

The Utility of Galectin-3, MUC1, Epidermal Growth Factor Receptor in Differential Diagnosis of Thyroid Nodule

Tae-Joo Ahn¹, Jong-Chul Hong¹, Heon-Soo Park¹ and Sook-Hui Hong²

¹Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, ²Pathology, College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea

갑상샘 결절의 진단에서 Galectin-3, MUC1, EGFR 검사의 유용성

안태주¹ · 홍종철¹ · 박현수¹ · 홍숙희²

동아대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실, ¹ 병리학교실²

Background and Objectives The diagnosis of thyroid nodular diseases is critical in clinical management. Fine needle aspiration cytology and ultrasound-guided core needle biopsy are widely considered as diagnostic techniques in assessment of thyroid nodular diseases. Because of the histological similarity of follicular patterned thyroid lesions, the differential diagnosis between some thyroid lesions is often difficult to determine, even with permanent sections. For this reason, we assessed diagnostic usefulness of immunohistochemical staining for the three potential markers of malignant thyroid nodule, Galectin-3, MUC1 and EGFR (Epidermal growth factor receptor) in the tissue obtained by surgery.

Subjects and Method The immunohistochemical expression of galectin-3, MUC1 and EGFR was evaluated in 76 thyroid lesions obtained by surgery to assess their potential as markers in differential diagnosis of thyroid nodule. The following were studied: 20 cases of papillary carcinoma, 16 cases of follicular carcinoma, 20 cases of follicular adenoma and 20 cases of adenomatous goiter.

Results The expression of Galectin-3 was stronger in malignant thyroid nodules, especially in papillary carcinoma, than in benign thyroid nodules. However, there were no significant differences in the expression rates of MUC1 and EGFR between malignant thyroid nodules and benign thyroid nodules. The expression of MUC1 and EGFR was weaker in follicular neoplasm than in other thyroid nodules.

Conclusion Galectin-3 was a reliable marker for papillary carcinoma. The expression of MUC1 and EGFR was increased in the papillary carcinoma and goiter, so if we could selectively identify cytoplasm MUC1, we could distinguish papillary carcinoma from the goiter.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2010;53:354-9

Key Words Thyroid nodule · Galectin-3 · MUC1 · EGFR.

Received January 20, 2010

Revised May 6, 2010

Accepted May 19, 2010

Address for correspondence

Heon-Soo Park, MD, PhD
Department of Otolaryngology-
Head and Neck Surgery,
College of Medicine, Dong-A
University, Dongdaeshin-dong 3-ga,
Seo-gu, Busan 602-715, Korea
Tel +82-51-240-5428
Fax +82-51-253-0712
E-mail hspark1@dau.ac.kr

서론

내분비계 악성종양 중 가장 흔한 갑상샘암은 병리학적인 형태에 따라 치료 및 예후가 달라지므로 술 전 정확한 병리학적인 진단이 필수적이다. 하지만 병리학적인 진단에 있어서 주관적인 부분이 존재하므로 이를 보완하고자 객관적인 진단지표인 분자생물학적 표지자들에 대한 연구가 진행되고 있다. 그 중 가장 활발히 연구되고 있는 표지자 중의 하나

가 Galectin-3이다. 하지만 종양진단에 있어서 Galectin-3는 단독표지자로서는 민감도 및 특이도에 한계가 있으므로 민감도 및 특이도를 높일 수 있는 많은 다른 표지자들이 동반 연구되어 왔지만, 아직 임상적 유용성이 증명된 표지자는 없다.

최근 암세포막의 구성성분으로 알려진 MUC 중에 Type 1 (MUC1)이 갑상샘 악성종양과의 연관성이 보고되었으며,¹⁾ MUC1과 Galectin-3는 microRNA dependent regulatory

loop를 통해 상호작용하는 것이 밝혀져 있다.²⁾ 또한 MUC1과 epidermal growth factor receptor (EGFR)은 Galectin-3를 매개로 상호 결합하는 특징을 가지고 있다. 본 연구에서는 갑상샘 결절의 양성과 악성종양의 감별에 있어 Galectin-3, MUC1 그리고 EGFR 단백발현의 임상적 유용성을 알아보려 한다.

