

Ekspresja galektyny-3 w zmianach guzowatych tarczycy, w materiale własnym

Krzysztof Kaliszewski^{1,3}, Marta Rzeszutko², Tadeusz Łukieńczuk^{1,3}

Wprowadzenie. Galektyna-3 jest glikozylowanym białkiem biorącym udział w wielu procesach życiowych komórki (adhezja, wzrost, proliferacja, transformacja nowotworowa, apoptoza). Jej obecność stwierdzana jest w wielu tkankach organizmu człowieka, jednak szczególną wagę przywiązuje się do zwiększonej ekspresji galektyny-3 w komórkach nowotworowych tarczycy.

Cel pracy. Ocena ekspresji galektyny-3 w zmianach łagodnych i złośliwych tarczycy oraz analiza zależności pomiędzy natężeniem ekspresji analizowanego białka a stopniem zaawansowania nowotworu.

Materiał i metody. Badaniem objęto 68 chorych operowanych z powodu guzów tarczycy w I Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej AM we Wrocławiu w latach 1999-2004. Materiał do badań immunohistochemicznych stanowiły bloczki parafinowe pochodzące z Zakładu Anatomii Patologicznej AM we Wrocławiu.

Wyniki. Komórki 28 z 32 (87,5%) analizowanych łagodnych zmian tarczycy (24 wola guzowate i 4 gruczolaki pęcherzykowe) nie wykazywały ekspresji galektyny-3. W pozostałych 4 przypadkach (12,5%) – wszystkie rozpoznano jako wola guzowate – obserwowano obszary zdecydowanie dodatniej reakcji immunohistochemicznej. W odniesieniu do zmian złośliwych, w rakach brodawkowatych obejmujących 31 (100%) preparatów, reakcja dodatnia z przeciwciałem anti Gal-3 była wyraźnie zaznaczona w rozległych obszarach nowotworu obejmujących cytoplazmę, jądra komórkowe oraz błony komórkowe. W 5 (100%) preparatach raków pęcherzykowych również obserwowano dodatnią reakcję cytoplazmatyczną, jednak i rozległość, i intensywność reakcji barwnej była niższa. Dodatnią reakcję obserwowano także w obrębie śródbłonna naczyń zębłu – zarówno zmian nienowotworowych, jak i złośliwych, oraz w ogniskach zmian wstecznych w świetle pęcherzyków tarczycy.

Wnioski. 1. Galektyna-3 stanowi dobry marker ułatwiający różnicowanie pomiędzy dwoma najczęściej występującymi patologiami tarczycy, a więc rakiem brodawkowatym i wolem guzowatym. 2. Raki brodawkowate wykazują 100% ekspresję galektyny-3. 3. Wola guzowate rzadko dają dodatnią reakcję z przeciwciałami anti Gal-3. 4. W rakach pęcherzykowych natężenie i rozległość reakcji z galektyną-3 bywają słabsze.

Galectin-3 expression in nodular diseases of thyroid

Background. Galectin-3 is a beta-galactoside-binding protein, that has been shown to be involved in many cell functions, such as adhesion, growth, proliferation, malignant transformation and apoptosis. The expression of galectin-3 is observed in many human tissues, but its most important feature is the fact, that it achieves significantly higher concentrations in neoplastic thyroid cells.

Objectives. The objective of the study was to analyze the expression of galectin-3 in benign and malignant thyroid nodules. We also tried to estimate the correlations between the intensity of galectin-3 expression and staging and grading of thyroid malignancy.

Material and methods. We studied 68 patients operated on for thyroid tumours at the 1st Department of General, Gastrointestinal and Endocrine Surgery of the Wrocław Medical University between 1999 and 2004. The material for immunohistochemical studies was obtained from the Institute of Pathologic Anatomy of the Wrocław Medical University.

