

여포성 종양에서 CXC Chemokine Receptor 4와 Galectin-3의 면역조직화학적 발현

고신대학교 의과대학 내과학교실¹, 병리과학교실²

박지은¹, 김부경¹, 구상건¹, 박요한¹, 최영식¹, 김영옥²

Immunohistochemical Expression of CXC Chemokine Receptor 4 and Galectin-3 in Follicular Tumors of Thyroid

Ji Eun Park, MD¹, Bu Kyung Kim, MD¹, Sangeon Gwoo, MD¹, Yo-Han Park, MD¹, Young Sik Choi, MD¹ and Young Ok Kim, MD²

Departments of Internal Medicine¹, Pathology², Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Background and Objectives: Follicular tumors can present a difficult diagnostic challenge for cytological evaluation and ultrasound findings. Therefore, new methods which could help distinguish follicular adenoma from follicular carcinoma simply and accurately are greatly desired. This study investigated the usefulness of immunohistochemical expression of CXC chemokine receptor 4 (CXCR4) and galectin-3 as marker of differentiated thyroid carcinomas. **Materials and Methods:** Expression of CXCR4 and galectin-3 were examined immunohistochemically in the 60 paraffin embedded tissues which were already diagnosed as follicular adenoma (n=20), follicular carcinoma (n=20), and papillary carcinoma (n=20) of thyroid. **Results:** Galectin-3 was expressed significantly high in follicular carcinoma than follicular adenoma (p=0.022). CXCR4 was also expressed significantly high in follicular carcinoma than follicular adenoma (p=0.027). The sensitivity of CXCR4 and galectin-3 was 70% and 80% and specificity, 65% and 60% for differential diagnosis of follicular tumors. **Conclusion:** An immunohistochemical panel, including galectin-3 and CXCR4, could be useful in the differential diagnosis between follicular adenoma from follicular carcinoma.

Key Words: Follicular tumor, Galectin-3, CXCR4

서 론

갑상선결절은 정상 성인의 평균 3-7%에서 촉진되며,^{1,2)} 갑상선 초음파검사에서는 약 20-76% 발견될 정도로 매우 흔한 질환이다.^{3,4)} 갑상선결절은 대부분 양성이며, 악성은 약 3-6% 정도이고,⁵⁾ 악성의 80-90% 이상은 분화갑상선암인 유두암과 여포암이다. 갑상선결절의 수술 전 진단에 세침흡인세포검사, 초음파검사, 전산화단층촬영 등이 이용되고 있으며, 이 중 세침흡인세포검사가 절대표준 검사법으로 민감도 93%, 특이도 96%의 높은 진단적 정확도를 보인다.⁶⁾ 세침흡인세

포검사의 진단은 채취된 세포의 형태에 근거하여 이루어지며 유두암의 경우는 특별한 세포형태 소견이 있어 비교적 진단이 쉽다. 그러나 여포암의 경우는 암세포가 정상 여포상피세포와 유사하고, 수술 후 조직에서 암세포가 피막이나 혈관을 침범한 소견이 있을 경우 진단을 할 수 있어 수술 전 세침흡인세포검사로 진단이 되지 않는 단점이 있다.

최근 갑상선암에 대한 초음파소견이 알려져 유용하게 이용하고 있으나,^{7,8)} 초음파검사도 여포성종양의 감별진단에는 큰 도움이 되지 않아 임상에서 수술 전 여포암을 진단할 수 있는 여러 방법들이 요구되고 있다. 최근 이를 극복하기 위한 보조적인 검사 방법으로

논문접수일: 2012년 1월 19일 / 심사(수정)일: 2012년 5월 22일 / 심사완료일: 2012년 5월 23일

교신저자: 최영식, 부산시 서구 암남동 34번지, ☎ 602-702, 고신대학교 복음병원 내분비내과

Tel: 051-990-6102, Fax: 051-248-5686, E-mail: yschoi@Kosinmed.or.kr

cytokeratin-19, galectin-3, thyroid peroxidase, Hectort Battifora Mesothelial cell (HBME-1) 등을 이용한 면역조직화학염색검사가 시행되고 있다.

본 연구는 유두암과 여포성 종양에서 CXCR4와 galectin-3의 면역조직학적 발현 여부를 알아보고, CXCR4와 galectin-3의 면역조직학적 발현이 여포선종과 여포암을 감별하는데 유용한가를 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

재료

2006년 1월부터 2010년 3월까지 고신대학교 복음병원 내분비외과에서 갑상선절제술을 시행 받은 환자 중 유두암 20예, 여포선종 20예와 여포암 20예의 조직표본을 무작위 추출하여 후향적으로 연구를 시행하였다.

