

갑상선 결절의 비수술적 치료

전남대학교 의과대학 외과학교실

조진성·윤정환

Non-surgical Management of Thyroid Nodules

Jin Seong Cho, M.D. and Jung Han Yoon, M.D., Ph.D.

Department of Surgery, Chonnam National University College of Medicine, Gwangju, Korea

Thyroid nodules are a common clinical problem. Routine use of neck ultrasonography increase in the frequency of nodular thyroid disease, however, only a small percentage of the nodules currently being detected will prove to be malignant. The clinical importance of thyroid nodules rests with the need to exclude thyroid cancer, which occurs in 5~10% of cases. Most thyroid nodules are cytologically benign and can be managed nonsurgically. Fine-needle aspiration cytology has a central role in identification of malignant nodules, which are generally treated with surgery. Benign nodules that are completely asymptomatic require follow-up without treatment. Cosmetic problems with or without compressive symptoms may be indications for surgery. When surgery is contraindicated or refused, several nonsurgical approaches are available. These include TSH suppressive therapy, radioactive iodine treatment, ethanol ablations, laser ablation, and radiofrequency ablation. TSH suppressive therapy is the most widely used, however, its clinical efficacy and safety are controversial. When surgery is not available, radioactive iodine therapy is the therapy of choice for treatment of toxic nodules or symptomatic nodular goiters. Ethanol ablation can be used as the first-line therapy for treatment of symptomatic cystic nodules. Radiofrequency ablation is another safe and effective treatment for benign nodules and may also have an effective complementary role in management of recurrent thyroid cancers. Laser photocoagulation should be reserved for selected patients undergoing treatment in experienced centers. Through higher understanding of thyroid and neck anatomy, surgeons should actively participate in various non-surgical managements.

Key Words: Ethanol ablation, Levothyroxine, Radiofrequency ablation, Laser ablation

중심 단어: 에탄올 경화요법, 갑상선 호르몬, 고주파 절제술, 레이저 소작술

서론

최근 건강검진의 활성화로 경부 초음파 검사 및 세침흡인 검사가 널리 시행됨에 따라 갑상선 결절 및 갑상선암의 발견이 증가 되었고, 우리나라 여성암 1위를 차지하며 수술 또한 크게 증가하였다. 갑상선 결절이란 갑상선의 어느 한 부위가 커져서 혹을 만드는 경우로 크게 양성 혹은 악성으로 대별되며, 성상에 따라 고형성, 낭성 및 혼합성으로 구분

한다. 양성 갑상선 결절이 95% 정도로 대부분을 차지하며, 약 5%만이 악성 갑상선암으로 진단된다.

작은 크기의 비축지성 갑상선 결절을 검진을 통해 우연히 발견한 경우 갑상선 우연종이라 하며 점점 발견 빈도가 높아지고 있다.(1) 이러한 경향은 여러 가지 요인에 의한 것으로, 경부 초음파의 광범한 시행도 중요한 이유가 될 수 있다.(2-5) 그리고 단독성 갑상선 결절에 대한 초음파 검사의 거의 절반에서 추가적인 예상하지 않았던 결절들을 발견된다.(6)

Correspondence: Jung Han Yoon

Department of Surgery, Chonnam National University College of Medicine, 42, Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea

Tel: +82-61-379-7657, Fax: +82-61-379-7661, E-mail: jhyoon@jnu.ac.kr

Received September 19, 2012, Revised September 19, 2012, Accepted September 21, 2012

Copyright © 2012 Korean Association of Thyroid and Endocrine Surgeons; KATES. All Rights Reserved.

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

이러한 양성 갑상선 결절의 극소수에서 수술적 치료가 필요하고 그 외 증상적 결절들에서는 다양한 비수술적 치료방법을 고려해볼 수 있다. 단순히 경과 관찰(Observation) 이외에도, 갑상선자극호르몬 억제요법(TSH suppression), 에탄올경화요법(Ethanol ablation), 방사성 옥소 치료(Radioactive-iodine ablation), 고주파 절제술(Radiofrequency ablation), 레이저 절제술(Laser ablation) 등 비 수술적인 치료가 소개되고 있으며, 치료성적 또한 다양하게 보고되었다(Table 1). 이에 저자는 양성 갑상선 결절에 대한 여러 가지 치료방법의 이론적 배경과 주 적응증 등을 알아보고자 하였다.

양성 갑상선 결절의 임상경과

발견되는 갑상선 결절의 대부분은 수술적 치료가 필요 없는 양성 결절로 95%에 달한다.(7) 하지만 비교적 크기가 크거나, 압박감이 있거나, 미용적 문제가 있는 경우 비록 양성이라도 적극적 치료를 고려하지만, 대부분은 비수술적으로 치료하게 된다. 자율기능성 결절은 갑상선호르몬 과다에 의한 갑상선기능항진증을 나타낼 수 있다. 성인에서 가장 흔한 형태인 다결절성 갑상선종은 종종 자율기능성 기능항진증과 기능저하성 결절의 혼합 형태로 나타난다.

