

Tiroidin Foliküler Karsinom ve Adenomlarının Ayırımında Galektin-3 ve CD44v6 Ekspresyonunun Rolü

Taner Daş¹, Nimet Karadayı², Dilek Yavuzer², Cumhuri Selçuk Topal³

ÖZET:

Tiroidin foliküler karsinom ve adenomlarının ayırımında galektin-3 ve CD44v6 ekspresyonunun rolü

Amaç: Foliküler karsinom ve adenomların ayırımında galektin-3 ve CD44v6 ekspresyonu birçok çalışmada sitolojik preparatlarda preoperatif olarak incelenmiş ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada tiroid foliküler karsinom ve adenomlarının ayırımında galektin-3 ve CD44v6 ekspresyonunun patolojik tanıya yardımcı olup olamayacağı araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniğinde 1992-2002 yılları arasında ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ana Bilim Dalında 2001 yılına ait olgular olmak üzere toplam 60 adet foliküler adenom ve karsinom olgusu incelenmiştir. Bunların 20'si foliküler karsinom, 40 tanesi foliküler adenom olgusudur. Bu olguların galektin-3 ve CD44v6 ekspresyonu immunohistokimyasal olarak incelenmiştir.

Her olgudan kapsüle bitişik alanlardan alınan kesitlere galektin-3 ve CD44v6 antikorları için HRP-AEC yöntemiyle immunohistokimyasal boyama uygulandı ve kesitler ışık mikroskopunda boyanma yok (-), fokal zayıf boyanma (+), orta yoğunlukta boyanma (++) , kuvvetli boyanma (+++) olarak değerlendirildi.

Bulgular: Immunohistokimyasal inceleme sonucunda foliküler karsinom ve adenom olgularının ayırımında galektin-3 ekspresyonunun anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0.05). CD44v6 ekspresyonu açısından yapılan immunohistokimyasal incelemede foliküler karsinom ve adenom olgularının ayırımında bir ilişki bulunmamıştır (p>0.05).

Sonuç: Tiroidin foliküler karsinom ve adenomlarının ayırımında galektin-3'ün tanıyı destekleyici potansiyel bir antikor olduğu, CD44v6'nın ise bu ayırımı bir önemi olmadığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: CD44v6, foliküler adenom, foliküler karsinom, galektin-3, tiroid bezi

ABSTRACT:

Role of galectin-3 and CD44v6 expression in the differentiation of the follicular carcinoma and adenoma of the thyroid

Objective: The role of the galectin-3 and CD44v6 expression in the differentiation of the thyroid follicular carcinoma and follicular adenoma were investigated in many preoperative cytologic samples and significant results were achieved. In this study, we investigated galectin-3 and CD44v6 as potential supportive markers of histopathologic diagnosis in the differentiation of follicular carcinoma and adenoma of thyroid in conventional tissue sections.

Material and Method: A total of 60 thyroidectomy specimens from Kartal Dr. Lütfi Kırdar Training and Research Hospital and Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty Pathology Department were investigated retrospectively. Twenty cases of the 60 thyroidectomy specimens were diagnosed as follicular carcinoma and 40 cases were diagnosed as follicular adenoma. Sections taken adjacent to the capsule of the nodule were stained immunohistochemically by HRP-AEC method for galectin-3 and CD44v6 antibody. Then sections were investigated under light microscope and labeled as no staining (-), focal weak staining (+), moderately intense staining (++) , intense staining (+++).

Results: Galectin-3 expression was significant in the differentiation of the follicular carcinoma and adenoma (p<0.05), whereas CD44v6 was not a potential marker in the differentiation of the follicular carcinoma and adenoma (p>0.05).

Conclusion: Galectin-3 was determined as a potential marker in the diagnosis of follicular carcinoma but CD44v6 expression was not a diagnostic value in the differentiation of follicular carcinoma and adenoma.

Keywords: CD44v6, follicular adenoma, follicular carcinoma, galectin-3, thyroid gland

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2016;50(2):131-6



29-31 Mayıs 2003 tarihlerinde Hilton Otel/ Konya'da Ankara Patoloji Derneği tarafından düzenlenen "XVI. Ulusal Patoloji Kongresi"nde poster olarak sunulmuş ve poster teşvik ödülüne layık görülmüştür.

