

بررسی بیان سیکلواکسیژناز ۲ در سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن

مژگان مختاری^۱، پگاه هدایت^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بیان سیکلواکسیژناز ۲، در بافت‌های سرطانی با پیش‌آگهی بدتر در ارتباط است. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، تعیین فراوانی بیان سیکلواکسیژناز ۲ در بیماران مبتلا به سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن بود.

روش‌ها: طی یک مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی که بین سال‌های ۹۴-۱۳۹۰ در دو بیمارستان الزهرا (س) و آیت‌اله کاشانی اصفهان صورت گرفت، با استفاده از تکنیک Real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR) میزان بیان سیکلواکسیژناز ۲ در نمونه‌های بافتی خارج شده توسط جراحی بررسی و ارتباط بیان سیکلواکسیژناز ۲ با داده‌های بالینی و پیش‌آگهی دهنده ارزیابی گردید.

یافته‌ها: ۳۰ نمونه از سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن مورد مطالعه قرار گرفت که تنها ۴ مورد (۱۳/۳ درصد) سیکلواکسیژناز ۲ مثبت بودند. دو گروه سیکلواکسیژناز ۲ مثبت و منفی از نظر توزیع سنی جنسی، اندازه‌ی تومور، درگیری لنف نود، متاستاز و بافت‌شناسی تومور اختلاف معنی‌داری نداشتند، اما عود بیماری در گروه بیان کننده‌ی سیکلواکسیژناز ۲ به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P = ۰/۰۰۵$).

نتیجه‌گیری: سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن با بیان سیکلواکسیژناز ۲ دارای پیش‌آگهی و خصوصیات بالینی بافت‌شناسی بدتری هستند و این نشانگر، می‌تواند به عنوان یکی از نشانگرهای پیش‌آگهی دهنده در سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن و نیز به عنوان هدف درمانی در نظر گرفته شود. همچنین، مطالعات بیشتری در این زمینه پیشنهاد می‌شود.

واژگان کلیدی: نشانگرهای زیستی، سیکلواکسیژناز ۲، سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن

ارجاع: مختاری مژگان، هدایت پگاه. بررسی بیان سیکلواکسیژناز ۲ در سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن. مجله دانشکده پزشکی اصفهان

۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۳): ۱۰۴۳-۱۰۳۸

مقدمه

سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن (Head and neck squamous cell carcinoma یا HNSCC)، مدت طولانی است که به عنوان یک چالش درمانی با توجه به میزان بالای عود و عوارض بالا شناخته شده است (۱). با وجود پیشرفت‌های اخیر در زمینه‌ی درمان سرطان، امید به زندگی بر اساس روش‌های درمانی موجود در بیمارانی با این مشکل افزایش قابل توجهی نیافته است (۱-۲). داده‌های اخیر، حاکی از این است که حدود ۱۰ درصد بیماران سرطانی سلول‌های سنگفرشی سر و گردن، در طول زمان تشخیص دچار متاستاز به اندام‌های دورتر و بیش از ۵۰ درصد دارای بهبودی ناقص بعد از طول دوره‌ی درمان خود هستند (۳).

مطالعات اخیر، حاکی از داده‌های امیدوار کننده از وجود نشانگرهای زیستی بافتی به عنوان روش‌های جدیدی در تشخیص زود هنگام، نظارت و درمان‌های جایگزین برای سرطان می‌باشند. برای مثال، دریافته‌اند که در برخی بافت‌های سرطانی انسانی، تولید پروستاگلاندین‌ها افزایش یافته است (۴-۵). از آن جایی که سیکلواکسیژنازها (Cyclooxygenase یا COX) کاتالیزورهای محدود کننده‌ی سرعت واکنش‌ها به شمار می‌آیند، افزایش سنتز پروستاگلاندین‌ها را می‌توان به افزایش بیان ژن سیکلواکسیژناز نسبت داد (۶-۷، ۱).