Results. In 28 of the 32 (87.5%) cases of analysed benign thyroid nodules (24 nodular goiter and 4 follicular adenomas) we found them to be negative for galectin-3 expression. In the 4 remaining cases (12.5%) – all nodular goiters – galectin-3 was expressed strongly and diffusely. In case of malignant lesions, in papillary carcinomas (all 31 cases, 100%) we have

¹ I Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej

² Zakład Anatomii Patologicznej

³ Wydział Zdrowia Publicznego AM we Wrocławiu

found high levels of expression of galectin-3 in many areas of the carcinomatous cells, such as the cytoplasm, the nucleus and cell membranes. In 5 follicular carcinomas (100%) we have also observed galectin-3 positivity, but less strongly and diffusely. Positivity for galectin-3 was also observed in stromal vessels of benign and malignant lesions as well as in areas of retrograde changes within thyroid follicles.

Conclusions. 1. Basing upon our results we may conclude that galectin-3 immunohistochemical reaction seems to be a reliable tool in the diagnosis of papillary carcinomas and in distinguishing between nodular goiters and papillary carcinomas, i.e. the most frequent lesions. 2. Papillary carcinomas show a 100% expression of galectin-3. 3. Nodular goiters show variable positivity for galectin-3. 4. In follicular carcinomas the immunohistochemistry of galectin-3 is weaker.

Słowa kluczowe: galektyna-3, tarczycyca, rak brodawkowy tarczycy, rak pęcherzykowy tarczycy, reakcja immunohistochemiczna, wole guzowate

Key words: galectin-3, thyroid gland, papillary thyroid carcinoma, follicular thyroid carcinoma, immunohistochemical reaction, nodular goiter

Wstęp

Guzki tarczycy są dość powszechnym zjawiskiem. Stwierdza się je u 5-10% populacji [1]. Jak donoszą badania, około 5-7% wszystkich zmian w gruczole tarczowym to guzy złośliwe [2, 3], z czego ponad 95% stanowią raki. Najczęściej występującym nowotworem tarczycy jest rak brodawkowy. Stanowi on 50-80% wszystkich przypadków [4]. Na drugim miejscu jest rak pęcherzykowy. Zróżnicowane raki tarczycy stanowią razem około 90% wszystkich zmian złośliwych tego narządu [5].

Rak brodawkowy uważa się za najlepiej rokujący złośliwy nowotwór tarczycy. Jednak warunkiem radykalnego leczenia, dającego niemal 100% skuteczność, jest wczesne rozpoznanie nowotworu [6]. Obecnie największym problemem w przedoperacyjnej diagnostyce guzków tarczycy jest prawidłowe odróżnienie zmian złośliwych od łagodnych, a przez to właściwe i szybkie zakwalifikowanie do leczenia operacyjnego. Najważniejsze badanie, często decydujące o zakresie usunięcia gruczołu tarczowego, to biopsja aspiracyjna cienkoigłowa [7].

Diagnostyka raka brodawkowego tarczycy oparta na mikroskopowej ocenie preparatu uzyskanego podczas biopsji nie stanowi większego problemu, jeżeli uzyskane do badania komórki prezentują typowe, charakterystyczne dla raka brodawkowego cechy [8-11]. Problemy zaczynają się, gdy komórki nie przedstawiają tych cech w sposób jednoznaczny lub dysponujemy bardzo niewielkim materiałem uzyskanym podczas biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej. Wtedy postawienie rozpoznania jest bardzo trudne. Wątpliwości mogą pojawić się także podczas oceny histologicznej preparatów. Żeby można było postawić jednoznaczne rozpoznanie, komórki raka brodawkowego tarczycy, zgodnie z definicją WHO, muszą prezentować różnicowanie pęcherzykowe, wytwarzające struktury brodawkowe i pęcherzykowe oraz wykazywać charakterystyczne zmiany jądrowe: jądra z matowego szkła, dużych rozmiarów, blade o nieregularnym zarysie, z głębokimi bruzdami i pseudoinkluzjami. Chociaż największy nacisk w diagnostyce RBT kładzie się na strukturę jąder komórkowych, cechy te nie są ograniczone tylko i wyłącznie do RBT – spotyka się je także w zmianach łagodnych gruczołu tarczowego [12]. Gould i wsp. donoszą o występowaniu bruzd w jądrach komór-

