

유두 갑상선 미세암의 수술적 치료

관동대학교 의과대학 제일병원 외과학교실

임라주 · 이숙현 · 윤찬석 · 고승상 · 허민희 · 강성수 · 이해경

The Surgical Management of Papillary Thyroid Microcarcinoma

Ra Joo Lim, M.D., Sook Hyun Lee, M.D., Chan Seok Yoon, M.D., Ph.D., Seung Sang Ko, M.D., Ph.D., Min Hee Hur, M.D., Ph.D., Sung Soo Kang, M.D., Ph.D. and Hae Kyung Lee, M.D., Ph.D.

Purpose: There has been a rapid rise in the incidence of thyroid cancer, particularly papillary thyroid microcarcinoma (PTMC). However, there is a lack of consensus of treatment guidelines or follow-up strategies.

Methods: A retrospective analysis of 606 patients who underwent operation due to thyroid cancer from March 2000 to December 2008 was conducted. Of these patients, 587 with pure papillary carcinomas were studied, of whom 392 (67%) presented with PTMC.

Results: Only 23% of patients were symptomatic, but 75% of patients were positive using the imaging techniques ultrasonography or positron emission tomography. When the microcarcinoma patient group (G1) was compared with the group of remaining patients (G2), less aggressive operations were chosen for G1. A lobectomy was performed in 63.8% of G1 versus in 14% of G2, and the central compartment neck dissection was omitted in 30% of G1 versus 16% of G2. During the follow-up period (mean 37.9±25.2 months), there were 11 recurrences. Two patients developed contralateral cancers 42 and 49 months after lobectomy. One patient had recurrences on central compartment lymph nodes 34 months post-operatively. Eight patients had lateral neck lymph nodes metastases 13~52 months post-operatively. Three of these eight patients had concomitant central neck lymph node metastases.

Conclusion: Less aggressive treatments can be chosen for PTMC patients compared to non-PTMC patients. To clarify these results, longer follow up and larger and multi-institu-

tional data are needed. (Korean J Endocrine Surg 2009; 9:74-78)

Key Words: Thyroid cancer, Papillary thyroid microcarcinoma, Less aggressive operation

중심 단어: 갑상선암, 유두 갑상선 미세암, 최소 침습적 수술

Department of General Surgery, Cheil General Hospital, Kwandong University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

최근 고해상도 초음파검사와 세침흡인생검술의 발달, 병리학적 진단의 진보로 인해 갑상선암의 진단이 증가하고 있으며,(1-3) 그 중 많은 원인이 1 cm 미만의 유두 미세암의 진단을 역시 급증에 기인하고 있다.(2) 과거에 유두 갑상선 미세암은 부검이나 수술 중 우연히 발견되는 경우가 많아서 잠재적(occult) 또는 우연종(incidental)으로 명명되어 왔으나(4,5) 최근 진단의 증가로 개념이 모호해지면서 WHO에서 1 cm 미만의 유두 갑상선암으로 정의하여 통용되고 있다.(6,7) 현재 이러한 작은 암의 발견율이 높아졌고 예후가 좋다고 알려져 있지만 보다 큰 갑상선암에 비해 특별한 치료 지침이나 추적검사방법 등에 대한 논의가 부족한 것이 현실이다. 이를 반영하듯 2차병원인 본 연구기관에서도 의사에 따라 각기 다른 수술과 치료가 시행되고 있다. 이러한 미세암은 대체적으로 예후가 좋은 것은 사실이나 가끔 재발이나 원격전이 등도 보이며 심지어는 이로 인해 사망에 이르기도 한다.(8-10) 이에 본 연구를 통해 갑상선 유두 미세암의 임상적, 병리적 특성을 살펴보고 재발에 관련된 예후인자를 예측하여 수술에 대한 계획이나 치료 지침을 세우는데 도움이 되고자 한다.

방 법

2000년 3월부터 2008년 12월까지 8년 9개월간 관동대학교 의과대학 제일병원 외과에서 갑상선암으로 수술받은 606명을 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 606명중 5명은 이미 타병원에서 갑상선암으로 1차 수술을 시행받은 병

책임저자 : 이해경, 서울시 중구 목정동 1-19

☎ 100-380, 제일병원 외과

Tel: 02-2000-7275, Fax: 02-2000-7477

E-mail: haelee67@kobi.com

게재승인일 : 2009년 6월 7일

본 논문은 2009년 춘계 내분비외과학회에서 구연되었음.