مطالعات قبلی نشان دهنده‌ی نقش پروستاگلاندین‌ها در سرطان‌ها به واسطه‌ی اثرشان بر روی تکثیر سلولی، آنژیوژنیز، سیستم ایمنی

۱- استاد، گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: hedayat_pegah2000@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: پگاه هدایت

نمونه‌های بافتی جمع‌آوری شده توسط فرمالین ۱۰ درصد، تثبیت و بلوک پارافینی تهیه شد. بعد از رنگ‌آمیزی با همتوکسیلین و ائوزین، ارزیابی هیستوپاتولوژیک توسط آسیب‌شناس انجام شد. از نمونه‌های سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن، ریبونوکلیک اسید با استفاده از کیت غربالگری سنجش کیمیلومینسانس (Chemiluminescence) (Cayman chemical, USA) و بر اساس دستورالعمل کارخانه، استخراج و خالص‌سازی شد. مجموع ریبونوکلیک اسید (۱ میکروگرم) توسط ترنس‌کریپتاز معکوس (Reverse transcriptase) در حجم واکنش ۲۰ میکرولیتر به DNA حلقوی تبدیل شد و سپس، DNA حلقوی به روش PCR Polymerase chain reaction (PCR) با DNA پلیمرز آمپلی‌تک (AmpliTaQ DNA polymerase) تکثیر شد.

بررسی بیان نسبی ریبونوکلیک اسید پیام‌آور سیکلواکسیژناز ۲ (Mitochondrial messenger RNA of COX2) با استفاده از Real-time PCR به روش چند کاناله‌ی کمی با بتا-اکتین به عنوان شاهد داخلی انجام گرفت. مخلوط واکنش شامل ۱ واحد پلیمرز هات استارت (Hot Start)، ۱۰ میلی‌لیتر دنوکسی نوکلئوتید تری‌فسفات (Deoxynucleotide triphosphate یا DNTP)، ۱ میکرولیتر دی‌متیل سولفوکساید (Dimethyl sulfoxide یا DMSO)، ۵۰ نانوگرم پرایمرهای پیشرو و معکوس و ۱ میکرولیتر DNA حلقوی در حجم نهایی ۱۰ میکرولیتر بود.

واکنش طبق برنامه‌ی زمانی تعیین شده صورت گرفت و ۱۵ دقیقه در ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد برای فعال کردن پلیمرز، ۳۸ مرحله (۲۸ مرحله برای بتا-اکتین) در ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه برای دناتوراسیون، ۱ دقیقه در ۶۱ درجه‌ی سانتی‌گراد برای اتصال پرایمرها به رشته‌ی الگو و گسترش به مدت ۱ دقیقه در ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد که در نهایت با مرحله‌ی گسترش نهایی در ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۷ دقیقه دنبال شد. پی‌گیری بیماران به مدت ۴-۱ سال به منظور بررسی فوت یا عود بیماری صورت گرفت. داده‌های مطالعه بعد از جمع‌آوری وارد رایانه شد و با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ (IBM Corporation, Armonk, NY) و به کارگیری آزمون‌های آماری χ^2 و t تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۳۰ بیمار مبتلا به سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین سن بیماران $59/6 \pm 12/7$ سال بود. ۲۱ نفر مرد و ۹ نفر زن بودند. بیماران و ویژگی‌های سرطان در جدول ۱ به اختصار آمده است. تنها در ۴ مورد (۱۳/۳ درصد) سیکلواکسیژناز ۲ مثبت بود. مقایسه‌ی

و آپوپتوزیس است (۸). همچنین، افزایش میزان پروستاگلاندین با پیش‌آگهی بدتر سرطان‌ها و قابلیت متاستاز بیشتر آن‌ها مرتبط است (۹). برای مثال، سطح بالای پروستاگلاندین به عنوان نشانگری برای پتانسیل بروز متاستاز برای سلول‌های پستان انسان در کشت نئوپلاستیک و سرطان‌های پستان مهاجم به شمار می‌آید (۹-۱۲). مطالعات در این زمینه، نشان داده است که بیان سیکلواکسیژناز ۲ با افزایش آنژیوژنیز، نقش ضد آپوپتوزی و القای پتانسیل متاستاز در انواع متعددی از سرطان‌ها نظیر تومورهای اپیتلیال مانند سرطان‌های کولون، پستان و ریه در ارتباط است (۱۳-۱۴).