¹Adli Tıp Kurumu, Morg İhtisas Dairesi, Histopatoloji Şubesi, İstanbul - Türkiye
²Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul - Türkiye
³Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Taner Daş,
Adli Tıp Kurumu, Morg İhtisas Dairesi,
Histopatoloji Şubesi, İstanbul, Türkiye

E-posta / E-mail:
tanerdas@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
14 Aralık 2015 / December 14, 2015

Kabul tarihi / Date of acceptance:
09 Mart 2016 / March 09, 2016

GİRİŞ

Foliküler karsinom ve adenomların ayırımında galektin-3 ve CD44v6 ekspresyonu birçok çalışmada sitolojik preparatlarda preoperatif olarak incelenmiş ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (1-15).

Galektin-3 polipeptidi beta galaktosid bağlayıcı hayvan lektinleri ailesinin bir üyesidir. Prolin ve glisinden zengin amino grubu ve karboksi grubu içerir. Çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda (pre-mRNA ayrılması, hücre-hücre, hücre-matriks adhezyonu, hücre büyümesi, neoplastik transformasyon, metastaz ve immun cevap) rol aldığı düşünülmektedir (6,16-19).

CD44 bir transmembran glikoproteinidir. Hücre-hücre ve hücre-matriks adhezyonunda rol alır (20,21).

Bu çalışmada tiroid foliküler adenom ve karsinomlarında lektin ilişkili moleküllerin (Galektin-3 ve CD44v6) konvansiyonel histolojik materyallerdeki tanıyı destekleyici potansiyel belirleyiciler olarak kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1992 ve Mayıs 2002 yılları arasındaki Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarın ve İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ana Bilim Dalında toplam 60 adet tiroidektomi piyesi retrospektif olarak incelendi. Bu olguların 20 tanesi foliküler karsinom, 40 tanesi foliküler adenom tanısı almıştı.

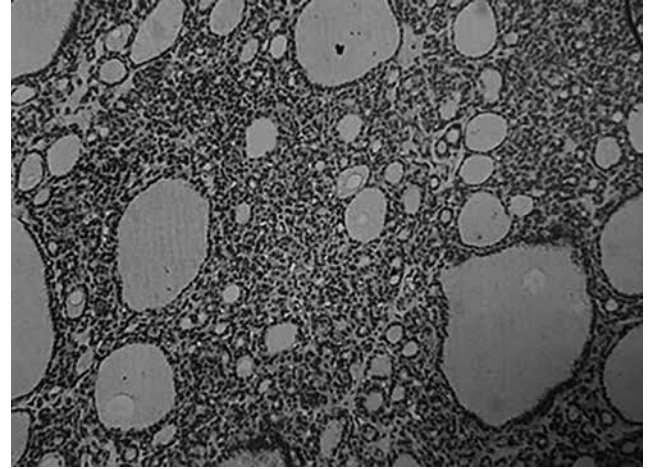
Her olgudan kapsüle bitişik alanlardan alınan kesitlere galektin-3 ve CD44v6 antikoları için HRP-AEC yöntemiyle immunohistokimyasal boyama uygulandı ve kesitler ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Galektin-3 immunohistokimyasal çalışması (-) boyanma yok veya bazı neoplastik hücrelerde nükleer boyanma var (Resim-1), (+) sadece sitoplazmada veya sitoplazma ve nükleusta fokal zayıf boyanma var, (++) sadece sitoplazmada veya sitoplazma ve nükleusta neoplastik hücrelerin %30-60'ında orta derecede boyanma var (Resim-2), (+++) sadece sitoplazmada veya sitoplazma ve nükleusta neoplastik hücrelerin %60'ından fazlasında kuvvetli boyanma

