

분화 갑상선암의 골전이

연세대학교 의과대학 외과학교실

이잔디 · 남기현 · 임치영 · 장항석 · 박정수 · 정웅윤

Bone Metastases from Differentiated Thyroid Carcinomas

Jandee Lee, M.D., Kee-Hyun Nam, M.D., Chi-Young Lim, M.D., Hang-Seok Chang, M.D., Cheong Soo Park, M.D. and Woong-Youn Chung, M.D.

Purpose: Only limited information exists on the clinico-pathological profiles and the treatment outcomes of bone metastases from differentiated thyroid carcinomas. Therefore the impact of treatment strategies has been inadequately investigated. The aims of this study were to evaluate the proper management and the prognostic factors that influence the long-term outcomes of patients treated for bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma.

Methods: Twenty-two cases of bone metastases out of 3,775 differentiated thyroid carcinomas treated at Yonsei University Medical Center between Jan. 1986 and Dec. 2004 were analyzed. The overall incidence of bone metastases from differentiated thyroid carcinomas in our series was 0.6%. There were 11 women and 11 men, with a mean age at the time of primary diagnosis of 51 years (25~71 years). The mean follow-up after diagnosis of bone metastases was 83 months (1~358 months).

Results: The histological diagnoses of primary tumor were 21 and 1 papillary and follicular cancers, respectively. Metastases restricted to the skeleton alone were found in 13 patients, whereas 9 patients showed associated extraskelatal distant metastases. Seventeen patients had multiple bone metastases. In 6 patients, the bone metastases were surgically removed with intention of cure. The overall survival rates at 10 years was 44.4%. From univariate log-rank survival rates analyses, capsular invasion ($P=0.0014$), preoperative vocal cord palsy ($P=0.0097$), multiple organ involvement ($P=0.024$) and the impossibility of surgical treatment

for skeletal metastasis ($P=0.0471$) were related with a poor prognosis.

Conclusion: From the results, the survival rate was shown no significantly decline in the patients with poor prognostic factors. Therefore the therapeutic options should be individualized according to the initial clinical state and the prognostic factors. Our data also suggest that surgical resection for metastatic bone lesions and postoperative adjuvant therapy should be performed to obtain better survival rates. (*J Korean Surg Soc* 2005;69:286-292)

Key Words: Bone metastases, Differentiated thyroid cancer, Prognostic factor, Survival rate

중심 단어: 골전이, 분화갑상선암, 예후인자, 생존율

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서론

분화 갑상선암은 성장속도가 느리고 공격성이 적어 예후가 양호하다고 알려져 있으나, 원격전이 발생시에는 아주 불량한 예후를 보인다. 분화 갑상선암의 10년 생존율은 평균 80~95% 정도로 알려져 있지만, 원격전이 동반시는 60% 이상의 높은 사망률을 보인다.(1-4) 원격전이는 전체 분화 갑상선암의 임상경과 중 약 4~20% 정도에서 발생한다고 알려져 있으며, 폐(72~76%)가 가장 흔하고, 그 다음이 골격계(19~23%)이며, 드물지만, 중추신경계, 간, 피부 등도 보고되어 있다.(1,2,5-7)

분화 갑상선암에서 골 전이가 동반된 경우 예후인자들에 대해서는 다양한 견해들이 있었다. 골 전이의 여러 가지 임상적인 특징뿐 아니라 원발 갑상선 암의 진행정도와 치료 범위 등도 예후에 영향을 줄 수 있다는 주장들이 있는가 하면 이에 반대되는 견해도 있어서 아직 논란의 대상이 되고 있다.(6,8-11)

골 전이의 치료방법으로 수술 치료, 외부 방사선 치료, 고용량 방사성 요오드 요법 혹은 이들의 병합용법이 시행되어 왔지만 각각의 치료방법의 적용대상 및 예후의 차이에 대해서는 아직 명확히 정립되어 있지 않다.(12-15)

책임저자 : 정웅윤, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-361-5546, Fax: 02-313-8289
E-mail: ysurg@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2005년 6월 8일, 게재승인일 : 2005년 7월 18일
본 논문의 요지는 2005년 춘계외과학회에서 발표된 내용임.

