

# 갑상선암의 진단과 치료

계명대학교 의과대학 의과학교실

정기용

## 서론

갑상선결절을 가진 환자는 미국의 경우 전 인구의 약 4-6%로 그 발생빈도는 높으나 악성종양의 발생빈도는 약 10% 이내로 비교적 낮으며 이중 약 10%는 사망한다고 보고 되어 있다.

대부분의 갑상선결절은 양성이지만 이중 악성인 경우의 임상경과는 전체적으로 서서히 진행되는 특징을 가지나 각각의 특수형(subtype)에 따라서는 생존에 영향이 없는 것에서 부터 진행속도가 빨라 몇 년내에 사망하는 예까지 각양 각색의 양상을 보이기도 하여 조기 발견 및 치료를 잘하면 비교적 예후가 좋기 때문에 갑상선결절의 악성 여부를 조기 진단하고 평가하여 조기 치료를 하는 것은 대단히 중요한 의미를 갖는다.

## 병력

### 1. 가족력

양성 갑상선결절의 가족력이 있으면 그 결절은 양성일 가능성이 높고 악성의 갑상선결절의 가족력은 갑상선암의 가능성이 많으므로(Christensen *et al*, 1984) 이를 염두에 두고 검사를 진행하는 것이 좋다. 구미에서 4% 유두상암의 가족력에 대한 보고도 있으며(Hrafinkelsson *et al*, 1989 Stoffer, 1986) 특히 MEN type, Gardner syndrome(Bell ; Mazzaferri, *et al* 1993; Piffer, 1988) 및 Cowden's disease (Plail *et al*, 1987) 등의 가족력이 있는 경우에는 유두암의 가능성이 높다.

### 2. 연령 및 성별

연령이 증가할수록 갑상선결절의 빈도는 증가하며(Mortensen Wooler L, *et al* 1955) 젊은 연령층의 갑상선결절은 노년층보다 암의 가능성이 높으며(Silverman *et al*, 1976) 결절의 빈도는 여자에서 많으나 남자의 갑상선결절이 여자보다 암의 가능성이 많다.(Haff *et al*, 1976).

### 3. 과거력

방사선조사와 갑상선암의 관계는 1950년에 Duffy와 Fitzgerald에 의해 처음 알려져 있으며 유소아기에 경부에 2000cGy 이하의 방사선 조사 경력이 있는 경우 발생한 갑상선결절은 암의 가능성이 높으며(DeGroot *et al*, 1989) 갑상선암이 있었던 여자의 8.7%에서 유방암이 병발되었다는 보고도 있다(Chalstrey 1989).

반대로 유방암의 병력이 있는 환자에서 갑상선암의 빈도가 3배 정도 높다고 한다. 기존하는 갑상선 병변을 가진 환자에서도 갑상선암의 빈도가 높다고 한다. 예를 들면 유행성갑상종대(endemic goiter), 갑상선염(lymphocytic thyroiditis) 등이다.(Holm *et al*, 1985)

그 밖에도 홀몬인자 특히 여자에서 갑상선암이 남자보다 훨씬 많이 발생한다는 사실과 임신과 갑상선암의 관계가 있다는 보고도 있으며(Rdn *et al*, 1987, estrogen이 높은 환자, 특수 약물이나 발암물질에 노출된 경우, lithium 이나 Phenobarbital과 같은 약물의 장기복용은 갑상암의 유발 및 성장과 관련이 있다.(Hill *et al*, 1989.) 또한 선천성갑상선종

대에서 갑상선암의 빈도가 높다고 한다. (Cooper *et al*, 1981.) 최근에는 cellular oncogens의 변화가 암의 발생에 관계한다고 하며 ras 나 ret (Grieco *et al*, 1990,) 및 trk oncogen (Bongarzone I, *et al* 1989.)의 변화가 갑상선암의 유발과 연관이 있다고 보고되고 있다.

### 이학적 소견

갑상선결절이 아주 딱딱하게 만져지고 표면이 불규칙하거나 주위조직과 기관에 고정되어 있는 경우 암을 의심하게 하며 특히 애성, 성대마비, 연하곤란 및 호흡곤란 등의 증상은 특징적으로 갑상선암을 의심하게 하는 증상들이나 암의 조기진단에 예민한 증상은 아니다. 결절과 같은축에 경부 임파절이 만져지는 경우가 가장 믿을 수 있는 지표가 될 수 있다.

### 혈액학적 검사

갑상선 기능검사 (T3, T4, TSH)는 결절의 악성 여부를 평가하는 데는 도움을 주지 못하지만 갑상선 증독증이나 갑상선 기능저하증의 동반 여부를 감별할 수 있다. 혈청 Thyroglobulin 검사는 전갑상선절제 후에 추적 검사로 유용하게 사용할 수 있다. 혈청 thyrocalcitonin은 MEN type의 갑상선 수질암의 진단에 꼭 필요한 검사이다.