력이 있었으며, 9명은 여포암, 1명은 미분화암, 4명은 두 종류의 갑상선암이 동반되어 발생하여 제외하였고, 순수한 유두암 환자 587명을 대상으로 분석하였다. 587명중 67%인 392명이 유두 미세암 환자였다. 평균 추적관찰기간은 38개월이었고, 이 기간 동안 11명이 재발하였으며 이 중 7명이 유두 미세암이었다. 크기를 기준으로 G1 (<1 cm; PTMC)와 G2 (>1 cm의 large PTC)로 나누어 G1/G2의 각 연도별 비율, 수술방법의 차이, 조직병리학적 차이, 수술 후 방사성 요오드 치료 유무 등을 비교하였다.

결 과

증상이 있거나 의료진에 의해 발견된 경우가 133명으로 23%에 해당하였고, 수술에서 우연히 발견된 경우가 9명, 초음파검사나 양전자단층촬영술 등 영상진단법으로 발견된 경우가 445명이었고 이 중 초음파 검사가 443명으로 전체 환자의 75.4%를 차지하였다. 각 연도별 전체 유두 갑상선암 중, 유두 갑상선 미세암의 비율은 50%정도에서 점차 증가하여 평균 67%에 달했다(Fig. 1). 본원에서 시행한 유두 갑상선 미세암의 수술적 치료방법으로는 일엽절제술, 최소침습적 일엽절제술, 내시경적 일엽절제술 등의 일엽절제술과 갑상선전절제술, 갑상선 아전절제술 등이 시행되었으며, 이 중 일엽절제술이 236명(60.2%)으로 가장 많았다. G1에서

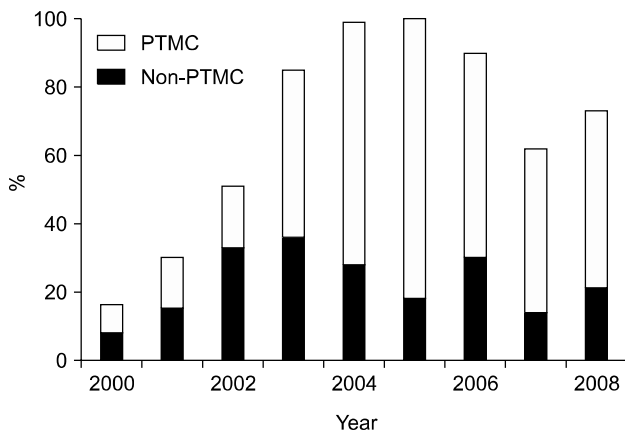


Fig. 1. Frequency and proportion of PTMC/PTC per each year.

Table 1. Histopathologic findings according to tumor size

	Size > 1 cm	PTMC	P value
Perithyroidal extension	126/195 (64.9%)	167/392 (42.6%)	<0.001
Multifocal	79/195 (40.5%)	106/392 (27%)	0.001
Bilateral	58/195 (29.7%)	68/392 (17.3%)	0.001
LN metastasis-central	91/195 (46.7%)	73/392 (18.6%)	<0.001
LN metastasis-posterolateral	16/195 (8.2%)	5/392 (1.3%)	<0.001

