

갑상선 여포암의 경추 전이 1예

동아대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

이동근 · 조규상 · 홍종철 · 박현수

Metastatic Follicular Thyroid Carcinoma in Cervical Spine: A Case Report

Dong Kun Lee, Kyu Sang Cho,
 Jong Chul Hong, Heon Soo Park

Department of Otolaryngology-Head
 and Neck Surgery, Dong-A University
 College of Medicine, Busan, Korea

Differentiated thyroid cancers are rarely associated with distant metastases and have 10-year survival rates higher than 80%; however, the prognosis deteriorates significantly if metastasis occurs. Bone is the second most common site of metastasis after the lungs in cases of thyroid cancer. Here we describe a case in which a 57-year-old female patient had extremely severe pain on the posterior neck. After magnetic resonance imaging, 18F-FDG PET CT and ultrasonography guided biopsy, right papillary thyroid carcinoma with cervical spine metastasis was suspected; therefore, she underwent surgery for removal of thyroid carcinoma and seventh cervical spine metastasis. Pathologic diagnosis was confirmed as left thyroid follicular carcinoma with seventh cervical spine metastasis and synchronous right thyroid papillary carcinoma. The patient then underwent an additional spinal tumor removal operation, I¹³¹ treatment and external radiation therapy. Complete removal of the cervical spine tumor could not be achieved due to intra-operative bleeding and the need to prevent damage to the spinal cord. Following treatment, the patient reported great relief from severe neck pain. This is a rare presentation of follicular thyroid carcinoma with cervical spine metastasis in Korea.

Key Words: Thyroid follicular carcinoma, Cervical spine, Metastasis

중심 단어: 갑상선 여포암, 경추, 전이

Received August 27, 2013,
 Revised October 17, 2013,
 Accepted October 21, 2013
 Correspondence: **Heon Soo Park**
 Department of Otolaryngology-Head
 and Neck Surgery, Dong-A University Hospital, 1
 Dongdaesin-dong 3-ga, Seo-gu, Busan
 602-715, Korea
 Tel: +82-51-240-5423
 Fax: +82-51-253-0712
 E-mail: hspark1@dau.ac.kr

서 론

갑상선 여포암의 특징은 갑상선 유두암에 비해 국소 경부림프절 전이의 빈도는 낮은 반면 초기에 원격 전이의 빈도가 높으며, 주로 폐와 골 전이가 많다. 골 전이의 경우 척추, 골반, 흉골, 장골 그리고 갈비뼈의 빈도 순으로 보고되며, 국내에서는 갑상선 여포암의 경추 전이에 대한 보고는 드물며 경추, 흉추, 그리고 요추 전이가 각각 1예씩 보고되었다.(1-4) 저자들은 경부 통증을 주소로 내원한 환자에서 갑상선 여포암에서 전이한 경추암과 갑상선 유두암이 동시에 진단 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

약 1년 전부터 후 경부 통증이 있었던 57세 여자가 3~4개월 전부터 통증이 참을 수 없을 정도로 심해지고 진통제에도 효과가 없으며 좌측 팔로 방사통이 동반되어, 지역 병원을 방문하여 촬영한 경추 자기공명영상에서 7번 경추 종양이 발견되어 본원 신경외과로 전원되었다. 자기공명영상에서는 T1과 T2 강조영상에서 저신호 강도를 보이는 불균질의 종괴가 7번 경추의 체부와 척수 후 기둥을 따라서 관찰되고, 주변 골을 파괴시키고 연부조직을 침범하고 있었고, 경추체는 높이가 낮아져 있었으며, 조영증강이 잘되었다(Fig. 1A). 7번 경추의 전이성 종양 진단 하에 양자 방출 단층 촬영(18F-FDG PET CT) 및 전신 골 스캔(Whole

body bone scan)을 시행하였다. 양자 방출 단층 촬영상 7번 경추체와 좌측 횡돌기를 파괴시키고 있는 대사항진(Standard uptake value=3.4)의 종괴가 관찰되었으며, 척추 주변으로 팽창되어 신경관을 폐쇄시키고 있었다. 갑상선 우엽에도 대사항진(Standard uptake value=4.37)을 보이는 결절이 관찰되었다(Fig. 1B). 좌측 갑상선에 대사항진은 없었다. 전신 골 스캔에서는 7번 경추의 좌측 부위에 국소적 섭취가 증가되어 있었다. 과거력상 고혈압으로 약물치료 중이었으며 10년간의 흡연력이 있었고 여동생이 갑상선 유두암으로 수술한 가족력이 있었다.