방법

면역조직화학염색: 대표적인 파라핀 블록을 4 um 두께로 박절하여 탈파라핀 과정과 함수처리를 거친 후 Bond Automated Immunohistochemistry (Vision Biosystems Ltd, Mount Waverly, VIC, Australia)와 Bond Polymer Intense Detections System (Catalog No. DS 9958, Vision Biosystems)을 이용하였고 발색제는 diaminobenzidine (Vision Biosystems)을 사용하였다. 일차 항체는 galectin-3 (clone 9C4, monoclonal, 1:100, Pleasanton, USA)와 CXCR4 (ab2074, polyclonal, 1:200, Abcam, Cambridge, UK)를 사용하였고, 양성 대조군으로 galectin-3의 경우 중피세포, CXCR4는 대장 점막 상피를 이용하였고, 음성대조군으로는 일차항체를 사용

하지 않은 것으로 하였다.

면역조직학적 염색의 판독: 종양세포의 세포질에 분명한 갈색의 과립으로 나온 경우를 양성으로 판정하였다. 종양세포에서 전혀 발현을 보이지 않거나 10% 미만의 반응(absent or scanty) (Fig. 1)을 보인 경우를 음성 발현, 10% 이상에서 50% 미만의 반응(focal reactivity) (Fig. 2)을 보인 경우를 국소 발현, 50% 이상의 반응(diffuse reactivity) (Fig. 3)을 보인 경우를 미만성 발현으로 분류하였고, 국소적 반응과 미만성 반응을 보인 경우를 양성으로 판정하였다.

통계처리

자료의 분석은 Stata (version 11)를 이용하여, 여포선종과 여포암에서 galectin-3와 CXCR4의 발현의 차이가 있는지에 대하여 카이제곱 검정을 시행하였고, 표본의 숫자가 미만일 경우 Fisher's exact test의 결과를 확인하였다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 일 때 유의한 것으로 판정하였다. Galectin-3와 CXCR4의 각각의 검사에 대한 민감도, 특이도, 양성예측도를 구하였고, 두 가지 검사를 병행하였을 경우에 대한 민감도, 특이도와 양성예측도를 구하였다.

결 과

Galectin-3의 발현

Galectin-3는 주로 종양세포의 세포질 내에서 갈색의 과립상으로 염색되었으며, 세포핵에도 염색이 되는 경우도 보였으며, 그 강도는 부위에 따라 다양하였다. Galectin-3의 발현은 여포선종에서는 12예(60%)에서 음

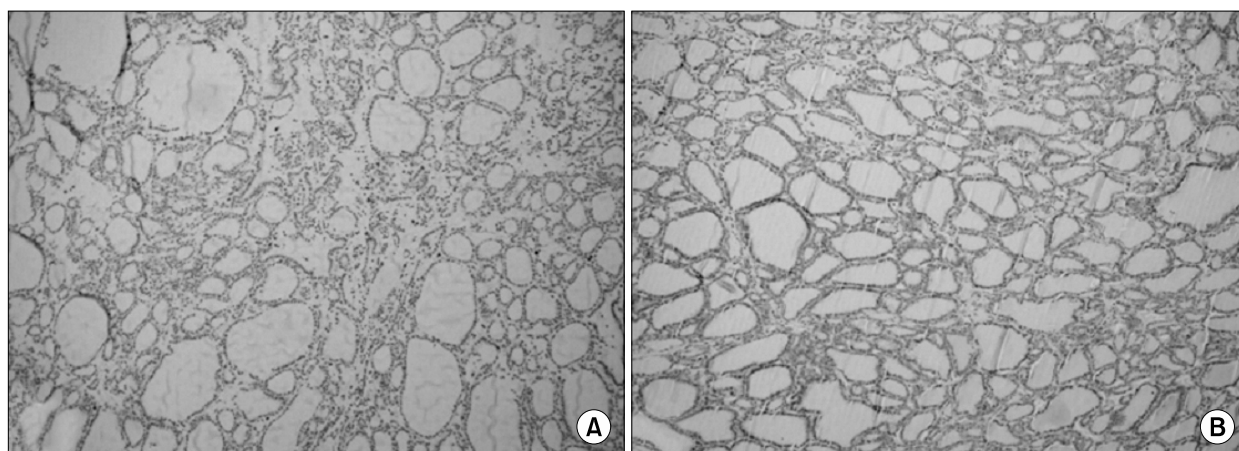


Fig. 1. Immunohistochemical staining for galectin-3 (A) and CXCR4 (B) in follicular adenoma. Most of the lesion is negative for galectin-3 and CXCR4, with just a few scattered cells showing immunoreactivity ($\times 100$ magnification). CXCR4: chemokine receptor 4.