### 방사선학적 검사

#### 1. Soft tissue radiography

양성과 악성의 구별은 불가능하나 석회화 음영이 있는 경우, 양성인 경우에는 달걀껍질 모양의 멍쳐진 석회화 음영이 보이는 반면 유두암의 경우에는 결절에 전반적으로 불규칙하게 흐트러진 모래알 모양의 석회화 음영이 보이는 경우가 많으므로 구별이 가능하다.

#### 2. 초음파 검사 (Ultrasonogram)

갑상선 결절이 초음파상에서 pure cystic,

mixed, solid 한 결절인지 구별이 가능하나 갑상선암의 확진을 할 수는 없으며 대체로 pure cystic nodule인 경우는 암의 가능성이 없으나 cyst의 크기가 4cm 이상이거나 cyst내에 고형 결절이 있는 경우에는 악성일 가능성이 많다.

Mixed나 solid nodule인 경우는 암일 가능성이 cyst보다는 높다(Hammer *et al* 1982; Rojeski *et al*, 1985) 1981 Ashcraft 등의 보고에는 고형결절의 21%, 혼합결절의 12%, 낭종의 7%에서 수술 후 악성으로 판명되었다.

#### 3. 갑상선 주사 (Thyroid scan)

Radioactive iodine을 이용한 Thyroid scan은 수세기 동안 및 현재에도 진단의 목적으로 사용되어 지고 있으며 열결절, 온결절, 및 냉결절로 구분할 수 있다. 이중 냉결절인 경우 암의 발생률이 13-24%로 비교적 높다(Attie *et al*, 1960; Ashcraft *et al* 1981).

과거에는 <sup>131</sup>I이 많이 사용되어 왔으나 최근에는 피폭량이 적은 <sup>123</sup>I, <sup>125</sup>I, 99m TC, thallium-201 등이 사용되고 있다.

#### 4. 전산화 단층 촬영 (CT) 및 자기공명영상 (MRI)

CT 나 MRI 촬영으로도 양성과 악성의 감별이 용이하지 않다. 다만 진행된 갑상선암의 주위조직에 침윤정도, 특히 흉골 하부나 기관지 후방으로의 전이 및 임파선전이 정도를 확인하는데 도움이 된다.(Friedman *et al*, 1985)

### 세침 흡인 세포검사

현재로서는 갑상선 결절의 진단 과정에서 가장 정확한 검사로 인정되고 있으며 또한 안전하고 편리한 검사로 널리 사용되고 있다. 그러나 정확도를 높이기 위해서는 전문가가 시행하고 전문 세포병리학자의 판독이 필요하며 이 조건하에서 약 95-97%의 정확도를 가진다고 한다(Cristallini *et al*, 1989; Altavilla *et al*, 1990).

흡인 세포검사의 결과는 benign, suspicious, malignant로 구별하는데 이 중 suspicious로 보고되는 경우의 20% 이상이 악성으로 판명된다. 이때는 thyroid scan을 실시하여 cold nodule시는 수술을 시행하도록 한다(Fig 1).

과거에는 대부분의 갑상선 결절 환자에는 수술적 치료가 가해졌으나 현재는 세침흡인검사의 발달로 수술율이 반 이상 줄어 들게 되었다.