갑상선 결절에 대한 평가를 위해 이비인후과에 협진이 의뢰되었으며, 갑상선 초음파 및 세침흡인세포 검사를 시행하였다. 갑상선 초음파에서 우엽 하부에 10×9×8 mm 크기의 불규칙한 소엽상 저에코성 결절(irregular lobulated hypoechoic nodule)과 좌엽 하부에 12×12×13 mm 크기의 변연부가 석회화된 결절(rim calcified nodule)이 관찰되었고 경부 림프절은 정상이었다(Fig. 2). 세침흡인세포 검사 결과 우엽 하부에서는 유두암, 좌엽 하부에서는 양성 결절(benign nodule)의 소견을 보였다. 우측 갑상선 유두암과 좌측 갑상선 양성 결절 그리고 7번 경추 전이암의 소견 하에 이비인후과와 신경외과가 함께 수술하여 갑상선 전절제술과 중심경부림프절 절제술(total thyroidectomy with central compartment neck dissection) 및 7번

경추체 제거술(corpectomy 7th cervical spine), 척수부위 종양 제거술과 전방 척추 고정술(spinal cord tumor removal of 7th cervical spine, anterior interbody fixation of 6th-7th cervical spine, 1st thoracic spine)을 시행하였다. 7번 경추의 종괴는 혈관이 풍부한 갈색이었고 출혈이 심했고, 동결절편검사에서 양성 종양 소견이었다. 출혈 때문에 척수 주위 종양 일부를 남긴 채로 완화적 수술을 시행하였다. 최종 조직 병리 검사에서는 우측 갑상선 종괴는 11×7 mm 크기로 면역조직화학(immunohistochemistry) 검사상 CK19, Galectin-3, Anti-mesothelial Antibody에는 양성, CD56에는 음성인 갑상선 유두암(classic type)으로 피막 침범이 있었고 BRAF 유전자 변이는 없었다. 좌측 갑상선 종괴는 12×10 mm 크기의 CK 19와 Anti-mesothelial Antibody에서 양성 Galectin-3, CD56에서는 음성인 여포암이었고, 7번 경추로 전이한 것으로 진단되었다. 경부 림프절 전이는 없었다.

수술 중 동결절편 검사에서 경추의 종양이 양성이었고 출혈이 심했기 때문에 남겼던 종양을 제거하기 위한 수술을 신경외과에서 계획하였다. 동맥 색전술을 수술 2일전 시행하였는데 경추의 종양은 좌측 쇄골하 동맥의 분지인 경부동맥(cervical trunk)으로부터 다수의 혈행을 공급받고 있었다(Fig. 3). 첫 번째 수술 8일 후에 7번 경추 후궁전절제술, 후방척추고정술(total la-

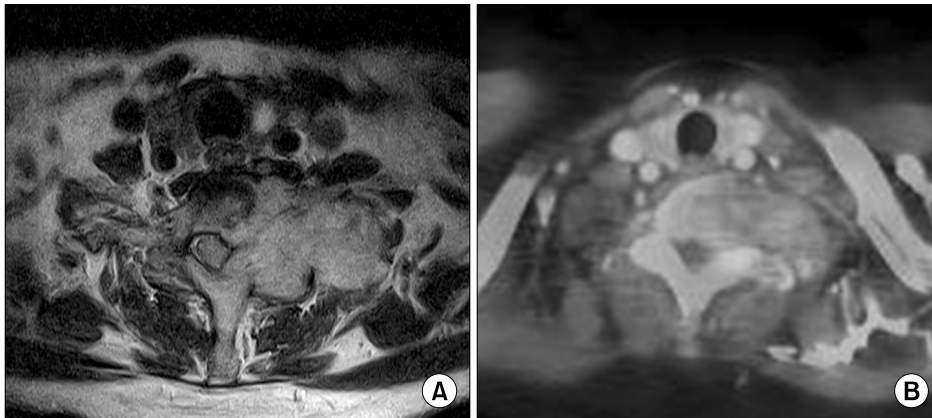


Fig. 1. (A) Magnetic resonance imaging (T2 axial image) showing lobulated heterogeneous mass lesion with enhancement on C7 body, posterior column. Which destruct the adjacent bony structure and infiltrate into soft tissue. (B) 18F-fludeoxyglucose positron emission tomography demonstrating hypermetabolic masses in right thyroid gland and C7 body extending to the paravertebral space.