대상 및 방법

환자군 및 조직채취

2002년 7월부터 2008년 7월까지 갑상샘 결절을 주소로 내원하여 갑상샘 절제술을 시행 받고 조직학적 확진을 받은 환자들 가운데, 갑상샘 조직상태가 양호한 76예를 대상으로 하였다. 환자의 연령 분포는 20세부터 74세였고, 평균 연령은 48.1세였으며, 성별분포는 남자가 13명, 여자가 63명이었다. 술 후 병리조직학적 검사로 확진된 갑상샘 결절은 유두암종(papillary carcinoma)이 20예였으며, 갑상샘종(adenomatous goiter)이 20예, 소포샘종(follicular adenoma)이 20예, 소포암종(follicular carcinoma)이 16예이었다. 이들 질환을 갑상샘종과 소포샘종은 양성종양으로, 유두암종과 소포암종은 악성종양으로 구분하여 2군으로 분류하였다. 모든 조직표본에 대하여 Galectin-3, MUC1, EGFR에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하였다.

면역조직화학검사

절제한 갑상샘 조직은 10% 중성 포르말린에 고정된 후

파라핀에 포매한 조직을 4 μ m 두께로 박절하여 3장의 슬라이드에 붙인 다음 크실렌(xylene)으로 10분간 3회 탈파라핀한 후, 순차적으로 낮은 농도의 알코올로 함수시킨 다음 증류수로 수세하였다. 내인성 과산화 효소의 활성을 억제시키기 위해 3%의 과산화수소를 사용하여 10분간 처리한 후, 항원 활성을 위해 EDTA-Tris HCl 완충액(pH 9.0)에 넣어 15분간 마이크로파를 이용해 열을 가하였다. Galectin-3는 1 : 200으로 희석된 Novocastra(UK), MUC1은 1 : 100으로 희석된 Novocastra(UK), EGFR은 희석되지 않은 zymed(San Francisco, CA, USA)의 일차 항체를 실온에서 30분간 반응시킨 후, PBS 완충액으로 10분간 세척하였고, 이차 항체인 Dako REAL™ EnVisin™, HRP rabbit/mouse antibody (Dako, Carpinteria, CA, USA)와 30분간 반응시킨 후 TBS 완충액으로 세척하였다. 다시 TBS 완충액으로 씻고 DAB로 5분간 발색시킨 후 물로 세척하고 hematoxylin으로 3분간 대조염색을 한 후 물로 씻고 malinol로 봉입하여 현미경으로 검경하였다. 염색결과 판독은 병리전문의에 의하여 과거의 조직병리학적, 임상적 정보 없이 시행되었다. Galectin-3는 세포질에 염색될 때, MUC1은 세포질과 세포막에, EGFR은 세포막에 염색이 된 경우 양성 발현으로 간주하였다. 종양조직에서 양성으로 염색된 세포의 면적 백분율을 계산하여 전 종양세포가 음성반응을 보이거나 5% 이하 종양세포가 양성일 때는 음성(-)으로 판독하였고, 양성판정은 100%를 3등분하여 5~33% 종양세포가 양성일 때 약양성(+), 34~67% 종양세포가 양성일 때는 중등도 양성(++), 67% 이상 종양세포가 양성일