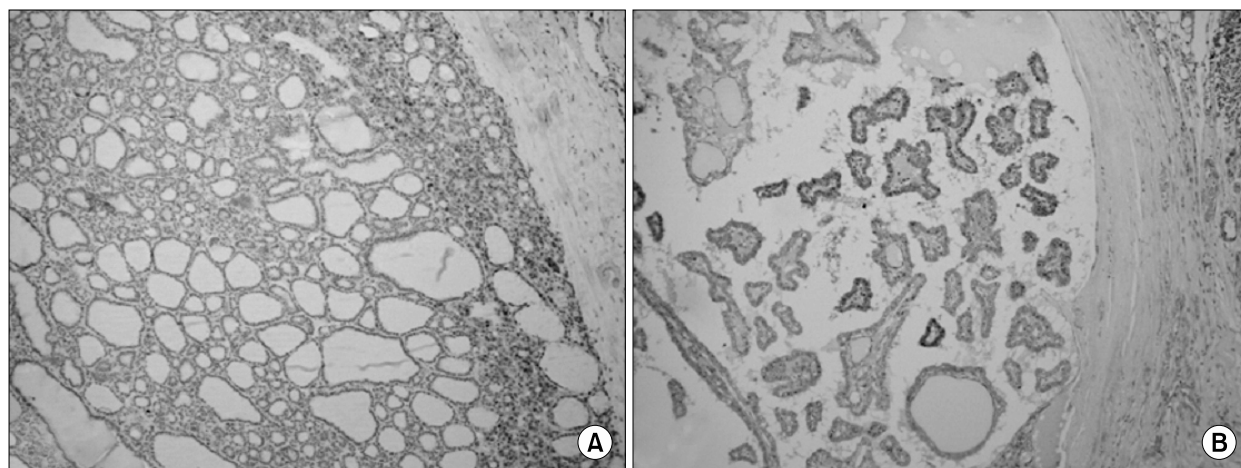


Fig. 2. Immunohistochemical staining for galectin-3 in follicular carcinoma (A) and CXCR4 in papillary carcinoma (B). Focal reactivity for galectin-3 and CXCR4 in the tumor cells ($\times 100$ magnification), CXCR4: chemokine receptor 4.