kowych w guzkach łagodnych i złośliwych tarczycy [13]. Charakterystyczne inkluzje jądrowe są też obserwowane w gruczolakach pęcherzykowych [14]. Naciekanie naczyń i torebki guza nie są podstawowym kryterium rozpoznania raka brodawkowego tarczycy. Brodawki, najbardziej charakterystyczne struktury dla tego rodzaju nowotworu, są to palczaste twory pokryte zazwyczaj jednowarstwowym nabłonkiem i wypełnione łącznotkankowym zrębem zawierającym widoczne naczynia. Zrąb może ulegać szkliwieniu bądź obrzękowi, zawierać piankowe makrofagi lub komórki tkanki tłuszczowej, albo otaczać małe, nowotworowe struktury pęcherzykowe. Pewne układy, które są w stanie naśladować brodawki charakterystyczne dla raka brodawkowego tarczycy, mogą występować także w innych zmianach tego gruczołu, jak np. w wolu mięsaszowym nadczynnym, guzkach rozrostowych czy w chorobie Gravesa-Basedowa, gdzie obserwuje się struktury rzekomobrodawkowate [15].

W momencie gdy rutynowa ocena histologiczna nie wystarcza do postawienia jednoznacznego rozpoznania, przydatne stają się dodatkowe badania immunohistochemiczne. Wydaje się, że takim właśnie pomocnym badaniem w przypadku raka brodawkowego tarczycy jest określenie poziomu galektyna-3.

Jest to glikozylowane białko należące do szerokiej grupy lektyn. Składa się z trzech podjednostek: D1, D2, D3. Pierwszą [D1] stanowi zewnątrz błonowy fragment bogaty w cysteinę, zawierający końcową grupę amidową, druga [D2] zawiera wiele cząsteczek glikozylowanej mucyny, trzecia natomiast [D3] zawiera końcową grupę karboksylową. Choć funkcja galektyny-3 nie jest do końca poznana, wiadomo, że odgrywa bardzo ważną rolę w wielu procesach życiowych komórki, zarówno fizjologicznych, jak i patologicznych [16]. Stwierdzono, że białko to współuczestniczy w podstawowych procesach cyklu komórkowego, takich jak wzrost, apoptoza czy proliferacja, podczas której obserwuje się jego wzmoczoną ekspresję w cytoplazmie, na powierzchni błony komórkowej oraz w jądrze komórkowym. Podejrzewa się, że galektyna-3 współuczestniczy w transformacji nowotworowej, adhezji komórek, migracji oraz tworzeniu przerzutów [17]. Jej obecność stwierdzono w wielu tkankach organizmu człowieka, jak chociażby w komórkach nabłonka czy komórkach pochodzenia pęcherzykowego tarczycy.

Występuje tam jako białko jądrowe, powierzchniowe oraz cytoplazmatyczne, co wskazuje na jego uniwersalną rolę. Zauważono również dodatnią korelację nasilenia ekspresji galektyny-3 w komórkach nowotworowych z inwazją oraz obecnością przerzutów [18]. Występując na powierzchni błon komórkowych, galektyna-3 uczestniczy w interakcji międzykomórkowej oraz przyleganiu komórek nowotworowych do blaszki podstawnej nabłonka, co zaobserwowano w raku jelita grubego oraz raku gruczołu piersiowego [19]. Są także doniesienia o występowaniu galektyny-3 w komórkach układu immunologicznego [20].

Materiał i metody

Badaniem objęto 68 chorych operowanych z powodu guzów gruczołu tarczowego w I Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej AM we Wrocławiu w latach 1999-2004. Bloczki parafinowe pochodziły z Zakładu Anatomii Patologicznej AM we Wrocławiu: 31 raków brodawkowatych (24 kobiety i 7 mężczyzn w wieku 23-77 lat, średnia wieku: 55,4 roku), 5 raków pęcherzykowych (5 kobiet w wieku 21-74 lata, średnia wieku: 42,8 roku), 28 woli guzkowych obojętnych (2 mężczyzn i 26 kobiet w wieku 16-64 lata, średnia wieku: 47,2 roku) oraz 4 gruczolaki pęcherzykowe (kobiety w wieku 33-59 lat, średnia wieku: 51,7 roku).

Materiał pooperacyjny był utrwalany w 5% formalinie i zatopiony w parafinie, zgodnie ze standardową procedurą. 4- μ m skrawki były barwione rutynowo hematoksyliną i eozyną do oceny histologicznej.