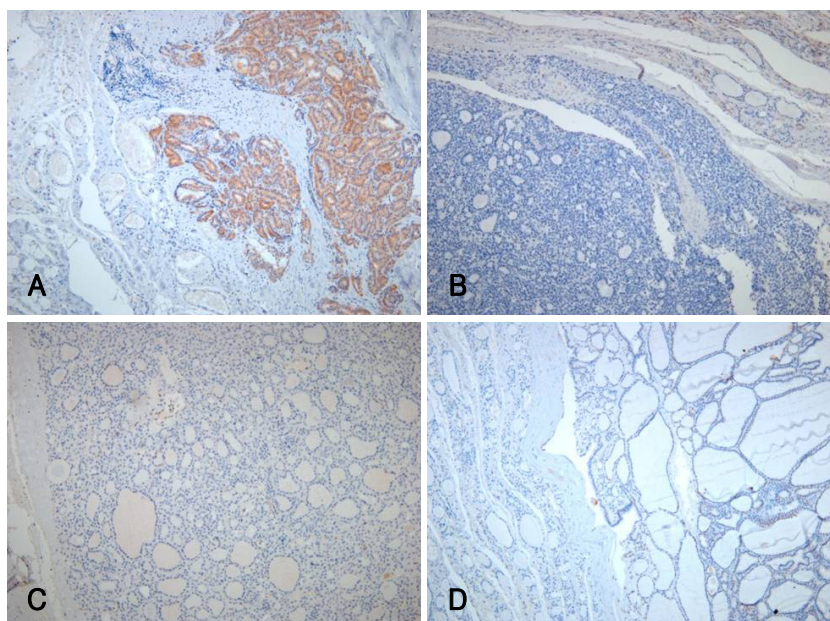


Fig. 1. Expression pattern of Galectin-3 in the thyroid lesions. In papillary carcinoma, the tumor cells show positive reaction ($\times 100$) (A). In follicular carcinoma, the tumor cells show negative reaction ($\times 100$) (B). In follicular adenoma, the tumor cells show negative reaction ($\times 100$) (C). In adenomatous goiter, the follicular cells show negative reaction ($\times 100$) (D). EGFR: epidermal growth factor receptor.

때는 강양성(+++)으로 구분하였으며, 약양성(+) 이상이
면 양성 발현 중양으로 판정하였다(Figs. 1, 2 and 3).

통계학적 분석

양성중양과 악성중양에서 두 그룹 간 각 표지자들의 발현
정도의 차이와 조직학적 요소별 표지자들의 발현정도의 차
이를 Chi-square test로 비교하였으며, p 값이 0.05 이하
인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다. 또한 각
표지자와 그들의 조합발현(combination expression)의
민감도(sensitivity)와 특이도(specificity)를 산출하였다.

결 과

Galectin-3 발현 빈도

유두암중에서는 20예 모두 강양성 발현을 보였으나, 소
포암중은 16예 중 2예(12.5%), 소포샘중에서는 20예 중
1예(5%)에서 양성발현을 보였고, 갑상샘중에서는 모두 음
성반응을 보였다. Galectin-3 발현율은 양성중양보다 악성
중양에서 통계학적으로 유의하게 발현율이 높았다($p<0.05$).
임상적 감별이 중요한 소포암중과 소포샘중의 비교에서는
Galectin-3 발현율은 통계학적으로 의미 있는 차이가 없었