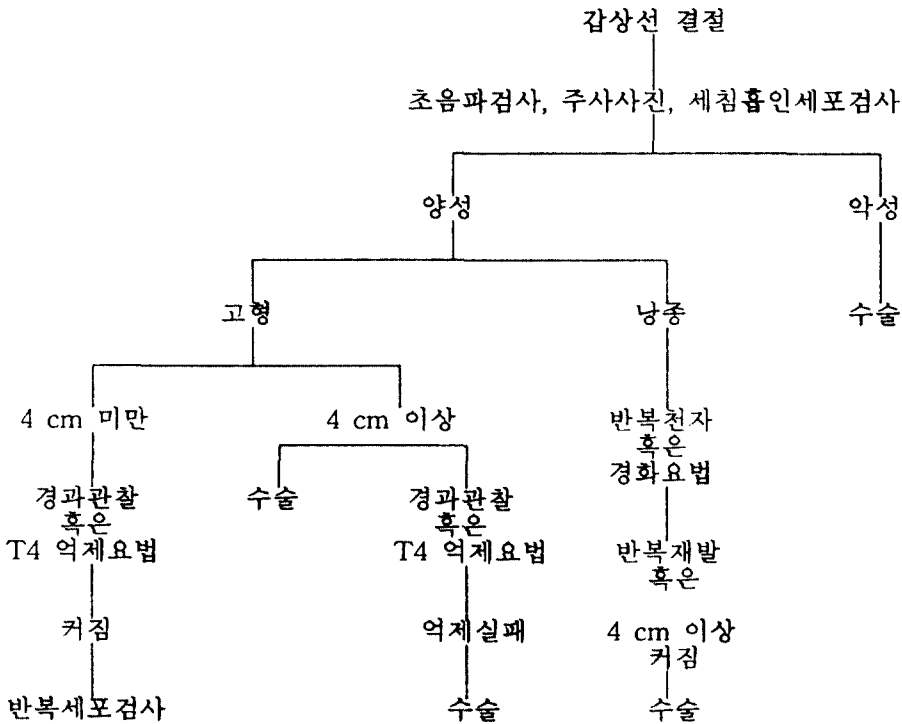


Fig. 1. 갑상선결절의 진단 및 치료과정

**DNA 분석**

최근 연구에서 갑상선암 세포에서 DNA의 aneuploidy가 예후와 관계가 있다는 보고가 있다. Backdahl 등은 재발이나 전이암이 있는 진행된 갑상선암에서는 diploid 세포가 많으나 암으로 사망한 경우에는 aneuploid 세포의 수가 증가되어 있었다고 보고하고 있는데 이를 예후인자로 사용할 수 있기까지는 보다 많은 연구를 필요로 한다(Zedenius 1992. Joensuu et al, 1986.).

**갑상선암의 임상 및 병리소견**

유두상암은 남성보다 여성에서 3배 30-40대의 젊은층에서 많이 발견되며 육안적으로 주위 갑상선조직과의 경계가 불분명한 경우가 많으며 갑상선조직내의 림파선을 통해 전이되어 다발성으로 발견되는 경우가 많다(Kaplan et al, 1994). 초기에 경부 임파선 전이를 잘 일으켜 30-88%에서 초진시 경부임파선 전이를 볼 수 있다고 한다. 42% 정도는 종양내의 칼슘 침착(psammoma body)을 보인다고 한다(Clark et al, 1988).

유두상암의 변형에 속하는 diffuse sclerosing, tall-cell columnar cell variant는 악성도가 높

아 예후가 불량하다고 한다(Table 1.)(Mazzaferri *et al*, 1993).

Table 1. 갑상선암

---



---

Malignant thyroid tumors

A. Carcinoma

1. Papillary
2. Follicular
  - Minmal invasive
  - Widely invasive
  - Hurthle cell
  - Miscellaneous
3. Medullary
  - Hereditary
  - Sporadic
4. Anaplastic

B. Lymphoma

C. Metastatic

---



---

여포상암은 40-50대에 호발하며 비교적 피막에 잘 싸여 있으나 피막과 혈관의 침윤정도에 따라 minimally invasive와 widely invasive type으로 분류하며 림프절 전이도 하나 10%이하이며 주로 폐, 뼈 등의 원격전이를 잘 한다고 하며 광범위 침윤이 있는 여포상암의 80%는 암의 진행과정 중 원격전이이 일어나며 이가 사망의 원인이 된다. 희귀하나 여포상암에 속하는 Hurthle cell carcinoma나 insular carcinoma는 악성도가 높아 림프절 전이가 초기에 일어나고 양측엽 침범률이 높다. 이들 분화암들은 치료가 가해지지 않으면 시간이 지남에 따라 미분화암으로 변형이 일어난다고 한다.(Lang *et al*, 1986)

### 치 료

갑상선결절의 치료는 임상적 검사로 양성으로 판정이 되었을 때는 TSH 분비를 억제시키기 위한 갑상선 홀몬제 투여를 시도하는데 보통 6개월간 투여하여 크기가 30% 이상 감소하는 경우를 치료 성공으로 평가하는데 약 50%의 환자에서 초기 치료 성공을 얻을 수 있다고 한다.(Silverman *et al* 1976;Haff *et al*, 1976; Morita *et al*, 1989)

그러나 갑상선 종대의 발생원인이 TSH외에 Epidermal growth factor(EGF), (Westermarck *et al*, 1983) Thyroid stinulating immunoglobulin(TSI), (Valente *et al*, 1983) Insulin-

like growth factor I, II(Balme *et al*, 1983) 등으로 인한 경우가 많고 또한 갑상선 종대세포가 자기증식능을 가짐으로서 재발의 가능성은 상존하고 있다.

만일 갑상선흡몬 (Thyroxine) 투여로 효과가 있다고 판정되면 치료를 계속하고 추적검사하면서 효과가 더 이상없다고 판정되면 수술을 고려해야 한다(Fig 2).