위와 같이 분화 갑상선암의 골 전이는 발생빈도가 적어 연구 결과가 충분하지 않고, 특히 국내에서는 아직까지 이에 대한 보고가 거의 없는 실정이다. 따라서 본 연구의 목적은 골 전이의 예후 인자에 대해서 알아보고, 생존율 향상을 기대할 수 있는 적절한 치료방법에 대해서 알아보고자 하였다.

방 법

1) 대상군

1986년 1월부터 2004년 12월까지 연세대학교 의과대학 의과에서 분화 갑상선암으로 수술을 받은 3775 예 중 골 전이가 있는 22예(0.6%)를 연구 대상으로 하였다.

2) 원발 갑상선 암

원발 갑상선암 진단 당시 연령과 임상양상 및 병리 조직 소견, 치료방법 등을 분석하였다. 병리조직학적 소견으로는 종양의 크기, 피막 침습, 다발성, 림프절의 전이 유무를 조사하였다. 수술방법은 갑상선 절제범위와 림프절 청소술에 따라 분류하였다. 갑상선 전절제를 받은 환자 중 저위험군에 해당하며 암종이 단일 병변이며 직경 1 cm 이하인 경우 등을 제외하고는 방사성 요오드 치료를 추가하였다. 대상 환자들은 수술 후 3개월에서 6개월 간격으로 외래에서 정기적인 진찰과 검사를 통해 국소전이와 원격전이 여부를 감시하였다.

3) 골 전이의 진단

골 전이의 진단은 전이부위의 수술이나 조직검사를 통해 확진하거나, ¹³¹I 스캔상 방사성 요오드 흡착을 기준으로 하였으며, 이 시기의 혈청 티로글로불린(thyroglobulin, Tg) 수치를 참고하였다. 갑상선암 수술 후 추적 관찰 중 6개월 이후에 골 전이가 발견된 경우를 이시성(metachronous) 전이, 골 전이가 갑상선암 수술 후 최초 6개월 이내에 발견된 경우를 동시성(synchronous) 전이로 정의하였다. 골 전이의 동반 원격전이의 진단은 영상진단, 조직검사 등 전이부위별로 적절한 진단방법을 이용하였다.

4) 골 전이의 치료

골 전이 치료방법은 환자의 연령, 전신상태, 골 전이의 다발성 유무 및 타 원격장기 병발 유무에 따라서 결정되었다. 절제 가능한 골 전이의 경우에는 수술 치료 후 보조적 치료를 추가하였다. 수술 절제가 불가능한 경우에는 외부 방사선 요법, 고용량 방사성 요오드 치료 등을 시행하였고, 이러한 모든 치료가 불가능한 경우에는 대증적 치료만이 행해졌다.

5) 골 전이의 치료 평가

대상 환자들의 치료성적은 치료 후 방사성 요오드 전신 촬영 및 다른 영상학적 검사에서 골 전이 병소가 완전히 소멸된 상태이고 혈청 Tg 수치가 10 ng/ml 이하를 무병 생존으로 판정하였으며, 전이 병소가 잔존해 있는 상태를 유병 생존으로 분류하였다.

6) 생존율 분석 및 통계학적 방법

생존기간은 골 전이 진단 시점부터 사망이 확인된 시기 혹은 2004년 12월까지로 한정하여 생존율을 조사하였다. 추적 소실된 예는 없었으며 평균 추적 기간은 83개월(1~358개월)이었다.

통계분석은 골 전이 분화 갑상선암의 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 구하였으며, 예후인자들의 단변량 분석은 log rank test로 검정하였으며, $P < 0.05$ 의 범위를 유의하다고 판정하였다.

결 과

1) 원발 갑상선암 진단시 임상적 특징

갑상선암 진단 당시의 평균 연령은 51세(25~71)였고, 성별분포는 남자가 11예, 여자가 11예였다. 모든 경우에서 두경부 방사선 노출의 과거력이나 동반된 내분비 질환은 없었다. 최초 내원 시 증상으로는 전경부 종괴가 8예(36.4%)로 가장 많았으며, 측경부 전이성 종괴가 5예(22.7%), 애성이 4예(18.2%)였다. 그 외 내원 당시부터 골통과 신경학적 증상과 같은 골 전이 증상을 보인 경우가 3예(13.6%) 있었다.