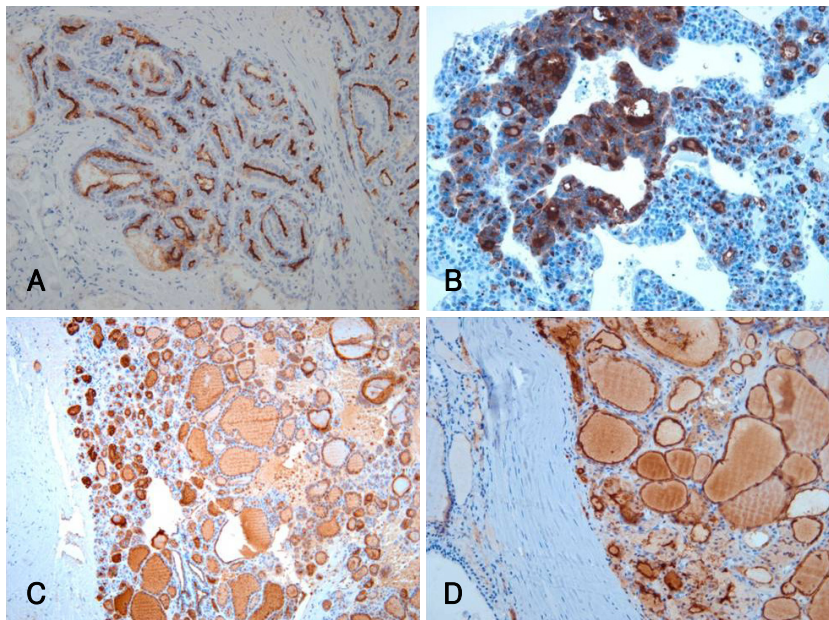


Fig. 2. Expression pattern of MUC1 in the thyroid lesions. In papillary carcinoma, the tumor cells show positive reaction ($\times 200$) (A). In follicular carcinoma, the tumor cells show negative reaction ($\times 200$) (B). In follicular adenoma, the tumor cells show negative reaction ($\times 200$) (C). In adenomatous goiter, the follicular cells show positive reaction ($\times 200$) (D).

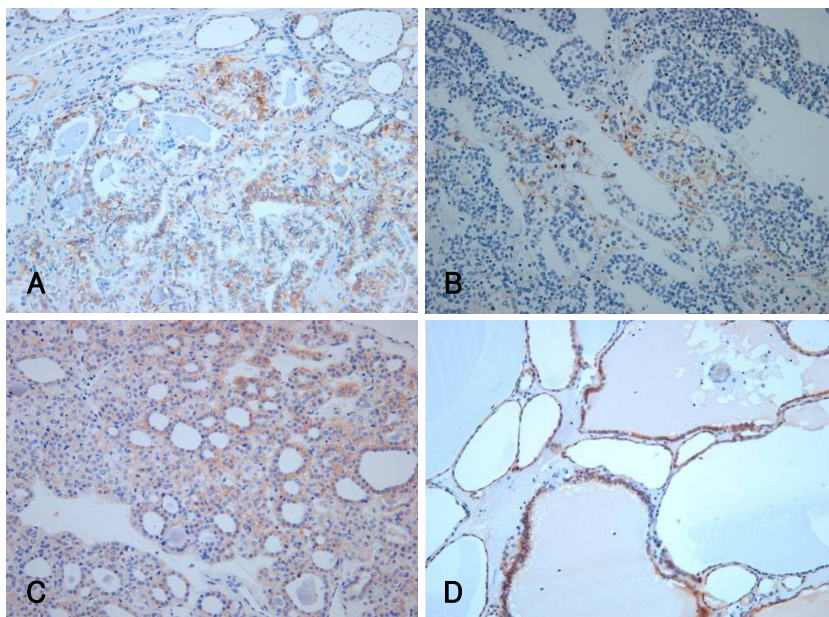


Fig. 3. Expression pattern of EGFR in the thyroid lesions. In papillary carcinoma, the tumor cells show positive reaction ($\times 200$) (A). In follicular carcinoma, the tumor cells show negative reaction ($\times 200$) (B). In follicular adenoma, the tumor cells show negative reaction ($\times 200$) (C). In adenomatous goiter, the follicular cells show positive reaction ($\times 200$) (D). EGFR: epidermal growth factor receptor.

다. 유두암종 20예에서는 100% 발현율을 보였으며, 나머지 56예의 갑상선종양 중 3예(5.3%)에서만 발현을 보여 통계학적으로 유의하게 유두암종에서 Galectin-3 발현율이 높았다(Table 1).

MUC1 발현 빈도

유두암종에서는 20예 모두 양성발현을 보였으나, 소포암종은 16예 중 5예(31.3%), 소포샘종은 20예에서 12예(60%), 갑상샘종에서는 20예 중 19예(95%)에서 양성발현을 보였다. MUC1의 발현은 양성종양군에서 40예 중 31예(77.5%), 악성종양군에서 36예 중 25예(69.4%) 양성반응을 보여 양성종양과 악성종양 감별에 MUC1의 통계적 유의한 차이는 없었다(Table 1). MUC1은 소포성 종양(follicular neoplasm) 36예에서 강양성이 4예, 중등도 양성 0예, 약양성이 13예, 음성이 19예로 중등도 양성 이상이 4예에 불과하여 갑상샘종 및 유두암종과 구분되는 특징을 보였다(Table 2).