همچنین، مطالعات نشان داده است بیان بالاتر سیکلواکسیژناز ۲ با مقاومت‌های چند دارویی در ارتباط است (۱۵) و پیش‌بینی شده است که افزودن مهارکننده‌ی سیکلواکسیژناز ۲ به ترکیبات شیمی‌درمانی در بقای عاری از بیماری مؤثر است (۱۶). بر این اساس، ارزیابی بیان سیکلواکسیژناز ۲ در سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن ممکن است داده‌های ارزشمندی برای درمان بهتر و مؤثرتر این سرطان ارائه کند. هر چند تا به امروز، اطلاعات اندکی در مورد بیان سیکلواکسیژناز ۲ در سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن به دست آمده است. داده‌های در دسترس، حاکی از افزایش بیان سیکلواکسیژناز ۲ در سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن، حدود ۷۰-۸۸ درصد در بافت‌های سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن با استفاده از تکنیک‌های مختلف در مقایسه با بافت‌های عادی است (۱۷-۱۹). همچنین، مطالعات مولکولی نشان دهنده‌ی نقش سیکلواکسیژناز ۲ با تنظیم مهاجرت سلول‌های سرطانی، القای تومورهای تهاجمی، تعامل با سلول‌های اندوتلیال و مهاجم است (۱۶).

درمان ترکیبی با مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز-۲ در کنار فرایندهای درمانی معمول، حاکی از کاهش عوامل دخیل در سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن است. با توجه به کمبود داده‌ها در این مورد، مطالعه‌ی حاضر با هدف ارزیابی ارتباط بالینی و شیوع بیان سیکلواکسیژناز ۲ در سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه‌ی مقطعی در سال‌های ۹۴-۱۳۹۰ بر روی بیماران با تشخیص تأیید شده‌ی پاتولوژی سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن در بیمارستان‌های الزهرا (س) و آیت‌اله کاشانی اصفهان انجام شد. بیماران با سابقه‌ی درمان سرطان، سرطان هم‌زمان شناخته شده در سایر اندام‌ها، بیماری‌های شناخته شده‌ی همراه مانند بیماری‌های کلیوی، دیابت، بیماری‌های کبد یا عفونت با ویروس کاهش ایمنی اکتسابی (Human immunodeficiency virus یا HIV) جزء جامعه‌ی مورد مطالعه نبودند.

سنگفرشی سر و گردن، دارای بیان ژن سیکلواکسیژناز ۲ بودند. از دید آسیب‌شناسی، این بیماری در موارد سیکلواکسیژناز ۲ مثبت، شدیدتر بود. این موارد، سن بالاتر، اندازه‌ی تومور بزرگ‌تر، مرحله‌ی بالاتر بیماری، تومور مهاجم‌تر و متاستاز بیشتر و تمایز یافتگی کمتر تومور برخوردار بودند. همچنین، به طور کلی بیان سیکلواکسیژناز ۲ با پیش‌آگهی بدتر در بیماران مبتلا به سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن در مطالعه‌ی حاضر همراه بود. در مطالعات قبلی که از روش‌های ایمونوهیستوشیمی (Immunohistochemistry) برای بررسی بیان سیکلواکسیژناز ۲ استفاده می‌شد، مشخص شده است که ۷۰-۸۸ درصد بیماران مبتلا به سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن سیکلواکسیژناز ۲ مثبت هستند (۱۹-۱۸).

همچنین، بر اساس مطالعات Peng و همکاران، بیان سیکلواکسیژناز ۲ در ۸۷ درصد تومورها با استفاده از تکنیک Real-time PCR اثبات شد (۱۷). تفاوت بین نتایج به دست آمده در مطالعه‌ی حاضر و سایر تحقیقات را می‌توان به بیان ژن‌های دیگر با ویژگی‌های اپیدمیولوژیک نسبت داد که می‌توانند روی بیان سیکلواکسیژناز ۲ اثر بگذارند. با این حال، مطالعه‌ی حاضر نتایج حاصل از مطالعات قبلی مبنی بر ارتباط بیان سیکلواکسیژناز ۲ با متاستاز غدد لنفاوی و تومورهای ضعیف متمایز از سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن را تأیید کرد (۱۹).

آنزیم‌های سیکلواکسیژناز ۱ و ۲، سرعت دهنده‌های تبدیل آراشیدونیک اسید به پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها هستند. سیکلواکسیژناز ۱ در بسیاری از بافت‌ها بیان می‌شود؛ بر خلاف آن، سیکلواکسیژناز ۲ در تعداد معدودی از بافت‌ها بیان می‌شود و نقش مهمی در بروز سرطان و پیشرفت پاتوفیزیولوژیک سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن بازی می‌کند (۲۰).