Table 1. Various management and main indications for thyroid nodules

Surgery
Rapidly growing tendency
Large intrathoracic goiter
Malignant suspicious nodules
Surveillance alone
Asymptomatic nonfunctioning nodules
Small and stable nodules
Iodine supplementation
In Iodine-deficiency area
Young patients
Not for autonomous nodules or TSH-suppressed patients
Levothyroxine
Premenopausal women
Men age under 60 years old
Recently diagnosed nodules
Small size nodules
Predominantly solid nodules
Abundant colloid on fine-needle aspiration
Radioactive iodine
Autonomous or toxic nodules
Nontoxic nodules in elderly patients
Nontoxic nodules in cardiopathic patients
Ethanol ablation
Predominantly cystic nodules
Laser ablation
Rapid effect

병리학적으로는 염증성 결절(예를 들면 림프구성 갑상선염, 아급성 혹은 급성 세균성 갑상선염)과 증식성 결절(콜로이드 결절), 여포성선종 그리고 낭성 병변으로 대별된다.(7)

양성 갑상선 결절의 비수술적 치료에 대한 다양한 방법들이 존재하며 이에 대한 견해도 다양하다.(2-5) 실제로 양성 갑상선 결절에 대한 자연 경과에 대해 잘 알려져 있지 않기 때문에 비수술적 치료에 대한 장기간의 효과에 대해 발표된 연구 또한 부족하다. 치료방법의 목적을 정확하게 그리고 일관적으로 인지하는 것이 적절한 치료방법의 결정에 중요하다 하겠다. 기능항진성 양성 결절에서는 일차 치료 목적은 증상의 개선으로 무엇보다 환자의 갑상선기능항진증의 호전을 목적으로 한다. 그러나 기능항진증이 소실된 이후에는 결절의 존재 그 자체에 의미를 두어 크기의 감소나 소실을 더욱 원하게 된다.

치료하지 않은 갑상선 결절의 크기 증가와, 새로운 결절이 지속적으로 나타나게 된다는 주장에는 많은 논란이 있다. 140명의 환자를 15년동안 관찰한 결과 14%만이 크기 증가를 보였으나,(8) 다른 연구에서는 평균 3년의 기간 동안 초음파를 이용하여 부피를 측정한 결과 거의 절반 이상의 결절이 30% 혹은 그 이상의 부피증가를 보였다고도 보고한다.(9) 이와 비슷하게 20개월의 연구기간 동안 양성결절의 39%에서 적어도 15% 이상의 부피증가를 보고한다.(10)

결국 양성 갑상선 결절은 성장의 잠재력이 있으며, 장기간에 걸쳐 서서히 자란다고 볼 수 있지만, 일부 여성에서는 폐경이 시작되면 결절의 크기 증가가 사라진다고 보고하기도 한다.(11) 결절의 크기 증가가 악성 변화를 시사한다는 주장도 있지만,(8) 평균 69% 크기 증가를 보인 74개 양성 결절 중 하나의 결절, 즉 1.4%에서만 악성으로 판명되었다.(10) 따라서 시간이 경과함에 따라 크기가 줄어들거나 아니면 그대로 있는 결절보다, 크기가 커지는 결절이 악성의 가능성이 증가한다는 것은 타당치 못하다. 따라서 결절이 임상학적 및 세포학적으로 양성으로 판정된 경우에는 환자의 추후 치료는 대부분 관찰요법으로 지속하게 된다.

갑상선암의 배제

갑상선 결절은 세침흡인검사로 양성인지 악성인지 쉽게 진단이 가능하며, 양성결절은 대부분 증상이 없기 때문에 검진상 초음파에 의하여 우연히 발견되는 경우가 대부분이다. 경부 초음파는 갑상선 결절 및 경부 림프절에 대한 형태학적 특징에 대한 많은 정보를 제공하며, 세침흡인검사는 갑상선 결절의 치료과정에 가장 중요한 역할을 한다. 대략 양성(70%), 악성 의심성(10%), 악성(5%) 혹은 진단불가(악 15%)의 분포를 보이며, 98%의 정확도와 2% 미만의 위양성 및 위음성률을 보인다.(12) 이중 악성으로 확정되거나 의심

스러운 경우는 수술적 치료를 시행하여야 한다.(13,14) 또한 비수술적 치료를 시행하는 양성인 경우 두 번 이상 양성 갑상선 결절의 판정이 되었다면 더욱 안전하다. 여포성 암이나 허틀세포 암종, 허틀세포 선종 등은 세포학적 검사만으로는 양성 및 악성을 감별해 내지 못한다. 이는 수술 후 조직학적으로 혈관이나 종양피막 침범 등의 특징을 확인하여 감별하게 된다.(15) 따라서, 진단불가로 나온 경우에는 주의 깊은 관찰이 요구되며 임상학적 판단에 따라 수술적으로 진단해야 하는 경우도 있다.(13-15)

만약 여러 개의 결절이 발견된 경우에는 세침흡인검사는 가능한 악성의심소견을 가진 모든 결절에서 시행하는 것이 좋다.(13) 이러한 세침흡인 검사 결과를 토대로 양성 및 악성을 구분한 뒤 다음과 같은 치료방법을 시도할 수 있다.

주기적 경과 관찰(Surveillance alone)

우선 악성의 가능성이나 자율기능성 결절이 배제되고, 압박증상이 있거나 미용적으로 문제가 되지 않으면 결절에 대한 치료는 실제 필요하지 않다. 임상학적 및 초음파 검사는 매 12내지 18개월 간격으로 시행하여야 하며, 미국 갑상선학회 가이드라인에 따르면 20% 이상의 직경 증가가 관찰되면 세침흡인 검사를 시행하여야 한다. 만약 안정적이고 크기 증가가 보이지 않는다면 추적 검사 기간은 좀 더 길게 잡을 수 있다.(13) 그러나, 빠른 크기 증가나 암을 시사하는 다른 임상학적 특징이 보이는 경우는 세포학적 검사가 악성으로 확정되지 않았더라도 즉각적인 수술을 고려하여야 하지만, 이러한 경우는 드물며 대부분의 작은 비촉지성의 우연종은 주기적 추적관찰로도 충분하다.

