

한 환자에서 동시에 발견된 갑상선 수질암과 유두암

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실¹, 이비인후과학교실²

유승희 · 임근준 · 이승환 · 김지현 · 홍순화 · 조재형 · 정찬권¹ · 권혁상 · 윤건호 · 김민식² · 차봉연 · 손호영

A Patient with Concurrent Medullary and Papillary Carcinoma of the Thyroid

Seung Hee Yoo, Keun-Joon Lim, Seung-Hwan Lee, Ji-Hyun Kim, Soon-Hwa Hong, Jae-Hyoung Cho, Chan-Kwon Jung¹, Hyuk-Sang Kwon, Kun-Ho Yoon, Min-Sik Kim², Bong-Yun Cha, Ho-Young Son

Department of Internal Medicine, Pathology¹ and Otolaryngology², The Catholic University of Korea, College of Medicine

ABSTRACT

The origin of medullary thyroid carcinoma and papillary thyroid carcinoma are embryogenically different, so these tumors have been thought to be independent of each other. We experienced a case of concurrent medullary and papillary thyroid carcinoma in one patient. The patient underwent total thyroidectomy and both two tumors were located at different lobes, respectively. Both tumors showed their own characteristic pathologic and immunohistochemical findings. The patient's elevated calcitonin level returned to the normal range after operation and there has been no evidence of recurrence. It is still controversial whether the concurrency is just coincidental or it arises from activation of a common tumorigenic pathway. (J Kor Endocrine Soc 22:235~240, 2007)

Key Words: Concurrent tumor, Medullary carcinoma, Papillary carcinoma

서 론

갑상선에서 발생하는 상피성 암의 95% 이상이 여포세포에서 발생하여 유두암, 여포암, 역형성암 등으로 분화되는데, 그 중 유두암은 가장 흔한 갑상선암으로 전체의 75~80%를 차지하고, 부검에서 우연히 발견되는 잠재적 종양도 3~36%까지 높게 보고된다[1]. 나머지 5% 가량은 주로 부여포세포(C-cells 또는 parafollicular cells)에서 기원하여 수질암으로 분화되는데, 이 중 75%는 산발적으로 생기며, 25~30%까지 가족력과 관련이 있다고 알려져 있다. 이 각각의 암은 기원이 다른 것으로 알려져 있는데, 여포세포는 내배엽에서, 부여포세포는 신경릉에서 기원하여 분화된다. 즉 서로 다른 발생기원을 갖기 때문에 두 가지 암 간의 연관성은 없다는 생각이 지배적이었다. 그러나 최근 이 발생기원이 다른 암들이 동시성 혹은 혼합종양의 형태로 발견되는 사례들이 보고되

고 있으며, 이를 설명하기 위해 면역화학적 연구 외에도 분자병리학적 연구가 발전하면서 유전자 변이 등의 새로운 모델이 제시되고 있는 등 이들 간의 연관성을 밝히기 위한 노력이 진행 중이다.

저자들은 한 환자에서 동시에 갑상선 수질암과 유두암이 발견된 사례를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 65세, 여자

주 소: 우연히 발견된 양측성의 갑상선 종괴

현병력: 건강상에 특이 사항 없이 지내오던 자로 건강검진에서 우연히 양측성의 갑상선 종괴가 발견되어 본원 내분비내과를 방문하였다.

과거력: 당뇨병, 고혈압으로 경구약제 복용 중이었으며 두경부의 방사선 조사 과거력은 없었다.

가족력: 아버지가 대장암으로 사망하였으며, 갑상선 질환

접수일자: 2006년 12월 16일

통과일자: 2007년 1월 8일

책임저자: 권혁상, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

의 가족력은 없었다.

사회력: 특이사항 없음

진찰 소견: 신체검사에서 좌측 갑상선에 약 2.5 cm 가량의 단단한 종괴가, 우측 갑상선에는 약 1 cm 가량의 부드러운 종괴가 촉진되었고, 경부 림프절은 만져지지 않았다.