Table 1. Positive rate of immunohistochemical markers in thyroid nodules

	Galectin-3 (%)	MUC1 (%)	EGFR (%)
Papillary carcinoma	20/20 (100)	20/20 (100)	19/20 (95)
Follicular carcinoma	2/16 (12.5)	5/16 (31.3)	9/16 (56.3)
Follicular adenoma	1/20 (5)	12/20 (60)	8/20 (40)
Adenomatous goiter	0/20 (0)	19/20 (95)	16/20 (80)
Malignant	22/36 (61.1)*	25/36 (69.4)	28/36 (77.8)
Benign	1/40 (2.5)	31/40 (77.5)	24/40 (60)

*malignant neoplasm vs. benign neoplasm in Galectin-3: p-value<0.05. EGFR: epidermal growth factor receptor

Table 2. MUC1 expression in thyroid nodules

Diagnosis	No. of cases	No. of expression (%)			
		- (%)	+ (%)	++ (%)	+++ (%)
Papillary carcinoma	20	1 (5)	0 (0)	2 (10)	17 (85)
Follicular carcinoma	16	7 (43.8)	8 (50)	0 (0)	1 (6.2)
Follicular adenoma	20	12 (60)	8 (40)	0 (0)	0 (0)
Adenomatous goiter	20	4 (20)	9 (45)	4 (20)	3 (15)
Total	76				

Table 3. EGFR expression in thyroid nodules

Diagnosis	No. of cases	No. of expression (%)			
		- (%)	+ (%)	++ (%)	+++ (%)
Papillary carcinoma	20	0 (0)	9 (45)	4 (20)	7 (35)
Follicular carcinoma	16	11 (68.8)	3 (18.7)	0 (0)	2 (12.5)
Follicular adenoma	20	8 (40)	10 (50)	0 (0)	2 (10)
Adenomatous goiter	20	1 (5)	4 (20)	2 (10)	13 (65)
Total	76				

EGFR: epidermal growth factor receptor

EGFR 발현 빈도

유두암종에서 20예 중 19예(95%)에서 양성발현을 보였고, 소포암종은 16예 중 9예(56.3%), 소포샘종은 20예 중 8예(40%) 양성발현을 보였다. 갑상샘종에서는 20예 중 16예(80%)에서 양성발현을 보였다. EGFR의 발현은 양성종양군에서 40예 중 24예(60%), 악성종양군에서 36예 중 28예(77.8%)에서 양성반응을 보여 양성종양군과 악성종양군에서 EGFR 발현율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

EGFR은 소포성 종양(follicular neoplasm) 36예에서 강양성이 1예, 중등도 양성 0예, 약양성이 16예, 음성이 19예로 중등도 양성 이상이 1예에 불과하여 갑상샘종 및 유두암종과 구분되는 특징을 보였다(Table 3).

각 표지자(Marker)와 조합발현(combination expression)의 민감도와 특이도

갑상샘 질환을 양성종양인 갑상샘종과 소포샘종, 악성종양인 유두암종과 소포암종 두 군으로 나누어 각 표지자들의 민감도와 특이도를 산출하였다. 3가지 표지자들은 악성종양에 대해 60~80%의 민감도를 보였으나, 유두암종에 대해서는 3가지 표지자 모두 95% 이상의 민감도를 보였다. 특히 Galectin-3와 MUC1은 100% 민감도를 나타내었다. 그러나 Galectin-3를 제외한 MUC1과 EGFR은 특이도가 각각 35.7%와 41.1%를 보여 높지 않았다(Table 4).