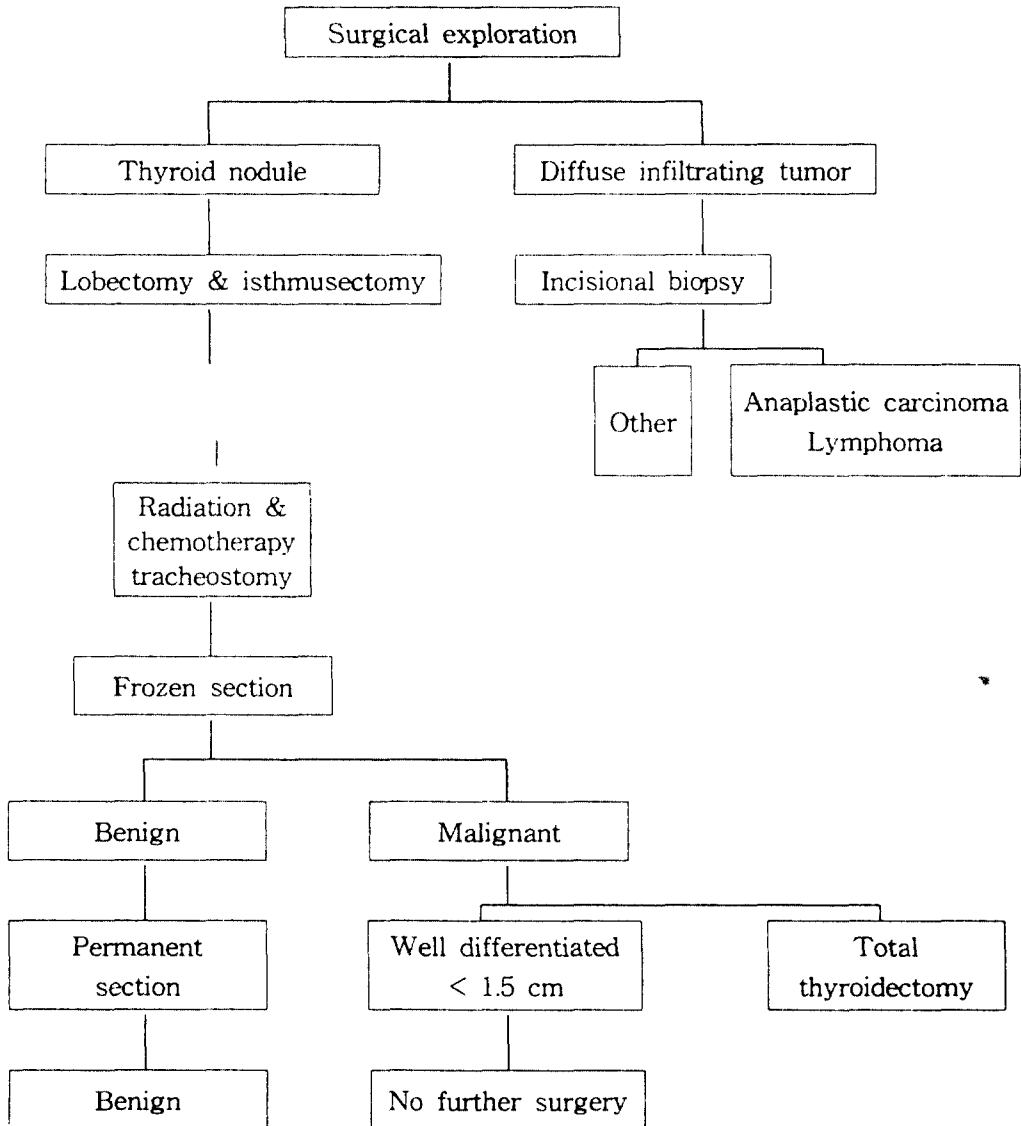


Fig. 2.

갑상선 결절의 일반적 수술 적응증은 보존적 치료의 실패, 해부학적 위치상의 미용적 문제, 결절의 증대로 인한 호흡장애, 연하곤란 등 기계적 증상, 재발성 낭종 등이 있으나, 가

장 먼저 수술적 치료가 고려 되는 것은 갑상선암이 의심될 때이다(Mazzaferrri *et al* 1993).

갑상선 결절의 최소 수술 범위는 결절을 포

합하고 있는 갑상선암의 절제술이다. 일단 절제 후 동결절편 검사에서 악성으로 판정되면, 갑상선암의 종류와 그 침윤정도 등을 감안하여 수술범위가 결정되어야 한다.

갑상선암의 수술 술식은 절제 범위에 따라 동측 갑상선암 절제술, 협부 절제술, 동측엽 절제술 및 협부 절제술, 동측엽 절제술 및 반대측 아전 절제술, 갑상선 근전절제술, 갑상선 전절제술 등으로 다양하나, 분화 갑상선암을 치료하는데에는 보존적 술식(conservative surgery)과 적극적 술식(aggressive surgery)의 두 가지 견해가 있다(Clark *et al*, 1988; Siperstein *et al*, 1991).

적극적 술식은 일반적으로 갑상선 근전절제술 혹은 갑상선 전절제술을 말 하는데 이 술식을 주장하는 학자들은 보존적 절제 후, 나머지 갑상선 조직에 미세 잠재암이 잔존할 가능성이 높고 이들이 미분화암으로 전환될 가능성이 있으며 정상 갑상선 조직을 완전 제거함으로써 <sup>131</sup>I 방사성 동위원소 치료에 효과를 높일 수 있다는 것과 갑상선암의 추적검사로 이용되는 혈청 thyroglobulin 검사의 재발에 대한 신빙성을 높일 수 있다는 것과 실제 통계학적 재발이 적다는 것을 그 이유로 제시하고 있다.

그러나 실제문제로 전절제술의 술식자체가 어렵고 신경손상이나 부갑상선 기능저하증과 같은 합병증의 발생률이 높다는 것이다. 이런 불행한 합병증을 최소화하기 위하여 보존적 술식을 주장하고 있는데 그 이론적 배경은 보존적 술식이 적극적 술식과 예후 및 생존율에 큰 차이가 없으며 미세 잔존암이 있더라도 수술 후 임상적 문제를 유발시키는 경우는 5-10% 밖에 되지 않고, 신경손상 혹은 부갑상선 기능저하증같은 합병증의 발생률 또한 5-10% 밖에 되지 않으므로 동측엽 절제술이나 아전 절제술 등 보존적 술식으로도 치료의 목적을 달성할 수 있다고 한다.