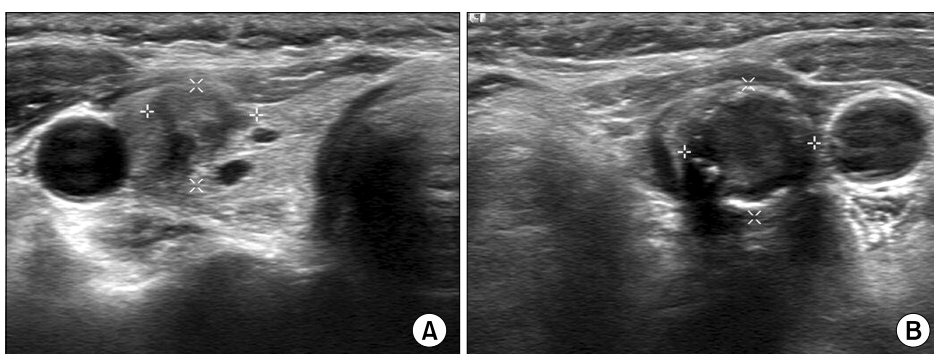


Fig. 2. Ultrasonography showing both thyroid masses. (A) 10×9×8 mm sized irregular lobulated hypoechoic nodule is noted in the right lower pole. (B) 12×12×13 mm sized rim calcified nodule with partial broken appearance is noted in the left lower pole. No evidence of abnormal lymph node enlargement is noted in the both sides of the neck.



Fig. 3. Vertebral angiography showing a tumor contrast staining on left C spine tumor (arrow) on selective angiography of left subclavian artery, multiple feeding arteries from ascending cervical trunk. Tumor embolization was successfully undergone by polyvinyl alcohol particle.

minectomy of 7th cervical spine, posterior lateral screw fixation of 4th-5th cervical spine, 1st-2nd thoracic spine), 척수 주위 종양 제거술(removal of paraspinal tumor)을 시행하였다. 2차 수술은 근치적 종괴 제거를 목표로 하였으나 동맥 색전술에도 불구하고 수술 중 출혈이 많아서 시야확보가 어려웠고, 병변이 광범위하여 최대한 육안적으로 보이는 종괴만 제거하였다. 술 후 3주 후 경추에 총 64 Gy (8 Gy×8회) 방사선 치료를 시행하였고, 술 후 10주 경에 200 mCi의 방사성 요오드 동위원소 치료를 시행하였다. 환자의 후 경부 통증과 좌측 상완 저림 증상은 수술 전 보다 호전되어 약물치료로 조절될 정도가 되었다. 수술 후 7개월째 시행한 갑상선 글로불린(thyroglobulin, Tg)은 386.7 ng/ml로 상승되어 있고, I-123 전신 스캔, 자기 공명영상, 양자 방출 단층 촬영상에서 잔존 암은 크기가 작아져서 7번 경추에만 부분적으로 남아있고 갑상선자극호르몬 억제 요법(TSH suppression)을 하면서 수술 후 9개월째 외래 경과 관찰 중이다.

고 찰

갑상선 여포암의 발생 빈도는 저자마다 차이는 있으나 전체 갑상선 암 중 약 10~20% 정도를 차지하며 갑상선 유두암 다음으로 흔한 암이다.(5) 국내에서는 2009년 보건복지가족부 중앙 암등록본부의 암 발생 통계에 의하면 여포암은 전체 갑상선 암의 3~7% 정도를 차지하고 있다.(6) 여포암은 조직병리학적으로

최소 침습 여포암과 광범위 침습 여포암으로 구분할 수 있는데 최소 침습 여포암은 종양세포가 피막을 침범하였으나 갑상선 실질로 침범하지 않은 상태이고, 광범위 침습 여포암은 갑상선 실질 또는 갑상선 외 조직으로 침범한 경우이다.(7) 원격 전이율은 최소 침습 여포암이 16%, 광범위 침습 여포암은 79%이며, 10년 생존율은 각각 97.8%와 80%로 보고된다.(8,9) 본 증례는 조직 병리 검사에서 갑상선 실질을 침범한 광범위 침습 여포암으로 사료된다.