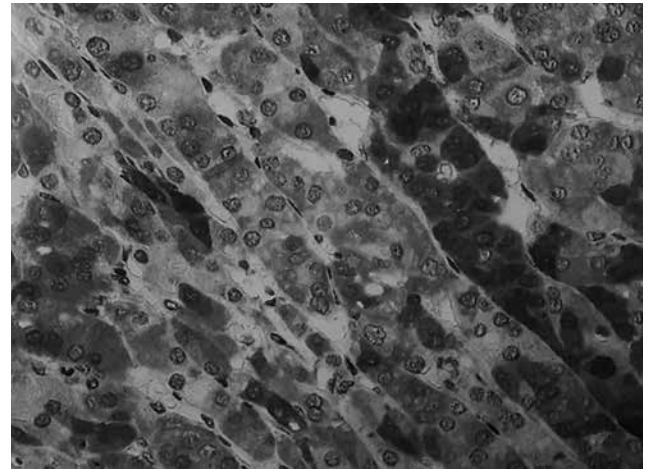
var olarak değerlendirildi.

CD44v6 immunohistokimyasal çalışması (-) boyanma yok, (+) sitoplazmik membranlarda fokal zayıf boyanma var, (++) sitoplazmik membranlarda neoplastik hücrelerin %30-60'ında orta derecede boyanma var (Resim-3), (+++) sitoplazmik membranlarda neoplastik hücrelerin %60'ından fazlasında kuvvetli boyanma var olarak değerlendirildi.

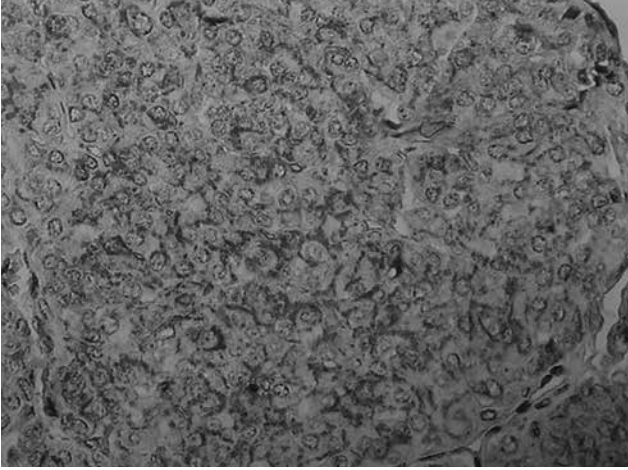
Sensitivite (duyarlılık), spesifite (özgüllük), prediktif değer ve immunohistokimyasal metodun teşhis doğruluğu, galektin-3 ve CD44v6 ekspresyonu için ayrı ayrı değerlendirildi. Çalışmamızda histopatolojik teşhis altın standart olarak kabul edildi.



Resim-1: Foliküler adenom olgusunda galektin-3 negatifliği (x100 BBA)



Resim-2: Foliküler karsinom olgusunda galektin-3 orta yoğunlukta boyanması (x400 BBA)



Resim-3: Foliküler karsinom olgusunda CD44v6 orta yoğunlukta membran boyanması (x400 BBA)

Galektin-3 (Novocastra Laboratories Ltd, Newcastle upon Tyne, U.K.) ve CD44v6 (Novocastra Laboratories Ltd, Newcastle upon Tyne, U.K.) monoklonal antikoları üretici firma prospektüsüne uygun olarak sırasıyla 1/100 ve 1/50 oranında dilüe edilerek kullanıldı.

Poly-L-lysin ile kaplanmış lamlara 5 mikronluk kesitler alındı. Bütün gece oda sıcaklığında bırakılan kesitler etüvde 60°C'de 60 dakika bekletildi.

Deparafinizasyon amacıyla 3 kez 5'er dakika xylene ve iki kez 10'ar dakika %96'lık alkolden geçirildi. Rehidratasyon için 1 dakika distile suda bekletildi. 1/10 oranında distile su ile sulandırılan antijen retrieval solusyonu (sitrat buffer) önce 2 dakika 750 wattta mikrodalgada fırında, sonra 350 wattta 30 saniye bekletildi. Daha sonra 15 dakika boyunca 5'er saniye aralar verilerek 160 wattta 30 saniye bekletildi. Mikrodalgadan çıkarılan kesitler oda sıcaklığında 20 dakika bekletildikten sonra distile su ile iyice yıkandı. Endojen enzim blokajı için %3'lük hidrojen peroksit ile 20 dakika bekletildi.

