

방사성 요오드 저항성 갑상선암에서 수술적 치료의 역할

¹포항성모병원 외과, ²아주대학교 의과대학 외과학교실

서수한¹ · 이정훈² · 소의영²

Surgical Methods for Radioiodine Refractory Thyroid Cancer

Su Han Seo¹, Jung Hun Lee² and Euy Young Soh²

Department of Surgery, ¹Pohang St. Mary's Hospital, Pohang, ²Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Most patients with thyroid cancer (of follicular cell origin) are successfully managed with a combination of surgery, radioactive iodine (¹³¹I-RAI), and suppression of thyroid-stimulating hormone with thyroid hormone replacement, obtaining survival rates approaching 90% at 20 years. Although the prognosis of patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) is favorable, recurrence occurs in up to 30% patients. In addition, many patients with recurrent or metastatic disease, as well as those with less differentiated tumors, will have a much poorer prognosis and lose their ability to concentrate functional iodine and are therefore not targeted by ¹³¹I-RAI therapy. There are many treatment options but no definitive treatment for radioiodine refractory thyroid cancer. This paper will discuss the roles of surgical treatment for patients with radioiodine refractory thyroid cancer.

Key Words: Radioactive iodine refractory thyroid cancer, Surgery

중심 단어: 방사성 요오드 저항성 갑상선암, 수술

서 론

갑상선암에서 분화 갑상선암(Differentiated thyroid cancer)이 90~95%를 차지하며 대부분 수술(Surgery), 방사성 요오드 치료(Radioactive-iodine ablation), 갑상선 자극 호르몬 억제 요법(TSH suppression)으로 90% 이상 성공적으로 치료되나 이중 15~20%는 재발한다.(1-9) 불행하게도, 재발하는 갑상선암의 25~50%는 요오드 농축능(Iodine concentrating ability)을 소실하게 되고 방사성 요오드 치료에 효과가 감소한다.(10) 이러한 갑상선암을 방사성요오드저항성 갑상선암(Radioiodine refractory thyroid cancer)이라고 하며 수술 후 가장 효과적인 치료인 방사성 요오드 치료를 할 수가 없다. 또 분화도가 나쁠수록 방사성요오드저항성 갑상선암이 많고 따라서 더 공격적인 암종의 형태를 나타내며, 분화갑상

선 암은 일반적으로 90% 이상의 생존율을 보이거나 재발 또는 전이가 있는 방사성요오드저항성 갑상선암은 3년 생존율을 50% 이하로 보고한다.(11) 현재 방사성요오드저항성 갑상선암의 치료 방법으로 수술, 외부 방사선 조사(External beam radiation), 경피적 에탄올 주입술(Percutaneous ethanol injection therapy), 전신 항암치료(Systemic chemotherapy), 표적치료(Targeted therapy) 등이 시행되고 있으나 치료성적은 만족스럽지 못하다.(12)

이에 저자는 방사성요오드저항성 갑상선암의 특성, 진단, 치료법에 대해 알아보고 외과의사의 관점에서 특히 수술적인 역할에 대해 알아보고자 문헌고찰을 통해 연구를 진행하였다.

Correspondence: Euy Young Soh

Department of Surgery, Ajou University School of Medicine, 206 Worldcup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea

Tel: +82-31-219-5000, Fax: +82-31-216-6380, E-mail: sohey@ajou.ac.kr

Received December 24, 2012, Revised March 13, 2013, Accepted March 13, 2013

Copyright © 2013 Korean Association of Thyroid and Endocrine Surgeons; KATES. All Rights Reserved.

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

본 론

1) 재발부위와 수술가능성(Site and operability of recurrence)

