갑상선암의 생물학적 특성

Biological Characteristics of Thyroid Carcinomas

박 진 우
충북의대 충북대병원 외과
청주 흥덕구 개신동 62
Jin-Woo Park, M.D.
Department of Surgery
Chungbuk National University, College of Medicine & Hospital
E-mail : webjwpark@chungbuk.ac.kr

Abstract

Thyroid carcinomas show a broad spectrum of neoplastic phenotypes with distinct molecular events. In a thyroid multistep tumorigenesis model for differentiated thyroid carcinomas of follicular cell origin(DTCs), normal thyrocytes are transformed to differentiated thyroid cancer and progress to poorly differentiated thyroid carcinomas(PDTCs) and ultimately anaplastic thyroid carcinomas(ATCs), through the progressive accumulation of alterations in genes related with cell proliferation and differentiation. PDTCs and ATCs lose expression of thyroid-specific genes such as thyroglobulin, TSH-R, sodium/iodide symporter(NIS) genes and thyroid specific transcription factors. These tumors unfortunately may grow rapidly, invade adjacent structures and spread to other parts of the body. Biological characteristics of thyroid carcinomas are also quite different according to histological types. Most of DTCs show favorable biological behavior and keep their differentiated functions such as iodine uptake and TSH responsiveness. Unlike the other human carcinomas, presence of regional lymph node metastasis does not alter outcome significantly but age at diagnosis profoundly affect biological behavior of DTCs. Many cases of ATCs appear to be associated with preexisting DTC and p53 mutation plays an important role in this terminal dedifferentiation. ATC is highly aggressive and lethal. Medullary thyroid carcinomas(MTCs) originate from calcitonin secreting C cell by point mutation of ret protooncogene. Some specific ret mutations(genotypes) predict the phenotypic expression of hereditary MTC, guiding the timing of thyroidectomy. Understanding of biological characteristics and behavior of thyroid carcinomas help us to make a logical decision for optimal timing and extent of surgical treatment and postoperative adjuvant therapy.

Keywords : **Multistep tumorigenesis model; Dedifferentiation; Histological type; Age at diagnosis; Genotype**
핵 심 용 어 : 다단계 종양발생 모델; 탈분화; 조직학적 유형; 진단연령; 유전형

최근 갑상선암의 진단이 증가하면서 갑상선암의 진단과 치료에 대한 사회적 관심이 크게 증가하고 있다. 갑상선에 발생하는 암은 소포세포(follicular cell) 기원의 유두암(papillary carcinoma), 소포암(follicular cercinoma), 휘틀세포암(Hürthle cell carcinoma)과 이들 분화 갑상선암에서 탈분화를 통해 발생한다고 생각하는 역형성 암(anaplastic carcinoma), 소포 주위 C세포(parafollicular C cell)에서 기원하는 수질암(medullary carcinoma)이 있고, 그 외 림프종과 전이암 등이 발생할 수 있다. 또한 분화의 정도도 잘 분화된 암에서부터 기원을 알 수 없을 정도의 역형성 암까지 다양하다. 다행스럽게도 많은 갑상선암 환자의 경우에는 분화가 좋은 소포세포에서 기원하는 암으로 적절한 수술과 술후 효과적인 보조치료를 통해 치유될 수 있다. 그러나 일

부 환자에서는 근치적 절제가 어렵거나 치료 후 재발하게 되며, 결국 이 병으로 사망하게 된다. 다른 조직학적 유형이나 분화가 나쁜 암의 경우에는 조기 발견과 성공적인 근치수술만이 치료의 유일한 희망이다.

갑상선암의 치료적 접근은 생물학적 특성을 이해하는 것에서부터 시작되어야 할 것이다. 본 특집에서는 먼저 갑상선암의 조직학적 유형을 결정하는 발암 과정의 유전자 변이와 이에 수반되는 탈분화의 과정을 살펴보고, 갑상선암의 생물학적 특성을 조직학적 유형, 진단시 환자 연령, 유전자형에 따라 살펴보고자 한다.