بیماران و ویژگی‌های سرطان بین موارد سیکلواکسیژناز ۲ مثبت و منفی در جدول ۲ ارائه شده است. برابر نتایج به دست آمده، بیماران سیکلواکسیژناز ۲ مثبت از میانگین سنی بالاتری برخوردار بودند، اما تفاوت دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود. اندازه‌ی تومور نیز در گروه سیکلواکسیژناز ۲ بزرگ‌تر بود، اما تفاوت مشاهده شده از نظر آماری معنی‌دار نبود. سایر مشخصات نظیر نسبت جنسی، درگیری لنف‌نود و بافت‌شناسی تومور نیز در بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت.

جدول ۱. بیماران و خصوصیات سرطان

متغیرها	میانگین ± انحراف معیار یا تعداد (درصد)
سن (سال)	۵۹/۶۸ ± ۱۲/۷۰ (۳۷-۸۹)
جنس	زن ۹ (۳۰/۰) مرد ۲۱ (۷۰/۰)
اندازه‌ی تومور (سانتی‌متر)	۱/۸۹ ± ۰/۹۳ (۰/۴-۰/۵)
لنف‌نود درگیر	۴ (۱۳/۳)
متاستاز	۱ (۴/۰)
بافت‌شناسی تومور	تمایز کامل ۲۴ (۸۰/۰) تمایز متوسط ۲ (۶/۷) تمایز ضعیف ۴ (۱۳/۳)

طی مدت ۱-۴ سال، ۲۵ بیمار قابل پی‌گیری بودند که میزان عود مجدد در موارد سیکلواکسیژناز ۲ مثبت و منفی به ترتیب ۷۵/۰ و ۹/۵ درصد بود ($P = ۰/۰۰۵$). یکی از بیماران، سیکلواکسیژناز ۲ مثبت، ۲/۵ سال بعد از تشخیص فوت کرده بود.

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، حدود ۱۳ درصد از نمونه‌های سرطان سلول‌های

جدول ۲. مقایسه‌ی بیماران و خصوصیات سرطان بین افراد سیکلواکسیژناز ۲ مثبت و سیکلواکسیژناز ۲ منفی

متغیرها	سیکلواکسیژناز ۲ مثبت n = ۴	سیکلواکسیژناز ۲ منفی n = ۲۶	مقدار P
سن (سال)	۷۱/۰ ± ۱۲/۵ (۵۳-۸۱)	۵۷/۸ ± ۱۲/۰ (۳۷-۸۹)	۰/۰۵۴
جنس	زن ۱ (۲۵/۰) مرد ۳ (۷۵/۰)	زن ۸ (۳۰/۷) مرد ۱۸ (۶۹/۳)	۰/۷۰۰
اندازه‌ی تومور (سانتی‌متر)	۲/۷ ± ۱/۱ (۱/۱-۳/۸)	۱/۷ ± ۰/۸ (۰/۵-۴)	۰/۰۶۱
لنف‌نود درگیر	۲ (۵۰/۰)	۲ (۷/۶)	۰/۰۸۰
متاستاز	۱ (۲۵/۰)	۰	۰/۱۳۰
بافت‌شناسی تومور	تمایز کامل ۲ (۵۰/۰) تمایز متوسط ۱ (۲۵/۰) تمایز ضعیف ۱ (۲۵/۰)	تمایز کامل ۲۲ (۸۴/۶) تمایز متوسط ۳ (۱۱/۵) تمایز ضعیف ۱ (۳/۸)	۰/۱۹۰

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار یا تعداد (درصد) بیان شده‌اند.

حدود ۵۰ ماه بیشتر از سایرین بود (۲۶).

در مقابل، Nystrom و همکاران، اثرات داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (مهارگرهای سیکلواکسیژناز ۲) در آلفا (V) و بتا (6) را که در پیشرفت سرطان نقش دارند، در بیماران مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان مورد بررسی قرار دادند و متوجه مهار آلفا (V) و بتا (6) وابسته به سرطان مهاجم از طریق مهار سیکلواکسیژناز ۲ شدند (۲۷).