142명(36.2%)에서 갑상선전절제술을 시행한 반면, 나머지 250명(63.8%)에서 일엽절제술과 아전절제술을 시행하였다. 특히 일엽절제술을 시행한 경우를 비교하였을 때, G1에서 60%인 반면, G2에서 단지 14%에서만 시행하였다. 중심부 림프절확청술의 경우, G2에서는 16%에서 생략한 반면 G1에서는 118명(29.9%)에서 생략하여 두 군에서 차이를 보였다. 종양의 크기를 1 cm 기준으로 하여 G1과 G2에서 조직병리학적 소견을 비교하였을 때 갑상선주변 침습($P<0.001$), 다발성 병변($P=0.001$), 양측성 병변($P=0.001$), 중심부 임파선전이($P<0.001$), 외측 림프절전이($P<0.001$)에서 통계학적 유의성을 보였다(Table 1). 종양의 크기에 따른 수술방법을 G1과 G2에서 비교하였을 때, 갑상선전절제술($P<0.001$)과 중심부 림프절 확청술($P=0.002$)에서 통계학적 유의성을 보였다(Table 2). 수술 후 방사성 요오드치료의 경우, G2에서는 123명(69.1%)에서 방사성 요오드치료를 하였고, 55명(30.9%)에서만 생략한 반면, G1중 123명(32.6%)에서 시행하였고, 254명(67.4%)에서 생략하였다(Fig. 2). 평균 추적관찰기간 38개월 중 84%에서 규칙적 관찰이 가능하였으며 11명에서 재발하여 1.9%의 재발율을 보였다. 11명 중 6명은 갑상선전절제술과 중심부 림프절 확청술을 시행받았었고 5명은 일엽절제술만 시행받았다. 11명 중 G2에서 4명이 재발하여 2.3%의 재발율을 보였으며, 미세암인 G1에서 7명이 재발하여 1.8%의 재발율을 보였다. 이 중 2명은 반대편 갑상선에 발생한 유두암이었고 1차 수술 당시에는 발견되지 않았었다. 1명은 중심부 림프절의 재발, 8명이 외측 경부 림프절의 재발로 가장 많았는데, 8명 중 3명은 중심부 림프절

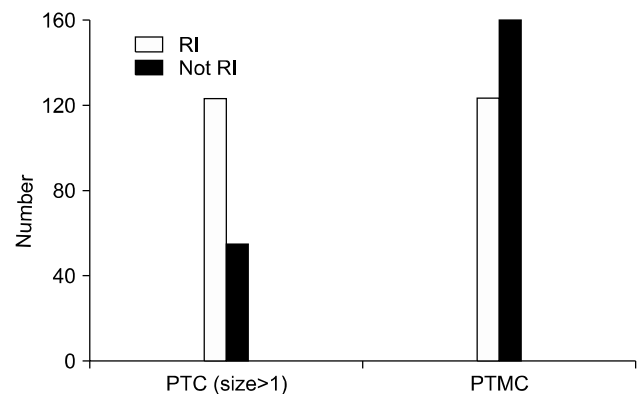


Fig. 2. Postoperative radioactive iodine treatment for PTC including PTMC.

Table 2. Surgical procedures according to tumor size

	Size > 1 cm	PTMC	P value
Total thyroidectomy	167/195 (85.6%)	188/392 (48%)	<0.001
Cetral compartment LN dissection	163/195 (83.6%)	121/392 (30.9%)	0.002

Table 3. Review of recurred patients after operation for PTC

	Sex/Age	Size	Initial operation	Recurred time/site	2nd operation	State
1	F/56	2 cm	TT+CCND→RI	16 mon/LN (L)		Loss
2	F/56	1.4 cm	TT+CCND→RI	40 mon/LN (L)	MRND, both	51 mon/NED
3	F/29	2.2 cm	TT+CCND+MRND, both→RI	13 mon/LN (L)		Loss
4	F/28	1.3 cm	Unilateral lobectomy	27 mon/LN (C+L)	CT+CND+MRND	71 mon/NED

TT = total thyroidectomy; CCND = central compartment lymph node dissection; RI = radioactive iodine; L = lateral; C = central; MRND = modified radical neck dissection; NED = no evidence of disease; CT = completion thyroidectomy.

Table 4. Reviews of recurred patients after operation for PTMC

	Sex/Age	Size	Initial operation	Recurred time/site	2nd operation	State
1	F/46	0.5 cm	Unilateral lobectomy	42 mon/contralateral	CT+CCND	92 mon/NED
2	F/23	0.9 cm	Endoscopic lobectomy	49 mon/contralateral	CT+CCND	64 mon/NED
3	F/37	0.9 cm	TT+CCND→RI	34 mon/LN(C)		Loss
4	F/27	1 cm	Lobectomy+CCND	52 mon/LN(L)	CT+MRND	66 mon/NED
5	F/27	1 cm	Lobectomy+CCND	14 mon/LN(L)		Loss
6	F/45	0.8 cm	TT+CCND	32 mon/LN(L)	MRND	32 mon/NED
7	F/39	0.6 cm	TT+CCND	34 mon/LN(C+L)	MRND	53 mon/NED

TT = total thyroidectomy; CCND = central compartment lymph node dissection; RI = radioactive iodine; L = lateral; C = central; MRND = modified radical neck dissection; NED = no evidence of disease; CT = completion thyroidectomy.