Do badań immunohistochemicznych używano szkiełek sialinizowanych (kod S3003, DAKO, Denmark). Szkiełka były odparafinowane w ksylenie i uwadnianie w szeregu alkoholowym do H₂O. Endogenną peroksydazę blokowano 3% H₂O₂ przez 5 minut. Wycinki były płukane wodą i podgrzewane w Mm buforze cytrynianowym o pH 6 przez 40 minut, w temperaturze 98°C, w kąpieli wodnej. Szkiełka chłodzono w temperaturze pokojowej i płukano w buforowanym roztworze Tris [TBS] o pH 7,6. Wycinki inkubowano 30 min z przeciwciałem monoklonalnym anty-human Galectin-3 (Novocastra, clone 9C4 NCL-GAL3 w rozcieńczeniu 1:100). Kolejne płukanie w TBS przeprowadzono również w pH 7,6, zaś wizualizacji sygnału dokonano za pomocą systemu LSAB K0673 KIT, DAKO, Denmark, zgodnie z zaleceniami producenta. Wycinki podbarwiano hematoksyliną i wiązano medium.

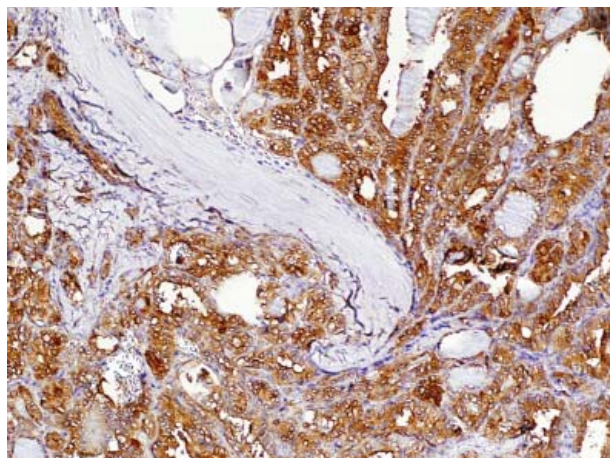
Stożek ekspresji galektyny-3 oceniano metodą półilościową w mikroskopie świetlnym firmy Olympus BX50, w 200-krotnym powiększeniu, według następującej skali: za dodatnią reakcją [+] przyjęto barwienie obejmujące od 1 do 20% komórek wykazujących reakcję cytoplazmatyczną, [++] od 21 do 50% dodatnio barwiących się komórek i [+++] od 51 do 100% komórek wykazujących dodatnią reakcję. We wszystkich dodatnio barwiących się komórkach wykazano intensywne barwienie cytoplazmatyczne.

Wyniki

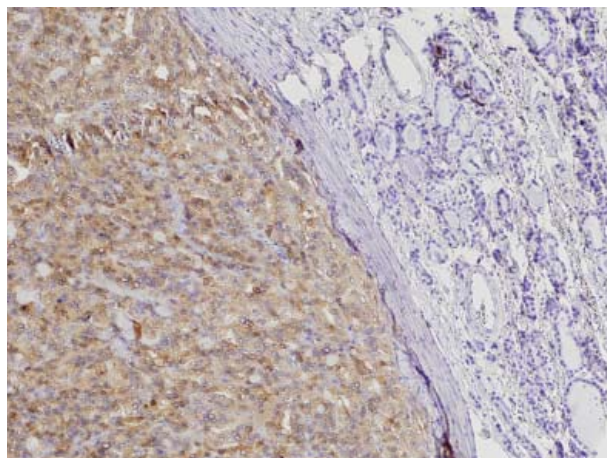
Komórki 28 z 32 (87,5%) analizowanych łagodnych zmian tarczycy (24 wola guzowate i 4 gruczolaki pęcherzykowe) nie wykazywały reakcji z przeciwciałami anty Gal-3. W pozostałych 4 (12,5%) przypadkach wola guzowatego obserwowano obszary zdecydowanie dodatniej reakcji immunohistochemicznej w cytoplazmie komórek pęcherzykowych. Jednak morfologiczne cechy dodatnio barwiących się komórek były typowe dla wola guzowatego, inwolucyjnego, bez cech transformacji nowotworowej złośliwej.