요오드 보충요법(Iodine supplementation)

갑상선 결절의 크기를 줄이거나 더 이상의 크기 증가를 막기 위하여 요오드를 보충하는 임상적 효과는 거의 없으며,(3-5,16) 효과 또한 거의 알려진 것이 없다. 단지 풍토성 갑상선 비대 및 결절에 대한 개방성 무작위 전향적 연구에서 요오드 보충 요법 및 레보티록신 요법은 둘 다 결절 및 갑상선종의 크기를 줄이는데 효과가 있었다.(17) 또한 이들 간 혹은 병행요법간에도 치료의 차이가 없음을 보고하였다.(18) 따라서, 요오드 보충요법은 풍토성 갑상선 비대 및 결절의 호발 지역에서 고려해 볼 수 있으나, 장기간 자율성 결절성 비대를 가진 노령의 환자에서는 요오드 유발성 갑상선 중독증상 때문에 주의하여야 한다.(19,20)

갑상선호르몬을 이용한 억제요법 (Thyroid hormone replacement)

갑상선호르몬을 이용한 갑상선자극호르몬 억제요법은

약 40% 이상의 임상적 효과가 시행할 정도로 선호되는 단일성 갑상선 결절의 치료방법이며, 다결절성 갑상선종에서는 50% 이상에서 시행할 정도로 선호된다.(3-5,16) 하지만 다결절성 선종에 대한 치료로는 아직 효과가 입증된 것이 거의 없으며 현재 적용중인 치료 가이드라인에서도 추천되는 방법이 아니다.(13,14)

갑상선호르몬(레보티록신)을 이용하여 갑상선자극호르몬 분비를 억제함으로써 갑상선자극호르몬에 의해 성장이 일어나는 갑상선 결절의 크기를 줄어든다고 하는 데는 이견이 없다. 그러나 갑상선세포의 성장은 인슐린유사 성장인자나 기타 다른 성장인자에 의해서도 나타난다.(21) 게다가 정상 갑상선 조직과 결절성 갑상선 조직에서 갑상선자극호르몬 억제요법에 의한 유전자 표현은 서로 상이하게 나타난다.(22) 또한 어느 정도의 용량으로 억제요법을 시행해야 하는지, 또는 장기간 억제한 경우 발생하는 부작용 등에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다.(23,24)

일부 연구에서 결절의 크기감소에 대한 좋은 결과를 보고하였지만, 무작위대조연구가 부족하며 연구된 결절 군의 숫자나 타입 억제농도 및 치료 기간 및 결절의 크기 감소에 대한 기준 등이 서로 상이하며, 치료효과를 판정하는 부피 감소 정도도 상당히 다양하게 보고되었다. 갑상선 호르몬 요법에 대한 여섯 가지 무작위 대조 연구(25-30)에 대한 문헌연구(Meta-analysis) (31)에 따르면 한 연구에서는 명확하게 효과적임이 입증되었으나,(28) 다른 연구에서는 효과가 입증되지 않았다.(25) 기타 다른 논문에서도 평균 50% 이상의 부피감소를 유발한 대상군이 22%로, 대조군 및 위약군에서는 10%로 확인되었으며 상대 위험도도 단지 1.9 (95% 유의확률 0.95~3.81)로 통계학적 유의성을 입증하지는 못하였다. 그러나, 다기관 이중맹검법에 의해서는 좀 더 확연한 결과를 얻을 수 있었다.(32) 레보티록신으로 치료받은 18개월 뒤 위약을 복용한 대조군에 비하여 확연한 크기 감소를 보였다. 그리고 50% 이상의 부피감소를 보인 군도 26.6%로 대조군의 16.9%에 비하여 통계적으로도 유의한 감소를 보였다. 또한 다른 연구에서는 새로운 갑상선 결절의 예방에도 효과가 있음을 입증하였다.(32,33)

결국 양성 갑상선 결절의 일부 군은 확실한 효과를 보이지만,(31) 어떠한 결절이 이런 좋은 효과를 보이는지 아직 명확하게 알아내지는 못하였다. 주로 남성결절은 좋은 결과를 보이지 않았으나,(34) 고형결절의 경우에는 좋은 결과를 보였다.(28,32) 기타 다른 특징으로는 최근 진단된 경우나,(35) 비교적 작은 부피의 결절로 여러 가지 기준이 제시되었으며 10 ml 미만,(35) 2.5 ml 미만,(36) 1.5 ml 미만(17)인 경우, 그리고 세침흡인검사상 콜로이드가 많이 존재하였던 경우를 보고하였다.(35) 그러나 억제요법을 중지하면 비교적 짧은 기간 내에 치료 이전 크기로 돌아간다고도 보고하였다.(37) 즉 장기간의 레보티록신의 투여가 필요함을 시사하고 있다.

그러나 장기간의 갑상선자극호르몬 억제요법은 잠재적 갑상선기능항진증(subclinical hyperthyroidism), 즉 혈청 갑상선자극호르몬을 검출되지 않을 정도로 낮추면서 T3, 및 유리 T4를 정상으로 유지하는 방법이다. 이는 환자에게 불쾌한 증상을 유발하며 좀 더 나아가서는 심박동수 증가, 심방세동 같은 심실상성 부정맥, 좌심실 비대, 심장수축력 상승, 그리고 이완기능의 저하 등을 유발하게 된다.(23,24,38) 이들 모두 잠재적 갑상선기능항진증의 증상으로 이는 특히 고령의 환자에서 심장 질환 관련 사망률 및 이환율을 높여 준다.(39) 골 대사 관련으로는 폐경전 여성에서는 큰 영향을 미치지 않으나 폐경 후 여성에서는 골밀도의 현저한 감소를 보인다고 보고하고 있으며,(40,41) 다행히 골밀도 감소에도 불구하고 골절의 빈도를 높인다는 보고는 아직 보고된 바가 없다.(23,42)