갑상선 여포암은 유두암과는 달리 진단 당시 비교적 높은 병기에서 발견되고, 국소 경부림프절 전이는 낮지만 초기에 원격 전이가 더 흔하기 때문에 임상 경과가 공격적인 양상을 나타내며 예후가 더 나쁘다.(10) 암에 의한 척수(spinal cord)나 신경근(nerve root)의 압박은 뇌 전이 다음으로 흔한 암의 신경학적 합병증의 원인이며, 전체 암 중에서 약 10%의 환자가 척수 압박 증상을 첫 증상으로 호소한다.(10-12) 경부 척추 전이 증상의 약 90%가 경부 통증이며 참을 수 없을 정도로 극심한 통증을 유발하는 경우가 흔하고 점진적인 신경 증상을 유발하여 환자의 삶의 질을 심각하게 손상시킨다.(13,14) 특히 갑상선에서 경부로 전이한 암은 이와 같은 증상을 잘 나타낸다.(15) 갑상선 암 환자가 후 경부 통증을 주소로 내원하는 경우는 드물지만 본 증례는 심한 경부 통증을 호소하는 환자에서 전이성 암을 의심하였고 원발 암을 찾기 위해 양자 방출 단층 촬영, 전신 골 스캔 등의 전신 검사에서 갑상선 암이 발견된 경우이다. 진단 당시부터 원격 전이를 동반한 진행된 병기로 발견될 수도 있는 갑상선 여포암의 공격적인 임상 양상을 알 수 있었다. Gerfo 등(16)은 전이성 갑상선 암에서는 혈중 Tg가 500 ng/ml 이상으로 보고한다고 하였는데, 혈중 Tg가 비정상적으로 높을 때는 전이성 갑상선 암을 의심하고 전신 전이 유무를 확인할 필요가 있다. 본 증례에서는 수술 전 Tg를 측정하지 못하였고, 수술 후 잔존암이 존재하는 상태에서 측정된 Tg는 386.7 ng/ml로 상당히 높았다.

유두암에 비하여 여포암은 전신전이에 따른 증상이나 징후로 암이 발견되는 경우가 적지 않고, 골전이의 비율이 7~20%로 높으며, 그 중 일부에서만 전신 전이 병변의 국소치료가 가능하다.(17) 골전이를 동반한 갑상선 여포암의 치료에는 수술, 방사성 요오드 치료, 외부 방사선 조사 치료, 항암화학요법 등이 사용된다. 특히 골전이에 대한 단독 방사성 요오드 치료는 저항성을 보이는 경우가 많아 가능하면 골전이 부위를 수술적으로 제거하는 방법이 추천된다. 분화성 갑상선 암의 골전이에 대한 수술적 치료의 적응증은 내과적 치료에 효과가 없는 지속적인 통증이나 방사성 요오드 치료에 저항성을 보이는 경우, 신경 압박 증상 유무에 상관없이 척추 불안정이 있는 경우이다.(18) 골전이 부위가 5군데 이하인 경우 골전이에 대한 수술을 시행하면 생존율과 삶