Co do zmian złośliwych, w rakach brodawkowatych, stanowiących większość zgromadzonego materiału (31 preparatów, 100%), reakcja dodatnia z przeciwciałem anty Gal-3 była wyraźnie zaznaczona w rozległych obszarach nowotworu obejmujących cytoplazmę, jądra komórkowe oraz błony komórkowe (Rycina 1). W 5 (100%) rakach pęcherzykowych również obserwowano dodatnią reakcję cytoplazmatyczną, jednak zarówno rozległość, jak i intensywność reakcji barwnej była niższa (Rycina 2). Badana grupa raków pęcherzykowych była stosunkowo mała i nie pozwalała na generalizowanie spostrzeżenia, że w rakach pęcherzykowych natężenie i rozległość reakcji z galektyną-3 bywają słabsze. Dodatnią reakcję obserwowano również w obrębie śródbłonka naczyń zębów zmian zarówno nienowotworowych, jak i złośliwych (Rycina 3) oraz w zmianach łagodnych w obrębie ognisk wstecznych w świetle pęcherzyków tarczycy (Rycina 4).

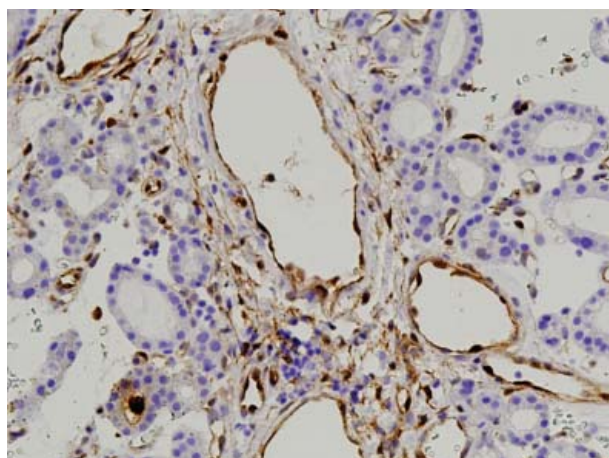
Obecność oraz natężenie ekspresji galektyny-3 w zmianach nowotworowych nie korelował z wiekiem ani płcią pacjentów, jak też z obecnością przerzutów nowo-



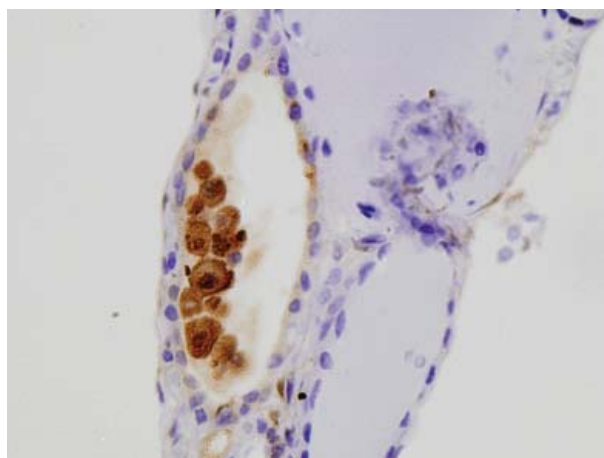
Ryc. 1. Ogniska raka brodawkowatego tarczycy z dodatnią reakcją w cytoplazmie. Barwienie immunohistochemiczne Gal-3, powiększenie x 100



Ryc. 2. Rak pęcherzykowy, po lewej reakcja dodatnia, po prawej utkanie niezmięnionej nowotworowo tarczycy. Barwienie immunohistochemiczne Gal-3, powiększenie: x 200



Ryc. 3. Wyraźnie dodatnia reakcja w komórkach śródbłonna naczyń zęrbu. Barwienie immunohistochemiczne Gal-3, powiększenie: x 200



Ryc. 4. Dodatnia reakcja w makrofagach śródpecherzykowych, w wolu guzowatym. Barwienie immunohistochemiczne Gal-3, powiększenie: x 100