3가지 중 2가지 표지자를 조합하여 2가지 표지자 중 1개 이상이 발현될 때 양성으로 판정하는 조합발현의 민감도와 특이도를 산출한 결과, 각각의 표지자에 대한 결과보다 유

Table 4. Discrimination between benign and malignant thyroid lesions by immunodetection of galectin-3, MUC1, EGFR

	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Thyroid malignancy		
Galectin-3	61.1	97.5
MUC1	69.4	22.5
EGFR	77.8	40
Papillary carcinoma		
Galectin-3	100	94.6
MUC1	100	35.7
EGFR	95	41.1

EGFR: epidermal growth factor receptor

Table 5. Sensitivity and specificity of combinational expression of markers in thyroid malignancy

	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Thyroid malignancy		
Galectin-3 or MUC1	65.3	60
Galectin-3 or EGFR	69.4	68.8
MUC1 or EGFR	73.6	31.3
Papillary carcinoma		
Galectin-3 or MUC1	100	65.2
Galectin-3 or EGFR	95	67.9
MUC1 or EGFR	95	38.4

EGFR: epidermal growth factor receptor

의하게 높은 민감도나 특이도를 보이지는 않았다(Table 5).

고 찰

갑상샘암의 조직학적 진단은 치료와 예후에 매우 중요한데, 병리의사에 따라 진단에 다소의 차이를 보이는 것으로 알려져 있다. 5명의 병리학자들이 696예의 갑상샘 영구조직 표본을 WHO 분류기준에 따라 재검토한 Saxén 등³⁾의 연구결과에 의하면 진단 일치율은 58%이었고, Hirokawa 등⁴⁾의 조사에서는 21예의 소포상 갑상샘 결절 조직의 악성과 양성 구분에서 4명씩의 미국 병리학자와 일본 병리학자 사이의 의견 일치는 62%로 나타났다. 그러므로 갑상샘 결절 진단에 객관적인 진단방법이 요구되었고, 종양 세포가 발현하는 분자에 대한 면역조직화학적 검사가 주목받고 있다. 그 중 갑상샘 종양의 경우에는 Galectin-3의 연관성이 보고되고 있으며, 그 외 많은 다양한 표지자들이 연구되고 있다.

Galectin-3는 β -galactoside 결합 lectin 계열의 탄수화물-결합 단백질로 세포의 성장과 분화, 부착, 악성변화, 전이에 관여하는 단백질이며,⁵⁾ 정상적으로 대장의 상피세포와 유선과 신장의 상피세포, 단핵세포와 탐식세포 등에서 발현된다.⁶⁾ 그러나 대장암, 유방암, 림프종, 백혈병, 흑색

종, 섬유육종 등의 악성 종양에서는 Galectin-3의 과발현이 관찰되고,⁷⁾ 갑상샘 종양에서 Galectin-3의 발현을 연구한 Xu 등⁸⁾과 Fernández 등⁹⁾은 Galectin-3가 갑상샘 암종에서는 발현되고 양성 혹은 정상 갑상샘 조직에서는 발현되지 않는다고 하였다. Herrmann 등¹⁰⁾은 Galectin-3의 발현정도를 염색 강도에 따라 3단계로 나누어 상대적으로 악성도가 낮고 예후가 좋은 것으로 알려진 유두암종에서는 Galectin-3 발현이 현저하고, 예후가 좋지 않은 미분화 암종에서 발현의 정도가 떨어진다고 보고하였다. 그러나 아직까지 Galectin-3의 작용 기전은 뚜렷히 밝혀지지 않았으며, 갑상샘 양성 종양에서의 발현도 여러 문헌을 통해 보고되고 있다.^{11,12)}

점액소(mucins)는 membrane-associated mucins(MUC1, MUC3, MUC4, MUC12, MUC16, MUC17)과 gel forming secreted mucins(MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6), soluble secreted mucin(MUC7)으로 분류할 수 있으며, MUC1은 다양한 종양에서 침습적 증식 및 불량한 예후와 관련이 있는 것으로 알려져 왔다. MUC1은 다기능성 당단백질로 정상 상피조직 및 악성 종양에서 발현되며, 58개의 아미노산 세포외부위(extracellular domain), 28개의 아미노산 세포막부위(transmembrane domain), 72개의 아미노산 세포질부위(cytoplasmic domain)로 구성되었다. β -catenin 및 MAP kinase 경로를 통해 악성종양의 행태를 유발시키며, 상피세포의 표면에 표현되는 MUC1은 세포외부로 노출된 부위에 intracellular adhesion molecule-1(ICAM-1), selectins이 결합하면서 세포에 영향을 주게 된다. 악성세포에서는 MUC1의 극성 발현(polarized expression)이 소실되고 재배치되면서 세포표면 전체에 발현된다. 이러한 변화는 세포간 결합 및 정보교환에 장애를 일으키게 되고 세포 분리(cellular dissociation) 및 악성변화(oncogenic progression)를 유도하게 된다. 또한 MUC1 발현의 증가는 면역시스템으로부터 종양세포를 보호하는 역할을 하고 T-세포 증식억제와 악성세포면역 결핍상태를 유발한다.