Kesitler distile su ile 2 kez birer dakika arayla yıkandı. Galektin-3 ve CD44v6 monoklonal antikor-

ları oda sıcaklığında doku kesitlerine 1 saat süreyle uygulandı. PBS'de (Phosphate buffer saline) 3 kez 5'er dakika aralıklarla yıkanarak HRP-AEC yöntemi ile rutin immunohistokimyasal boyama işlemleri tamamlandı. Pozitif kontrol olarak galektin-3 için anaplastik büyük hücreli lenfoma, CD44v6 için tonsil kullanıldı. Galektin-3 ve CD44v6 immunohistokimyasal boyaması yukarıda anlatılan kriterlere göre (-), (+), (++) , (+++) olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

BULGULAR

20 foliküler karsinom ve 40 foliküler adenom olgusu olmak üzere toplam 60 olgudan elde edilen bulgular yaş ve cinsiyet dağılımı, galektin-3 ve CD44v6 boyanma paternine göre foliküler karsinom ve adenom olguları için ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tamamlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student t testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher Exact Ki-Kare testi ve tanısal yöntemin doğruluk derecesini saptayan testler kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Foliküler karsinom ve adenom olgularının yaş dağılımı 19 ile 65 yaşlar arasında olup ortalama yaş 43'dür. Foliküler adenom olgularının yaş dağılımı 20 ile 65 yaşları arasında olup, ortalama yaş 37.4'dür. Foliküler karsinom ve adenom olgularının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0.05$). Cinsiyetlere göre dağılımları arasında da anlamlı farklılık görülmemektedir ($p > 0.05$). Her iki grupta da kadın olgular daha yüksek orandadır. Demografik özelliklerine göre olguların dağılımı Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Demografik özelliklerine göre olguların dağılımı

	Foliküler Karsinom	Foliküler Adenom	p
Yaş	43.00±13.94	37.4±12.97	0.130; $p > 0.05$
Cinsiyet			
Erkek	5 (%25.0)	9 (%22.5)	0.829; $p > 0.05$
Kadın	15 (%75)	31 (%77.5)	

Yapılan immunohistokimyasal incelemede foliküler karsinom ve adenom olgularının ayırımında galektin-3 ekspresyonunun anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Foliküler karsinom olgularının %40'ının galektin-3 ile orta yoğunlukta veya kuvvetli boyandığı tespit edilmiştir. Foliküler adenom olgularının ise %82.5'inde boyanma olmadığı veya zayıf boyandığı saptanmıştır. Sonuçlar Tablo-2'de gösterilmiştir.

CD44v6 ekspresyonu açısından yapılan immunohistokimyasal incelemede foliküler karsinom ve adenom olgularının ayırımında bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Foliküler adenom olgularında orta yoğunlukta veya kuvvetli boyanma görülmezken, foliküler karsinom olgularının ancak %10'unun orta yoğunlukta veya kuvvetli boyandığı tespit edilmiştir. Sonuçlar Tablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo-2: Galektin-3 ekspresyonu yoğunluğuna göre foliküler karsinom ve adenom olgularının dağılımı

	Foliküler karsinom	Foliküler Adenom	p
Boyanma yok	6 (%30.0)	20 (%50.0)	0.05 $p\leq 0.05^*$
Fokal zayıf boyanma	6 (%30.0)	13 (%32.5)	
Orta yoğunlukta boyanma	5 (%25.0)	7 (%17.5)	
Kuvvetli boyanma	3 (%15.0)	-	

* $p<0.05$ anlamlı fark vardır.