2) 원발 갑상선암의 임상상 및 병리 조직 소견

최초 갑상선 절제범위는 갑상선 전절제술이 18예(81.8%)였고, 환측 전절제술 및 반대엽 아전절제술을 시행한 경우가 4예(18.2%)였다. 림프절 절제 범위는 18예(81.8%)에서 중앙 경부 림프절 청소술이 시행되었고 그 중 7예(31.8%)는 환측 측경부 림프절 청소술이, 2예(9.1%)는 양측 측경부 림프절 청소술이, 1예(4.5%)는 부분 측경부 림프절 청소술이 추가되었다. 나머지 4예(18.2%)에서는 림프절 절제술이 시행되지 않았다.

갑상선 주위 조직으로의 침윤을 보인 경우가 6예(27.3%)였으며, 이중 기관벽, 식도벽 및 반회 후두신경의 동시 침윤이 3예였고, 피대근 및 반회 후두신경의 동시 침윤이 1예, 기관벽 침윤이 1예, 반회 후두신경 침윤이 1예였다.

병리 조직 소견으로는 유두상암이 21예(95.5%), 여포상암이 1예(4.5%)였다. 종양의 크기는 평균 3.0 cm (0.2~9.9 cm) 이었고 pT1 11예(50.0%), pT2 5예(22.7%), pT3 2예(9.1%), pT4 4예(18.2%)였다. 피막침습을 보인 경우는 15예(68.2%)였고, 다중심성 병소는 9예(40.9%)에서 관찰되었다. 중앙

경부 림프절 전이를 보인 경우가 11예(50%)였고, 그 중에서 측경부 림프절 전이까지 보인 경우는 9예(40.9%)였다.

TNM stage 상 stage I 이 4예(18.2%), stage II가 3예(13.6%), stage III가 2예(9.1%), stage IVA가 10예(45.5%), stage IVC가 3예(13.6%)의 분포를 보였다.

3) 원발 갑상선암 수술 후 방사성 요오드 치료

원발 갑상선암 수술 후 13예에서 방사성 요오드 치료를 시행하였다. 고용량 방사성 요오드 치료(150~200 mCi)가 8예에서 시행되었는데, 이중 5예는 동시성 골 전이의 치료 목적으로 나머지 3예는 진단 당시 골 전이가 발견되지는

않았지만 국소 침윤 및 다발성 림프절 전이를 보인 경우였다. 저용량 방사성 요오드 치료(30~60 mCi)는 갑상선 잔여 조직 제거를 위해서 5예에서 시행하였다. 나머지 9예는 방사성 요오드 치료 없이 갑상선 자극 호르몬 억제치료만을 하였다.

4) 원발 갑상선암 수술 후 국소 재발

13예(59.1%)에서 원격전이 진단 전 혹은 후에 경부 국소 재발이 확인되었다. 재발 부위로는 측경부 림프절 및 중앙 경부 림프절이 8예(61.5%), 갑상선와(thyroid bed)가 3예(23.1%), 반대측 갑상선이 2예(15.4%)였다.