Tab. I. Raki brodawkowate tarczycy

Lp.	Wiek	TNM	Płeć	Rak	Gal-3
1	29	T2N0 M0	K	CP	[+++]
2	32	T1aN1aM0	K	CP	[++]
3	56	T1aN0 M0	K	CP	[+]
4	76	T2N0 M0	M	CP	[++]
5	56	T2N0 M0	K	CP	[++]
6	33	T2N0 M0	K	CP	[+++]
7	55	T1N1aM0	M	CP	[+++]
8	60	T1bN0 M0	K	CP	[++]
9	37	T1aN0 M0	K	CP	[++]
10	62	T2N0 M0	K	CP	[+++]
11	77	T2N0 M0	M	CP	[+++]
12	56	T2N0 M0	K	CP	[++]
13	58	T1aN0 M0	K	CP	[+++]
14	68	T1aN0 M0	K	CP	[++]
15	48	T1aN0 M0	K	CP	[+++]
16	60	T2N0 M0	K	CP	[+++]
17	23	T2N0 M0	K	CP	[+++]
18	48	T4N0 M0	M	CP	[+++]
19	60	T1bN0 M0	K	CP	[+++]
20	67	T2N0 M0	K	CP	[+++]
21	42	T2N0 M0	K	CP	[+++]
22	52	T2N1aM0	M	CP	[+++]
23	60	T3N0 M0	K	CP	[+++]
24	72	T2N1aM0	K	CP	[++]
25	51	T2N0 M0	K	CP	[+++]
26	55	T2N0 M0	K	CP	[+++]
27	59	T2N0 M0	K	CP	[++]
28	69	T4N0 M0	K	CP	[+++]
29	60	T1bN1aM0	M	CP	[++]
30	66	T2N0 M0	K	CP	[+++]
31	72	T2N0 M0	K	CP	[+++]

Tab. II. Raki pecherzykowe tarczycy

Lp	Wiek	TNM	Płeć	Rak	Gal-3
1	21	T4N0 M0	K	CF	[+++]
2	40	T2N0 M0	K	CF	[++]
3	74	T1N0 M0	K	CF	[+]
4	21	T4N1aM0	K	CF	[+++]
5	58	T2N0 M0	K	CF	[+++]

Tab. III. Gruczolaki pecherzykowe tarczycy

Lp.	Wiek	Płeć	Gruczolak	Gal-3
1	33	K	AF	[-]
2	59	K	AF	[-]
3	64	K	AF	[-]
4	51	K	AF	[-]

tworowych do węzłów chłonnych czy zróżnicowaniem histologicznym nowotworu.

Omówienie

Przeprowadzone badanie wydaje się w dużym stopniu potwierdzać doniesienia innych autorów [20, 23-25]. Pomimo że galektyna-3 jest białkiem występującym w wielu narządach i tkankach, większość uważa ją za dobry marker komórek raka brodawkowatego tarczycy. Kovacs i wsp. zbadali 91 preparatów, zawierających różne schorzenia tarczycy, na obecność galektyny-3. Stwierdzono 100% obecność ekspresji tego białka w komórkach raka brodawkowatego tarczycy, natomiast w komórkach raka pecherzykowego galektynę-3 wykryto w 7 na 10 przypadków. Inne patologie tarczycy, jak gruczolaki pecherzykowe czy ogniska zapalne, tylko częściowo wykazywały

Tab. IV. Wola guzowate obojętne bez zmian nowotworowych

Lp.	Wiek	Płeć	Zmiana	Gal-3
1	16	K	SN	[+]
2	55	K	SN	[-]
3	64	K	SN	[-]
4	40	K	SN	[-]
5	52	K	SN	[-]
6	57	K	SN	[+]
7	50	K	SN	[-]
8	48	K	SN	[-]
9	64	K	SN	[-]
10	42	K	SN/hpr	[-]
11	50	K	SN	[-]
12	54	K	SN	[-]
13	69	K	SN	[-]
14	33	K	SN	[+]
15	52	K	SN/hpr	[-]
16	28	K	SN	[-]
17	48	K	SN	[+]
18	30	K	SN	[-]
19	63	K	SN	[-]
20	45	K	SN	[-]
21	43	K	SN	[-]
22	30	K	SN	[-]
23	30	K	SN	[-]
24	69	K	SN	[-]
25	62	K	SN	[-]
26	37	K	SN	[-]
27	55	M	SN	[-]
28	37	M	SN	[-]