검사 소견: 갑상선기능검사에서 갑상선자극호르몬 6.09 mIU/L (0.17~4.05 mIU/L), 유리 T₄ 1.68 ng/dL (0.85~1.86

ng/dL)로 무증상 갑상선기능저하증 상태였으나 항미크로솜 항체와 항갑상선글로불린 항체는 음성이었다. 칼시토닌이 69.07 pg/mL (≤ 20 pg/mL)으로 증가되어 있었으며 암태아 성항원(CEA)은 2.19 mg/dL (< 5 mg/dL), 칼슘 9.5 mg/dL, 부갑상선호르몬(intact PTH)은 9.07 pg/mL이었다. 제2형 다발성내분비선종의 가능성을 배제하기 위해 시행한 갈색세포 종, 부갑상선기능항진증에 대한 검사는 모두 정상 소견을 보

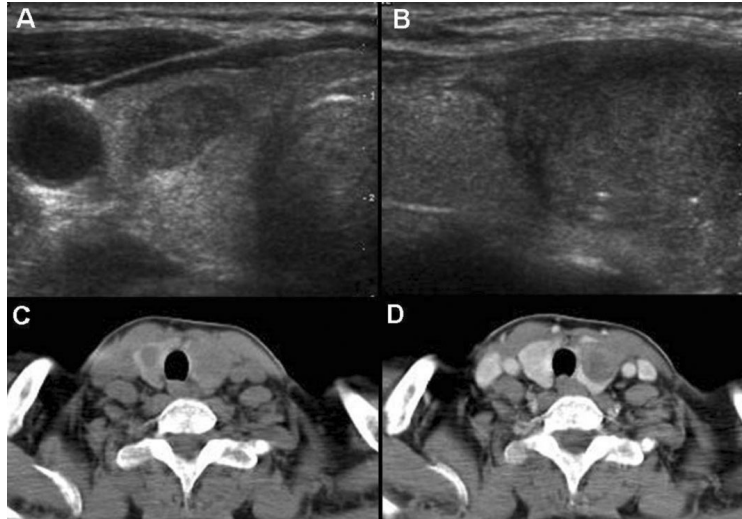


Fig. 1. Ultrasonographic finding showed 0.8 × 1.3 cm hypoechoic nodule in right lobe (A) and 2.9 × 2.1 cm hypoechoic nodule with lobulated margin in left lobe (B). Computed tomography scan showed 1.0 cm sized enhancing nodule in right lobe (C), and 2.0 × 2.4 cm hypodense enhancing mass was noted in left lobe (D).

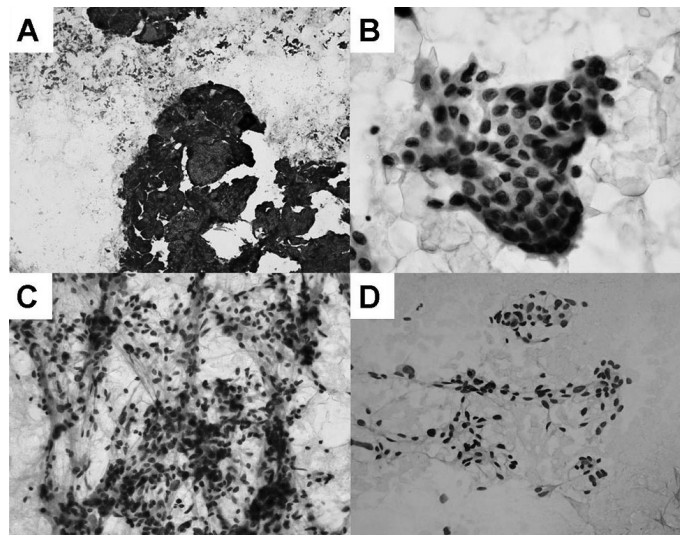


Fig. 2. Fine needle aspiration cytology (FNAC) of left thyroid nodule showed moderate cellularity with papillary fronds and the nuclei show characteristic grooves and pseudo inclusions, diagnostic of papillary carcinoma (A: H&E, ×100 B: papinicolou ×400). FNAC of right thyroid nodule showed moderately cellularity. The cells were loosely aggregated as individual cells with abundant amphophilic cytoplasm of irregular shape. Some cells showed plasmacytoid appearance. Medullary carcinoma could be diagnosed (C: H&E ×100, D: papinicolou ×100).