5) 골 전이의 진단과 임상적인 특징

골 전이 진단 당시의 평균 연령은 55세(26~72)였다. 동시성 골 전이가 5예(22.7%)였고, 이시성 골 전이가 17예(77.3%)였다. 골 전이의 발견은 13예(59.1%)는 무증상 환자로 방사성 요오드 전신 촬영상 전이 부위 흡착 조건에 의해 이루어졌고, 나머지 9예(40.9%)는 증상을 호소하는 부위의 X-선 검사나 MRI 촬영 혹은 전신 동위원소 촬영 등에서 발견되었다. 증상을 호소하는 9예 중 골통 및 신경학적 증상 등을 호소하는 경우가 7예(77.8%)였고, 전이부위 종괴가 촉진되는 경우가 2예(22.2%)였다. 원격전이 진단 당시 Tg는 평균 223.01 ng/ml (11~500 ng/ml)이었다. 단일 골 전이를 보인 경우가 5예(22.7%), 다발성 골 전이를 보인 경우가 17예(77.3%)였다. 부위별로는 척추가 14예, 골반이 6예, 늑골이 4예 그 외 두개골, 견갑골, 상악골, 하악골 등에서 관찰되었다(Table 1). 골 전이와 타 원격전이가 9예(40.9%)에서 동반되었으며 폐 전이가 5예로 가장 많았고 다음으로 뇌 및 폐 전이 2예, 간 및 폐 전이 1예, 뇌 전이 1예 순이었다.

6) 골 전이의 치료 방법

골 전이에 대한 고용량 방사성 요오드 치료와 외부 방사

Table 1. Sites of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma

Sites	Number	Frequency(%)
Cervical spine	3	13.7
Thoracic spine	2	9.1
C-T spine*	2	9.1
Lumbar spine	2	9.1
Skull	1	4.5
Ribs	1	4.5
Ribs & Scapula	1	4.5
Rt. upper femur	1	4.5
Pelvic bone	3	13.7
Pelvic bone & Lumbar spine	2	9.1
Maxilla & Cervical spine	1	4.5
Mandible & Ribs	1	4.5
Ribs & Lumbar spine	1	4.5
Skull, Pelvic bone & Lumbar spine	1	4.5
Total	22	100

*C-T spine = cervical & thoracic spine.

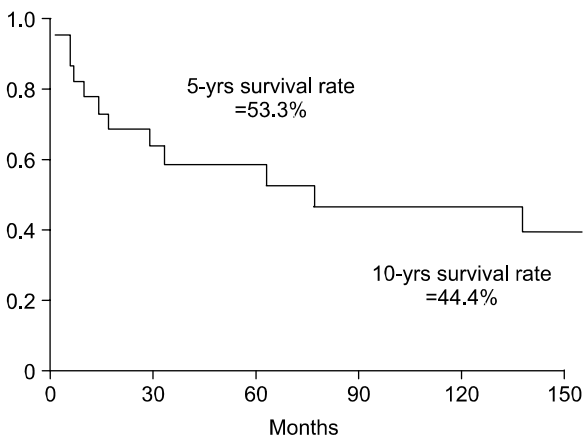


Fig. 1. 5-yrs and 10-yrs overall survival rates.

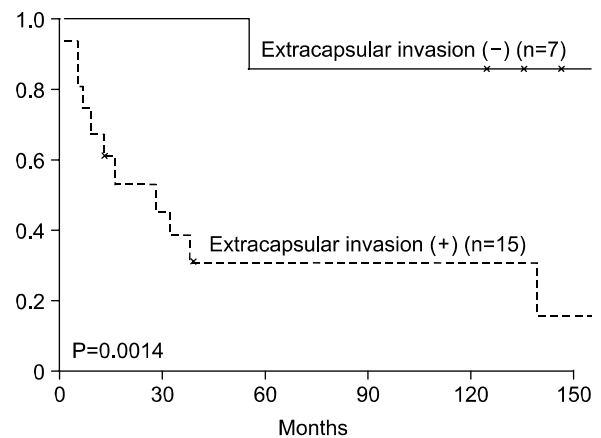


Fig. 2. Survival rates according to extracapsular invasion.

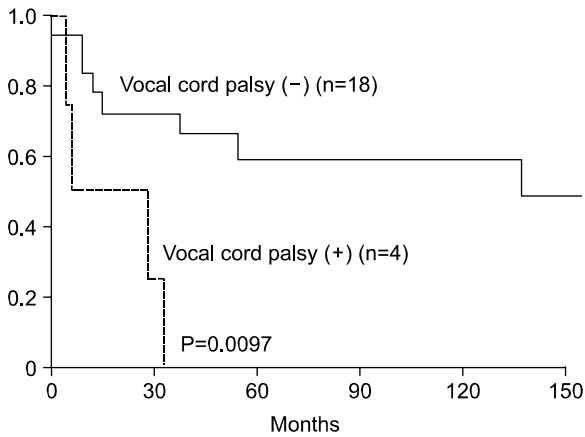


Fig. 3. Survival rates according to preoperative vocal cord palsy.