과 함께 재발을 보였다. 추적기간 중 원격전이나 사망한 예는 없었으며, 모두 국소 림프절 전이에 해당하였다. G2에서 재발한 4명을 고찰하였을 때 크기는 1.3~2.2 cm 사이였고, 4명 모두 외측 경부림프절의 재발을 보였고 그 중 1명은 중심부 림프절에서 함께 재발하였다(Table 3). G1에서 재발한 7명을 고찰하였을 때 모두 0.5 cm 이상이었고 대부분 1 cm에 가까운 크기를 보였다. 크기가 작더라도 다발성 병변이거나 림프절 전이소견이 많았다(Table 4).

고 찰

유두 갑상선 미세암은 약 85%로 갑상선에 발생하는 암 중 가장 많다.(11) 최근 고해상도 초음파검사의 발달로 인해 1~2 mm 결절까지 발견이 가능해지고(12) 세침흡인생검술을 통해 3 mm 크기의 결절까지 조직검사가 가능해지면서(13) 과거에 수술 중 우연히 발견되거나 부검 중 발견되던 유두 미세암 진단의 급증이 최근 갑상선암의 발생 빈도 급증에 주 원인을 제공하고 있다.(2,14) 유두 미세암의 유병률은 부검에서 6~36% 정도 보고되고 있고(5) 수술 중 우연히 발견된 경우에도 2~24%로 보고되었다.(15) 유두암 중 유두 미세암의 비율은 30%로 알려져 있고(14,16) Noguchi 등(17)은 42.8%, 이 등(18)은 50%로 보고하였다. 본 연구에서도 67%로 유두 미세암의 비율이 높았으며 이는 초음파 screening의 높은 비중이 원인으로 생각된다. 대개 유두 미세암은 예후가 매우 양호하며 재발 및 원격전이가 드

물고(2,3,15,16,19) 대부분 주변부림프절이나 수술기저부에서 발생하는 국부적인 전이를 보인다.(9,20) 본 연구에서도 재발율은 1.9%였고 그 중 유두 미세암의 재발율은 1.8%였으며 원격전이는 없었다. 대부분 예후가 좋지만 드물게 원격전이나 재발로 인한 사망에 이를 수 있기 때문에 재발을 예측하는 것이 무엇보다 중요하다.(8-10) Mayo clinic의 연구에서도 재발율 6~8%였고(10) 그 중 80% 이상이 경부림프절 전이였고, 0.3%에서 원격전으로 사망한 3예에 대해 보고하였다.(10) 또한 다발성 병변과 림프절전이가 재발에 영향을 미치는 것으로 나타났다.(10) 김 등(19)은 5%의 재발율을 보고하였고 림프절 전이여부, 특히 외측 림프절 전이와 성별이 재발에 영향을 미쳤고 수술방법의 차이는 재발과 연관이 없었다. 특히 림프절 전이는 다발성 병변인 경우와 혈관 또는 피막침습이 있는 경우와 연관성이 많다.(8,9,21) 유두 미세암의 재발에 영향을 미치는 인자로는 림프절 전이여부, 다발성 병변, 갑상선주변 침습 등으로 알려져 있고(2,3,10,19,22) 종양의 크기, 성별, 나이, 갑상선의 자가면역성 질환 등에 대한 연관성도 제기되지만 명확하게 재발을 예측할 수 있는 확립된 인자는 없다.(9,19,23,24) 한편 Kasai와 Sakamoto(25)는 5 mm를 기준으로 림프절 전이 및 갑상선주변 침습의 차이를 보였기 때문에 유두 미세암의 크기를 더욱 세분화하자는 주장을 하였고 5 mm를 기준으로 5~10 mm를 '소(tiny)' 미세암, 5 mm 이하를 '미소(minute)' 미세암으로 분류하였다. 물론 크기만으로 재발을 예측할 수 있는 단독인자는 아니지만 본 연구에서도 유두