Tablo-3: CD44v6 ekspresyonunun yoğunluğuna göre foliküler karsinom ve adenom olgularının dağılımı

	Foliküler karsinom	Foliküler Adenom	p
Boyanma yok	15 (%75.0)	37 (%92.5)	0.156 $p>0.05$
Fokal zayıf boyanma	3 (%15.0)	3 (%7.5)	
Orta yoğunlukta boyanma	1 (%5.0)	-	
Kuvvetli boyanma	1 (%5.0)	-	

Tablo-4: Foliküler karsinom ve adenom olgularına göre galektin-3 ekspresyonunun dağılımı

	Patoloji		Toplam
	Foliküler Karsinom	Foliküler Adenom	
Galektin-3 (+)	14	20	34
Galektin-3 (-)	6	20	26
Toplam	20	40	60
Duyarlılık (sensitivite)			70.0
Özgüllük (spesifite)			50.0
Pozitif Prediktif Değer			41.18
Negatif Prediktif Değer			76.92
Doğruluk			56.67

Tablo-5: Foliküler karsinom ve adenom olgularına göre CD44v6 ekspresyonunun dağılımı

	Patoloji		Toplam
	Foliküler Karsinom	Foliküler Adenom	
CD44v6 (+)	5	3	8
CD44v6 (-)	15	37	52
Toplam	20	40	60
Duyarlılık (sensitivite)			25.0
Özgüllük (spesifite)			92.5
Pozitif Prediktif Değer			62.5
Negatif Prediktif Değer			71.1
Doğruluk			70.0

Duyarlılık açısından incelendiğinde, galektin-3'ün foliküler karsinom olgularının %70'inde pozitif boyandığı saptanmıştır. Özgüllük açısından incelendiğinde ise; foliküler adenom olgularında galektin-3 ekspresyonu görülmemesi olasılığının %50 olduğu tespit edilmiştir. Doğruluk ise testin toplam doğru tanı koyma oranı olup %56.67 olarak tespit edilmiştir. Foliküler karsinom ve adenom olgularına göre galektin-3 ve CD44v6 ekspresyonu dağılımı sırasıyla Tablo 4 ve 5'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Tiroid neoplazilerinde yapılan çalışmaların çoğu temel olarak onkogenler üzerine odaklanmış olup diğer moleküller hakkında çok az şey bilinmektedir. Ekstrasellüler matriks ilişkili hücre yüzey molekülleri bunlara örnektir ve malign transformasyon ve tümör progresyonları ile ilişkili olabilecekleri ileri sürülmüştür (5,6,22-26).

Bu çalışmada, galektin-3 ve CD44v6'nın foliküler karsinom ve adenom olgularında görülen farklı ekspresyonlarının immunohistokimyasal metodlarla analizi yapıldı (6).

Galektin-3 ekspresyonu yoğunluğuna göre değerlendirildiğinde foliküler karsinom ve adenom olguları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo-2). Foliküler karsinom olgularının 6'sında (%30) galektin-3 ile boyanma görülmezken, bu oran foliküler adenom olgularında 20 (%50) olarak tespit edilmiştir. Ayrıca foliküler adenom olgularının hiçbirinde kuvvetli boyanma görülmezken, foliküler karsinom olgularının 3'ünde (%15) kuvvetli sitoplazmik galektin-3 boyanması görülmüştür. Yapılan istatistiksel incelemede galektin-3'ün sensitivitesi (duyarlılık) %70, spesifitesi (özgüllük) %50, doğruluk oranı ise %56.67 olarak hesaplanmıştır.

CD44v6 ekspresyonuna göre değerlendirildiğinde foliküler karsinom ve adenom olguları arasında

anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo-3). Foliküler karsinom olgularının 15'inde (%75) boyanma olmazken, foliküler adenom olgularının 37'sinde (%92.5) boyanma görülmemiştir. Ayrıca foliküler karsinom olgularının 2'sinde (%10) orta yoğunlukta veya kuvvetli boyanma olurken, foliküler adenom olgularında orta yoğunlukta veya kuvvetli boyanma görülmemiştir. Yapılan istatistiksel incelemede CD44v6'nın sensitivitesi (duyarlılık) %25, spesifitesi (özgüllük) %92.5 olarak saptanmıştır.

Yapılan birçok çalışmada nonneoplastik ve benign tiroid dokularında folikül hücrelerinin galektin-3 ekspresyonu etmediği belirtilmiştir (1-7). Sadece fokal inflamasyon alanlarında, lenfoid foliküllerde, makrofajlarda, damarın endotel ve düz kas hücrelerinde, sinir liflerinde ve kolloidde pozitif boyanma görülebilmektedir (6).