였으며 RET 원발암유전자의 돌연변이도 관찰되지 않았다.

방사선 소견: 초음파 검사에서 우엽의 종괴는 $0.8 \times 1.0 \times 1.3$ cm로 저음영의 에코영상을 나타냈으며 석회화는 관찰되지 않았다. 갑상선 좌엽 하부에는 $1.9 \times 2.1 \times 2.9$ cm의 저음영의 에코영상과 석회화가 동반된 종괴가 관찰되었고, 그 변연은 분엽화 되어 있었다(Fig. 1A,B). 테크네슘을 이용한 갑상선 스캔에서는 좌엽과 우엽에 냉결절이 관찰되었고 이는 초음파 소견과 합당하였다. 경부 컴퓨터 단층촬영 검사에서 우엽에 약 1 cm로 조영되는 종괴가 관찰되었고, 좌엽에는 2×2.5 cm의 종괴가 균질하지 않게 조영되면서 주변부의 띠근육(Strap muscle)의 지방층까지 침범한 갑상

선의 악성종양을 고려할 수 있었다(Fig. 1C,D). 양전자단층촬영(PET CT)에서 다른 부위로의 전이는 관찰되지 않았다.

치료 및 경과: 갑상선 양측 종괴의 미세침흡인세포검사에서 좌엽의 종괴에서는 유두암이, 우엽의 종괴에서는 수질암이 발견되었다. 세포 도말검사에서 좌엽의 종괴는 유두모양을 형성하며 핵의 가운데에 고랑(groove)과 봉입체가 보였다(Fig. 2A,B). 우엽의 종괴는 다소 상근 덩어리를 이루고 있으면서 중등도의 밀도를 보였고, 다각형, 방추형, 형질세포와 유사한 세포가 분산되거나 군집을 형성하며 핵들이 한쪽으로 치우쳐져 있고 세포 내에서는 호산성 과립들과 염색질이 풍부한 소견을 보였다. 수질암의 특징적인 소견인 아밀

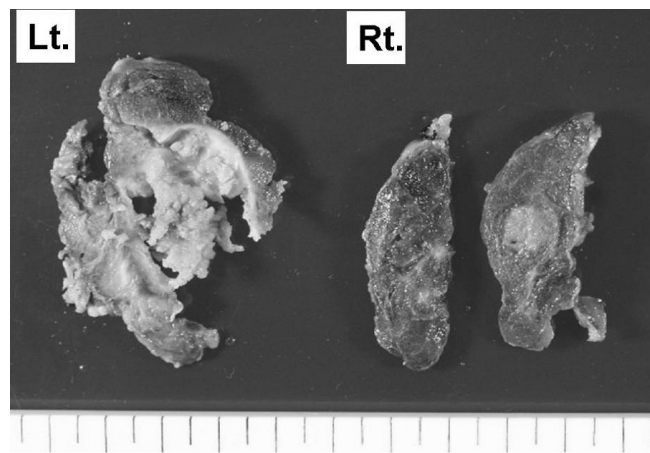


Fig. 3. Macroscopically the right lobe had two relatively well demarcated masses, the largest one showing homogeneous pale brown cut surface. The left lobe also had mass lesion, which showed papillary appearance and cystic changes.