어느 정도 갑상선자극호르몬 농도를 억제하여야 부작용 없이 결절의 치료에 이용할 수 있는지 아직은 명확하지 않다. 대개 혈청 갑상선자극호르몬 농도가 0.10~0.45 mIU/l (정상치, 0.4~4.0 mIU/l) 정도가 되어야 심혈관계 위험성을 크게 높이지 않는다.(23) 혈청 갑상선자극호르몬 농도를 0.1 mIU/l 미만으로 유지 시에는 골밀도 감소에 대한 위험은 그리 크지 않더라도 심혈관계 위험을 높인다는 증거는 명확하다.(23)

레보티록신 투여 시에 갑상선자극호르몬 분비를 아예 못하게 하는 것보다는 줄이는 정도로 투여해야 한다.(43) 무작위 위약대조군 연구에서 갑상선자극호르몬 농도를 0.4~0.6 mIU/l 정도로 유지하는 것이 0.01 mIU/l 미만으로 유지하는 것과 동등하게 결절의 크기 감소 효과를 나타냈다.

비록 레보티록신 투여가 결절의 일부 군에 크기 감소를 유발하지만 60세 이상의 고령의 환자들에게는 부적절하다. 고령의 갑상선 결절은 대부분 느리게 성장하거나 거의 성장하지 않는다. 특히 폐경 후 여성에서는 갑상선호르몬 억제요법이 중대한 부작용의 위험성을 증가시킨다. 따라서, 레보티록신은 크기가 작고 비교적 최근에 진단된 고형성의 비교적 많은 양의 콜로이드를 함유한 군에서 효과적이다.(11,31,32,34-36) 이 경우 성장을 억제하기도 하지만 새로운 결절의 생성을 억제하는 효과도 있다.(32,33) 그러나 장기간의 투여에서도 효과적이라는 좀 더 연구가 필요하며, 모든 갑상선 결절에서 무조건적인 갑상선호르몬 억제요법은 추천되지 않는다.(13)

방사성옥소요법(Radioiodine treatment)

I-131을 이용한 방사성옥소요법은 그레이브씨 병이나 자율성을 가진 기능성 갑상선 결절로 인한 현성 혹은 잠재성 갑상선기능항진증을 치료하는데 50년 이상 사용되어 왔다.(44) 이는 갑상선세포가 기능항진 상태가 되면 요오드 섭취능도 함께 올라감을 토대로 한다. 갑상선 크기 감소에

대한 방사성 옥소치료의 효과는 널리 알려져 있으며,(45,46) 비 자율성 갑상선 결절에 대한 치료로도 이용되어 왔다.(47) 흔히 사용되는 용량인 2~30 mCi 정도로는 큰 부작용은 없이 사용되고 있으나 임신부나 수유부에게는 금기 사항이다.

대부분의 단일성 기능항진성 결절은 한번의 동위원소치료를 치유된다. 최소 12개월간의 기간으로 비교적 장기간 62명의 과기능성 갑상선 결절을 동위원소로 치료한 결과 단지 9명만이 두 번의 치료를 받았다. 치료 3개월 뒤엔 75%의 환자에서 기능이 정상으로 돌아왔으며 갑상선 부피도 평균 35% 감소하는 효과를 보였다. 5년 경과 후에는 10% 미만의 환자에서 갑상선기능저하증을 보였다.(46) 정상기능성 다결절성 갑상선종에서는 31~60%에서 명확한 크기 감소가 관찰되었으며,(47) 드물지만 일시적 갑상선기능항진증 혹은 그레이브씨 병이 나타났다.(48) 3~5년 뒤 갑상선기능저하증은 20~30%정도에서 관찰되었으며, 갑상선 과산화 효소에 대한 항체가 존재하는 경우 동위원소치료 후 갑상선 기능저하의 인자로 알려져 있다.(47-49)

정상 갑상선 기능을 보이는 다결절성 갑상선종 환자에서는 동위원소의 섭취가 저하될 수 있으며 용량을 증량하여 치료하여야 한다. 또한 0.3 mg의 저용량 합성 갑상선자극호르몬 경피주사로 동위원소 섭취능을 향상시킬 수 있고 저용량의 동위원소로도 효과적인 치료를 시행하였으며,(50-52) 갑상선에 흡수되는 동위원소량을 74%정도 증가시켰다.(51) 그러나 기존의 표준 동위원소치료법과 비교하여 갑상선종의 부피 감소에 명확한 감소가 있는지 좀 더 연구되어야 하며, 고령이나 심장 질환을 가진 환자에서 합성 갑상선자극호르몬을 사용하는 것은 주의를 요하지만 아직까지 알려진 부작용은 없다.(53) 주위조직에 압박증상이 있거나 미용적으로 보기 흉한 큰 다결절성 갑상선종에서는 수술이 일차 치료이다. 그러나 심장질환 등으로 수술에 대한 위험성이 높거나 수술을 거부하는 고령의 환자에서는 동위원소치료가 대안이 될 수 있다.(46,47)

에탄올경화요법(Ethanol ablation)

약 16년전, 경피적 에탄올경화요법은 단일성 기능항진성 갑상선 결절의 치료에 대한 동위원소치료의 대안으로 제시되었다.(54) 이후 정상기능의 고형 혹은 낭성결절에 대한 치료로 이용되어 왔다.(2,55-61) 95% 이상의 에탄올 주입으로 응고성 괴사와 결절 내 작은 혈관의 색전을 유발하여 결절의 크기 감소를 유도한다. 만드시 경험이 많은 의사에 의해 시행되어야 하며, 완전한 결절의 제거를 위해서 여러 번 주입을 해야 하는 경우도 종종 있으나, 통증, 결절 이외의 공간으로 에탄올의 유출, 그리고 드물지만 일시적 갑상선기능항진증이나 회귀후두신경의 손상 및 마비를 유발할 수 있다.