در مطالعه‌ی دیگری، Shin و همکاران متوجه شدند با اضافه کردن سلوکوسیب (مهار کننده‌ی سیکلواکسیژناز ۲) به Erlotinib (نوعی مهار کننده‌ی تیروزین کیناز گیرنده‌ی عامل رشد اپیدرمی)، میزان رشد سلول‌های سرطانی سر و گردن کاهش یافته است (۲۸). با وجود چنین نتایج امیدوار کننده‌ای، اما کمبود اطلاعات، آزمودن کارایی مهار کننده‌های سیکلواکسیژناز ۲ برای درمان بالینی سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن را ضروری می‌سازد.

مطالعه‌ی حاضر، دارای محدودیت‌هایی نظیر حجم کوچک نمونه و عدم وجود گروه شاهد بود که باید در مطالعات آینده مرتفع گردند. به طور خلاصه، بیان سیکلواکسیژناز ۲ در ۱۳ درصد بیماران مبتلا به سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن که با تومورهای مهاجم‌تر و با اندازه‌ی بزرگ‌تر و متاستاز در نقاط دورتر همراه بود، مشاهده شد. همچنین، بیان سیکلواکسیژناز ۲ با پیش‌آگهی در مورد عود بیماری یا میزان مرگ، همراه بود. بر اساس این داده‌ها، بیان سیکلواکسیژناز ۲ در سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن، به عنوان عامل پیش‌آگهی دهنده استفاده می‌شود. همچنین، افزودن مهار کننده‌های سیکلواکسیژناز ۲ به رژیم‌های شیمی‌درمانی رایج، ممکن است موجب درمان کارآمدتر سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن شود. مطالعات بیشتر، با گروه نمونه‌های بزرگ‌تر از بیماران و نیز مطالعات هدفمندتر در این زمینه، مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی است که با شماره‌ی ۳۹۳۳۶۵ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت‌های مالی و علمی این معاونت به انجام رسید. از این رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تقدیر و تشکر می‌نمایند.

همان‌طور که مطالعات قبلی نشان داده است، سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن از طریق بیان سیکلواکسیژناز ۲ القا می‌شود و همچنین، بیان سیکلواکسیژناز ۲ با بسیاری از تومورهای مهاجم و متاستاز در ارتباط است (۲۱).

مکانیسم‌های منجر به سرطان که سیکلواکسیژناز ۲ در پیشبرد آن دخیل است، هنوز به خوبی شناخته نشده است. یک مطالعه بر روی سلول‌های اپیتلیال روده، نشان داد که سیکلواکسیژناز ۲، ممکن است موجب تغییر در فنوتیپ تومورها (شامل افزایش چسبندگی به ماتریکس خارج سلولی و مهار آپوپتوز) شود (۲۲).

با توجه به بررسی‌های Rimarachin و همکاران، سیکلواکسیژناز ۲ در کاتالیز واکنش آنزیمی که در نهایت منجر به سرطان می‌شود، نقش دارد (۲۳). در مطالعه‌ی دیگری، اثر سیکلواکسیژناز ۲ در سرکوب سیستم ایمنی در رده‌های سلولی در سرطان روده مورد بررسی قرار گرفت. Kojima و همکاران، در این مطالعه نشان دادند که بیان بیش از حد سیکلواکسیژناز ۲ در سرطان کولون، موجب التهابات موضعی و سرکوب سیستم ایمنی می‌شود. بر این اساس، مهار کننده‌های سیکلواکسیژناز ۲ می‌توانند به عنوان درمان سودمندی در درمان این دسته تومورها مورد استفاده قرار گیرند (۲۴). مکانیسم دیگری که نشان دهنده‌ی تأثیر سیکلواکسیژناز ۲ در پیشبرد سرطان است، نقش آن در آنژیوژنز و افزایش پتانسیل مهاجم بودن تومور و متاستاز آن است. این مکانیسم، از طریق تغییرات بیوشیمیایی که از طریق سیکلواکسیژناز ۲ اعمال می‌شود، مانند تغییرات ماتریکس متالوپروتئینازها و انتقال اپیتلیال-مزانشیمی (که موجب افزایش چسبندگی سلول‌های توموری به پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی و سلول‌های اپیتلیال می‌شود)، اعمال می‌گردد (۲۵).