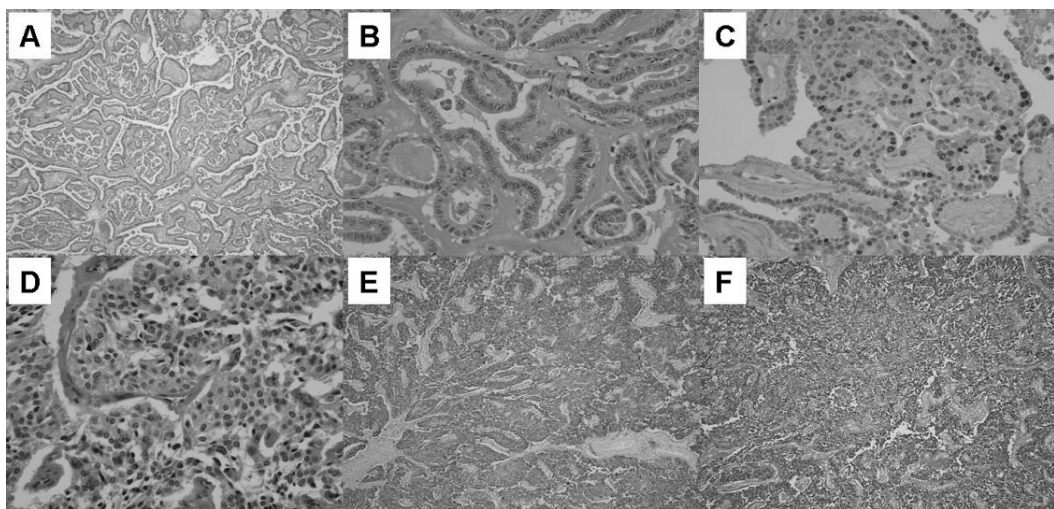


Fig. 4. Pathologic finding of left thyroid nodule showed typical pattern of papillary carcinoma with characteristic nucleic features (A: H&E, $\times 100$ B: H&E, $\times 200$). The tumor cells showed positive reaction for galectin-3 (C: $\times 200$). Right thyroid nodule was composed of monotonous tumor cells with neuroendocrine granules in the cytoplasm of ill defined border (D: H&E $\times 200$). The tumor cell showed positive reaction to calcitonin (E: $\times 200$) and chromogranin (F: $\times 200$).

로이드는 관찰되지 않았다(Fig. 2C,D). 보다 정확한 병기설정과 치료를 위해 갑상선전적출술과 경부림프절확충술을 시행하였다. 육안 소견에서 갑상선 좌엽에는 3.3×2.5 cm 크기의 낭성 변화를 동반한 종괴가, 갑상선 우엽에는 경계가 뚜렷하고 단면이 균질한 0.3×0.3 cm, 1.3×1.2 cm 크기의 두 개의 황색 종괴가 발견되었다(Fig. 3). 병리조직 소견에서 우엽의 0.3×0.3 cm 크기의 종괴와 좌엽의 종괴는 특징적인 유두상을 보이면서 galectin-3 염색에 양성 반응을 보이는 유두암으로 확진되었다(Fig. 4A,B,C). 좌엽의 종괴는 주위 근육을 침범하고 있었으며 절제된 90 개의 주위 림프절 중 1개에서 유두암의 전이가 관찰되었다. 우엽의 종괴는 섬유성 기질에 의해 나누어져 있었고, 원형의 세포들이 잔가지 모양으로 배열되어 형질세포, 방추형 세포모양을 나타내었다. 면역조직화학적 검사상 칼시토닌과 크로모그라닌, 암태아성항원에 양성을 보여 수질암으로 확진하였고, Congo red 염색과 편광 현미경에서 아밀로이드는 역시 관찰되지 않았다(Fig 4D,E,F).

환자는 수술합병증 없이 퇴원하였고, 수술 3주 후 측정한 칼시토닌은 4.17 pg/mL로 감소하였다. 현재까지 별다른 재발의 증후는 보이지 않으며 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