미세암환자 중 재발한 7명이 모두 5 mm 이상의 크기였고 1 cm에 가까운 경우가 많았다. 이외에도 p53, EGFR, Ki-67, COX-2, RET/ PTC1 rearrangement 등 면역조직학적 표지자의 연구(26,27) 및 양전자단층촬영술의 표준흡수값(SUV)과 갑상선주변 침습과의 연관성,(28) 수술 전후의 싸이로글로불린(Tg) 수치와의 연관성에 대한 연구도 진행되고 있다.(2,29) 높은 유병율에도 좋은 예후를 가진 유두 미세암이지만 수술 범위에 대해서는 여전히 논란이 많다.(2,10) 유두 미세암이 20~46%로 비교적 높은 비율의 다발성 병변을 가지며(5,20) 또한 재발이나 전이의 가능성을 없애기 위해 갑상선 전절제술 및 림프절 광청술을 제안하기도 한다.(2,22) 그러나 최근 더 공격적인 치료가 치료결과를 향상시키지 못하고 예후가 매우 좋으므로 일엽절제술로 충분하다는 의견이 많다.(17,19,30-32) 심지어는 수술을 하지 않고 관찰만 한 연구에서 70% 이상의 환자는 변화가 없거나 오히려 크기가 줄어들었기 때문에 저자는 명백한 진행의 증거가 있을 때 수술을 해도 늦지 않는다고 주장을 하기도 한다.(16) 갑상선 전절제술이 일엽절제술에 비해 재발을 현저히 낮춘다는 보고도 있지만(22) Hay 등(1)은 수술방법과 재발을 사이에 차이점이 없다고 주장하였다. 이러한 관점은 최근 더욱 부각되고 있는데 America Thyroid Association (ATA) 치료지침에서도 경부 림프절 전이가 없는 작고 저위험군의 갑상선내부에 국한된 유두 미세암인 경우 일엽절제술만으로 충분하다고 하였고, 다발성이거나 림프절 전이가 있는 유두 미세암의 경우에 갑상선 전절제술을 권유하고 있다. 수술후 방사선성 요오드의 추가치료에 대해서도 고위험군의 선택된 환자에 한해서 권유하고 있다.(30) 그리고 British Thyroid Association (BTA)이나 유럽에서도 비슷한 치료지침을 권장하고 있다.(31,32) 물론 불필요하게 과다치료를 해서는 안되겠지만 재발이나 전이의 가능성이 높은 환자를 과소치료해서도 안된다는 사실을 염두에 두어야 한다.(2,19) 이러한 이유로 수술전의 초음파는 단순히 갑상선암의 확진뿐 아니라 수술범위 및 추가치료 결정을 위한 임파선 전이여부나 다발성 여부를 알기 위해 선행되어야 하며 매우 중요한 역할을 한다.(19,22) 본 연구에서도 유두 미세암의 수술적 치료로 63.8%에서 갑상선 전절제술을 시행했고 30%에서 중심부 림프절광청술을 생략하였으며 67.4%에서 방사성 요오드치료를 생략하는 등 최소 침습적인 치료를 하였으며 재발율은 1.8%였고 사망률은 없었다. 환자군이 적고 추적관찰기간이 짧고 재발환자가 적은 것이 본 연구의 제한점이며 좀더 긴 추적관찰자료를 가진 다기관 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결 론

유두 갑상선 미세암은 드물게 재발이나 원격전이 등 공격적인 성향을 보이기도 하지만 대개는 매우 양호한 예후

를 보이는 암이다. 이러한 이유로 과거 갑상선 전절제술 및 림프절광청술이 표준치료로 시행되어 왔지만 최근 치료지침들은 덜 침습적인 치료를 권유하고 있다. 재발부위는 대부분 외측 경부 림프절이었고 유두 미세암의 재발에 관련된 인자로 림프절 전이나 다발성 병변, 갑상선주위 침습, 크기 등이 중요하다. 이러한 예후인자들을 고려하여 선택된 유두갑상선미세암 환자군에서 좀더 덜 침습적인 치료를 시행할 수 있다. 재발을 예측할수 있는 다른 인자나 방법에 대해서도 연구가 더욱 진행되어야 할 것이며 앞으로 좀더 긴 추적관찰 자료를 가진 다기관의 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Mazzaferri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy. *Endocri Pract* 2000;6:469-76.
- 2) Sakorafas G, Giotakis J, Stafyla V. Papillary thyroid microcarcinoma: a Surgical perspective. *Cancer Treat Rev* 2005;31:423-38.
- 3) Grodzki S, Delbridge L. An update on papillary microcarcinoma. *Curr Opin Oncol* 2008;21:1-4.
- 4) Nasir A, Chaudhry AZ, Gillespie J, Kaiser HE. Papillary microcarcinoma of the thyroid: a clinicopathologic and prognostic review. *In Vivo* 2000;14:367-76.
- 5) Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid: A "normal" finding in Finland. A systemic autopsy study. *Cancer* 1985;56:531-8.
- 6) Salvadori B, Del Bo R, Pilotti S, Grassi M, Cusumano F. "Occult" papillary carcinoma of the thyroid: a questionable entity. *Eur J Cancer* 1993;29A:1817-20.
- 7) Lloyd R, De Lellis R, Heitz P, Eng C. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Endocrine Organs. Lyon, France: IARC Press; 2004.
- 8) Rodriguez JM, Moreno A, Parrilla P, Sola J, Soria T, Tebar FJ. Papillary thyroid microcarcinoma: clinical study and prognosis. *Eur J Surg* 1997;163:255-9.
- 9) Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 1992;112:1139-46.
- 10) Hay ID, Hutchinsin ME, Gonzalez-Losada T, Mcleaver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 2008;144:980-8.
- 11) Degroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:414-24.
- 12) Senchenkov A, Staren ED. Ultrasound in head and neck