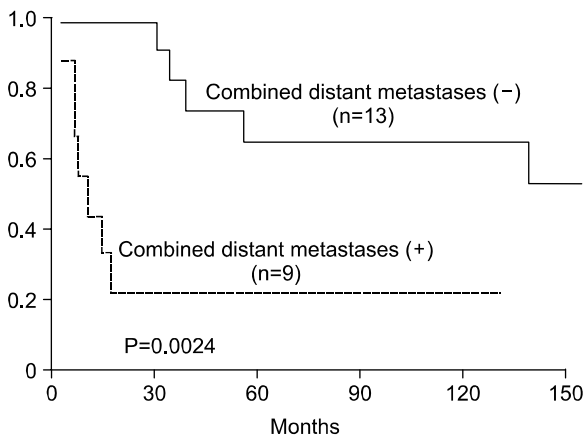


Fig. 4. Survival rates according to combined distant metastases.

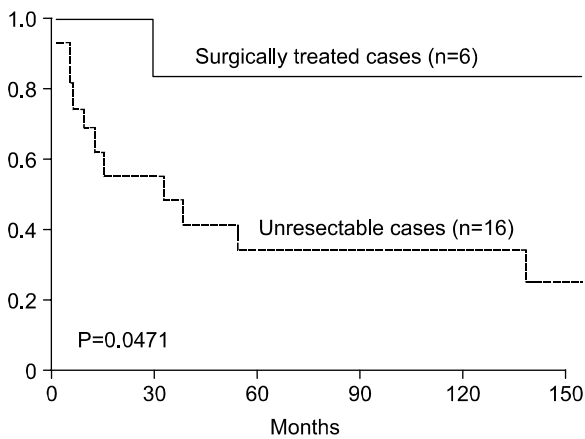


Fig. 5. Survival rates according to surgical treatment of bone metastases.

Table 2. Univariate survival analyses bone metastases from differentiated thyroid carcinoma

Variable	n=22	DFS* (%)	P-values
Sex			
Male	11	41.6	0.3297
Female	11	50.9	
Age			
45-yrs [‡]	16	45.5	0.8148
<45-yrs	6	50.0	
Palpable mass			
Yes	13	36.4	0.2226
No	9	59.6	
Fixation			
Yes	12	21.8	0.1149
No	10	68.6	
Vocal cord palsy			
Yes	4	0	0.0097
No	18	58.0	
Capsular invasion			
Yes	15	30.0	0.0014
No	7	85.7	
Multiplicity			
Yes	9	55.6	0.7729
No	13	41.4	
Lymph node metastases			
Yes	11	36.4	0.1457
No	11	58.9	
Total thyroidectomy			
Yes	18	40.4	0.2626
No	4	75.0	
Lymph node dissection			
Yes	18	47.5	0.3465
No	4	69.4	
RAI Treatment [†]			
Yes	13	43.3	0.2341
No	9	55.6	
Local recurrence			
Yes	13	38.5	0.3359
No	9	64.8	
Age(Bone metastases)			
≥45-yrs	19	44.0	0.4449
<45-yrs	3	66.7	
Synchronous/Metachronous			
Synchronous	5	75.0	0.1989
Metachronous	17	40.3	
Combined distant metastases			
Yes	9	22.3	0.0024
No	13	65.6	

선 치료의 병합요법이 7예(31.8%)로 가장 많았고, 수술적 절제 후 고용량 방사성 요오드와 외부 방사선 치료를 추가 했던 경우가 4예(18.2%), 절제 수술 없이 단일 요법으로 의

Table 2. Continued

Variable	n=22	DFS* (%)	P-values
Symptoms of bone metastases			
Yes	9	77.8	0.0854
No	13	28.9	
Bone metastases			
Multiple	17	45.3	0.2709
Single	5	53.3	
RAI uptake			
Yes	11	44.6	0.8824
No	11	53.0	
External irradiation of metastatic bone			
Yes	16	52.0	0.1141
No	6	33.3	
High dose RAI of bone metastases			
Yes	12	62.31	0.0588
No	10	30.0	
Surgical treatment of bone metastases			
Yes	6	83.3	0.0471
No	16	33.3	

*DFS = disease free survival; † RAI = radioactive iodine; ‡ yrs: years.