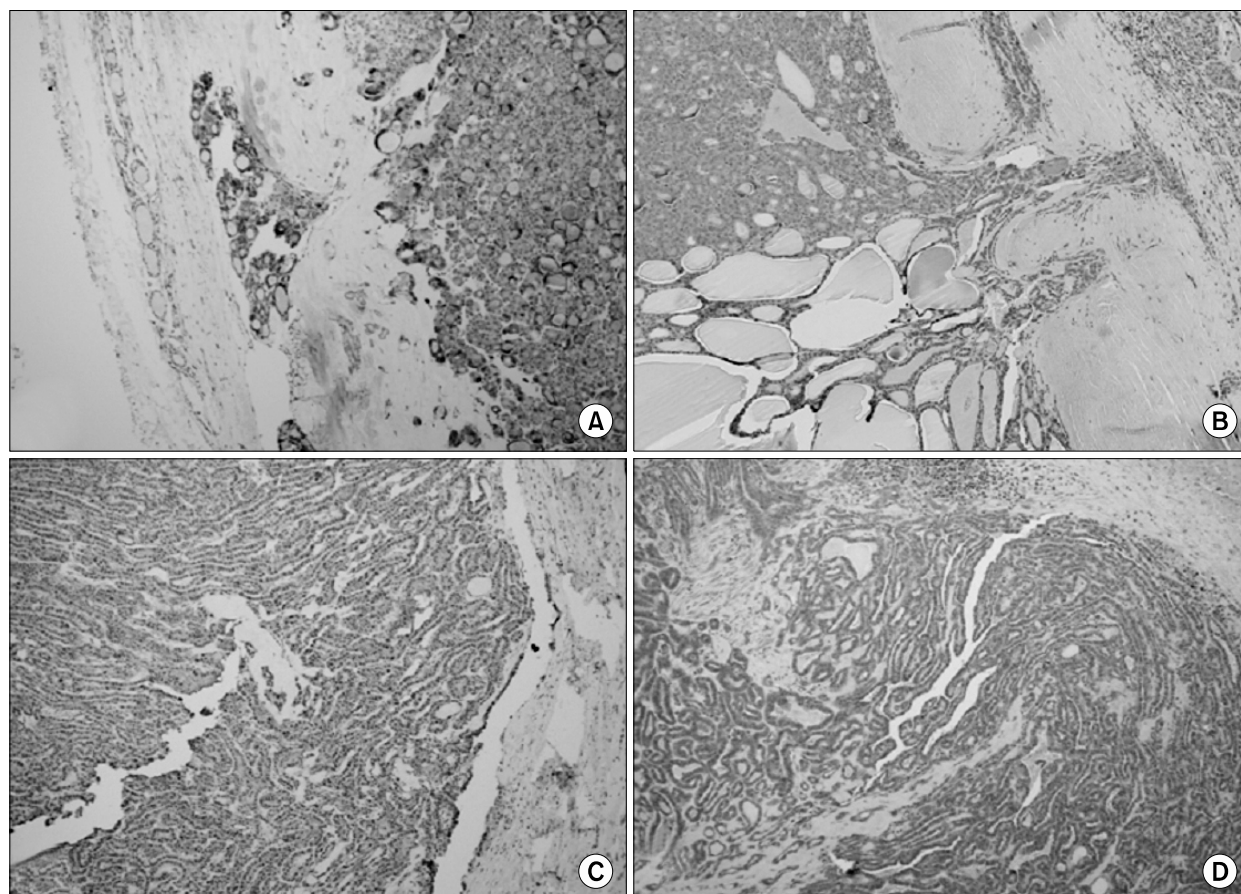


Fig. 3. Immunohistochemical staining for galectin-3 (A) and CXCR4 (B) in follicular carcinoma and galectin-3 (C) and CXCR4 (D) in papillary carcinoma. Diffuse immunoreactivity for galectin-3 and CXCR4 in the tumor cells ($\times 100$ magnification), CXCR4: chemokine receptor 4.

Table 1. Immunohistochemical expression of galectin-3 in thyroid tumors

| Thyroid tumor | Galectin-3 immunoexpression | | | Total |
|----------------------|-----------------------------|-----------|-------------|-------|
| | Absent or scanty (%) | Focal (%) | Diffuse (%) | |
| Follicular adenoma | 12 (60.0) | 6 (30.0) | 2 (10.0) | 20 |
| Follicular carcinoma | 4 (20.0) | 6 (30.0) | 10 (50.0) | 20 |
| Papillary carcinoma | 0 (0) | 0 (0) | 20 (100.0) | 20 |

Table 2. Immunohistochemical expression of galectin-3 in follicular thyroid tumors

| Expression | Follicular adenoma (%) | Follicular carcinoma (%) | p |
|------------|------------------------|--------------------------|-------|
| Positive | 8 (40.0) | 16 (80.0) | 0.022 |
| Negative | 12 (60.0) | 4 (20.0) | |
| Total | 20 (100) | 20 (100) | |

p=0.022 by Fisher's exact test, Positive notes focal or diffuse immunoexpression of galectin-3. Negative notes absent or scanty immunoexpression of galectin-3

Table 3. Immunohistochemical expression of CXCR4 in thyroid tumors

| Thyroid tumor | CXCR4 immunoexpression | | | Total |
|----------------------|------------------------|-----------|-------------|-------|
| | Absent or scanty (%) | Focal (%) | Diffuse (%) | |
| Follicular adenoma | 13 (65.0) | 3 (15.0) | 4 (20.0) | 20 |
| Follicular carcinoma | 6 (30.0) | 4 (20.0) | 10 (50.0) | 20 |
| Papillary carcinoma | 3 (15.0) | 4 (20.0) | 13 (65.0) | 20 |

성을, 6예(30%)에서 국소적 발현을, 2예(10%)에서 미만성 발현을 보였고, 여포암에서는 4예(20%)에서 음성을, 6예(30%)에서 국소적 발현을, 10예(50%)에서 미만성 발현을 보였으며, 유두암의 경우에는 20예(100%) 모두 미만성 발현을 보였다(Table 1).