발생과 진행

갑상선암은 크게 소포세포와 소포 주위 C세포에서 기원한다. 소포세포 기원의 갑상선암은 넓은 스펙트럼의 종양으로 단계별로 분명한 유전적 변이를 보여주고 있어, 일찍부터 다단계 종양발생 모델(multistep tumorigenesis model)이 제시되었다(1). 갑상선자극호르몬 수용체(TSH receptor)와 Gs alpha 단백질(*gsp*) 유전자의 체세포 돌연변이는 갑상선 종양의 발생 초기부터 관찰된다. 돌연변이에 의한 *ret, met, trk* tyrosine kinase 수용체의 활성화와 *ret*/PTC 염색체 재배열은 갑상선 유두암과 연관되어 관찰할 수 있는데, 특히 *ret*/PTC 재배열은 방사선 조사 후 발생하는 유두암에서 자주 발견된다. 재배열과 달리 돌연변이에 의해서도 *ret* 종양유전자가 활성화되는데, 갑상선 수질암에서 관찰된다. 소포암에서는 *ret*/PTC 재배열은 거의 관찰할 수 없고, 대신 *ras* 돌연변이의 빈도가 높으며, 최근에는 PAX8/PPAR gamma 재배열이 소포암종의 발암 과정과 연관된 것으로 보고되었다(2). 정상 PPAR gamma 유전자는 세포 성장과 분화에 중요한 역할을 하는데, 재배열에 의해 생기는 변형 단백질은 이 기능을 억제하게 된다. 휘틀세포암도 다양한 유전적 변화를 보이나, 아직 원인 유전자는 명확하지 않다(3, 4). 많은 인체암에서 p53 돌연변이가 암 발생의 초기 단계에서부터 관찰되는 것과는 대조적으로 갑상선암에서는 늦게 나타난다. p53 돌연변이는 분화 갑상선암에서는 거의 나타나지 않고, 분화가 나쁜 암에서 종종 나타나며, 역형성 암에서 자주 관찰되어 말기 탈분화 과정에 중요한 역할을 할 것으로 추정하고 있다(5).

갑상선 수질암은 소포 주위 C세포에서 기원하며, 점돌연변이에 의한 *ret* 종양유전자 활성화가 원인이다. 점돌연변이에 의한 *ret* 종양유전자의 활성이 발암과정에 영향을 미치기 위해서는 정상 대립유전자(allele)의 기능이 소실되거나 점돌연변이 유전자의 증폭이 필요하다.

전체 갑상선암의 3~6%를 차지하는 가족성 비수질암성 갑상선암(familial nonmedullary thyroid cancer)의 경우에도 원인 유전자가 연구되고 있는데, Cowden병의 일부에서 PTEN(phosphatase and tensin honolog gene)을 원인 유전자로 밝혀낸 이 외에는 아직 그 성과가 미미하다(6).

탈 분 화

갑상선암 발생과 진행의 다단계 모델을 통해 보면, 갑상선암은 분화 상태가 좋은 암종에서 점차 분화 상태가 나쁜 암(poorly differentiated thyroid carcinoma)으로 진행하여 결국은 인체의 암 중 가장 공격적이고 치료가 어려운 역형성 암으로 진행한다. 이러한 암종의 성장과 진행과정은 갑상선 고유의 분화된 기능을 소실해가는 탈분화 과정이기도 하다. 분화 갑상선암으로 치료받은 후 약 30% 정도의 환자에서는 완치되지 않고 병을 계속 가지고 있거나 재발하게 되며, 이들 중 약 30%에서는 탈분

화가 일어나는 것으로 추정된다(7). 분화가 나쁜 갑상선암은 전체의 13.6~30% 정도를 차지하며, 역형성 암은 전체의 1~6.4% 정도를 차지한다(8, 9). 분화가 나쁜 갑상선암의 정확한 조직학적 정의는 논란의 여지가 있지만, 그 조직학적 특성이 분화가 좋은 암종과 역형성 암의 중간 정도가 된다고 생각한다.