그러나 갑상선암의 치료에 대한 일치된 뚜렷한 견해는 없다. 최근에는 수술범위의 선택을 환자의 임상적 현상태 및 병변 자체의 성상에 따라 수술범위가 결정되어야 한다는 주

장이 실제로 임상에 적용되고 있다. Mayo clinic(Hay *et al*, 1986)의 보고에서는 분화 갑상선암을 연령(age), 종양의 분화등급(tumor grade), 종양의 주위 침윤범위(extent of primary tumor) 및 종양의 크기(tumor size)에 따라 (AGES score) 고위험군과 저위험군으로 나눌 수 있었는데 저위험군이 86%, 고위험군은 14%였으며 이에 따른 사망률은 전자에서 2% 후자에서 46%라고 하였다.

Lahey clinic(Cady *et al*, 1988)의 보고는 AMES score를 적용하였는데 여기에서는 종양분화도(grade)대신에 원격전이(distant metastasis)를 적용하여 Table 2와 같다.

이 AMES scoring 방법은 수술시의 임상소견 및 육안소견 만으로도 적용될 수 있기 때문에 보존적 술식을 적용할 것이냐 적극적 술식을 적용할 것이냐를 결정하는데 도움을 줄 수 있다. 최근에 Mayo clinic(Hay *et al*, 1986, 1987)에서는 AGES scoring 방법을 개선 보완한 MACIS scoring 방법을 제시하였는데 이들의 보고에서 저위험군은 82%, 고위험군은 18%라하였으며, 사망률은 6점이하에서 1%, 8점 이상에서는 76%의 사망률을 나타내었다고 한다(Table 3, 4).

여포상 갑상선암의 치료는 침윤정도에 따라 결정되는데 미세침윤형은 동측엽 및 협부 절제술로 충분하나 광범위침윤형인 경우에는 갑상선전절제술이 원칙이다.(Siperstein *et al*, 1991)

Hurthle cell carcinoma는 대체로 여포상암보다 악성도가 높기 때문에 전절제술을 하는 것이 원칙이며 전이가 의심되면 경부 임파선 청소술도 병행하는 것이 좋다(Mcleod *et al*, 1990).

갑상선암에서 경부임파선의 치료는 일본과 미국에서의 견해의 차이가 있는데 일본에서는 예방적 경부임파-청소술을, 미국에서는 보다 보존적 치료를 주장하고 있다.

분화 갑상선암의 임파절 전이는 연령, 종양의 분화도, 종양의 크기 및 침윤정도, 병력기간과 연관되어 있으며 유두상암의 경우 21-82%,(Hay *et al*, 1986) 여포상암에서는

Table 2. Differentiated thyroid carcinoma risk-group definitions (AMES Score)

---



---

 Low-risk group

- A. All younger patients without distant metastases.  
(mean, 41 < 41 years ; women, < 51 years)
- B. All older patients with :
  1. Intrathyroidal papillary cancer or minor tumor capsular involvement follicular carcinoma.
  2. Primary cancers < 5 cm in diameter
  3. No distant metastases

## High-risk group

- A. All patients with distant metastases
  - B. All older patients with :
    1. Extrathyroidal papillary cancer or major tumor capsular involvement follicular carcinoma.
    2. Primary cancers 5 cm in diameter or larger regardless of extent of disease.
- 

 Table 3. Prognostic index for papillary carcinoma : the 'MACIS' score (Mayo Clinic) :  
 low risk < 6.0 ; highest risk > 8.0

---



---

Age	
< 39	3.1
> 40	.9 × age
Tumor size	0.3 × cm
Incomplete resection	1
Extrathyroidal invasion	1
Distant metastases	3

---

Table 4. Prognostic index for papillary carcinoma.

MACIS score	Local or distant metastases at 10 years (%)	Mortality at 20 years (%)
< 6	3	1
6~6.9	18	13
7~7.9	40	45
8+	60	76

8-10%이다(Lang *et al*, 1986).

일차 수술에서 central compartment nodes dissection이 필수적이며(Park *et al*, 1994) 경부 변형 입과절청소술은 측경부 전이가 임상적으로 증명된 경우에만 한다(Jossart *et al*, 1994; Thompson *et al*, 1978). 그러나 일본에서는 현미경적 전이도 후에 임상적문제를 유발할수 있다고 하며 예방적 경부입과선청소술을 주장 한다(Noguchi *et al*, 1970; Noguchi *et al*, 1992).