با توجه به ارتباط بیان سیکلواکسیژناز ۲ و ویژگی‌های بالینی سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن، با استفاده از مهار کننده‌های سیکلواکسیژناز ۲ همراه با رژیم شیمی‌درمانی، می‌توان درمان سرطان در این بیماران را به صورت کارآمدتری انجام داد. در این راستا، مطالعه‌ی دیگری توسط Gillespie و همکاران بر روی بیماران سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن صورت گرفت که طبق یافته‌های این مطالعه، هیچ ارتباطی بین استفاده از مهارگرهای سیکلواکسیژناز ۲ و بقا یا عود مجدد دیده نشد؛ هر چند بقای نسبی بیمارانی که از مهار کننده‌ی سیکلواکسیژناز ۲ استفاده کرده بودند،

References

1. Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; 11(1): 9-22.
2. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009; 45(4-5): 309-16.
3. van Houten VM, van den Brekel MW, Denkers F, Colnot DR, Westerga J, van Diest PJ, et al. Molecular

- diagnosis of head and neck cancer. *Recent Results Cancer Res* 2000; 157: 90-106.
4. Bennett A, Carter RL, Stamford IF, Tanner NS. Prostaglandin-like material extracted from squamous carcinomas of the head and neck. *Br J Cancer* 1980; 41(2): 204-8.
 5. Bennett A, Carroll MA, Stamford IF, Whimster WF, Williams F. Prostaglandins and human lung carcinomas. *Br J Cancer* 1982; 46(6): 888-93.
 6. Thomas GR, Nadiminti H, Regalado J. Molecular predictors of clinical outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Exp Pathol* 2005; 86(6): 347-63.
 7. Chou J, Lin YC, Kim J, You L, Xu Z, He B, et al. Nasopharyngeal carcinoma--review of the molecular mechanisms of tumorigenesis. *Head Neck* 2008; 30(7): 946-63.
 8. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998; 93(5): 705-16.
 9. Liu XH, Rose DP. Differential expression and regulation of cyclooxygenase-1 and -2 in two human breast cancer cell lines. *Cancer Res* 1996; 56(22): 5125-7.
 10. Schrey MP, Patel KV. Prostaglandin E2 production and metabolism in human breast cancer cells and breast fibroblasts. Regulation by inflammatory mediators. *Br J Cancer* 1995; 72(6): 1412-9.
 11. Gallo O, Franchi A, Magnelli L, Sardi I, Vannacci A, Boddi V, et al. Cyclooxygenase-2 pathway correlates with VEGF expression in head and neck cancer. Implications for tumor angiogenesis and metastasis. *Neoplasia* 2001; 3(1): 53-61.
 12. Dohadwala M, Luo J, Zhu L, Lin Y, Dougherty GJ, Sharma S, et al. Non-small cell lung cancer cyclooxygenase-2-dependent invasion is mediated by CD44. *J Biol Chem* 2001; 276(24): 20809-12.
 13. 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 adenocarcinomas. *Cancer Res* 1998; 58(17): 3761-4.
 14. Hwang D, Scollard D, Byrne J, Levine E. Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(6): 455-60.
 15. Qiu ZQ, Qiu ZR. Sensitivity of gastric cancer cells to chemotherapy drugs in elderly patients and its correlation with cyclooxygenase-2 expression. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(8): 3447-50.
 16. Shimizu K, Yukawa T, Okita R, Saisho S, Maeda A, Nojima Y, et al. Cyclooxygenase-2 expression is a prognostic biomarker for non-small cell lung cancer patients treated with adjuvant platinum-based chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 21.
 17. Peng JP, Su CY, Chang HC, Chai CY, Hung WC. Overexpression of cyclo-oxygenase 2 in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Hum Pathol* 2002; 33(1): 100-4.
 18. Sudbo J, Ristimaki A, Sondresen JE, Kildal W, Boysen M, Koppang HS, et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in high-risk premalignant oral lesions. *Oral Oncol* 2003; 39(5): 497-505.
 19. Gallo O, Masini E, Bianchi B, Bruschini L, Paglierani M, Franchi A. Prognostic significance of cyclooxygenase-2 pathway and angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *Hum Pathol* 2002; 33(7): 708-14.
 20. Yang Y, Yan J, Huang Y, Xu H, Zhang Y, Hu R, et al. The cancer pain related factors affected by celecoxib together with cetuximab in head and neck squamous cell carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2015; 70: 181-9.
 21. Lin DT, Subbaramaiah K, Shah JP, Dannenberg AJ, Boyle JO. Cyclooxygenase-2: A novel molecular target for the prevention and treatment of head and neck cancer. *Head Neck* 2002; 24(8): 792-9.
 22. Jones DA, Carlton DP, McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Molecular cloning of human prostaglandin endoperoxide synthase type II and demonstration of expression in response to cytokines. *J Biol Chem* 1993; 268(12): 9049-54.
 23. Rimarachin JA, Jacobson JA, Szabo P, Maclouf J, Creminon C, Weksler BB. Regulation of cyclooxygenase-2 expression in aortic smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(7): 1021-31.
 24. Kojima M, Morisaki T, Uchiyama A, Doi F, Mibu R, Katano M, et al. Association of enhanced cyclooxygenase-2 expression with possible local immunosuppression in human colorectal carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(5): 458-65.
 25. Ghosh N, Chaki R, Mandal V, Mandal SC. COX-2 as a target for cancer chemotherapy. *Pharmacol Rep* 2010; 62(2): 233-44.
 26. Gillespie MB, Moody MW, Lee FS, Poole LJ, Hornig JD, Lathers D, et al. Head and neck cancer recurrence and mortality in nonselective cyclooxygenase inhibitor users. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133(1): 28-31.
 27. Nystrom ML, McCulloch D, Weinreb PH, Violette SM, Speight PM, Marshall JF, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition suppresses alphavbeta6 integrin-dependent oral squamous carcinoma invasion. *Cancer Res* 2006; 66(22): 10833-42.
 28. Shin DM, Zhang H, Saba NF, Chen AY, Nannapaneni S, Amin AR, et al. Chemoprevention of head and neck cancer by simultaneous blocking of epidermal growth factor receptor and cyclooxygenase-2 signaling pathways: Preclinical and clinical studies. *Clin Cancer Res* 2013; 19(5): 1244-56.