정상 갑상선 세포는 분화가 매우 잘된 세포로 갑상선 고유의 thyroglobulin, thyroperoxidase, 갑상선자극호르몬 수용체, sodium/iodide symporter(NIS) 등의 유전자와 고유의 전사 인자(transcription factor)인 TTF-1, TTF-2, PAX8의 발현을 보인다. 탈분화가 일어나면 점차 이런 유전자의 발현이 감소하게 된다(10). 더불어 갑상선자극호르몬에 대한 반응성 역시 점차 변화하게 된다. 갑상선자극호르몬은 일반적으로 분화를 유도하는 것으로 알려져 있으나 종양 세포에서의 작용은 투여된 농도에 따라 다르다. 즉 낮은 농도에서는 세포의 성장과 이동, 부착 및 침윤을 촉진시키지만 높은 농도에서는 감소시킨다(11, 12). 대부분의 분화 갑상선암에서 요오드 흡착과 연관된 NIS 발현이 감소되어 있지만, 여전히 진단이나 치료에 이용할 수 있는 수준이며 갑상선자극호르몬에 의해 요오드 흡착이 증가될 수 있다. 그러나 일부 재발암이나 탈분화 갑상선암은 갑상선자극호르몬 수용체의 감소나 G-단백과의 이상 결합으로 인해 갑상선자극호르몬에 반응하지 않게 된다(13).

탈분화는 갑상선암의 생물학적 특성에도 영향을 미칠 수 있다. 갑상선암을 포함하여 뇌종양, 전립선암 등은 대부분 서서히 자라며, 자연 경과가 길고, 비교적 오래동안 분화 상태를 유지하고 있는데, 이들 암종에서 분화 상태가 나빠지면 점차 생물학적 공격성이 강해져서 빨리 자라고, 주위 조직으로의 침윤이나 원격 전이가 일어나기 쉽게 된다(14). 또한 현재 소포세포 기원의 분화 갑상선암에서 치료 유용성이 확립된 방사성 요오드의 사용, 혈청 thyroglobulin의 측정, 갑상선자극호르몬 억제요법 등은 모두 갑상선의 분화된 기능에 기반을 둔 것으로 탈분화가 진행되면 더 이상 유용하지 않게 된다. 분화가 나쁜 암이나 역형성 암의 분화 상태를 역전시켜 생물학적 특성을 덜 공격적으로 만들고, 기존의 진단적·치료적 도구를 다시 한번 유용하게 하려는 시도가 분화요법(redifferentiation therapy)인데, 갑상선암에서도 이러한 연구가 활발히 진행되고 있다(15).

조직학적 유형에 따른 갑상선암의 생물학적 특성

갑상선암의 각 조직학적 유형은 뚜렷이 다른 유전적 변이를 보여주는 것 만큼 그 생물학적 특성 또한 많은 차이가 있다. 1998년 보고된 미국의 갑상선암 통계에 의하면 유두암이 79%, 소포암 13%, 휘틀세포암 4%, 수질암 3%, 역형성 암이 2%의 빈도를 보였고, 10년 생존율은 각각 유두암이 93%, 소포암 85%, 휘틀세포암 76%, 수질암 75%, 역형성 암 14%로 조직학적 유형에 따른 차이를 보여 주었다(16). 인구 기반의 대규모 조사가 이루어지지 않았지만 우리나라도 이와 유사한 결과를 보일 것으로 예상된다.

갑상선 유두암의 경우 다른 암에 비하여 갑상선 내 다발성 병변을 발견하는 경우가 매우 흔한데, 찾는 방법에 따라 20%에서 80%까지 보고된다(17). 이런 다발성 병변이 갑상선 내 림프 전이 때문인지, 처음부터 독립적으로 여러 병소가 발생하는지는 논란의 여지가 있으나, *ret*/PTC 유형을 관찰한 최근의 연구 결과는 후자의 가능성을 말해 준다(18). 갑상선 내 다발성 병변이 예후에 미치는 영향은 확정적이지 않다. 반면 대부분의 소포종양

은 단일 클론에서 기원하는 것으로 보인다.