앞에서 인용하였던 다기관 연구에서 기능항진성 갑상선 결절에 대하여 2~12회에 걸쳐 에탄올경화요법을 429명의 환자에서 시행하였다.(54) 1년 경과 뒤 15 ml 미만의 초기 부피를 갖는 모든 환자에서 갑상선자극호르몬 농도나 쉐티 그래피 사진상으로도 모두 정상으로 회복되었다.(54) 이로 부터 수년 뒤 Zingrillo 등(57)은 3~4 센티미터 정도의 비교적 크기가 큰 기능항진성 결절에 대한 에탄올경화요법 및 방사성 옥소치료를 후향적으로 비교하였다. 그 결과 중앙 값 36개월의 추적관찰 기간 동안 결절의 크기 감소나 혈청 갑상선자극호르몬 농도의 정상화 면에서 유사한 결과를 보고하였다.

레보티록신을 이용한 갑상선자극호르몬 억제요법과 에탄올경화요법의 1년 뒤 효과를 비교한 연구에서 에탄올경화요법은(47%) 레보티록신 그룹(9%)보다 명확히 좋은 결과를 보였다.(61) 또 이후에 평균 9.9 ml의 결절에 단 일회 주입한 군과 9.4 ml의 결절에 3회 주입한 경우를 비교 분석하였으며, 6개월의 추적기간 후에 두군 모두 51%의 부피감소를 보였으며 두 군간의 차이는 보이지 않았다.(2)

그러나 획기적으로 좋은 결과는 크고 증상이 있는 남성 결절에서 명확하였다.(55-57) 평균 5년간 추적한 전향적 연구에서도 평균 38.4 ml의 부피를 가지는 남성결절들에서 에탄올경화요법을 43명에서 시행한 결과 40명에서 50% 이상의 부피감소를 보이는 좋은 결과를 보였다.(56) 이와 유사하게 평균 35.3 ml의 부피를 갖는 98명의 환자를 대상으로 한 연구에서도 9년의 추적관찰 기간 동안 88%의 환자에서 50% 이상의 결절 크기 감소가 관찰되었다.(58) 전향적 무작위적 이중 맹검법으로 에탄올 주입군과 생리식염수 주입군을 비교한 연구에서도 에탄올 주입군(27/33)이 생리식염수 주입군(16/33)에 비하여 유의하게 치료되었다($P=0.006$).

에탄올경화요법은 증상이 있거나 재발하는 남성결절의 초기 치료로 적극 추천된다. 그러나 고형 혹은 다른 유형의 비 남성결절들은 수술이나 방사성 옥소요법을 거부하거나 시행할 수 없는 경우 사용을 고려해볼 수 있다.

고주파 절제술(Radiofrequency ablation)

초음파유도하에 바늘을 갑상선 결절에 삽입 후 고주파 전류를 통하면 주위 세포의 이온이 서로 마찰을 일으켜 순간적인 고열이 발생되고 그 열로 인해 결절을 태우는 치료법이다. 장점으로서는 흉터가 없다는 장점이 있으며 전신 마취 없이 국소마취만으로도 시행할 수 있으며 치료 직후부터 일상생활이 가능하며 입원이 필요 없다는 장점이 있다. 대상은 양성갑상선결절에 적용할 것을 권고하며 수술이 불가능한 갑상선 재발암에 적용이 제한적으로 고려될 수 있다.(62,63) 원발성 갑상선암이나 소포종양(follicular neoplasm)을 포함한 미결정형으로 진단된 결절에는 현재까지 그 효과나 안전성에 대해서 근거가 없으므로 통상적으로 권고되지

않는다.(64,65) 또한 임신, 심장의 문제 및 반대편 성대마비가 있는 환자는 시술여부를 신중하게 고려해야 한다.(66,67)

안전하고 효과적으로 시행하기 위해서는 “trans-isthmic approach”와 “moving shot technique”을 이용하여 시술하기를 권고한다(64,68). 양성 갑상선결절의 고주파절제 효과는 결절을 수술처럼 즉시 제거하지는 못하지만 결절의 세포를 괴사시켜 퇴화(involution)를 유발함으로써 결절의 부피감소를 유발하고 결절로 인한 증상과 미용상의 문제를 해결하여 수술에 준하는 효과를 가진다.(64,69,70) 상당 수의 환자에서 시술 전의 문제가 한번의 시술로 해결되지만 수술에 준하는 효과를 얻으려면 여러 번의 시술이 필요한 경우도 있다.(68,71)

갑상선고주파절제는 양성 갑상선 결절의 치료에 효과적이고 안전한 비수술적 치료이며 대상환자를 적절하게 선정하여 숙련된 의사가 시술할 경우 수술에 준하는 효과를 얻을 수 있다. 또한 갑상선 재발암의 치료에도 보조적인 역할을 할 수 있다.(63)

레이저소작술(Laser ablation)