의 질 개선을 보이므로, 수술적 접근이 가능하고 절제 가능한 골 전이에 대해서 적극적인 수술을 시행하는 것이 1차 치료이며 종양이 큰 경우에는 수술로서 크기를 줄이는 것이 방사선 요오드 치료의 효과도 증가시킬 수 있다.(19,20) 증상을 유발하는 단일 골전이 병변에 대한 완전 절제는 생존율을 증가시킬 수 있으므로 (특히 45세 이하) 적극적인 치료가 필요하다.(21) 분화암이 골전이만 존재하고 골격계 이외의 장기에 전이가 없는 경우에는 근치적 수술이 생존율을 향상시킬 수 있다.(11) 본 증례에서는 경추에만 단일 골전이가 있었고 후 경부 통증 및 팔에 방사통이 있었던 경우로, 골전이 병변에 대한 적극적인 수술적 치료를 시행하였지만 척수 신경 손상 위험성과 과다 출혈로 근치적 수술을 시행할 수는 없었다. 방사성 요오드를 섭취하는 골 전이에 대한 방사성 요오드 치료는 생존율을 증가시키며, 진단 당시 골전이가 있는 분화 갑상선 암종의 경우에는 45세 이하, 특히 3개 이하의 골전이가 있을 때 효과가 있다.(11,20) 용량은 경험적(100~200 mCi)으로 하거나 선량을 측정하여 용량을 계산하여 투여한다.(22) Durante 등(23)에 따르면 나이가 젊고, 방사선 요오드 흡수성을 가진 크기가 작은 종괴 환자는 수술적 치료보다 방사선 요오드 치료와 같은 보존적 치료를 하는 것이 효과적이라고 하였다. Petrich 등(21)의 107명을 대상으로 한 연구에서도 45세 이하와 이상의 두 그룹 간에 방사선 요오드 치료의 효과는 62.5%와 49.0%로 젊은 환자에서 반응이 더 좋게 보고되었다. 외부 방사선 조사 치료는 방사성 요오드 치료에 반응이 없는 경우 적용 가능하며, 통증, 골절에 대한 위험 그리고 척수 압박으로 인한 신경학적 합병증이 있을 때에 완화 치료로써 이용되며 종양 재발률과 골전이 부위의 통증을 낮추준다. 분화 갑상선 암에서 외부 방사선 치료와 방사선 요오드 치료 병합 요법은 암 재발 방지와 통증 완화에 효과가 있으며 수술 후 병합요법을 시행하면 추가적인 골파괴 위험성을 낮출 수 있다.(13) 본 증례는 잔존 전이암으로 수술 후 통증이 남아있어서 수술 후 방사성 요오드 치료와 방사선 치료를 시행하였다. 항암 화학 요법은 다양한 약제가 시도되었지만 치료성과는 좋지 못하다.(11) 골전이 암의 색전술은 근골격계 통증을 완화하고 암종의 성장을 억제하며 수술 중 출혈을 줄이는 효과가 있다.(12) 본 증례에서도 첫 번째 술시 경추 암의 출혈이 심하여 시야확보가 어려웠기 때문에 두 번째 수술 전에 Polyvinyl Alcohol Particle로 성공적인 색전술을 시행하지만 수술 중 출혈이 많아서 근치적 절제술을 시행할 수 없었다.

분화 갑상선암은 10년 생존율이 80~90%에 이르지만 골격계 원격 전이가 있을 때는 15%로 아주 낮아진다.(24-26) 본 증례에서와 같이 경추 골전이 병변의 경우 수술, 방사성 요오드 치료, 외부 방사선 치료 등 다각적인 치료 방법을 선택할 수 있다. 적극적인 치료를 통해 환자의 참을 수 없는 극심한 통증을 완화 시켜

줄 수 있고 신경 압박에 의한 추가적인 신경 증상 발생을 예방하여 삶의 질과 생존율을 향상시킬 수 있기 때문에 적극적인 치료를 시행해야 한다. 수술적 제거가 불가능하고 통증을 유발하는 병소에 대해서는 위에서 언급한 치료 이외에 고주파 열치료, 주기적인 pamidronate 또는 zolendronate 주사, 척추 성형술 등의 여러 방법을 개별 혹은 병용 치료로 사용할 수 있다.(27,28) 본 증례처럼 갑상선암과 경추 종괴가 함께 있다면 갑상선에서 기원한 전이암의 가능성도 고려하여 철저한 문진과 갑상선 촉진을 포함한 이학적 검사, 세침흡인 검사, 초음파 그리고 경부 CT 등 실시해야 한다. 드물지만 방사선 조사력, MEN IIB, familial Gardner's disease, Cowden's disease 등이 있는 환자에서도 갑상선암의 가능성을 의심할 필요가 있다.(15,29,30) 저자들은 후 경부 통증을 주소로 내원한 환자에서 경추에 전이된 갑상선 여포상 암종을 수술 및 외부 방사선 치료, 방사성 요오드 치료 그리고 동맥 색전술로 적극적으로 치료한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Kim TH, Jung JH, Tae K, Chung WS. A case of follicular thyroid carcinoma with metastasis to the sternum. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2010;53:390-3.
2. Jo DJ, Jun JK, Kim SM. Total en bloc lumbar spondylectomy of follicular thyroid carcinoma. J Korean Neurosurg Soc 2009;45:188-91.
3. Kim DK, Jwa CS, Kim KH, Kang JK. Spinal cord compression as initial presentation of follicular thyroid carcinoma. J Korean Neurosurg Soc 2007;41:269-71.
4. Jung SW, Cho BS, Rhee DY. A case of metastatic spinal tumor in the upper and lower thoracic region arising from follicular carcinoma of the thyroid gland. J Korean Neurosurg Soc 1997;26:1129-34.
5. Park BJ, Shim YS, Oh KK, Park YY, Rhee JH. Follicular carcinoma of the thyroid gland. Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg 1997;40:896-902.
6. Ahn HY, Park YJ. Incidence and clinical characteristics of thyroid cancer in Korea. Korean J Med 2009;77:537-42.
7. DeLellis RA, Lloyd RV, Heinz PU, Eng C. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press; 2004:73-6.
8. Kim HJ, Sung JY, Oh YL, Kim JH, Son YI, Min YK, et al. Vascular invasion is associated with increased mortality in patients with minimally invasive follicular thyroid carcinoma but not widely invasive follicular thyroid carcinoma. Head Neck 2013 [Epub ahead of print].
9. Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Follicular thyroid carcinoma: the role of histology and staging systems in predicting survival. Ann Surg 2005;242:708-15.

