21)은 위암에서 51%의 COX-2 발현을 보고하였다. Hida 등(11)은 폐암 중 선암에서 70%의 COX-2 발현을 보고하였다.

갑상선 분화암에서 COX-2의 발현은 Cornetta 등(4)이 갑상선 유두암에서 80%, 여포암에서 100% 발현을 보고하였으며, Nose 등(2)과 Specht 등(3)도 갑상선 분화암에서 COX-2의 발현을 보고하였다. 본 연구에서는 갑상선 유두암의 82% (19/23), 갑상선 여포암의 33% (3/9)에서 양성을 나타내어 이전의 보고들과 유사한 결과를 얻을 수 있었지만, 여포암에 비해 유두암에서 유의하게 높은 발현을 나타내어 (P=0.013) Cornetta 등(4)의 보고와 차이가 있었다. 본 연구에서 갑상선 여포암 환자군 9예 중 3예에서 COX-2에 대하여 양성으로 판정하였는데 음성으로 판정한 6예는 광학 현미경 시야에서 25% 이하의 발현을 나타내었으며, 염색강도가 약한 정도의 발현을 음성으로 판정하여 이전의 결과와 다른 발현율을 나타낸 것으로 생각된다.

갑상선 유두암에서 하시모토씨 갑상선염이 동반된 경우를 Singh 등(16)은 15%, Okayasu 등(17)은 63%, Strauss 등(18)은 16%, Tamimi(19)는 58%로 보고하였다. Cornetta 등(4)은 하시모토씨 갑상선염을 가진 환자군 중, 100%에서 COX-2의 발현을 나타내고, 갑상선 유두암 환자 중, 하시모토씨 갑상선염이 동반된 경우 66%의 COX-2 발현을 나타낸다고 보고하였다. 본 연구에 포함된 갑상선 유두암 23예 중 하시모토씨 갑상선염이 동반된 경우는 3예(13%)였으며 3예 모두 COX-2에 대하여 과발현을 나타내어 Cornetta 등의 결과와 유사한 결과를 얻었다.

Prescott 등(20)은 만성적인 염증이 유전자 불안정을 유발하여 암형성을 촉진한다고 보고하였으며, Berg 등(21)은 형질전환된 갑상선 세포는 IL-1 β 와 TNF α 에 반응하여 COX-2와 IL-6를 분비한다고 보고하였다. Cornetta 등(4)은 하시모토씨 갑상선염에서 갑상선 세포가 IL-6를 분비하여 갑상선암을 유발시킬 수 있다고 보고하였다. 본 연구에서 하시모토씨 갑상선염과 갑상선 분화암의 연관성을 밝히고 COX-2의 역할을 명확히 규명하기에는 한계가 있었다.

Eberhart 등(6)은 대장선종에서 COX-2가 43%, 대장암에서 86% 발현을 보고하였으며, Douglas 등(22)은 COX-2가 대장선종에서 66%, 대장암에서 92% 발현하여 선종에서 세포성장 과정에 COX-2가 관여한다고 보고하였다. Nose 등(2)은 갑상선 분화암뿐만 아니라 여포상 선종에서도 COX-2의 과발현을 나타낸다고 보고하였으나, 본 연구에서는 여포상 선종 4예 모두 COX-2에 대하여 양성을 나타내었다. 본 연구에 포함된 4예의 여포상 선종 환자군으로 선종에 대한 COX-2의 발현에 관한 명확한 결론을 내리기에는 한계가 있을 것으로 생각된다.

Murata 등(14)은 위암에서 임파선 전이, 종양의 침습도와 COX-2의 발현이 연관이 있다는 보고를 하였으며, Chen 등(15)은 COX-2 발현이 위암에서 예후와는 연관이 없는 것

으로 보고하였다. Douglas 등(22)은 대장암에서 임파선 전이가 있을 때 COX-2의 발현율이 100%이며, 대장선종에서 종양의 크기와 COX-2 발현의 연관성을 보고하였다.

본 연구에서는 갑상선 분화암에서 강력한 예후인자들인 연령, 원격전이 여부, 주변조직으로의 침습여부, 종양의 크기, 이를 바탕으로 하여 고위험군과 저위험군별로의 COX-2 발현을 통계적으로 분석하여 갑상선 분화암에서 COX-2의 예후 인자로서의 가치를 평가해 보았다.

본 연구에서 갑상선 유두암은 연령, 원격전이 여부, 주변조직으로의 침습여부, 종양의 크기에 따른 COX-2의 발현의 유의한 차이를 보이지 않았다. 연령을 45세를 기준으로 한 두 군 간의 비교에서 23예의 갑상선 유두암 환자 중, 45세 미만의 군에서는 15명 중 11명(73%), 45세 이상의 군에서는 8명 중 8명(100%)에서 COX-2 양성을 나타내어 연령이 증가할수록 COX-2의 발현이 증가하는 것처럼 보이나 실제 Chi-Square test를 이용한 통계분석에서는 두 군 간의 차이를 발현할 수가 없었다(P-value=0.257). 갑상선 여포암에서도 COX-2의 발현이 연령, 원격전이 여부, 주변조직으로의 침습여부, 종양의 크기에 따라 유의한 차이를 보이지 않았다. 갑상선 분화암에서 COX-2의 예후인자로서의 가치에 대한 평가를 위해 향후 더욱 많은 증례를 포함하는 연구가 필요하리라 생각된다.