### 수술 후 보조요법

갑상선암의 수술 후 갑상선 홀몬 투여는 수술 후 갑상선 기능 저하를 막기 위해서 뿐만 아니라 재발을 최소화하고 잔존암의 성장이나 미분화암으로의 변형을 방지하기 위해 평생 동안 투여해야 한다(Mazzaferri 1987). 그러나 갑상선 홀몬과다 투여로 인한 골다공증 병발을 막기 위해 투여 용량을 조절해야 한다. 고위험군에서는 TSH가 zero에 가깝도록 유지하고 저위험군에서는 TSH가 0.5/1를 유지하도록 홀몬제를 투여해야 한다(Kaplan 1994).

수술 후 방사선 동위원소 치료는 1940년 이후 부터 갑상선암의 치료로 사용되어지고 있으며 최근에는 분화 갑상선암의 수술 후 보조 치료로 중요한 역할을 차지하고 있다.

이 치료의 적응증은 다소의 차이가 있으나

원격전이가 있는 경우, 종양이 4cm 이상의 크기, 피막침범이 있는 경우, 재발암 등이다. 방사성 치료는 필수적으로 갑상선 전절제술이나 근전 절제술이 선행되어야 한다. 이 치료의 이점은 잔존암, 재발암 또는 미세암을 파괴시킬 수 있다는 것과 정상 갑상선조직을 파괴 시킴으로 혈청thyroglobulin의 예민성을 높일 수 있고 131 whole body scan으로 추적검사를 효과적으로 할 수 있다는 것이다 (Fig 3)(James *et al*, 1993).

1991에 Mazzaferri 등은 방사선 동위원소와 홀몬치료를 병행했던 환자군의 재발률을 2.6% 까지 낮출 수 있다고 하였다. 1984에 Massin 등은 방사선 동위원소 치료로 폐전이의 빈도를 1/10으로 감소 시킬 수 있었다고 하였고 1990에 Degroot 등은 1cm 이상의 종양에서 수술후 I131동위원소 치료로 재발율과 사망률을 감소시킬 수 있었다고 하였다. 대체로 분화 갑상선암이 1.5cm 이상이나 암이 갑상선 피막을 침범한 경우, 다발성 병소, 잔존암의 존재, 경부입과절전이 혹은 원격전이가 있을 때 적용증이 된다. 그밖에 외부방사선조사나 항암제 치료는 시도는 하나 결과는 만족스럽지 못하다(Kaplan *et al*, 1994; Mazzaferri *et al* 1993).



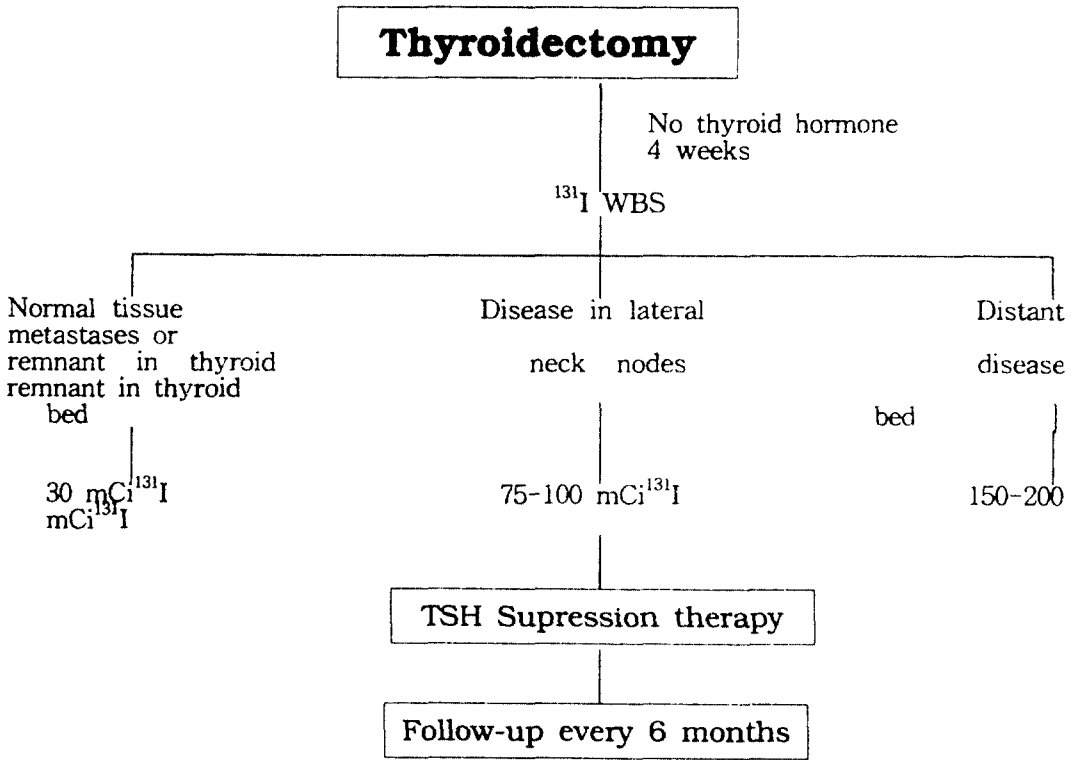


Fig. 3. Post-operative management of patients with papillary thyroid carcinoma. WBS, whole body scan ; TSH, thyroid-stimulating hormone.