Bartalozzi ve arkadaşlarının benign ve malign tiroid lezyonlarının ayırımında galektin-3 ve CD44v6 ekspresyonunu inceledikleri retrospektif bir çalışmada galektin-3 sensitivitesi %94, spesifitesi %98 olarak tespit edilmiştir (4). Bizim foliküler karsinom ve adenom olgularında yaptığımız çalışmada sensitivite ve spesifite bu kadar yüksek olmamakla birlikte anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p \leq 0.05$).

CD44v6 ekspresyonu ile foliküler karsinom ve adenom olguları ayırımında anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir ($p > 0.05$). CD44v6 ile yapılan immunohistokimyasal incelemede sensitivite %25, spesifite %92.5 olarak bulunmuştur.

Bu çalışma, galektin-3'ün birçok sitolojik ve hücre bloğu materyali ile yapılan çalışmalarla uyumlu olarak foliküler karsinom ile adenomların ayırımında yardımcı olabileceğini göstermektedir (1-7,13,22-24,27-29).

Sonuç olarak, galektin-3'ün foliküler karsinom ve adenom ayırımında tanıyı destekleyici bir antikor olarak kullanılabileceği, fakat CD44v6'nın bu olguların ayırımında önemli bir rolü olmadığı anlaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Orlandi F, Saggiorato E, Pivano G, Puligheddu B, Termine A, Cappia S, et al. Galectin-3 is a presurgical marker of human thyroid carcinoma. *Cancer Res* 1998; 58: 3015-20.
2. 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 neoplasms. *Cancer* 1999; 85: 2475-84. [CrossRef]