초음파유도하 레이저소작술(Laser ablation)은 진행된 암의 보존적 치료로 이용되었으나, 압박증상이 있거나 미용적인 문제가 있는 경우 최소 침습적 방법으로 사용되었다.(72-76) 초음파유도하에 시행되지만 가장 큰 단점은 레이저에 의해 유발된 조직괴사의 경계 및 정도를 파악하기 힘들다는 것이다. 즉, 실시간 초음파 시 관찰되는 부분이 열에 의한 괴사 범위와 잘 일치하지 않으며 정확한 범위 측정에는 시술이 종료된 몇 시간 후에 얻어지기 때문이다. 또한 에너지 전달이 중지되면 빠르게 소실되지만 시술 부위에 타는 듯한 통증도 종종 경험하게 된다. 현재까지 영구적인 음성장애, 피부화상 혹은 경부 중요 구조물의 손상은 보고된 바가 없으며, 30분 정도 소요되는 빠른 시술 시간으로 외래에서 쉽게 시행할 수 있으며 경제적 부담도 적다. 시술 후 경부 통증은 경구 진통제나 스테로이드로 1~2일 이내에 소실된다. 그러나, 경부 중요 구조물에 대한 손상 위험성이나 많은 수의 전향적 연구의 부재로 레이저소작술은 경험이 많은 의사에 의해 시행되어야 한다.

1~3회 분할하여 시행하거나 여러 광섬유를 이용하여 한번에 시술도 가능하며 50~70%의 결절 부피의 감소와 국소 자각증상의 소실을 즉시 이룰 수 있다. 전향적 연구로는 경과 관찰한 15예에 비하여 15예의 레이저소작술을 비교한 바 결절의 부피가 8.2 ml에서 4.8 ml로 감소하였으며 유의한 결과를 보였다.(76)

레이저소작술은 치료의 정확성이 부족하여 경부에서 시행하기에는 현재로서는 약점이 있지만 임상적으로 빠르고 효과가 좋은 치료법이다. 그러나 악성병변에서는 주변 중요 구조물에 대한 손상의 우려로 완전 소작은 어렵다. 이러

한 이유로 숙련자에 의해 시술되어야 하며, 수술 동위원소 혹은 약물치료로 치료되지 않은 비교적 크기가 크고 세포학적으로 양성으로 확인된 갑상선 결절에서만 제한적으로 시행되어야 한다. 레이저소작술로 치료 받은 환자의 수는 극히 제한되어 있고 기존의 치료 방법의 대안으로 시술될 수 있는지에 대한 평가는 아직 이르다 하겠다. 또한 단지 미용적인 목적으로만 사용되어서는 안 된다고 사료된다.

결론 및 외과의사의 역할

무증상의 갑상선 결절의 발견 증가로 새로운 여러 가지 비수술적 치료법들이 제시되었다. 무엇보다 세침흡인 검사로 악성 혹은 악성의심 결절을 감별해 낸 뒤 양성결절에서만 비수술적 치료법을 고려하여야 하나, 아직 갑상선 결절의 자연 경과에 대하여 잘 알지 못하고 비수술적 치료법의 장기간 연구가 부족하여 여러 연구자들 간의 공통된 의견이 부족한 상태이다. 그러나 증상이 없고, 정상 갑상선 기능을 보이며, 천천히 자라는 결절의 경우에는 주기적 경과 관찰 및 영상의학적 검사만으로도 충분하다. 레보티록신을 이용한 갑상선자극호르몬 억제로 결절의 부피감소가 일어나더라도 어떤 종류의 결절에서 이러한 현상이 일어나는지 좀 더 연구가 필요하다. 또한 모든 양성 결절에서 임의적으로 갑상선자극호르몬 억제요법을 시도하여서는 안 된다. 기능항진증을 동반하며 비교적 크기가 크고 수술적 처치가 불가능한 경우 방사성 옥소치료가 우선 선택될 수 있으며, 에탄올경화요법은 완전 낭성 혹은 낭성 부분이 많은 결절에서 주로 시행될 수 있다. 고주파 절제술은 수술에 준하는 결과를 얻으려면 여러 번의 시술이 필요한 경우도 있으며, 갑상선암의 재발 병변에 대해서도 보조적인 치료법으로 사용할 수 있다. 레이저소작술은 여전히 실험적인 단계이며 수술이 불가능한 경우 국소 경부 불편감의 완화 목적으로 시행해 볼 수 있다.

결국 수술이 불가능하거나 환자가 거부하는 경우 여러 가지 방법의 비수술적 치료방법이 선택될 수 있으며, 대부분의 외과의사들은 해부학적 구조에 대한 이해도가 높아 보다 정확한 치료를 시행할 수 있으리라 기대된다. 따라서 비수술적 치료법 역시 보다 적극적인 자세로 시도 및 도전하는 것도 좋으리라 사료된다.