여포선종과 여포암에서 galectin-3의 발현 정도를 비교해 본 결과 여포암에서 galectin-3의 미만성 발현이 통계적으로 유의하게 높았다(p=0.022) (Table 2).

CXCR4의 발현

CXCR4의 발현은 여포선종에서는 13예(65%)에서 음성을, 3예(15%)에서 국소적 발현을, 4예(20%)에서 미만성 발현을 보였고, 여포암에서는 6예(30%)에서 음성을, 4예(20%)에서 국소적 발현을, 10예(50%)에서 미만성 발현을 보였으며, 유두암의 경우에는 3예(15%)에서 음성, 4예(20%)에서 국소적 발현, 13예(65%) 미만성 발

Table 4. Immunohistochemical expression of CXCR4 in follicular thyroid tumors

| Expression | Follicular adenoma (%) | Follicular carcinoma (%) | p |
|------------|------------------------|--------------------------|-------|
| Positive | 7 (35.0) | 14 (70.0) | 0.027 |
| Negative | 13 (65.0) | 6 (30.0) | |
| Total | 20 (100) | 20 (100) | |

CXCR4, chemokine receptor 4, p=0.027 by Chi-Square. Negative notes absent of scanty immunoexpression of CXCR4. Positive notes focal and diffuse immunoexpression of CXCR4

Table 5. Discrimination between follicular adenoma and carcinoma with galectin-3 and CXCR4

| Expression | Galectin-3 | CXCR4 | Galectin-3 or CXCR4 positive |
|-----------------|------------|-------|------------------------------|
| Sensitivity (%) | 80.0 | 70.0 | 90.0 |
| Specificity (%) | 60.0 | 65.0 | 50.0 |
| PPV (%) | 66.7 | 66.7 | 64.3 |
| NPV (%) | 75.0 | 68.4 | 83.3 |

CXCR4: chemokine receptor 4, NPV: negative predictive value, PPV: positive predictive value

현을 보였다(Table 3).

여포선종과 여포암에서 CXCR4의 발현 정도를 비교해 본 결과 여포암에서 galectin-3의 미만성 발현이 통계적으로 유의하게 높았다(p=0.027) (Table 4).

여포성 종양에서의 Galectin-3와 CXCR4 발현의 진단적 유용성

여포선종과 여포암의 감별진단에 대한 Galectin-3와 CXCR4의 민감도는 각각 80.0%와 70.0%를, 특이도는 60.0%와 65.0%를 보였고, 양성예측도는 66.7%로 두 검사가 같았다. 두 검사 중 하나라도 양성인 나온 경우의 민감도는 90%, 특이도는 50%로 각각의 검사를 이용하였을 때 보다 민감도는 높았으나, 특이도는 낮았다. 또한 두 검사를 모두 사용하였을 경우 양성예측도는 64.3%로 낮아졌으나 음성예측도는 83.3%로 높았다(Table 5).

고 찰

갑상선결절의 감별을 위해 여러 단백질에 대한 면역조직화학염색 검사가 보조적으로 시행되고 있으며 그 중 galectin-3는 여러 실험적 결과를 바탕으로 임상에서 실제로 이용되고 있다. Galectin-3는 동물에서 β -gala-