갑상선암의 경부 림프절 전이 빈도도 조직학적 유형에 따라 차이를 보이는데, 유두암에서는 80%까지 보고되고 상대적으로 소포암이나 휘틀세포암에서는 빈도가 낮아 20% 전후로 보고된다(19). 림프절 전이의 양상은 보통 종양의 위치에 상관 없이 기관 주위(paratracheal) 림프절 전이가 먼저 일어나지만, 18%에서는 이 부분을 건너뛰고 전이가 일어날 수 있다(skip metastasis). 경정맥림프계의 제1구역으로 단독 전이되는 경우는 거의 없고 진행된 림프절 전이의 약 3.6%에서 전이가 발견된다. 종괴가 한쪽 엽에 국한되어 있더라도 30% 전후로 반대쪽 경정맥 림프절에 전이될 수 있다(20). 전체적으로 분화 갑상선암에서의 림프절 전이는 환자의 예후에 영향을 주지 않는다고 알려져 있으나, 45세 이상에서는 국소재발과 질병 사망의 위험을 증가시킨다(21). 소포세포 기원의 갑상선 분화암에서는 종양의 크기로 림프절 전이 유무를 예측하기 어려우나, 갑상선 수질암의 경우에는 크기에 비례하여 림프절 전이의 빈도가 증가한다. 갑상선 유두암이 림프절 전이를 주로 하고, 소포암의 경우 혈행성 전이가 자주 발견되는 것은 림프계의 발달과 관련이 있는 혈관성장인자-C(VEGF-C)의 발현 차이로 일부 설명될 수 있다(22).

누적 원격 전이의 빈도는 대략 유두암이 10%, 소포암이 20%, 휘틀세포암이 30% 정도이다(19). 갑상선 유두암, 소포암, 휘틀세포암의 경우 폐와 뼈로 전이되는 경우가 대부분인데, 소포암, 휘틀세포암에서는 골 전이의 빈도가 더 높은 편이다. 수질암의 경우에는 간, 폐, 뼈 등으로 원격 전이가 이루어진다. 이렇게 선택적으로 특정 장기로 원격 전이가 이루어지는 것은 아직 완전히 설명할 수 없지만 그 일부는 chemokine과 그 수용체의 발현으로 설명할 수 있는데, 갑상선암에서도 종양의 chemokine 수용체 발현이 보고된 바 있다(23).

역형성 암은 진단 후 여명이 수 개월 밖에 되지 않는 매우 치명적인 암이다. 대부분 노인에서 갑자기 커지는 종괴의 형태로 나타나고 국소 압박 증상을 수반한다. 먼저 존재하던 분화 갑상선암에서 발생하는 것으로 보는 견해가 많지만 어떤 요인으로 역형성 암이 시작되는지는 아직 잘 알려져 있지 않다(24). 육안으로도 매우 크고, 단단하며, 고정된 느낌을 주고, 전이된 경부 림프절 종대가 관찰되며, 인접 장기의 침윤이 빈번하다. 원격 전이는 주로 폐 전이지만 뼈, 뇌, 장 등의 여러 장기로 갈 수 있다(25).

유두암이나 소포암과 달리 휘틀세포암, 수질암, 역형성암은 방사성 요오드 치료나 갑상선자극호르몬 억제 요법에 반응하지 않고, 방사선 치료나 항암 화학요법에도 잘 반응하지 않는다.