최근 발표된 논문¹³⁾에 의하면 악성세포에서 MUC1 발현을 감소시키면 Galectin-3 역시 감소하였고, MUC1이 발현되지 않고 낮은 수치의 Galectin-3가 있는 악성세포에서 MUC1을 인위적으로 발현시키면 Galectin-3 발현이 증가하는 것으로 나타났다. 그 기전으로 MUC1이 Galectin-3 mRNA의 분해를 억제시킴으로써 Galectin-3의 과발현을 유발한다고 소개되었다.²⁾

EGFR은 transmembrane tyrosine kinase(TK) 수용체로서 ligand와 결합하여 활성화되면, 세포 증식, 이동, 부착,

분화 및 생존을 조절하는 신호과정을 자극하며, 여러 종양 조직에서 유전자 증폭과 단백 발현이 나타난다. EGFR은 MUC1과 상호결합하여 악성변화를 일으키는 것으로 밝혀져 있다. MUC1과 EGFR의 상호결합에 중요한 인자가 Galectin-3이며, 실험상으로 Galectin-3의 억제인자에 의해 MUC1과 EGFR의 결합이 감소하였다.²⁾ 그러므로 저자는 Galectin-3와 MUC1, EGFR이 생화학적으로 연관된 기전이 보고됨에 착안하여 Galectin-3, MUC1, EGFR 3가지 표지자로 갑상샘 종양의 면역화학적 검사를 시작하게 되었다.

본 논문의 결과, Galectin-3는 유두암종에서 높은 발현을 보였고, MUC1은 소포상 결절에서 면역조직화학적 검사상 중등도 양성(++) 이상의 염색강도를 보이는 경우가 36예 중 4예(11.1%)에 불과하였고, 대부분에서 MUC1 발현이 매우 감소하여 음성 혹은 약양성 발현을 보였는데, 이는 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.05$) EGFR도 면역조직화학적 검사상 소포샘종 및 소포암종에서 중등도 양성(++) 이상의 염색강도를 보이는 경우가 36예 중 1예에 불과하였고 대부분에서 발현이 매우 감소하여 음성 혹은 약양성 발현을 보였다. 그러나 소포샘종과 소포암종 사이에는 MUC1과 EGFR의 발현율은 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

MUC1과 EGFR은 소포성 종양(follicular neoplasm)에서는 낮은 발현을 보였지만, 유두암종 및 갑상샘종에서는 높은 발현을 보여 유두암종 및 갑상샘종과의 감별에 유용한 지표가 될 수 있음을 시사하였다.

MUC1이 양성종양인 갑상샘종에서 높은 발현을 보인 것은 mitogenic pathway의 활성화에 의해 갑상샘종 세포들의 높은 증식 속도 때문일 것으로 생각된다. Siragusa 등¹³⁾은 MUC1 발현 연구에서 갑상샘종과 갑상샘 악성종양에서의 MUC1 발현 형태와 세포내 발현(intracellular localization)을 알아보기 위해 면역화학검사를 시행하였고, 세포막에서 발현되는 MUC1는 갑상샘종과 악성종양 세포 모두에서 발견되는 반면, 미토콘드리아(mitochondria)에서 발견되는 MUC1은 악성세포에서만 발현되었다. 본 연구에서는 MUC1의 발현을 세포질과 세포막 모두에서 조사하였으므로 미토콘드리아에서의 발현을 구분하지 못했다.