ekspresję tego białka. Chociaż galektyna-3 nie występuje w 100% w nowotworach pęcherzykowych, cechuje się zwiększoną ekspresją w wariantach pęcherzykowych raków brodawkowatych [20]. Część autorów uważa, iż równoczesne stwierdzenie minimum trzech markerów w komórkach raka brodawkowatego tarczycy, tzn. Gal-3, receptora CD-44v6 oraz CK-19, może znacznie zwiększyć czułość i swoistość badań różnicujących komórki nowotworowe i łagodne w tkance tarczycy [21, 22]. Są jednak i tacy – jak np. Bartolazzi i wsp. – którzy na podstawie własnych doświadczeń twierdzą, iż wartość diagnostyczna oznaczania samej tylko galektyny-3 w komórkach tarczycy jest bardzo wysoka, a jej czułość i swoistość ocenili odpowiednio na ponad 99% i 98% [23].

W doświadczeniu Orlandiego i wsp. na 18 przypadków raka brodawkowatego tarczycy u wszystkich stwierdzono w badaniu immunohistochemicznym dodatnią reakcję na obecność galektyny-3 (100%). Na 17 przypadków raka pęcherzykowego tarczycy pozytywną reakcję wykazano w 14 przypadkach (82%), podczas gdy tylko

w 3/29 (10%) gruczolaków pęcherzykowych odnotowano dodatnią reakcję [24].

W jednej z największych prac dotyczących znaczenia galektyny-3 w patologii tarczycy, w 195 na 201 (97%) przypadków raka brodawkowatego i w 54 na 57 (95%) przypadków raka pęcherzykowego tego gruczołu stwierdzono zwiększoną ekspresję omawianego białka. Co więcej, to samo badanie donosi, że w 75/75 (100%) prawidłowej tkanki tarczycy odnotowano nieobecność galektyny-3. Podobne wyniki zanotowano w ogniskach hiperplazji – 50/50 (100%), natomiast w gruczolakach pęcherzykowych galektynę-3 stwierdzono w 121 na 125 (97%) przypadków [23]. Kolejne badanie donosi już tylko o 4 na 9 (44%) przypadków raka pęcherzykowego tarczycy z dodatnią reakcją na obecność galektyny-3 oraz o 27 na 28 (96%) przypadków raków brodawkowatych z obecnością tego białka [25].

Na podstawie przeanalizowanego obszernego piśmiennictwa oraz badań na materiale własnym można przyjąć, że galektyna-3 stanowi dobry marker ułatwiający różnicowanie nowotworu złośliwego z wolem guzowatym. Nie jest to jednak marker niezależny o niepodważalnej, przesądzającej wartości diagnostycznej. Na podstawie badanego materiału własnego, obserwowano różnice w nasileniu ekspresji galektyny-3 w dobrze zróżnicowanych rakach tarczycy, jak też pojedyncze przypadki dodatniej reakcji w zmianach nienowotworowych. Ocena wartości tego przeciwciała w materiale własnym potwierdza jedynie uzupełniającą rolę badania z przeciwciałem anty Gal-3 w klasycznym badaniu histopatologicznym.

Podkreślając fakt znacznie częstszego występowania raka brodawkowatego tarczycy w porównaniu do innych guzów złośliwych tego narządu, a także ogromną liczbę pacjentów z wolem guzkowym obojętnym, można by w przyszłości, oczywiście po przeprowadzeniu odpowiednich badań uzupełniających i potwierdzających, wykorzystać reakcje z przeciwciałami anty Gal-3 do identyfikacji komórek raka brodawkowatego tarczycy np. w materiale z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej.

Dr n. med. Krzysztof Kaliszewski

I Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej,
Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej
Akademii Medycznej we Wrocławiu
ul. Poniatowskiego 2, 50-326 Wrocław, Polska
e-mail: krzysztofkali@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Cameron JL. *Current surgical therapy*. Wyd. 6. St Louis: Mosby, 1998; 592-8.
2. Mazzaferi EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553-9.
3. Parker SL, Tong T, Bolden S i wsp. Cancer statistics 1997. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 1997; 47: 5-27.
4. Pomorski L. Rak tarczycy. W: *Podstawy chirurgii*. Tom 2. Szmidi J (red.). Kraków: Medycyna Praktyczna; 2004, 1093-9.
5. Rybiński K. Chirurgia tarczycy. W: *Podstawy chirurgii*. Tom 2. Szmidi J (red.). Kraków: Medycyna Praktyczna; 2004, 1065-108.