연령에 따른 갑상선암의 생물학적 특성

갑상선암의 예후를 추정하기 위해 TNM, EORTC, AGES, AMES, MACIS 등 여러가지 방법이 사용되고 있다. 이들에서 공통적으로 중요하게 생각하는 요인은 환자의 연령, 종양의 크기, 국소 침윤 여부, 원격 전이 여부이다. 이 요인들 중 환자의 연령을 제외한 나머지 요인은 생물학적 특성에 영향을 주는 요인이라기 보다는 그 특성이 반영된 결과라고 보아야 할 것이다. 같은 장기에 발생한 비슷한 정도의 분화 갑상선암이지만 연령에 따라 마치 생물학적으로 서로 다른 질환처럼 현저히 다른 경과를 보이는 것은 참으로 놀라운 일이다. 분화 갑상선암의 특성이 다르다고 생각되는 연령의 경계는 대략 진단시 환자 연령 45세를 전후하여 나누게 되는데, 20세 미만과 60세 또는 70세 이상의 연령 분포의 양극단에서 발생한 갑상선암의 생물학적 특성은 중간 연령과 차이를 보인다.

소아에서 갑상선 결절의 빈도는 성인에 비해 낮지만 결절의 악성 빈도는 16~25%로 높다(26, 27). 체르노빌 원전사고에서 보듯이 방사선 조사는 10세 이전의 소아에서 갑상선 분화암, 특히 유두암의 발생을 증가시키는데 특징적으로 *ret*/PTC 재배열의 빈도가 매우 높게 관찰된다(28). 소아는 성인의 예후 인자란 측면에서 보면 큰 종괴, 나쁜 조직학적 등급, DNA aneuploidy, 국소 침윤과 불완전 절제 등은 매우 나쁘고, 치료 경과중에도 림프절 재발이나 원격 전이의 발생이 높다. 그러나 10세 미만의 환자를 제외하면 소아 갑상선암의 질병 사망률은 매우 낮다(28~31).

60세 혹은 70세 이상의 노인에서 발생한 분화 갑상선암은 진행된 병기와 나쁜 분화도, 잦은 국소 림프절 전이 및 원격 전이의 양상을 보인다. 소아나 젊은 연령의 분화 갑상선암 환자에서 공격적인 생물학적 특성에도 불구하고 양호한 치료 결과를 보이는 데 반해 노령층의 경우에는 연령이 증가할수록, 종괴의 크기가 클수록, 림프절 전이가 많아질수록 치료 성적이 나쁘다. 70세 이상 환자에서는 질병 사망률이 50% 이상이다(32~34).

그러나 환자의 연령이 갑상선암의 성장과 분화에 어떤 환경을 제공하여 이와 같이 연령에 따라 상이한 결과를 보이는지는 아직 잘 알지 못한다.

유전적 요인과 갑상선암의 생물학적 특성

갑상선암의 발생과 진행에 관하여 그동안 많은 유전적 변이가 관찰되어 왔지만 모든 연결 고리를 찾았다고 보기에는 아직도 많이 미흡한 상황이다. 궁극적으로는 이러한 유전적 변이에 대한 지식의 확대를 통해 유전자 발현, 즉 유전형(genotype)과 그 결과로 나타나는 생물학적 특성, 즉 표현형(phenotype)의 상관관계를 규명하여야 할 것이다. 그러나 갑상선암에서 이러한 유전형-표현형의 관계 규명은 아직 매우 제한적이다.

갑상선 유두암에서는 10여 가지 이상의 *ret*/PTC 재배열이 밝혀져 있다. 체르노빌 원전 사고 이후 발생한 소아 갑상선암의 연구에서 *ret*/PTC 유형에 따라 서로 다른 조직학적 소견을 보이는 것이 관찰되어 *ret*/PTC 재배열의 유형으로 유두암의 생물학적 특성을 예견할 수도 있을 것으로 기대하였으나, 유의한 상관관계를 찾는 데는 실패하였다(35, 36).