갑상선 수질암의 조직학적 특징은 1950년대 Horn과 Hazzard 등에 의해 처음 기술되었고, 일반적으로 잘 알려져 있는 여포암과 구분되는 특징들에 대하여 다섯 가지로 나누어 설명하였다[2,3]. 이는 (i) 아밀로이드가 풍부한 기질, (ii) 관상(trabecular) 혹은 둥지형태(nesting)의 배열, (iii) 이형성(atypism)이 드문 단일한 핵상, (iv) 신경내분비성 과립의 관찰, (v) 칼시토닌과 암태아성항원의 면역화학염색 등이다. 그러나 수질암의 다른 놀라운 특징은 다른 암과 유사하게 보일 수 있는 가능성이 매우 많다는 것이다. 샘파리세포(acinar cell), 소포세포(follicular cell), 유두세포(papillary cell), 소세포(small cell), 거대세포(giant cell), 투명세포(clear cell), 호산세포(oxyphilic cell) 등의 다른 암에서 보일 수 있는 다양한 세포의 모습이 관찰될 수 있고, 나아가 편평세포로의 분화나 점액질을 분비하는 종양으로까지도 보일 수 있다. 그렇기 때문에 수질암의 확진은 현미경적 구분 외에도 면역화학적 검사가 중요하게 되었다.

1982년 Hales 등은 혼합 수질-여포암(mixed medullary follicular carcinoma: MMFC)에 대해 처음 기술하였고[4], 세계보건기구(WHO)에서는 1988년 이에 대해 새롭게 정의를 내렸는데, 이는 칼시토닌에 대한 면역화학염색 반응 양성인 수질암의 형태학적 특성과, 갑상선글로불린에 대한 면역화학염색 양성인 여포암의 형태학적 특징을 동시에 갖고 있는 조직이라고 하였다[5]. 여기서의 여포암은 여포세포에서

기원한 암 즉 여포암과 유두암 모두를 의미한다. 언급했다시피 수질암의 확진은 형태학적 소견뿐만 아니라 면역학적으로도 이루어져야 하므로, 혼합 암처럼 형태학적 구분이 모호한 경우에는 면역염색으로서 구분을 해야 했다. 그러나 실제로는 이 정의만으로는 분류하기 어려운 경우가 존재하였다. 수질암에 갑상선글로불린 양성인 악성세포가 뒤섞여 있는 중간형 갑상선암(intermediate thyroid carcinoma)이나, 갑상선글로불린 양성을 보이는 수질암(medullary carcinoma with thyroglobulin immunoreactivity) 등이 있었고, 여포암 가운데에서도 관상, 섬(insular)모양의 형태를 띠거나 분화도가 매우 낮은 암들은 수질암과 형태학적으로 유사하거나 신경내분비 세포들을 포함하고 있어 칼시토닌에 양성을 나타내는 경우도 있었다. 이것을 각각의 암의 한 아형으로 볼 것인지, 혼합수질-여포암으로 볼 것인지, 단순한 검사의 오류인지를 감별하기는 매우 어려웠다. 이에 대해 수질암 내의 우연히 포획(entrapment)된 정상 여포세포에서 흘러나온 갑상선글로불린에 의해 면역화학염색반응이 양성으로 나왔을 가능성이거나, 갑상선글로불린 면역염색 자체의 특이성에 대한 문제점 까지도 거론되고 있다. 그렇기 때문에 과거 혼합 수질-여포암을 감별하는 데에 거의 독점적인 도구로 인식되었던 면역화학염색 방법 이외에도 그 아형들을 감별하기 위한 추가적인 기술이 요구되고 있고, 분자병리학적인 관점에서는 유전자 변이 검사 등의 새로운 방법이 제시되고 있다.

본 환자의 경우 우측의 수질암은 칼시토닌 면역염색에 양성을 보여 수질암으로 확진되었고, 좌측의 유두암의 확진을 위해서는 galectin-3이 사용되었다. 여포암에서 1차적으로 사용되는 갑상선글로불린, 갑상선 전사인자(TTF-1) 등의 면역화학인자가 유두암에서도 양성을 나타내기는 하나, 유두암의 1차적인 면역염색은 galectin-3을 포함하여 cytokeratin 19, S-100 단백 등을 사용한다. 환자는 전형적인 조직학적 소견과 galectin-3 면역염색 양성으로 유두암으로 확진되었다.