부 방사선 치료만 시행한 경우가 3예(13.6%), 수술적 절제 후 외부 방사선 치료만 시행한 경우가 2예(9.1%), 고용량 방사성 요오드 치료만 시행한 경우가 1예(4.5%)였다. 나머지 5예(22.7%)에서는 불량한 전신상태로 대증적 치료만 가능하였다. 고용량 방사성 요오드 치료 회수는 평균 2.4회(1~4)였고, 치료 용량은 평균 340 mCi (150~600)였다.

7) 골 전이 치료 후 생존여부 및 생존율

마지막 추적일을 기준으로 7예(31.8%)는 무병생존, 2예(9.1%)는 유병생존 상태이고, 나머지 13예(59.1%)는 갑상선암으로 사망하였다. 골 전이 분화 갑상선암의 5년 및 10년 생존율은 각각 53.3%와 44.4%이었다(Fig. 1). 골 전이 병변 절제술을 받은 6예에서는 5예가 무병생존 상태이고, 1예만 사망하여, 10년 생존율은 83.3%였다.

8) 예후인자 분석

원발 갑상선암의 피막침습(P=0.0144)(Fig. 2), 수술 전 성대마비(P=0.0097)(Fig. 3), 타 원격전이 동반(P=0.024)(Fig. 4), 골 전이의 수술 치료가 불가능했던 군(P=0.0471)(Fig. 5) 등이 단변량 분석에서 유의하게 불량한 예후를 보였다. 기타의 인자들은 예후에 영향을 미치지 않는 것으로 밝혀졌다(Table 2).

고찰

본원에서 경험한 분화 갑상선암 3,775예 중 골 전이가 증명된 예는 22예(0.6%)로서, 2.3~12.7%에 이른다는 지금까지의 보고와 비교할 때 매우 낮은 빈도를 나타내었다.(1,2,4-7)

골 전이는 60세 전후에서 가장 호발하고, 골 전이 진단시의 연령, 원발 갑상선암 진단시의 연령이 예후와 직접적인 관련이 있다는 보고들이 있었으나,(7,11,13,14) 본 연구에서는 평균 55세에 골 전이가 발견되고 골 전이 당시의 연령이나 원발암 진단 당시의 연령은 생존에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

원발 갑상선암의 임상적 특징 및 치료방법 등이 골 전이 동반시의 예후에 영향을 준다는 주장들이 있었다. 이 중 특히 중요한 인자로 거론되는 것들로 원발암의 크기나 국소 진행정도, 원발 갑상선 암의 절제 범위 및 림프절 청소 여부, 혹은 수술 후 방사성 요오드 치료여부 등이다.(4,16-21) 본 연구에서는 원발암의 피막침범 및 수술 전 성대 마비가 불량한 예후를 보였고, 나머지 인자들은 예후에 영향을 미치지 못하였다.

골 전이는 보통 다발성으로 발생하고, 타 원격전이와 동반되는 경우가 많으며 그 중 폐 전이가 가장 흔하다. 이러한 다발성 골 전이의 경우나 타 원격전이 동반 시 불량한 예후를 보인다고 되어 있다.(1,6,11,20) 본 연구에서는 다발성 골 전이가 77.3% (17/22), 타 원격전이가 동반된 경우가 40.9% (9/22)로 높은 빈도를 보였으며, 그 중 폐 전이가 가장 많았다. 다른 보고에서와 마찬가지로 타 원격전이가 동반된 경우 예후가 불량하였지만 다발성 골 전이는 예후에 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다.