ctoside에 결합하는 렉틴계의 30- κ Da의 단백질로 세포 질에 모여있고, 세포막에서 발현한다. 또한 배아발생에 관여하는 단백질로,⁹⁾ 유방암, 전립선암, 대장암, 두경부암의 표지자이며,^{10,11)} 세포의 성장조절, 분화, 유착작용, 자연사멸, 종양 이행과 침입성에 관여한다.¹¹⁾ 갑상선 조직에서 galectin-3는 갑상선암, 특히 갑상선 유두암종에서 발현이 증가되나, 갑상선 양성결절이나 정상 갑상선조직에서는 발현이 나타나지 않는 것으로 알려져 있다.¹²⁾ Oestreicher-Kedem 등¹³⁾은 여포성 갑상선 병변의 수술 후 조직에서 양성과 악성을 감별하는데 있어 galectin-3의 민감도, 특이도, 양성예측도와 음성예측도가 각각 82%, 68%, 75%와 77%로 통계적으로 유의한 차이를 보여 galectin-3가 진단에 유용함을 제시하였다. Saggiorato 등¹⁴⁾은 갑상선 여포성 병변의 수술 후 조직과 세침흡인검사에서 갑상선암에 대한 galectin-3의 진단 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도가 각각 92%, 94%, 95.8%, 88.6%로 진단에 유용한 표지자임을 보여주었고, galectin-3와 HBME-1 면역조직염색을 같이 시행함으로써 진단의 민감도와 특이도를 더 높이고, 진단의 정확성도 높일 수 있음을 보고하였다. 배 등¹⁵⁾의 연구에서 수술 후 절제된 갑상선종양 중 유두암은 120예 모두 galectin-3가 발현되었으며, 여포암의 경우 6예 중 3예에서 양성으로 발현된 것을 보고하였다. 또한 여포선종과 여포암의 감별 여부를 위해 여포선종 32예와 여포암 6예에 대해 시행한 galectin-3의 면역조직화학적검사의 민감도와 특이도는 각각 50%, 96.9%를 보였다. 본 연구에서 galectin-3의 여포선종과 여포암의 감별에 대한 민감도 80%, 특이도 60%로 galectin-3가 여포암의 감별에 민감도는 배 등¹⁵⁾의 결과보다 높았으나, 특이도는 낮았다. Xu 등¹⁶⁾은 수술 후 절제된 유두암과 여포암 조직에서 모두 galectin-3가 발현된 것을 보고하였고, Fernandez 등¹⁷⁾은 유두암 18예 중 모든 예에서, 여포암 8예 중 4예에서 galectin-3가 발현되었다고 하였다. Bartolazzi 등¹⁸⁾은 수술로 절제된 갑상선종양과 세침흡인술로 얻은 세포도말 검체에 대해 시행한 galectin-3의 면역화학염색검사에서 갑상선암에 대한 galectin-3의 민감도와 특이도, 양성예측도, 음성예측도가 94%에서 100%에 이른다고 보고하고 있다. 본 연구에서도 유두암은 모든 예에서 galectin-3가 양성을 보였다. Mehrotra 등¹⁹⁾의 연구에 의하면, 124명의 갑상선결절 수술 후 조직에서 유두암은 92%, 여포암 74%에서 galectin-3가 발현되었으나, 여포선종의 72%, 다결절성 갑상선종의 57%에서 galectin-3가 발현되어, galectin-3를 갑상선결절의 양성과 악성을 감별하는 표지자로서

이용하기에는 제한점이 있음을 보여주었다.

케모카인(chemokine)은 사이토카인의 한 종류로서 8-12 kD의 수용성 단백질이다. 케모카인은 NH₂ 말단 처음 2개의 cystein residues 사이의 아미노산 residues 개수에 따라 CXC motif, CC motif, C motif, CX3C motif의 4군으로 나뉜다. 이들 단백질의 수용체는 세포막에 위치하며 G단백질과 연결되며, 이 중 CXC 케모카인을 리간드로 하는 수용체를 CXCR (CXC chemokine receptor)이라 하고 CXCR은 현재 8개가 알려져 있다. 이 중 CXCR4 (CXC chemokine receptor 4, 이전에는 fusin)는 화학적 주성(chemotaxis), 세포골격 재배열(cytoskeletal rearrangement)과 세포유착 등의 생물학적 반응을 매개하는 케모카인들과 반응한다.²⁰⁾ CXCR4는 백혈구, 적혈구, 대식세포 등의 혈구세포와 혈관내피세포 및 신경세포 등의 정상세포에 존재할 뿐 아니라, 유방, 전립선, 대장 등의 종양세포에도 높게 발현되는 것으로 알려져 있다.²¹⁻²³⁾ 특히 암에서는 백혈구의 이동뿐 아니라, CXCR4와 CXCR4의 리간드인 SDF-1 (stromal cell-derived factor-1)의 상호작용으로 종양세포의 이동과 침범을 유도하여 암의 전이에도 관여하는 것으로 보고되었다.²⁴⁻²⁶⁾ CXCR4는 갑상선 암에서도 발현되는 것으로 알려져 있으나²⁵⁻²⁷⁾ 이에 대한 국내 보고는 드물다.