동시적으로 발생한 갑상선 수질암과 유두암은 대개 다음과 같은 가설로 설명되고 있다. 첫 번째는 1983년 Ljunberg에 의해 제시된 것으로, 갑상선글로불린과 칼시토닌에 같은 면역반응성을 보이는 아가미끝소체(ultimobranchial body)가 공통의 줄기세포로서, 부여포세포와 여포상피세포(follicular epithelial cell) 모두의 발생에 기여한다는 이론이었다[6]. 두 번째 가설은 하나의 발암성 자극이 두 종류의 암의 분화에 모두 영향을 끼칠 수 있다는 것이었다. 수질암과 유두암 모두에서 가족력을 보일 수 있고, 특히 수질암의 경우는 25~30%까지도 높게 보고되어 있다. 수질암에서 발견되는 RET 원발암 유전자 변이는 유전되는 종양중추군인 제2형 다발성내분비선종, 가족성갑상선수질암 등과 관련이 깊은데, 여기서 주목할 만한 사실은 바로 RET 원발암유전자의 전위(rearrangement)가 유두암에서 발견될 수 있는 가장 흔한 유전변형의 형태

라는 사실이다. 또한 갑상선자극호르몬이 동물실험에서 여포세포와 함께 부여포세포의 증식을 촉진한다는 보고가 있으나, 사람에게서 연구된 바는 아직 없었다[7]. 세 번째는 단지 우연의 일치로 혹은 서로 연관 없는 암들이 동시에 발견되었을 수 있다는 것이다. 잠재된 유두암은 부검에서 약 3~36%까지 발견될 정도로 빈도가 매우 높기 때문에, 수질암이 발생한 갑상선에 잠재적인 유두암이 발견되었을 가능성도 충분히 고려해 볼 수가 있는 것이다. 두 가지 암에 제각기 다른 RET 원발암유전자 변이, 대립 형질의 소실, 클론의 합성이 관찰된 적도 있다. 최근에 제시되고 있는 가설은 Volante 등에 의해 제시된 인질가설(hostage hypothesis)이다[8]. 부여포세포에서 유래한 신생물은 수질암으로 분화되고, 그 변연부에서 정상 여포세포의 포획이 이루어질 수 있다. 여러 가지 내분비적 성장인자들을 생산하는 특징을 가진 수질암이 이 포획된 여포세포들의 분화를 유도하여 여포세포의 증식은 물론 여포암까지도 분화시켰다는 가정을 할 수 있을 것이다. 그러나 이를 증명하기 위해서는 이 알려지지 않은 성장인자에 대한 연구와, 또한 전형적인 수질암에서는 이 인자가 존재하지 않는다는 것을 증명해야만 한다. 한편으로는 체르노빌 원전 사고로 인해 유두암(70~80%)과 수질암(3~4%)이 동시에 증가했다는 보고도 있어, 유전적 인자 외에 환경적 인자에 대해서도 고려를 해 볼 필요가 있다[9].

지금까지 보고된 사례들을 분류해보면, 하나의 종양세포군이 구조적, 면역화학적으로 다른 두 가지 요소를 모두 갖고 있을 때 혼합종양(mixed tumor)이라 칭하였고[10~12], 좀 더 세분하여 부여포세포와 여포세포 두 가지 세포군이 뒤섞인 형태를 복합종양(composite tumor)[13], 서로 관련성 없는 두가지의 암이 같이 존재할 때 동시성 종양(concurrent tumor)이라고 하였고[14~16], 여기에는 여포암, 유두암, 수질암의 세 가지의 동시성 종양이 한명의 환자에서 관찰된 사례들도 있었다[17~19]. 본 환자의 경우 혼합종양이라기 보다는 면역학적, 형태학적 분명한 대비를 이루면서 각각 다른 염에 고유한 특성을 지닌 채 존재하였으므로 동시성 종양에 속한다고 할 수 있고, 1998년 이 등이 발표하였던 국내 사례 역시 수질암의 반대편 염에 미세한(0.3 cm) 유두암들이 우연히 발견된 경우로 혼합종양 보다는 우연히 발견된 동시성 종양에 가깝다고 할 수 있겠다[20]. 역시 이들을 설명하는 가설은 혼합종양의 그것과 같으며, 단지 인질가설의 경우는 인접 수질암에서 여포세포의 분화를 유도하는 환경을 만들어줌으로서 발생하는 것으로, 서로 다른 염에서 발견된 본 환자의 사례의 경우를 설명하기는 어렵다고 할 수 있겠다. 수질암을 동반 하는 제2A형 다발성내분비선종의 경우에는 갈색세포종, 부갑상선증식증이 동반되며 제2B형의 경우 갈색세포종과 점막신경종이 동반된다. 그러나 본 환자의 경우 24시간 소변의 vanillylmandelic acid, metanephrine, epinephrine 등은 모두 정상 수치로 갈색세포종은 존재하지