요 약

갑상선단독결절에서 악성여부를 감별하는 완벽한 검사방법은 없으나 세침흡입세포검사가 현재까지 알려진 최선의 검사이나 약 10%의 위음성율을 보이고 악성의 진단율은 약 40%에 지나지 않아 한계점을 보이고 있다. 따라서 갑상선암의 의심이 있다면 다각적인 임상적 검사 및 환자의추적검사가 필요할 것으로 생각된다. 갑상선단독결절의 치료선택에 있어 가장 중요한 점은 역시 결절의 악성여부라는 사실은 이론의 여지가 없다. 양성결절의 수술 후 합병증이나 수술에 따른 절개선 반흔 역시 최소화할 수 있어 악성종양의 부담감을 가질 필요없이 또한 수술의 적응증을 너무 좁게 결

정하여 악성종양을 놓치거나 종양을 가지고 생활한다는 환자의 심리적 부담감을 가중시킬 필요없이 수술을 권장하는 것이 좋다고 생각되며 갑상선 악성종양의 경우 수술방법의 선택은 수술전 평가 혹은 수술시 육안적 소견에 따라 결정되어야 할것으로 사료된다.따라서 갑상선수술 특히 악성종양인 경우에는 경험이 많은 갑상선수술 전문의에 의해 시행 되어 져야 한다고 생각된다.

참고문헌

Altavilla G, Pascale M, Nenci I : Fine needle aspiration cytology of thyroid gland diseases. *Acta Cytol* 1990;34:251.

Ashcraft MW, van Herle AJ : Management of the thyroid nodules I : History and physical examination, blood tests, X-ray tests and ultrasonography. *Head Neck Surg* 1981;3:216.

Attie J : The use of radioactive iodine in the evaluation of the thyroid nodules. *Surgery* 1960;47:611.

Balme HW, Benmiloud M : TSH-regulation and goitrogenesis in severe iodine deficiency. *Acta Endocrinol* 1983; 103:21.

Balme HW : Metstatic carcinoma of the thyroid successfully treated with thyroxine. *Lancet* 1954;1:812.

Bell B, Masszferri EL : Familial adenomatous polyposis(Gardner's syndrome) and thyroid carcinoma : a case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 1993;38:185.

Bongarzone I, Pierotti MA, Monzini N, et al. High frequency of activation of tyrosine kinase oncogenes 1989;4:1457

Cady B, Rossi R : An expanded view of risk-group definition in differentiate thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104: 947-953.

Chalstrey LJ, Benjamin B : High incidence of the breast cancer in thyroid cancer patients. *Br J cancer* 1966;20:670.

Christensen S, Bondeson L, Ericson U, Lindholm K : Prediction of malignancy in the solitary nodule by physical examination, thyroid scan, fine needle biopsy and serum thyroglobulin. *Acta Chir Scand* 1984;150:433.

Clark OH : Total thyroidectomy : The treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 1982;196:361-370.

Cooper DS, Axelrod L, DeGroot LJ, Vickery AL Jr.Maloof F, Congenital goiter and the developement of metastatic follicular carcinoma with evidence for a leak of nonhormonal iodide: clinical, pathological, kinetic, and biochemical studies and a review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:294.

De Groot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Staus FH : Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:414.

DeGroot LJ : Clinical review 2 : diagnostic approach and management of patients exposed to irradiation to the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:925.

Duffy BJ Jr, Fitzgerald PJ. Cancer of the thyroid in children: a report of 28 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1950;10:1296

Friedman M, Grybauskas V, Skolik E, et al : Thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 1980 ;98:1003-1011.

Friedman M, Toriumi D, Mafee M : Diagnostic imaging techniques in thyroid cancer. *Am J Surg* 1985;155:215.

Friendman M : Surgical management of thyroid carcinoma with laryngotracheal invasion. *Otol Clin North Am* 1990;23(3): 495-507.

Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, et al : Aggressive surgical approach for locally invasive papillary carcinoma of the thyroid in patients over forty-five years of ge. *Surgery* 1986;100:1098-1106.

Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, et al. PTC is a novel rearranged form of the ret proto-oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid

- papillary carcinomas. *Cell* 1990;60:557.
- Haff R, Schechter B, Armstrong R, Evans W : Factors increasing the probability of malignancy in thyroid nodules. *Am J Surg* 1976;131:707.
- Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, *et al* : Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma : Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993;114(6):1050-1058.
- Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM : Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma : A retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987;102:1088.
- Hay ID, Taylor WF, McConahey WM : A prognostic score for predicting outcome in papillary thyroid carcinoma. *Endocrinology* 1986;119(suppl):T-15.
- Hill RN, Erdreich LS, Paynter OE, Roberts PA, Rosental SL, Wilkerson CF. Thyroid follicular cell carcinogenesis. *Fundam Appl Toxicol* 1989;12:629.
- Holm L, Blomgren H, Lowhagen T : Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985;312:601.
- Hrafinkelsson J, Tulinius H, Jonasson JG, Olafsdottir G, Sigvaldason H : Papillary thyroid carcinoma in Iceland. A study of the occurrence in families and the coexistence of other primary tumors. *Acta Oncol* 1989;28:785
- Hutter PVP, *et al* : elective radical neck dissection : An assessment of its use in papillary thyroid cancer. *Cancer* 1970;20:86-93.
- James F, Holland, Emil Frei III, Rovert C, Bast, Jr., *et c* : *Cancer Medicine*, 3 ed, Lea & Philadelphia, Febiger, 1993,p1143
- Joensuu H, Klemi P, Eerola E, Tuominen J : Influence of cellular DNA content on survival in differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1986;58:2462.
- Jossart GH, Clark OH : Well-differentiated thyroid cancer. Current problems in *Surgery* 1994;31:977.
- Kaplan EL : Thyroid and parathyroid. In Schwartz SI(ed) *Principles of surgery*, 6ed. New York, McGraw Hill Inc, 1994, p1611
- Katz AD, Bronson D : Total thyroidectomy : The indications and results of 630 cases. *Am Surg* 1978;136:450-454.
- Keyes J, Thrall J, Carey J : Technical consideration in vivo thyroid studies. *Semin Nuci Med* 1978;8:43.
- Lang W, Choritz H, Hundeshagen H : Risk factors in follicular thyroid carcinoma. A retrospective follow-up study covering a 14 year period with emphasis on morphological findings. *Am J Surg Pathol* 1986;10:246.
- Lore JM : Surgery for advanced thyroid malignancy. *Otol Clin North Am* 1991;24(6):1295-1319.
- Massin JP, Savoie JC, Guiraudon G, Leger FA, Bacourt F : Pulmonary metastases in defferentiated thyroid carcinoma : Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment. *Cancer* 1984;53:982.
- Mazzaferri EL : Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553.
- Mazzaferri EL : Papillary thyroid carcinoma : factors influencing prognosis and current therapy. *Semin Oncol* 1987;14:315-332.
- Mazzaferri EL : Papillary thyroid carcinoma

- : Factors influencing prognosis and current therapy. *Semin Oncol* 1987;14:315.
- Mazzaferri EL : Treating differentiated thyroid carcinoma. Where do we draw the line? *Mayo Clin Proc* 1991;66:105.
- McLeod MK, Thompson NW : Hurthle cell neoplasms of thyroid. *Otolaryngol Clin North Am* 1990;23:441.
- Morita T, Tamai H, Oshima A, et al : Changes in serum thyroid hormone, throtropin and thyrogloblin concentrations during thyroxine therapy in patients with solitary thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:227.
- Nemec JV, Zamarazil V, Phohunkova D, et al : Radioactive treatment of pulmonary metastases of differentiated thyroid cancer : Result and pronostic factors. *Nucl Med* 1979;18:86.
- Noguchi M, Earashi M, Kitagawa H : Papillary thyroid cancer and its surgical management. *J Surg Oncol* 1992;49:140.
- Noguchi S, Noguchi A, Murakami N : Papillary carcinoma of the thyroid II : value of prophylactic lymph node excision. *Cancer* 1970;26:1061.
- Park CS, Park BW, Min JS : How to treat papillary carcinoma of the thyroid. *Asian J Surgery* 1994;17:96.
- Piffer S : Gardner's syndrome and thyroid cancer--a case report and review of the literature. *Acta Oncol* 1988;27:413.
- Plail RO, Bussey HJ, Glazer G, Thomson JP : Adenomatous polyposis : an association with carcinoma of the thyroid. *Br J Surg* 1987;74:377.
- Rojeski M, Gharib H : Nodular thyroid disease : evaluation and management. *N Engl J Med* 1985;313:428.
- Silverman S, Nussbaum M, Rausen A : Thyroid nodules in children : a ten year experience at one institution. *Mt Sinai J Med* 1976;46:460
- Siperstein AE, Clark OH : Carcinoma of follicular epithelium : Surgical therapy. In Braverman LE and Utiger RD(ed) Wernner and Ingbar's the thyroid : A fundamental and clinical text, 6 ed. Philadelphia, *JB Lippincott Co*, 1991, p1129
- Stoffer SS, Van Dyke DL, Bach JV, Szpunar W, Weiss L : Familial papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Med Genet* 1986;25:775.
- Thompson NW, Nishigama RH, Harness JK : Thyroid carcinoma : Current controversies. *Current Probl Surg* 1978;15:1.
- Thompson NW : Differentiated thyroid carcinoma. In Wheeler MH and Lazarus JH(ed):*Disease of the thyroid*; Pathophysiology and management, London, Chaman & Hall, 1994, p368.
- Westermarck K, Karlsson FA, Westermarck B : Epidermal growth factor modulates thyroid growth and function in culture. *Endocrinology*. 1983;112:1680.
- Zedenius J, Auer G, Backdahl M, Falkmer U, Grimelius L, Lundell G, Wallin G : Follicular tumor of the thyroid gland : Clinical aspects and nuclear DNA analysis. *World J Surg* 1992;16:189.