REFERENCES

- 1) Ross DS. Nonpalpable thyroid nodules--managing an epidemic. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1938-40.
- 2) Bennedbaek FN, Hegedüs L. Percutaneous ethanol injection therapy in benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial comparing one injection with three injections. *Thyroid* 1999;9:225-33.
- 3) Bennedbaek FN, Hegedüs L. Management of the solitary thyroid nodule: results of a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2493-8.
- 4) Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Wiersinga WM, Hegedüs L. Management of the nontoxic multinodular goitre: a European questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:5-12.
- 5) Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Ladenson PW, Hegedüs L. Management of the nontoxic multinodular goiter: a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:112-7.
- 6) Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1995;155:2418-23.
- 7) Schlumberger M. *Non Toxic goiter and thyroid neoplasia*. 10th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2003.
- 8) Kuma K, Matsuzuka F, Kobayashi A, Hirai K, Morita S, Miyauchi A, et al. Outcome of long standing solitary thyroid nodules. *World J Surg* 1992;16:583-7.
- 9) Quadbeck B, Pruellage J, Roggenbuck U, Hirche H, Janssen OE, Mann K, et al. Long-term follow-up of thyroid nodule growth. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002;110:348-54.
- 10) Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2003;138:315-8.
- 11) Costante G, Crocetti U, Schifino E, Ludovico O, Capula C, Nicotera M, et al. Slow growth of benign thyroid nodules after menopause: no need for long-term thyroxine suppressive therapy in post-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2004;27:31-6.
- 12) Hamburger JI. Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy: use and abuse. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:335-9.
- 13) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al; American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-42.
- 14) AACE Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *J Fla Med Assoc* 1996;83:552-66.
- 15) Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2005;142:926-31.
- 16) Bennedbaek FN, Perrild H, Hegedüs L. Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule. Results of a European survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:357-63.
- 17) Wilders-Truschnig MM, Warnkross H, Leb G, Langsteger W, Eber O, Tiran A, et al. The effect of treatment with levothyroxine or iodine on thyroid size and thyroid growth stimulating immunoglobulins in endemic goitre patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:281-6.
- 18) Hintze G, Köbberling J. Treatment of iodine deficiency goiter with iodine, levothyroxine or a combination of both. *Thyroidology* 1992;4:37-40.

- 19) Azizi F, Hedayati M, Rahmani M, Sheikholeslam R, Allahverdian S, Salarkia N. Reappraisal of the risk of iodine-induced hyperthyroidism: an epidemiological population survey. *J Endocrinol Invest* 2005;28:23-9.
- 20) Lewiński A, Szybiński Z, Bandurska-Stankiewicz E, Grzywa M, Karwowska A, Kinalska I, et al. Iodine-induced hyperthyroidism—an epidemiological survey several years after institution of iodine prophylaxis in Poland. *J Endocrinol Invest* 2003;26(2 Suppl):57-62.
- 21) Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005;1:32-40.
- 22) Bruno R, Ferretti E, Tosi E, Arturi F, Giannasio P, Mattei T, et al. Modulation of thyroid-specific gene expression in normal and nodular human thyroid tissues from adults: an in vivo effect of thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5692-7.
- 23) Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-38.
- 24) Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005;152:1-9.
- 25) Gharib H, James EM, Charboneau JW, Naessens JM, Offord KP, Gorman CA. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. A double-blind controlled clinical study. *N Engl J Med* 1987;317:70-5.
- 26) Reverter JL, Lucas A, Salinas I, Audí L, Foz M, Sanmartí A. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:25-8.
- 27) Papini E, Bacci V, Panunzi C, Pacella CM, Fabbri R, Bizzarri G, et al. A prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:507-13.
- 28) La Rosa GL, Lupo L, Giuffrida D, Gullo D, Vigneri R, Belfiore A. Levothyroxine and potassium iodide are both effective in treating benign solitary solid cold nodules of the thyroid. *Ann Intern Med* 1995;122:1-8.
- 29) Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3881-5.
- 30) Larijani B, Pajouhi M, Bastanagh MH, Sadjadi A, Sedighi N, Eshraghian MR. Evaluation of suppressive therapy for cold thyroid nodules with levothyroxine: double-blind placebo-controlled clinical trial. *Endocr Pract* 1999;5:251-6.
- 31) Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4154-9.
- 32) Wémeau JL, Caron P, Schwartz C, Schlienger JL, Orgiazzi J, Cousty C, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4928-34.
- 33) Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, Panunzi C, Rinaldi R, Bacci V, et al. Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:780-3.
- 34) McCowen KD, Reed JW, Fariss BL. The role of thyroid therapy in patients with thyroid cysts. *Am J Med* 1980;68:853-5.
- 35) La Rosa GL, Ippolito AM, Lupo L, Cercabene G, Santonocito MG, Vigneri R, et al. Cold thyroid nodule reduction with L-thyroxine can be predicted by initial nodule volume and cytological characteristics. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4385-7.
- 36) Lima N, Knobel M, Cavaliere H, Szejnszajd C, Tomimori E, Medeiros-Neto G. Levothyroxine suppressive therapy is partially effective in treating patients with benign, solid thyroid nodules and multinodular goiters. *Thyroid* 1997;7:691-7.
- 37) Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003;24:102-32.
- 38) Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev* 2005;26:704-28.
- 39) Biondi B, Palmieri EA, Filetti S, Lombardi G, Fazio S. Mortality in elderly patients with subclinical hyperthyroidism. *Lancet* 2002;359:799-800.
- 40) Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4278-89.
- 41) Faber J, Galløe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994;130:350-6.
- 42) Schneider R, Reiners C. The effect of levothyroxine therapy on bone mineral density: a systematic review of the literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:455-70.
- 43) Koc M, Ersoz HO, Akpinar I, Gogas-Yavuz D, Deyneli O, Akalin S. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:621-8.
- 44) Chapman EM. History of the discovery and early use of radioactive iodine. *JAMA* 1983;250:2042-4.
- 45) Nygaard B, Hegedüs L, Ulriksen P, Nielsen KG, Hansen JM. Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. *Arch Intern Med* 1999;159:1364-8.
- 46) Nygaard B, Hegedüs L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:197-202.