유전형-표현형의 관계가 가장 활발하게 연구되고 있는 갑상선암은 수질암이다. 수질암은 산발성인 경우와 유전성인 경우가 있다. 산발성인 경우가 전체의 60~70%를 차지하며 유전성 수질암은 제2형 다발성 내분비종양(MEN-2)과 가족성 수질암(familial medullary thyroid carcinoma)으로 대별되는데 그 유형에 따라 다양한 임상양태를 보인다. 유전형 수질암이 의심되는 환자의 가족에 대한 유전자 검사는 예방적 치료를 가능하게 하여 획기적으로 환자의 예후를 개선하였다. 현재까지 여러 유형의 배아세포 돌연변이가 관찰되었는데, 2A형 다발성 내분비종양의 경우에는 *ret* 종양유전자의 10, 11번 엑손에, 2B형 다발성 내분비종양의 경우에는 16번 엑손(918번 코돈)에, 가족성 수질암의 경우에는 13~15번 엑손에 돌연변이가 분포하고 있다(37). 현재는 이들 중 일부에서만 직접 연관이 밝혀져 있지만, 머지 않은 미래에 좀 더 많은 유전형-표현형에 관한 자료를 축적할 수 있을 것으로 기대한다.

요 약

갑상선암은 기원 세포와 유전적 변이에 의해 조직학적 유형이 결정되고, 탈분화의 정도와 연령이라는 환경적인

변수에 의해 다양한 생물학적 특성을 나타낸다. 갑상선암의 생물학적 특성을 제대로 이해하면 수술방법이나 수술 후 보조요법을 합리적으로 계획할 수 있다. 현재로서는 많이 부족하지만 계속적인 세포 유전학적, 분자 생물학적 연구를 통해 갑상선암의 생물학적 특성에 대한 이해의 폭을 넓혀간다면 기존의 지식에 추가하여 유전형이나 분자 생물학적 표식자와 같은 보다 객관적인 자료를 통해 정확하게 질병의 경과를 예측하고 이에 대처할 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Farid NR, Shi Y, Zou M. Moecular basis of thyroid cancer. Endocr Rev 1994 ; 15 : 202 - 32
2. Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, Chen CJ, Mueller E, Spiegelman BM, et al. PAX8—PPAR gamma1 fusion in oncogene human thyroid carcinoma. Science 2000 ; 289 : 1357 - 60
3. Wada N, Duh QY, Miura D, Brunaud L, Wong MG, Clark OH. Chromosomal aberrations by comparative genomic hybridization in Hürthle cell thyroid carcinomas are associated with tumor recurrence. J Clin Endocrinol Metab 2002 ; 87 : 4595 - 601
4. Erickson LA, Jalal SM, Goellner JR, Law ME, Harwood A, Jin L, et al. Analysis of Hürthle cell neoplasms of the thyroid by interphase fluorescence in situ hybridization. Am J Surg Pathol 2001 ; 25 : 911 - 7
5. Jossart GH, Epstein HD, Shaver JK, Weier HU, Greulich KM, Tezelman S, et al. Immunocytochemical detection of p53 in human thyroid carcinomas is associated with mutation and immortalization of cell lines. J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 3498 - 504
6. Ringel MD, Hayre N, Saito J, Saunier B, Schuppert F, Burch H, et al. Overexpression and overactivation of Akt in thyroid carcinoma. Cancer Res 2001(Aug 15) ; 61 : 6105 - 11
7. Goretzki PE, Simon D, Frilling A, Witte J, Reiners C, Grussendorf M, et al. Surgical reintervention for differentiated thyroid cancer. Br J Surg 1993 ; 80 : 1009 - 12
8. Sakamoto A, Kasai N, Sugano H. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high—risk group of papillary and follicular carcinomas. Cancer 1983 ; 52 : 1849 - 55
9. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985~1995. Cancer 1998 ; 83 : 2638 - 48
10. Ros P, Rossi DL, Acebron A, Santisteban P. Thyroid—specific gene expression in the multi—step process of thyroid carcinogenesis. Biochimie 1999 ; 81 : 389 - 96
11. Zielke A, Hoffmann S, Plaul U, Duh QY, Clark OH, Rothmund M. Pleiotropic effects of thyroid stimulating hormone in a differentiated thyroid cancer cell line. Studies on proliferation, thyroglobulin secretion, adhesion, migration and invasion. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999 ; 107 : 361 - 9
12. Sagartz JE, Jhiang SM, Tong Q, Capen CC. Thyroid—stimulating hormone promotes growth of thyroid carcinomas in transgenic mice with targeted expression of the *ret*/PTC1 oncogene Lab Invest 1997 ; 76 : 307 - 18
13. Kimura H, Yamashita S, Namba H, Usa T, Fujiyama K, Tsuruta M, et al. Impairment of the TSH signal transduction system in human thyroid carcinoma cells. Exp Cell Res 1992 ; 203 : 402 - 6
14. Sywak M, Pasieka JL, Ogilvie T. A review of thyroid cancer with intermediate differentiation. J Surg Oncol 2004(Apr 1) ; 86 : 44 - 54
15. Park JW, Clark OH. Redifferentiation therapy for thyroid cancer. Surg Clin North Am 2004(Jun) ; 84 : 921 - 43
16. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcino-