Cyclooxygenase-2 Expression in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck

Mozhgan Mokhtari¹, Pegah Hedayat²

Original Article

Abstract

Background: Cyclooxygenases-2(COX) expression in cancer tissues is associated with worse prognosis of cancers. We studied cyclooxygenase-2 expression among patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC).

Methods: In a cross-sectional study performed in two university hospitals in Isfahan City, Iran, between the years 2011 and 2015, patients with newly pathological diagnosis of HNSCC were evaluated. Real-time polymerase chain reaction (real-time PCR) was used to evaluate the expression of cyclooxygenase-2 in surgical excised cancer tissues. Patients were followed-up for one year regarding recurrence and mortality. Association of cyclooxygenase-2 expression with clinicopathologic data and prognosis were analyzed.

Findings: Thirty cases of HNSCC with mean age of 59.6 years (70% men) were studied. Only 4 cases (13.3%) were cyclooxygenase-2 positive. Compared with cyclooxygenase-2 negative cases, those with cyclooxygenase-2 expression were relatively, but not significantly, older (71.0 ± 12.5 vs. 57.8 ± 12.0 years, $P = 0.054$) and had larger tumor size (2.70 ± 1.19 vs. 1.76 ± 0.84 cm, $P = 0.061$), more frequent moderately/poorly differentiated tumors (50.0 vs. 15.3 percent, $P = 0.190$), and more frequent involvement of the lymph nodes (50.0 vs. 7.6 percent, $P = 0.075$). One of the cyclooxygenase-2 positive cases had metastasis. After one year follow-up, recurrence rate was 75.0% and 9.5% in cyclooxygenase-2 positive and negative cases, respectively ($P = 0.005$).

Conclusion: We found that cyclooxygenase-2 expression in HNSCC patients is associated with worse clinicopathologic characteristics and prognosis. It may be used as a prognostic factor for HNSCC and also a target for treatment. Further studies with larger sample size are warranted in this regard.

Keywords: Biological markers, Carcinoma, Squamous cell, Head and neck neoplasms, Cyclooxygenase

Citation: Mokhtari M, Hedayat P. Cyclooxygenase-2 Expression in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. J Isfahan Med Sch 2017; 35(443): 1038-43.

1- Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Pegah Hedayat, Email: hedayat_pegah2000@yahoo.com