- 47) Manders JM, Corstens FH. Radioiodine therapy of euthyroid multinodular goitres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29 Suppl 2:S466-70.
- 48) Huysmans D, Hermus A, Edelbroek M, Barentsz J, Corstens F, Kloppenborg P. Radioiodine for nontoxic multinodular goiter. *Thyroid* 1997;7:235-9.
- 49) Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Sørensen P, Hansen JM. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. *BMJ* 1993;307:828-32.
- 50) Albino CC, Mesa CO Jr, Olandoski M, Ueda CE, Woellner LC, Goedert CA, et al. Recombinant human thyrotropin as adjuvant in the treatment of multinodular goiters with radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2775-80.
- 51) Nielsen VE, Bonnema SJ, Boel-Jørgensen H, Vejse A, Hegedüs L. Recombinant human thyrotropin markedly changes the ¹³¹I kinetics during ¹³¹I therapy of patients with nodular goiter: an evaluation by a randomized double-blinded trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:79-83.
- 52) Duick DS, Baskin HJ. Utility of recombinant human thyrotropin for augmentation of radioiodine uptake and treatment of nontoxic and toxic multinodular goiters. *Endocr Pract* 2003;9:204-9.
- 53) Pena S, Arum S, Cross M, Magnani B, Pearce EN, Oates ME, et al. ¹²³I thyroid uptake and thyroid size at 24, 48, and 72 hours after the administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone to normal volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:506-10.
- 54) Lippi F, Ferrari C, Manetti L, Rago T, Santini F, Monzani F, et al. Treatment of solitary autonomous thyroid nodules by percutaneous ethanol injection: results of an Italian multicenter study. The Multicenter Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3261-4.
- 55) Bennedbaek FN, Hegedüs L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5773-7.
- 56) Zingrillo M, Torlontano M, Chiarella R, Ghiggi MR, Nirchio V, Bisceglia M, et al. Percutaneous ethanol injection may be a definitive treatment for symptomatic thyroid cystic nodules not treatable by surgery: five-year follow-up study. *Thyroid* 1999;9:763-7.
- 57) Zingrillo M, Torlontano M, Ghiggi MR, Frusciante V, Varraso A, Liuzzi A, et al. Radioiodine and percutaneous ethanol injection in the treatment of large toxic thyroid nodule: a long-term study. *Thyroid* 2000;10:985-9.
- 58) Del Prete S, Caraglia M, Russo D, Vitale G, Giuberti G, Marra M, et al. Percutaneous ethanol injection efficacy in the treatment of large symptomatic thyroid cystic nodules: ten-year follow-up of a large series. *Thyroid* 2002;12:815-21.
- 59) Guglielmi R, Pacella CM, Bianchini A, Bizzarri G, Rinaldi R, Graziano FM, et al. Percutaneous ethanol injection treatment in benign thyroid lesions: role and efficacy. *Thyroid* 2004;14:125-31.
- 60) Valcavi R, Frasoldati A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract* 2004;10:269-75.
- 61) Bennedbaek FN, Nielsen LK, Hegedüs L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:830-5.
- 62) Monchik JM, Donatini G, Iannuccilli J, Dupuy DE. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection treatment for recurrent local and distant well-differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2006;244:296-304.
- 63) Na DG, Lee JH, Jung SL, Kim JH, Sung JY, Shin JH, et al. Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR) Korean Society of Radiology. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* 2012;13:117-25.
- 64) Jeong WK, Baek JH, Rhim H, Kim YS, Kwak MS, Jeong HJ, et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 236 patients. *Eur Radiol* 2008;18:1244-50.
- 65) Papini E, Guglielmi R, Gharib H, Misischi I, Graziano F, Chianelli M, et al. Ultrasound-guided laser ablation of incidental papillary thyroid microcarcinoma: a potential therapeutic approach in patients at surgical risk. *Thyroid* 2011;21:917-20.
- 66) Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003;226:441-51.
- 67) Nemcek AA. Complications of radiofrequency ablation of neoplasms. *Semin Intervent Radiol* 2006;23:177-87.
- 68) Baek JH, Kim YS, Lee D, Huh JY, Lee JH. Benign predominantly solid thyroid nodules: prospective study of efficacy of sonographically guided radiofrequency ablation versus control condition. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:1137-42.
- 69) Kim YS, Rhim H, Tae K, Park DW, Kim ST. Radiofrequency ablation of benign cold thyroid nodules: initial clinical experience. *Thyroid* 2006;16:361-7.
- 70) Spiezia S, Garberoglio R, Milone F, Ramundo V, Caiazzo C, Assanti AP, et al. Thyroid nodules and related symptoms are stably controlled two years after radiofrequency thermal ablation. *Thyroid* 2009;19:219-25.
- 71) Spiezia S, Garberoglio R, Di Somma C, Deandrea M, Basso E, Limone PP, et al. Efficacy and safety of radiofrequency thermal ablation in the treatment of thyroid nodules with pressure symptoms in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1478-9.
- 72) Pacella CM, Bizzarri G, Guglielmi R, Anelli V, Bianchini A, Crescenzi A, et al. Thyroid tissue: US-guided percutaneous interstitial laser ablation-a feasibility study. *Radiology* 2000;217:673-7.

-
- 73) Spiezia S, Vitale G, Di Somma C, Pio Assanti A, Ciccarelli A, Lombardi G, et al. Ultrasound-guided laser thermal ablation in the treatment of autonomous hyperfunctioning thyroid nodules and compressive nontoxic nodular goiter. *Thyroid* 2003;13:941-7.
- 74) Pacella CM, Bizzarri G, Spiezia S, Bianchini A, Guglielmi R, Crescenzi A, et al. Thyroid tissue: US-guided percutaneous laser thermal ablation. *Radiology* 2004;232:272-80.
- 75) Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, Pacella CM. Ultrasound-guided laser thermal ablation for treatment of benign thyroid nodules. *Endocr Pract* 2004;10:276-83.
- 76) Døssing H, Bennedbaek FN, Hegedüs L. Effect of ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation on benign solitary solid cold thyroid nodules-a randomised study. *Eur J Endocrinol* 2005;152:341-5.