Castellone 등²⁸⁾에 의하면 CXCR4의 upregulation이 특히 RET/PTC 재배열이 일어나는 도중에 흔히 일어나는데, 이것은 CXCR4가 종양의 증식이나 침습에 관여하는데 중요한 역할을 함을 보여준다. 또한 유두암에서 CXCR4의 발현은 종양의 크기, 갑상선의 침범, 림프절 전이 등의 종양의 공격성과도 관련이 있는 것으로 생각된다.^{28,29)} 또한 CXCR4는 미분화갑상선암에도 높게 발현되며, 종양의 악성도와 관련이 있을 것으로 보고하고 있다.^{19,20)} 본 연구에서는 CXCR4가 유두암에서 85% 양성을 보여 비교적 높게 발현됨을 알 수 있다. 여포암에 대한 CXCR4의 발현에 관한 연구는 드물다. 본 연구에서 CXCR4가 여포선종에서 35% 발현되었고, 여포암에서는 70%로 발현되어 여포암에 유의하게 발현되었다($p=0.027$).

본 연구에서 여포성 종양의 악성 감별에서 Galectin-3의 민감도와 특이도는 80%, 60%였고, CXCR4의 민감도와 특이도는 70%, 65.5%를 보였다. 또한 Galectin-3와 CXCR4 검사 중 한 가지 검사라도 양성을 보이는 경우에는 특이도는 50.0%로 낮았지만, 민감도가 90.0%로 높았고, 양성예측도는 64.3%로 낮았으나 음성예측도는 83.3%로 높았다. 따라서 두 검사가 모두 양성일 경우 여포암의 확정진단은 하기 어려우나 둘 다 음성일 경

우 악성을 배제하는 데 도움을 줄 수 있을 것이다.

비록 본 연구가 후향적으로 이미 진단된 조직을 대상으로 연구를 시행한 단점은 있으나, 본 연구를 통하여 유두암에서 galectin-3와 CXCR4가 높게 발현될 뿐 아니라, 여포암에서도 galectin-3와 CXCR4가 여포선종에 비하여 유의하게 높게 발현되는 것을 알게 되었다. 따라서 Galectin-3와 CXCR4 검사를 함께 시행할 경우 여포성 종양에서 여포암의 감별진단에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 향후 수술 전 시행한 세침흡입 검사에서 galectin-3와 CXCR4의 발현율에 대한 연구를 시행하여 여포선종과 여포암에서의 발현율이 다르다면 여포성 종양에서 불필요한 갑상선절제술을 시행하지 않도록 하는 유용한 검사가 될 수 있을 것이다.

결론

갑상선유두암과 여포성 종양에서 CXCR4와 galectin-3의 면역조직학적 발현이 여포선종을 감별하는데 유용한 지를 알아보려고 시행한 연구 결과 galectin-3의 발현은 유두암의 경우 100% 양성발현을 보였고, 여포선종과 여포암에서의 galectin-3의 발현은 여포암에서 유의하게 높았다. CXCR4 역시 여포선종에 비하여 여포암에서는 양성발현이 유의하게 높았다. 또한 두 검사를 이용하였을 경우에 민감도와 음성예측도가 상승하였다.

결론적으로 본 연구에서는 유두암 뿐만 아니라 여포암에서도 galectin-3와 CXCR4가 높게 발현됨을 보여주었다. 향후 여포성 종양에서 술 전 Galectin-3와 CXCR4 검사를 함께한다면 여포암의 감별진단에 도움을 줄 것으로 기대된다.

중심 단어: 여포성 종양, Galectin-3, CXCR4.