ma treated in the U.S., 1985~1995. Cancer 1998(Dec 15) ; 83 : 2638 - 48

17. LiVolsi VA. Papillary lesions of the thyroid. In : LiVolsi VA, ed. Surgical pathology of the thyroid. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1990 : 136 - 72
18. Sugg SL, Ezzat S, Rosen IB, Freeman JL, Asa SL. Distinct multiple *RET*/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia. J Clin Endocrinol Metab 1998(Nov) ; 83 : 4116 - 22
19. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Patterns of nodal and distant metastasis based on histologic varieties in differentiated carcinoma of the thyroid. Am J Surg 1996(Dec) ; 172 : 692 - 4
20. Noguchi M, Kinami S, Kinoshita K, Kitagawa H, Thomas M, Miyazaki I, et al. Risk of bilateral cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer. J Surg Oncol 1993(Mar) ; 52 : 155 - 9
21. Harwood J, Clark OH, Dunphy JE. Significance of lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer. Am J Surg 1978 (Jul) ; 136 : 107 - 12
22. Hung CJ, Ginzinger DG, Zarnegar R, Kanauchi H, Wong MG, Kebebew E, et al. Expression of vascular endothelial growth factor－C in benign and malignant thyroid tumors. J Clin Endocrinol Metab 2003(Aug) ; 88 : 3694 - 9
23. Hwang JH, Hwang JH, Chung HK, Kim DW, Hwang ES, Suh JM, et al. CXC chemokine receptor 4 expression and function in human anaplastic thyroid cancer cells. J Clin Endocrinol Metab 2003(Jan) ; 88 : 408 - 16
24. Venkatesh YS, Ordonez NG, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Samaan NA. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. Cancer 1990(Jul 15) ; 66 : 321 - 30
25. Shvero J, Gal R, Avidor I, Hadar T, Kessler E. Anaplastic thyroid carcinoma. A clinical, histologic, and immunohistochemical study. Cancer 1988(Jul 15) ; 62 : 319 - 25
26. Khurana KK, Labrador E, Izquierdo R, Mesonero CE, Pisharodi LR. The role of fine－needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules in children, adolescents, and young adults : a multi－institutional study. Thyroid 1999(Apr) ; 9 : 383 - 6
27. Hung W. Solitary thyroid nodules in 93 children and adolescents. a 35－years experience. Horm Res 1999 ; 52 : 15 - 8
28. Tronko MD, Bogdanova TI, Komissarenko IV, Epstein OV, Oliynyk V, Kovalenko A, et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident : statistical data and clinicomorphologic characteristics. Cancer 1999(Jul 1) ; 86 : 149 - 56
29. Vassilopoulou－Sellin R, Goepfert H, Raney B, Schultz PN. Differentiated thyroid cancer in children and adolescents : clinical outcome and mortality after long－term follow－up. Head Neck 1998(Sep) ; 20 : 549 - 55
30. Harness JK, Thompson NW, McLeod MK, Pasieka JL, Fukuuchi A. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. World J Surg 1992(Jul－Aug) ; 16 : 547 - 53 ; discussion 553 - 4
31. Samuel AM, Rajashekharrao B, Shah DH. Pulmonary metastases in children and adolescents with well－differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 1998(Sep) ; 39 : 1531 - 6
32. Coburn MC, Wanebo HJ. Age correlates with increased frequency of high risk factors in elderly patients with thyroid cancer. Am J Surg 1995(Nov) ; 170 : 471 - 5
33. Cady B. Presidential address : beyond risk groups－a new look at differentiated thyroid cancer. Surgery 1998(Dec) ; 124 : 947 - 57
34. Vini L, Hyer SL, Marshall J, A'Hern R, Harmer C. Long－term results in elderly patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer 2003(Jun 1) ; 97 : 2736 - 42
35. Santoro M, Thomas GA, Vecchio G, Williams GH, Fusco A, Chiappetta G, et al. Gene rearrangement and Chernobyl related thyroid cancers. Br J Cancer 2000(Jan) ; 82 : 315 - 22
36. Elisei R, Romei C, Vorontsova T, Cosci B, Veremeychik V,