않았고, 부갑상선증식증이나 점막신경종 같은 다른 동반질환 역시 발견되지 않았으며 수질암의 가족력 또한 없었고 RET 원발암유전자 돌연변이도 관찰되지 않았기 때문에 공통 발암성 자극에 의한 동시성 발생으로 보기에는 적합하지 않다. 또한 환자에게 방사선 노출의 과거력도 없었다. 앞서 논쟁의 시초가 되었던 형태학적 차이와 면역학적 특징이 뒤섞였던 사례들과는 달리 분명히 조직학적으로, 면역학적으로 구분되는 두 가지의 암이 혼합되지 않은 채 그 고유한 영역이 분명히 나뉘어 있었으며, 발견되었을 당시의 유두암은 임파선 전이까지 동반되어 있어 검사상의 오류나 분류상의 문제는 배제할 수 있었다. 그러므로 이 환자의 경우, 동시적으로 발생한 두 암 간의 연관성을 100% 배제할 수는 없으나 현재로서는 우연의 일치로 발생한 것이라 보는 것이 타당해진다.

환자는 수술 후 잔여병소가 남지 않고 칼시토닌이 정상화되어 갑상선 수질암에 대한 추가적 처치는 이루어지지 않았다. 신경내분비종양의 치료를 위해 ^{131}I -MIBG와 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pentavalent DMSA 및 ^{111}In -pentetreotide 등이 거론되고 있는데, 아직 그 치료효과가 정립되지 않아 이는 환자의 상태를 추적관찰하면서 추가 처치를 고려해봐야 할 것이다.

요 약

저자들은 한 환자에게서 조직학적, 면역학적으로 고유한 특성을 지니면서 발생기원이 다른 갑상선 수질암과 유두암이 서로 다른 갑상선 염에 동시에 존재하였던 사례를 경험하였다. 수술 전 혈청 칼시토닌 수치는 증가되어 있었고, 미세침흡인세포검사로 두 가지 암을 각각 확인한 뒤 갑상선전적출술과 경부림프절확청술을 시행하였으며, 유두암의 림프절 전이가 확인되었다. 조직은 각각 전형적인 수질암과 유두암의 형태를 띠고 있었으며, 수질암은 칼시토닌에, 유두암은 galectin-3에 면역화학염색에서 양성반응을 나타내었다. 수술 후 칼시토닌은 정상화되어 외래에서 추적관찰 중이며 현재까지 재발의 증후는 관찰되지 않고 있다. 환자의 환경적 인자와 유전적 인자에서 두 암 간의 연관성을 입증할 만한 증거는 없었으며, 우연의 일치로 발생하였을 가능성이 좀 더 높다고 할 수 있겠다.

참 고 문 헌

1. Nasir A, Chaudhry AZ, Gillespie J, Kaiser HE: Papillary microcarcinoma of the thyroid: a clinicopathologic and prognostic review. In Vivo 14:367-376, 2000
2. Horn RC: Carcinoma of the thyroid. Description of a distinctive morphological variant and report 7 cases.