6. Graca M, Wierzchowski W, Cichoń S i wsp. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa i ekspresja białka p53 w diagnostyce mikroraka brodawkowatego tarczycy. W: *Pamiętnik 61 Zjazdu TChP. Chirurgia endokrynologiczna*. Gruca Z (red.). Gdańsk: 2003; 75-80.
7. Jarzab B, Kukulska A. Współpraca chirurga, endokrynologa i onkologa w rozpoznaniu, leczeniu i monitorowaniu raka tarczycy. W: *Pamiętnik 61 Zjazdu TChP. Chirurgia endokrynologiczna*. Gruca Z (red.). Gdańsk: 2003; 43-7.
8. Hall TL, Layfield LJ, Philippe A i wsp. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer* 1989; 63: 718-25.
9. Caraway NP, Sneige N, Samaan NA. Diagnostic pitfalls in thyroid fine-needle aspiration: A review of 394 cases. *Diagn Cytopathol* 1993; 9: 345-50.
10. Sidawy MK, Del Vecchio DM, Knoll SM. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: Correlation between cytology and histology and evaluation of discrepant cases. *Cancer* 1997; 81: 253-9.
11. Baloch ZW, Sack MJ, Yu GH i wsp. Fine-needle aspiration of thyroid: An institutional experience. *Thyroid* 1998; 8: 565-9.
12. Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA. Tumors of thyroid gland. W: *Atlas of tumor pathology*, Fascicle 5, 3rd Series. Washington: DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1992.
13. Gould E, Watzak L, Chamizo W i wsp. Nuclear grooves in cytologic preparations. A study of the utility of this feature in the diagnosis of papillary carcinoma. *Acta Cytol* 1989; 33: 16-20.
14. Fornes P, Lesourd A, Dupuis G. Adenome Trabeculaire a stroma hialinise de la Thyroide. *Arch Anat Cytol Path* 1990; 5-6: 203-7.
15. Sporny S. *Cytodiagnostyka chorób tarczycy*. Studio Graficzne Sobiepański – Trocha. Łódź: 1999.
16. Zeuzem S, Bojunga J. Molecular detection of thyroid cancer: an update. *Clinical Endocrinology* 2004; 61: 523-30.
17. Kawachi K, Matsushita Y, Yonezawa S i wsp. Galectin-3 Expression in Various Thyroid Neoplasms and Its Possible Role in Metastasis Formation. *Human Pathology* 2000; 31: 428-33.
18. Moon B, Lee Y, Battle P i wsp. Galectin-3 protects human breast carcinoma cells against nitric oxide-induced apoptosis. Implication of galectin-3 function during metastasis. *Am J Pathol* 2001; 159: 159-67.
19. Idikio H. Galectin-3 expression in human breast carcinoma: Correlation with cancer histologic grade. *Int J Oncol* 1998; 12: 1287-90.
20. Kovacs R, Foldes J, Winkler G i wsp. The investigation of galectin-3 in diseases of the thyroid gland. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 449-53.
21. Beesley MF, McLaren KM. Cytokeratin 19 and galectin-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of solitary thyroid nodules. *Histopathology* 2002; 41: 236-43.
22. Gasbarri A, Martegani MP, Del Prete F i wsp. Galectin-3 and CD44v6 isoforms in the preoperative evaluation of thyroid nodules. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3494-502.
23. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M i wsp. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet* 2001; 357: 1644-50.
24. Orlandi P, Saggiorato E, Pivano G i wsp. Galectin-3 is a presurgical marker of human thyroid carcinoma. *Cancer Res* 1998; 58: 3015-20.
25. Niedobitek C, Niedobitek F, Lindenberg G i wsp. Expression of galectin-3 in thyroid gland and follicular cell tumors of the thyroid. A critical study of its possible role in preoperative differential diagnosis. *Pathologe* 2001; 22: 205-13.

Otrzymano: 27 czerwca 2006 r.

Przyjęto do druku: 3 października 2006 r.