과거에는 골 전이 분화 갑상선암에서 동시성 골 전이군이 이시성 골 전이군에 비해 생존율이 더 높다는 주장이 있었다. 하지만 최근에는 이러한 결과는 골 전이의 진단 방법이나 치료 접근의 차이일 뿐이며, 원발암 진단 후 골 전이가 발견된 시점까지의 기간은 예후와 관계가 없다는 주장이 우세하다.(4,7,18) 본 연구에서는 동시성 및 이시성 골 전이군간에 예후의 차이는 없었다. 골 전이 진단 당시에 골통 등의 증상이 발현되는 경우는 37~68% 정도로 알려져 있고, 이러한 경우에 예후가 좋다는 보고들이 있다.(12,18) 또한 방사성 요오드 스캔상 전이 부위에 요오드가 흡착되는 군에서 좋은 예후를 보인다는 주장도 있다.(17,19,20) 본 연구에서는 이러한 요인들이 유의한 예후인자는 아닌 것으로 나타났다.

골 전이의 10년 평균 생존율은 13~21%로 알려져 있다.(6,10-12,21) 과거에는 전이부위의 수술 치료가 생존율을 향상시켜준다고 알려져 왔으나, 최근에는 장기간 추적결과에서 수술 치료가 생존율과 관계가 없다는 견해도 있

다.(12,16-20) 일부에서는 45세 미만에서 시행한 전이 부위의 완전 절제만이 예후를 향상시켜 줄 수 있다는 주장도 있다.(21) 본 연구에서는 분화 갑상선암에서 골 전이가 동반된 경우 10년 평균 생존율은 44.4%였다. 하지만 골 전이 부위의 수술 치료를 시행한 6예에서는 10년 생존율이 83.3%로 매우 양호한 결과를 보였다. 따라서 골 전이에 대한 적극적인 수술이 필요하며, 가능한 완전한 절제를 통해 생존율을 높일 수 있을 것으로 생각된다.

골 전이의 수술의 보조적 치료 방법으로 고용량 방사성 요오드 요법 및 외부 방사선 치료를 시행하게 되는데 각각의 치료가 예후에 미치는 영향에 대해서는 아직 논란이 많은 상태이다.(20-22) 본 연구에서는 골 전이에 대한 어떠한 형태든 치료를 시행하였던 군에서 양호한 예후를 보였지만, 수술 외의 치료방법이 독립적으로 예후에 영향을 주지는 못했다.

골 전이 분화 갑상선암의 예후인자 및 생존율 등이 여러 보고들마다 상이한 결과를 보이는 이유는 골 전이 자체가 낮은 발생률을 보여서 연구 대상군이 부족하고, 골 전이에 대한 치료방법이 의료기관마다 다양하였기 때문이라고 여겨진다.(13,21) 따라서 이러한 각각의 예후인자들이 가지는 의미는 전향적으로 대규모의 연구가 필요할 것으로 생각된다. 하지만 다수의 보고들과 본원의 결과에서처럼 수술 치료가 가능한 골 전이의 경우에는 수술적 완전 제거 후 보조적인 외부 방사선 치료나 고용량 방사성 요법의 시행이 생존율 향상에 도움을 줄 수 있으리라고 기대된다.

최근에는 골 전이 부위의 수술적 제거가 불가능한 경우에 선택적 동맥 색전술(selective arterial embolization)을 시행하여 종괴의 크기를 감소시켰을 뿐 아니라 Tg도 정상 수치를 보이는 효과를 얻었다는 보고들이 있었다. 또한 색전술이 수술에 비해 통증이 적고 출혈 등을 방지할 수 있는 장점이 있지만, 아직은 장기적인 치료 효과가 밝혀지지 않은 상태이므로 향후 더 많은 연구가 진행되어야 할 것이다.(11,23)

결 론

분화 갑상선암의 골 전이 발생 시 생존율에 영향을 주는 예후인자는 원발암의 피막 침습, 성대 마비, 타 원격장기 전이, 골 전이의 수술적 제거 등이다. 골 전이의 치료는 환자의 전신상태 및 골 전이의 특징, 예후인자 등을 고려하여 결정하여야 할 것이다. 현재까지 골 전이 치료의 원칙은 가능하다면 적극적인 수술 제거 후 외부 방사선 치료 및 고용량 방사성 요오드 요법 등을 추가하는 것이다. 앞으로 대상군이 더 많이 수집되고 전향적인 연구가 이루어진다면, 독립적인 예후인자를 규명할 수 있을 것이고, 가장 효과적인 치료방법을 선택하는 지표가 마련될 것으로 보인다.