- Cancer 4:697-707, 1951
3. Hazard JB, Hawak WA, Crile G Jr: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. J Clin Endocrinol Metab 19:152-161, 1959
4. Hales M, Rosenau W, Okerlund MD, Galante M: Carcinoma of the thyroid with a mixed medullary and follicular pattern. Morphologic, immunohistochemical and clinical laboratory studies. Cancer 50:1352-1359, 1982
5. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH: The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. Cancer 63:908-911, 1989
6. Ljungberg O, Ericsson UB, Bondeson L, Thorell J: A compound follicular-para follicular cell carcinoma of the thyroid: a new tumor entity. Cancer 52:1053-1061, 1983
7. Galera-Davidson M, Fernandez A, Salguera M, Martin-Lacave I, Gonzalez-Campora R: Simultaneous hyperplasia of follicular and parafollicular cells in experimental hypothyroidism. Lab Invest 58:33A, 1988
8. Volante M, Papotti M, Roth J, Saremaslani P, Speel EJ, Lloyd RV, Carney JA, Heitz PU, Bussolati G, Komminoth P: Mixed medullary follicular thyroid carcinoma- Molecular evidence for dual origin of tumor components. Am J Pathol 155:1499-1509, 1999
9. Nikiforov Y, Gnepp DR: Pediatric thyroid cancer after the Chernobyl disaster. Pathomorphologic study of 84 cases (1991-1992) from the Republic of Belarus. Cancer 74:748-766, 1994
10. Albores-Saavedra J, Gorraez de la Mora T, de la Torre-Rendon F, Gouid E: Mixed medullary-papillary carcinoma of the thyroid: a previous unrecognized variant of thyroid carcinoma. Hum Pathol 21:1151-1155, 1990
11. Shiroko T, Yokoo N, Okamoto K, Kitakado Y, Azuma H, Fukui T, Tanaka C: Mixed medullary-papillary carcinoma of the thyroid with lymph node metastasis: report of a case. Surg Today 31:317-321, 2001
12. Lax SF, Beham A, Kronberger-Schonecker D, Langsteger W, Denk H: Coexistence of papillary and medullary carcinoma of the thyroid gland-mixed or collision tumor? Clinicopathological analysis of three cases. Virchows Arch 424:441-447, 1994
13. Apel RL, Alpert LC, Rizzo A, LiVolsi VA, Asa SL: A metastasizing composite carcinoma of the thyroid with distinct medullary and papillary components. Arch Pathol Lab Med 118:1143-1147, 1994
14. Tseleni-Balafouta S, Grigorakis SI, Alevizaki M, Karaiskos C, Davaris P, Koutras DA: Simultaneous occurrence of a medullary and papillary thyroid carcinoma in the same patient. Gen Diagn Pathol 142:371-374, 1997
15. Merchant FH, Hirschowitz SL, Cohan P, Van Herle AJ, Natarajan S: Simultaneous occurrence of medullary and papillary carcinoma of the thyroid gland identified by fine needle aspiration: a case report. Acta Cytol 46:762-766, 2002
16. Younes N, Shomaf M, Al Hassan L: Simultaneous medullary and papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis in the same patient: case report and review of the literature. Asian J Surg 28:223-226, 2005
17. Shimizu M, Hirokawa M, LiVolsi VA, Mizukami Y, Harada T, Itoh T, Manabe T: Combined "mixed medullary-follicular" and "papillary" carcinoma of the thyroid with lymph node metastasis. Endocr Pathol 11:353-358, 2000
18. Cuspisti K, Raffel A, Ramp U, Wolf A, Donner A, Krausch M, Eisenberger CF, Knoefel WT: Synchronous occurrence of a follicular, papillary and medullary thyroid carcinoma in a recurrent goiter. Endocr J 52:281-285, 2005
19. Wu CJ, Chen HL, Song YM, Sheu WH, Chen SH: Mixed medullary-follicular carcinoma and papillary carcinoma of the same thyroid. Intern Med 37:955-957, 1998
20. Hong SJ, Gong KY, Song YK, Ryu JS, Kim KS, Lee JH: Concurrent Medullary and papillary carcinoma of the thyroid. J Korean Soc Endocrinol 13:634-639, 1998