3. Saggiolato E, Cappia S, De Giuli P, Mussa A, Pancani G, Caraci P, et al. Galectin-3 as a presurgical immunocytochemical marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5152-8. **[CrossRef]**
4. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A, et al. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet* 2001; 357: 1644-50. **[CrossRef]**
5. Gasbarri A, Martegani MP, Del Prete F, Lucante T, Natali PG, Bartolazzi A. Galectin-3 and CD44v6 isoforms in the preoperative evaluation of thyroid nodules. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3494-502.
6. Fernandez PL, Merino MJ, Gomez M, Campo E, Medina T, Castronovo V, et al. Galectin-3 and laminin expression in neoplastic and nonneoplastic thyroid tissue. *J Pathol* 1997; 181: 80-6. **[CrossRef]**
7. Kawachi K, Matsushita Y, Yonezawa S, Nakano S, Shirao K, Natsugoe S, et al. Galectin-3 expression in various thyroid neoplasms and its possible role in metastasis formation. *Hum Pathol* 2000; 31: 428-33. **[CrossRef]**
8. Cvejic D, Savin S, Golubovic S, Paunovic I, Tatic S, Havelka M. Galectin-3 and carcinoembryonic antigen expression in medullary thyroid carcinoma: possible relation to tumor progression. *Histopathology* 2000; 37: 530-5. **[CrossRef]**
9. Nasser SM, Pitman MB, Pilch BZ, Faquin WC. Fine needle aspiration biopsy papillary thyroid carcinoma: diagnostic utility of cytokeratin 19 immunostaining. *Cancer* 2000; 90: 307-11. **[CrossRef]**
10. Kurozumi K, Nakao K, Nishida T, Nakahara M, Ogino N, Tsujimoto M. Significance of biologic aggressiveness and proliferating activity in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1998; 22: 1237-42. **[CrossRef]**
11. Rosahl SK, Erpenbeck V, Vorkapic P, Samii M. Solitary follicular thyroid carcinoma of skull base and its differentiation from ectopic adenoma-review, use of galectin-3 and report of a new case. *Clin Neurol Neurosurg* 2000; 102: 149-55. **[CrossRef]**
12. Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol* 2001; 14: 338-42. **[CrossRef]**
13. Zhang L, Krausz T, DeMay RM. A Pilot Study of Galectin-3, HBME-1, and p27 Triple Immunostaining Pattern for Diagnosis of Indeterminate Thyroid Nodules in Cytology With Correlation to Histology. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2015; 23: 481-90. **[CrossRef]**
14. Das DK, Al-Waheeb SKM, George SS, Haji BI, Mallik MK. Contribution of immunocytochemical stainings for galectin-3, CD44, and HBME1 to fine-needle aspiration cytology diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2014; 42: 498-505. **[CrossRef]**
15. Papale F, Cafiero G, Grimaldi A, Marino G, Rosso F, Mian C, et al. Galectin-3 expression in thyroid fine needle cytology (t-FNAC) uncertain cases: validation of molecular markers and technology innovation. *J Cell Physiol* 2013; 228: 968-74. **[CrossRef]**
16. Perillo NL, Marcus ME, Baum LG. Galectins: versatile modulators of cell adhesion, cell proliferation, and cell death. *J Mol Med* 1998; 76: 402-12. **[CrossRef]**
17. Schwarz G Jr, Rummelink M, Decaestecker C, Gielen I, Budel V, Burchert M, et al. Galectin fingerprinting in tumor diagnosis. Differential expression of galectin-3 and galectin 3 binding sites, but not galectin-1, in benign vs malignant uterine smooth muscle tumors. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 623-31. **[CrossRef]**
18. Nangia-Makker P, Honjo Y, Sarvis R, Akahani S, Hogan V, Pienta KJ, et al. Galectin-3 induces endothelial cell morphogenesis and angiogenesis. *Am J Pathol* 2000; 156: 899-909. **[CrossRef]**
19. Frigeria LG, Liu F. Surface expression of functional IGE binding protein, an endogenous lectin, on mast cells and macrophages. *J Immunol* 1992; 148: 861-7.
20. Figge J, del Rosario AD, Gerasimov G, Dedov I, Bronstein M, Troshina K, et al. Preferential expression of the cell adhesion molecule CD44 in papillary thyroid carcinoma. *Exp Mol Pathol* 1994; 61: 203-11. **[CrossRef]**
21. Matsumura Y, Tarin D. Significance of CD44 gene products for cancer diagnosis and disease evaluation. *Lancet* 1992; 340: 1053-8. **[CrossRef]**
22. Sumana BS, Shashidhar S, Shivarudrappa AS. Galectin-3 Immunohistochemical Expression in Thyroid Neoplasms. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: 7-11. **[CrossRef]**
23. Dunderović D, Lipkovski JM, Boričić I, Soldatović I, Božić V, Cvejčić D, et al. Defining the value of CD56, CK19, Galectin 3 and HBME-1 in diagnosis of follicular cell derived lesions of thyroid with systematic review of literature. *Diagn Pathol* 2015; 10: 196. **[CrossRef]**
24. Abd-El Raouf SM, Ibrahim TR. Immunohistochemical expression of HBME-1 and galectin-3 in the differential diagnosis of follicular-derived thyroid nodules. *Pathol Res Pract* 2014; 210: 971-8. **[CrossRef]**
25. Manivannan P, Siddaraju N, Jatiya L, Verma SK. Role of pro-angiogenic marker galectin-3 in follicular neoplasms of thyroid. *Indian J Biochem Biophys* 2012; 49: 392-4.
26. Matesa-Anić D, Moslavac S, Matesa N, Cupić H, Kusić Z. Intensity and distribution of immunohistochemical expression of galectin-3 in thyroid neoplasms. *Acta Clin Croat* 2012; 51: 237-41.
27. Beesley MF, McLaren KM. Cytokeratin 19 and galectin-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of solitary thyroid nodules. *Histopathology* 2002; 41: 236-43. **[CrossRef]**
28. Aratake Y, Umeki K, Kiyoyama K, Hinoura Y, Sato S, Ohno A, et al. Diagnostic utility of galectin-3 and CD26/DPPIV as preoperative diagnostic markers for thyroid nodules. *Diagn Cytopathol* 2002; 26: 366-72. **[CrossRef]**
29. Coli A, Bigotti G, Zucchetti F, Negro F, Massi G. Galectin-3, a marker of well differentiated thyroid carcinoma, is expressed in thyroid nodules with cytological atypia. *Histopathology* 2002; 40: 80-7. **[CrossRef]**