References

- 1) Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. *The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy.* Ann Intern Med 1968;69(3): 537-40.
- 2) Hegedus L. *Clinical practice. The thyroid nodule.* N Engl J Med 2004;351(17):1764-71.
- 3) Tan GH, Gharib H. *Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging.* Ann Intern Med 1997;126(3):226-31.
- 4) Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. *Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography.* Arch Intern Med 1994;154(16):1838-40.
- 5) Ross DS. *Nonpalpable thyroid nodules-managing an epidemic.* J Clin Endocrinol Metab 2002;87(5):1938-40.
- 6) Amrikachi M, Ramzy I, Rubinfeld S, Wheeler TM. *Accuracy of fine-needle aspiration of thyroid.* Arch Pathol Lab Med 2001;125(4):484-8.
- 7) Gharib H, Papini E. *Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment.* Endocrinol Metab Clin North Am 2007;36(3):707-35, vi.
- 8) Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. *Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features.* J Clin Endocrinol Metab 2002;87(5):1941-6.
- 9) 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(4):428-33.
- 10) Choufani G, Nagy N, Saussez S, Marchant H, Bisschop P, Burchert M, et al. *The levels of expression of galectin-1, galectin-3, and the Thomsen-Friedenreich antigen and their binding sites decrease as clinical aggressiveness increases in head and neck cancers.* Cancer 1999;86(11):2353-63.
- 11) Perillo NL, Marcus ME, Baum LG. *Galectins: versatile modulators of cell adhesion, cell proliferation, and cell death.* J Mol Med (Berl) 1998;76(6):402-12.
- 12) 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(14):3015-20.
- 13) Oestreicher-Kedem Y, Halpern M, Roizman P, Hardy B, Sulkes J, Feinmesser R, et al. *Diagnostic value of galectin-3 as a marker for malignancy in follicular patterned thyroid lesions.* Head Neck 2004;26(11):960-6.
- 14) Saggiorato E, De Pompa R, Volante M, Cappia S, Arecco F, Dei Tos AP, et al. *Characterization of thyroid 'follicular neoplasms' in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application.* Endocr Relat Cancer 2005;12(2):305-17.
- 15) Bae GH, Yoon HD, Bae JY, Son HS, Jung ED, Hong SP, et al. *Galectin-3 and thyroid peroxidase expression in thyroid nodules.* J Kor Endocrine Soc 2007;22:105-11.
- 16) Xu XC, el-Naggar AK, Lotan R. *Differential expression of galectin-1 and galectin-3 in thyroid tumors. Potential diagnostic implications.* Am J Pathol 1995;147(3):815-22.
- 17) Fernandez PL, Merino MJ, Gomez M, Campo E, Medina T, Castronovo V, et al. *Galectin-3 and laminin expression in neoplastic and non-neoplastic thyroid tissue.* J Pathol 1997; 181(1):80-6.
- 18) 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(9269):1644-50.
- 19) Mehrotra P, Okpokam A, Bouhaidar R, Johnson SJ, Wilson JA, Davies BR, et al. *Galectin-3 does not reliably distinguish benign from malignant thyroid neoplasms.* Histopathology 2004;45(5):493-500.
- 20) Kulbe H, Levinson NR, Balkwill F, Wilson JL. *The chemokine network in cancer-much more than directing cell movement.* Int J Dev Biol 2004;48(5-6):489-96.

- 21) Muller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, *et al.* Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001;410(6824):50-6.
- 22) Kim J, Takeuchi H, Lam ST, Turner RR, Wang HJ, Kuo C, *et al.* Chemokine receptor CXCR4 expression in colorectal cancer patients increases the risk for recurrence and for poor survival. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2744-53.
- 23) Mochizuki H, Matsubara A, Teishima J, Mutaguchi K, Yasumoto H, Dahiya R, *et al.* Interaction of ligand-receptor system between stromal-cell-derived factor-1 and CXC chemokine receptor 4 in human prostate cancer: a possible predictor of metastasis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;320(3):656-63.
- 24) Vandercappellen J, Van Damme J, Struyf S. The role of CXC chemokines and their receptors in cancer. *Cancer Lett* 2008;267(2):226-44.
- 25) Hwang JH, Chung HK, Kim DW, Hwang ES, Suh JM, Kim H, *et al.* CXC chemokine receptor 4 expression and function in human anaplastic thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(1):408-16.
- 26) De Falco V, Guarino V, Avilla E, Castellone MD, Salerno P, Salvatore G, *et al.* Biological role and potential therapeutic targeting of the chemokine receptor CXCR4 in undifferentiated thyroid cancer. *Cancer Res* 2007;67(24):11821-9.
- 27) Torregrossa L, Faviana P, Filice ME, Materazzi G, Miccoli P, Vitti P, *et al.* CXC chemokine receptor 4 immunodetection in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma: comparison to galectin-3 and hector battifora mesothelial cell-1. *Thyroid* 2010;20(5):495-504.
- 28) Castellone MD, Guarino V, De Falco V, Carlomagno F, Basolo F, Faviana P, *et al.* Functional expression of the CXCR4 chemokine receptor is induced by RET/PTC oncogenes and is a common event in human papillary thyroid carcinomas. *Oncogene* 2004;23(35):5958-67.
- 29) Wagner PL, Moo TA, Arora N, Liu YF, Zarnegar R, Scognamiglio T, *et al.* The chemokine receptors CXCR4 and CCR7 are associated with tumor size and pathologic indicators of tumor aggressiveness in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15(10):2833-41.