- surgery: thyroid, parathyroid and cervical lymph nodes. *Surg Clin North Am* 2004;84:973-1000.
- 13) Yokozawa T, Miyauchi A, Kuma K, Sugawara M. Accurate and simple method of diagnosing thyroid nodules by the modified technique of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. *Thyroid* 1995;5:141-5.
 - 14) Bramley MD, Harrison BJ. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Br J Surg* 1996;83:1674-83.
 - 15) McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, van Heerden JA, Taylor WF. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo clinic, 1946 through 1970: initial manifestation, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc* 1986;61:978-96.
 - 16) Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003;13:381-7.
 - 17) Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, Watanabe S. Papillary microcarcinoma. *World J Surg* 2008;32:747-53.
 - 18) Lee J, Rhee Y, Lee S, Ahn CW, Cha BS, Kim KR, et al. Frequent, aggressive behaviors of thyroid microcarcinomas in Korean patients. *Endocr J* 2006;53:627-32.
 - 19) Kim TY, Hong SJ, Kim JM, Kim WG, Gong G, Ryu JS. Prognostic parameters for recurrence of papillary thyroid microcarcinoma. *BMC Cancer* 2008;8:296.
 - 20) Hubert JP, Kiernan PD, Beahrs OH, McConahey WM, Woolner LB. Occult papillary carcinoma of the thyroid. *Arch Surg* 1980;115:394-8.
 - 21) Sampson RJ, Key CR, Bucher CR, Lijima S. Thyroid carcinoma in Hiroshima and Nagasaki. Prevalence of thyroid carcinoma at autopsy. *JAMA* 1969;209:65-70.
 - 22) Baudin E, Travagli JP, Roperts J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave Roussy Institute experience. *Cancer* 1998;83:553-9.
 - 23) Stocker DJ, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Grave's disease. *Minerva Endocrinol* 2003;28:205-12.
 - 24) Voutilainen PE, Siironen P, Franssila Ko, Sivula A, Haapiainen RK, Haglund CH. AMES, MACIS, and TNM prognostic classification in papillary thyroid carcinoma. *Anticancer Res* 2003;23:4283-8.
 - 25) Kasai N, Sakamoto A. New subgrouping of small thyroid carcinoma. *Cancer* 1987;60:1767-70.
 - 26) Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Toda M, Uchino S, Watanabe S, et al. Extracapsular invasion of lymph node metastasis: A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma. *Cancer* 1999;86:842-9.
 - 27) Lim DJ, Baek KH, Lee YS, Park WC, Kim MK, Kang MI, et al. Clinical, histopathologic, and molecular characteristics of papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid* 2007;17:883-8.
 - 28) Jeong HS, Chung M, Baek CH, Ko YH, Choi JY, Son YI. Can [18F]-fluorodeoxyglucose standardized uptake values of PET imaging predict pathologic extrathyroid invasion of thyroid papillary microcarcinomas? *Laryngoscope* 2006;116:2133-7.
 - 29) Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3713-20.
 - 30) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Handel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines taskforce. *Thyroid* 2006;16:109-42.
 - 31) Pacini F, Schlumberger M, Dralle H. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
 - 32) Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.