Kuchinskaya E, et al. *RET*/PTC rearrangements in thyroid nodules : studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults. J Clin Endocrinol Metab 2001(Jul) ; 86 : 3211 - 6

37. Yip L, Cote GJ, Shapiro SE, Ayers GD, Herzog CE, Sellin RV, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 : evaluation of the genotype－phenotype relationship. Arch Surg 2003(Apr) ; 138 : 409 - 16 ; discussion 416

정정합니다

대한의사협회지 2004년도 11월호 (제47권 제11호)
의학강좌 "조기 대장암의 진단과 치료" 중 p. 1071의 그림 1을 아래와 같이 정정합니다.

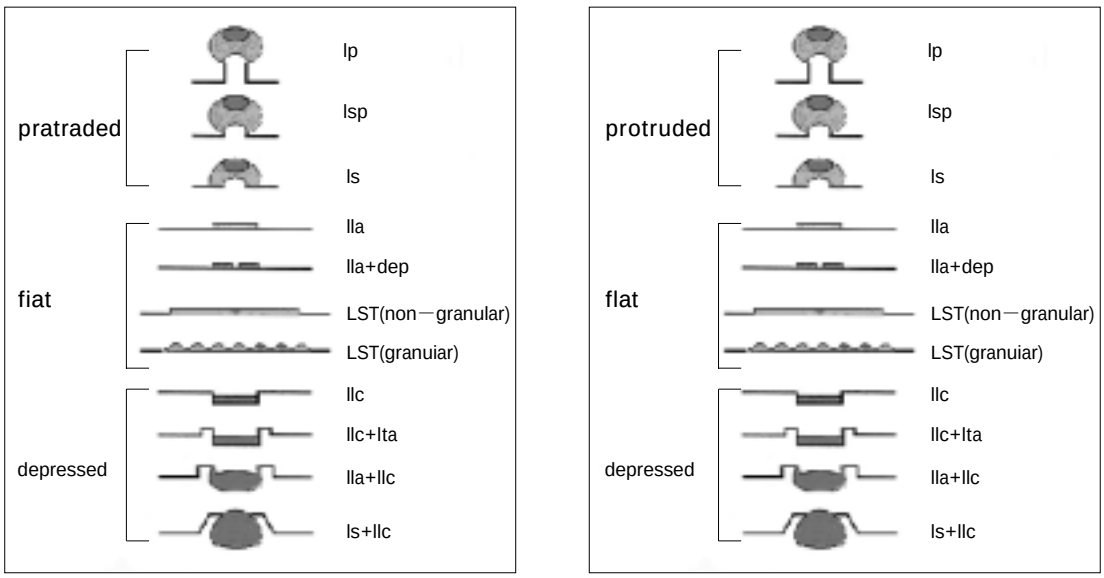

그림 1. 조기 대장암의 육안 분류