10. Mo JA, Lee GH, Lee BC, Lee MC, Jung MS, Cho PS, et al. Clinical manifestation and analysis of thyroid follicular carcinoma. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2010;53:30-6.
11. Muresan MM, Olivier P, Leclère J, Sirveaux F, Brunaud L, Klein M, et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:37-49.
12. Leger AF. Distant metastasis of differentiated thyroid cancers. Diagnosis by ¹³¹iodine (I ¹³¹) and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)* 1995;56:205-8.
13. Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D. External radiotherapy in thyroid cancers. *Cancer* 1985;55(9 Suppl):2062-71.
14. Matsumoto M, Tsuji T, Iwanami A, Watanabe K, Hosogane N, Ishii K, et al. Total en bloc spondylectomy for spinal metastasis of differentiated thyroid cancers: a long-term follow-up. *J Spinal Disord Tech* 2013;26:E137-42.
15. Delamarre J, Capron JP, Armand A, Dupas JL, Deschepper B, Davion T. Thyroid carcinoma in two sisters with familial polyposis of the colon. Case reports and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:659-62.
16. Gerfo PL, Colacchio T, Colacchio D, Feind C. Thyroglobulin in benign and malignant thyroid disease. *JAMA* 1979;241:923-4.
17. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
18. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida A, Murakami H, Akamaru T. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26:298-306.
19. Eroglu A, Karaoglanoglu N, Bilen H, Gursan N. Follicular thyroid carcinoma: metastasis to the sternum, 13 years after total thyroidectomy. *Int J Clin Pract* 2006;60:1506-8.
20. Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudczak R, et al. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma -- surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:377-82.
21. Petrich T, Widjaja A, Musholt TJ, Hofmann M, Brunkhorst T, Ehrenheim C, et al. Outcome after radioiodine therapy in 107 patients with differentiated thyroid carcinoma and initial bone metastases: side-effects and influence of age. *Eur J Nucl Med* 2001;28:203-8.
22. Sánchez R, Espinosa-de-los-Monteros AL, Mendoza V, Brea E, Hernández I, Sosa E, et al. Adequate thyroid-stimulating hormone levels after levothyroxine discontinuation in the follow-up of patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Med Res* 2002;33:478-81.
23. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2892-9.
24. Sampson E, Brierley JD, Le IW, Rotstein L, Tsang RW. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer* 2007;110:1451-6.
25. Yu GP, Li JC, Branovan D, McCormick S, Schantz SP. Thyroid cancer incidence and survival in the national cancer institute surveillance, epidemiology, and end results race/ethnicity groups. *Thyroid* 2010;20:465-73.
26. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1568-73.
27. Masala S, Fiori R, Massari F, Simonetti G. Vertebroplasty and kyphoplasty: new equipment for malignant vertebral fractures treatment. *J Exp Clin Cancer Res* 2003;22(4 Suppl):75-9.
28. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3637-42.
29. Thyresson HN, Doyle JA. Cowden's disease (multiple hamartoma syndrome). *Mayo Clin Proc* 1981;56:179-84.
30. Dyck PJ, Carney JA, Sizemore GW, Okazaki H, Brimijoin WS, Lambert EH. Multiple endocrine neoplasia, type 2b: phenotype recognition; neurological features and their pathological basis. *Ann Neurol* 1979;6:302-14.