갑상샘 조직에서 각 표지자들의 발현연구에서 양성과 악성 종양의 감별을 위한 Galectin-3는 악성종양의 61.1%, 양성종양의 2.5%에서 발현을 보여 통계적으로 유의한 차이가 있었으나($p<0.05$), MUC1과 EGFR은 양성과 악성종양의 감별에 유용하지 않았다. Galectin-3는 유두암종에서 통

계적으로 유의하게 높은 발현을 보였고($p<0.05$), MUC1과 EGFR은 유두암종 및 갑상샘종에서 의미있게 증가하였다. 이것은 세포내 발현 및 세포막 발현을 구분하지 못했기 때문일 것으로 사료되며, 만약 세포질내 MUC1을 선택적으로 측정할 수 있다면, 유두암종과 갑상샘종을 감별할 수 있고, 본 연구 결과에 의하면 여포종양(여포암종 및 여포선종)과 유두암종을 구분할 수 있는 표지자가 될 수 있다.

Acknowledgments

This study was supported by research funds from Dong-A University. These authors contributed equally to this study.

REFERENCES

- 1) Baek SK, Woo JS, Kwon SY, Lee SH, Chae YS, Jung KY. Prognostic significance of the MUC1 and MUC4 expressions in thyroid papillary carcinoma. *Laryngoscope* 2007;117(5):911-6.
- 2) Ramasamy S, Duraisamy S, Barbashov S, Kawano T, Kharbada S, Kufe D. The MUC1 and galectin-3 oncoproteins function in a microRNA-dependent regulatory loop. *Mol Cell* 2007;27(6):992-1004.
- 3) Saxén E, Fransila K, Bjarnason O, Norman T, Ringertz N. Observer variation in histologic classification of thyroid cancer. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1978;86A(6):483-6.
- 4) Hirokawa M, Carney JA, Goellner JR, DeLellis RA, Heffess CS, Katoh R, et al. Observer variation of encapsulated follicular lesion of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 2002;26(11):1508-14.
- 5) Cvejic D, Savin S, Paunovic I, Tatic S, Havelka M, Sinadinovic J. Immunohistochemical localization of galectin-3 in malignant and benign human thyroid tissue. *Anticancer Res* 1998;18(4A):2637-41.
- 6) Akimoto Y, Hirabayashi J, Kasai K, Hirano H. Expression of the endogenous 14-kDa beta-galactoside-binding lectin galectin in normal human skin. *Cell Tissue Res* 1995;280(1):1-10.
- 7) Inohara H, Honjo Y, Yoshii T, Akahani S, Yoshida J, Hattori K, et al. Expression of galectin-3 in fine-needle aspirates as a diagnostic marker differentiating benign from malignant thyroid neoplasm. *Cancer* 1999; 85(11):2475-84.
- 8) Xu XC, el-Naggar AK, Latan R. Differential expression of galectin-1 and galectin-3 in thyroid tumors. *Am J Pathol* 1995;147(3):815-22.
- 9) Fernández PL, Merino MJ, Gómez M, Campo E, Medina T, Castrovano V, et al. Galectin-3 and laminin expression in neoplastic and non-neoplastic thyroid tissue. *J Pathol* 1997;181(1):80-6.
- 10) Herrmann ME, LiVolsi VA, Pasha TL, Roberts SA, Wolcik EM, Baloch ZW. Immunohistochemical expression of galectin-3 in benign and malignant thyroid lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(6):710-3.
- 11) Weber KB, Shroyer KR, Heinz DE, Nawaz S, Said MS, Haugen BR. The use of a combination of galectin-3 and thyroid peroxidase for the diagnosis and prognosis of thyroid cancer. *Am J Clin Pathol* 2004; 122(4):524-31.
- 12) Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, de la Chapelle A, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME-1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol* 2005;18(1):48-57.
- 13) Siragusa M, Zerilli M, Iovino F, Francipane MG, Lombardo Y, Riccivitianni L, et al. MUC1 oncoprotein promotes refractoriness to chemotherapy in thyroid cancer cells. *Cancer Res* 2007;67(11):5522-30.