REFERENCES

- 1) Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli JP, et al. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:960-7.
- 2) Mizukami Y, Michigishi T, Nornomura A, Hashimoto T, Terahata S, Noguchi M, et al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinomas: a clinical and pathologic study 1990;20:283-90.
- 3) Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma; a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:714-20.
- 4) Hoie J, Stenwig AE, Kullmann G, Lindergaard M. Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients. *Cancer* 1988;61:1-6.
- 5) Proye CA, Dromer DH, Carnaille BM, Gontier AJ, Goropoulos A, Carpentier P, et al. Is it still worthwhile to treat bone metastases from differentiated thyroid carcinoma with radioactive iodine. *World J Surg* 1992;16:640-5.
- 6) Pittas AG, Adler M, Fazzari M, Tickoo S, Rosal J, Larson SM, et al. Bone metastases from thyroid carcinoma: Clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients. *Thyroid* 2000;10:261-8.
- 7) Lin JD, Huang MJ, Juang JH, Chao TC, Huang BY, Chen KW, et al. Factors related to the survival of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with distant metastases. *Thyroid* 1999;9:1227-35.
- 8) Ruegamer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:501-8.
- 9) Casara D, Rubello D, Saladini G, Gallo V, Masarotto G, Busnardo B. Distant metastases in differentiated thyroid cancer: long-term results of radioiodine treatment and statistical analysis of prognostic factors in 214 patients. *Tumori* 1991;77:432-6.
- 10) Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996;37:598-605.
- 11) Niederle B, Roka R, Schemper M. Surgical treatment of distant metastases in differentiated thyroid cancer; indication and results. *Surgery* 1986;100:1088-97.
- 12) Marcocci C, Pacini F, Elisei R, Schipani E, Ceccarelli C, Miccoli P, et al. Clinical and biologic behavior of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1989;106:960-6.
- 13) Fanchiang JK, Lin JD, Huang MJ, Shin HN. Papillary and

- follicular thyroid carcinomas with bone metastases: a series of 39 cases during a period of 18 years. *Changgeng Yi Xue Za Zhi* 1998;21:377-82.
- 14) Dinneen SF, Valimaki MJ, Bergstahl EJ, Goellner JR, Gorman CA, Hay ID. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2041-5.
- 15) Pacini F, Cetani F, Miccoli P, Mancusi F, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *World J Surg* 1994;18:600-4.
- 16) Mishra A, Mishra SK, Agarwal A, Das BK, Agarwal G, Gambhir S. Metastatic differentiated thyroid carcinoma: clinicopathological profile and outcome in an iodine deficient area. *World J Surg* 2002;26:153-7.
- 17) Ozaki O, Ito K, Sugino K. Clinico-pathologic study of pulmonary metastases of differentiated thyroid carcinoma: age, sex and histology matched case control study. *Int Surg* 1993;78: 218-20.
- 18) Wood WJ, Singletary SE, Hickey RC. Current results of treatment for distant metastatic well differentiated thyroid carcinoma. *Arch Surg* 1989;124:1374.
- 19) Satish K, Anastassios G, Michael A. Bone metastases from thyroid carcinoma: a Histopathologic study with Clinical Correlates. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1440-7.
- 20) Georg Z, Barbara J, Christian P. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma-surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol* 2002;56:377-82.
- 21) Mari-Odile B, Laurence L, Catherine H. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1568-73.
- 22) Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D. External radiotherapy in thyroid cancers. *Cancer* 1985;55:2062-71.
- 23) Van Tol KM, Hew JM, Jager PL, Vermey A, Dullaart RP, Links TP. Embolization in combination with radioiodine therapy for bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2000;52:653-9.
-