본 연구에서 COX-2는 갑상선 분화암에서 발현을 나타내었으나, COX-2의 발현이 갑상선 분화암의 예후 인자들과의 연관성이 없는 것으로 볼 때, 갑상선 분화암에서 예후인자로서의 가치는 한계가 있을 것으로 생각된다.

결 론

COX-2는 갑상선 유두암의 82% (19/23), 여포암의 33% (3/9)에서 발현하였다. 갑상선 분화암에서 COX-2의 발현은 강력한 예후 인자들인 연령, 원격 전이 여부, 주변 조직 침습 여부, 종양의 크기, 고위험군과 저위험군별 분석에서 유의한 상관관계가 없었다.

이상의 결과를 볼 때, COX-2는 갑상선 분화암 중, 유두암에서 여포암보다 발현율이 높았으나 예후 인자들과의 관련성을 입증할 수 없어 독립적인 예후인자로서의 가치로는 한계가 있다. 향후, 갑상선 분화암에서 독립적인 예후 인자에 대한 연구는 더욱 필요할 것이다.

REFERENCES

1) Gimm O. Thyroid cancer. *Cancer Letters* 2001;163:143-56.
 2) Nose F, Ichikawa T, Fujiwara M, Okayasu I. Up-regulation of cyclooxygenase-2 expression in lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors. *Am J Clin Pathol* 2002;117:546-51.
 3) Specht MC, Tucker ON, Hovever M, Gonzalez D, Teng L,

Fahey III TJ. Cyclooxygenase-2 expression in thyroid nodules. *J Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002;87(1):358-63.
 4) Cornetta AJ, Russell JP, Cunnane M, Keane WM, Rothstein JL. Cyclooxygenase-2 expression in human thyroid carcinoma and hashimoto's thyroiditis. *Laryngoscope* 2002;112:238-42.
 5) Ristimaki A, Honkanen N, Jankala H, Sipponen P, Harkonen M. Expression of cyclooxygenase-2 in human gastric carcinoma. *Cancer Research* 1997;57:1276-80.
 6) 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.
 7) Denda A, Kitayama W, Murata A, Kishida H, Sasaki Y, Kusuoka O, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 protein during rat hepatocarcinogenesis caused by a choline-deficient, L-amino acid-defined diet and chemopreventive efficacy of a specific inhibitor, nimesulide. *Carcinogenesis* 2002;23:245-56.
 8) Subbaramaiah K, Telang N, Ramonetti JT, Araki RA, Bethany B, Weksler BB, et al. Transcription of cyclooxygenase-2 is enhanced in transformed mammary epithelial cells. *Cancer Research* 1996;56:4424-9.
 9) Yoshimura R, Sano H, Masuda C, Kawamura M, Tsubouchi Y, Chargui J, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in prostate carcinoma. *Cancer* 2000;89:589-96.
 10) Saukkonen K, Nieminen O, Rees B, Vilkki S, Harkonen M, Juhola M, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in dysplasia of the stomach and in intestinal-type gastric adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research* 2001;7:1923-31.
 11) Hida T, Yatabe Y, Achiwa H, Muramatsu H, Kozaki K, Nakamura S, et al. Increased expression of cyclooxygenase 2 occurs frequently in human lung cancers, specifically in adenocarcinoma. *Cancer Research* 1998;58:3761-4.
 12) Tucker ON, Dannenberg AJ, Yang EK, Zhang F, Teng L, Masferrer JL, et al. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in human pancreatic cancer. *Cancer Research* 1999; 59:987-90.
 13) Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN, et al. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998;93:705-16.
 14) Murata H, Kawano S, Tsuji S, Tsuji M, Sawaoka H, Kimura Y, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression enhances lymphatic invasion and metastasis in human gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1994;94:451-5.
 15) Chen CN, Sung CT, Lin MT, Lee PH Lee, Chang KJ. Clinicopathologic association of cyclooxygenase 1 and Cyclooxygenase 2 expression in gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2001;233:183-8.
 16) Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP. Coexistent hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. *Surgery* 1999;126:1070-6.

- 17) Okayasu I, Fujiwara M, Hara Y, Tanaka Y, Rose NR. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. *Cancer* 1995;76:2312-8.
 - 18) Strauss M, Laurian N, Antebi E. Coexistent carcinoma of the thyroid gland and hashimoto's thyroiditis. *Surg Gynecol Obstet* 1983;157:228-32.
 - 19) Tamimi DM. The association between chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors. *Int J Surg Patho* 2002;10:141-6.
 - 20) Prescott SM, Fitzpatrick FA. Cyclooxygenase-2 and carcinogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2000;1470:M69-78.
 - 21) Berg J, Stocher M, Bogner S, Wolf S, Pichler R, Stekel H. Inducible cyclooxygenase-2 gene expression in the human thyroid epithelial cell line Nthy-ori3-1. *Inflamm Res* 2000;49:139-43.
 - 22) Douglas JE, Baker JA, Banu NA, Moorghen M, Paraskeva C. Human colorectal adenomas demonstrate a size-dependent increase in epithelial cyclooxygenase-2 expression. *J Patho* 2002;198:428-34.
-