재발 갑상선암의 위치는 일반적으로 갑상선 바닥(Thyroid bed)에 재발하는 국소재발(Local recurrence), 측경부 림프절(Lateral cervical lymph node)에 재발하는 지역재발(Regional recurrence), 타 장기로 전이하는 원격전이(Distant metastasis)의 형태로 나타난다. 재발위치에 대한 보고로 Coburn 등(13)에 의하면 국소재발이 28%, 지역재발이 53%, 원격전이가 13%, 국소재발과 지역재발이 동시에 발견된 경우가 6%로 보고하였다. 분화갑상선암의 원격전이는 2.5~20%에서 발생하고(Table 1),(10,14-19) 진단시에 원격전이가 있는 경우는 1~4%이며, 추적관찰 기간 중에 원격전이가 발생하는 경우는 4~20%로 보고하였다.(19) 재발부위에 따른 수술 가능성(Operability)여부는 Rossi 등(20)의 보고에 의하면 국소재발인 경우 53%, 지역재발인 경우 73%, 원격전이의 경우 25%의 치료 성공률을 보였다. 원격전이 부위로 는 폐전이가 72~76%로 가장 흔하고, 그 다음으로 골격계가 19~23%이며, 5%에서 중추신경계, 간, 피부, 부신 등이 었다.(3,10,15,21) 단일 폐전이는 25.6~68.1%로 넓은 범위를 가지고 있었으나 일반적으로 40~53%의 빈도로 보고하였고, 폐전이 중에서 유두암은 58.5~71%를 차지하였다.(3,19,22-24) 또한 뼈전이 중 단일 뼈전이는 20~34.2%였고, 여포암의 빈도는 46~93%였다.(19,25-29) 폐전이에서 단일 병변(Single lesion)은 20%에서 발생하고, 뼈전이에서는 29~30.8%에서 발생한다.(10,24,30) 여러 장기에 전이하는 경우는 14.8~24.8%이고,(23,31,32) 뇌전이는 0.15~5.4%로 보고 되었으나 대개 1% 이하에서 발생한다(Table 2).

2) 방사성요오드저항성 갑상선암 전이 진단의 영상의학적 방법

수술적 치료를 위해서는 수술 전 병변의 위치 파악이 가장 중요한 검사이다.

방사성요오드저항성 갑상선암 진단법은 ¹³¹I 전신스캔을 제외한 이학적 검사, 초음파(Sonography), 컴퓨터 단층 촬영(CT), 자기공명영상(MRI), FDG-양전자 단층촬영(FDG-PET scan) 등의 다양한 진단 기술이 사용되고 있다.(12)

초음파는 경부 병변을 발견하고 동시에 세침흡인생검(Fine needle aspiration biopsy)을 시행 할 수 있어 가장 많이 사용되나, 시술자의 숙련도에 매우 의존적이며 경부 후방에 위치한 병변과 침윤성 병변을 확인하는 것이 어려운 단점이 있다. 컴퓨터 단층 촬영은 국소전이와 원격전이 평가에 이용되며 시술자 의존성이 낮아 비교적 객관적인 검사법이며 방사능 노출, 조영제에 의한 신독성, 방사성요오드 섭취를 지연 시키는 단점이 있다. 자기공명 영상 역시 국소전이와 원격전이 평가에 많이 이용되며 방사능 노출이 없고 중추 신경계 병변의 진단에 예민한 장점이 있는 반면 촬영시간이 길어 환자들이 견디기 힘들며 신장계 섬유화(Nephrogenic systemic fibrosis)를 일으킬 수 있고 금속으로 된 기구나 이식물이 있는 경우에는 검사를 시행할 수 없다. 특히 FDG-양전자단층촬영은 방사성요오드저항성 갑상선암에서 전이병변을 평가하는데 매우 유용하고 ¹³¹I 전신스캔에서 음성이면서 FDG-양전자 단층 촬영에서 양성 소견인 경우, 조직학적으로 악성도가 높고 나쁜 예후를 갖게 되어 예후에 대한 평가도 함께 할 수 있는 장점이 있다.(32)

또 혈청 타이로글로불린(Serum Tg) 증가가 있으나 ¹³¹I 전신스캔, 초음파, 컴퓨터단층촬영 등의 고식적인 영상의학적 진단 방법에서 병변 확인이 어려운 경우, FDG-양전자단층촬영과 ¹²⁴I-양전자 단층촬영의 조합을 통해 진단에 도움이 될 수 있다.(33)

3) 방사성요오드저항성 갑상선암 여러 치료방법과 장 단점

(1) **외과적 수술(Surgical therapy):** 수술적 절제가 가능한 국소 재발, 전이 재발은 재발병변 절제의 적응증이 되며 완치를 기대할 수 있지만 수술에 고 위험군일 경우 수술과 관련된 합병증 증가의 위험이 있다.(12) 방사성요오드저항성 갑상선암의 외과적 수술의 역할에 대해서는 아래에서 다시 설명하겠다.

Table 1. Incidence of distant metastasis in differentiated thyroid cancer

	Duration of follow up	DTC	No. of distant metastasis
Ruegemer et al (19)	1946~1970	988	85 (8.6%)
Pacini et al (49)	1969~1990	945	118 (12.5%)
Haq et al (26)	1940~2000	1,536	111 (7.2%)
Lin et al (3)	1979~1997	1,257	160 (12.7%)
Brown et al (16)	1949~1981	235	42 (18%)
Lee et al (31)	1986~2004	4,525	112 (2.5%)
Lee et al (27)	1994~2008	1,560	91 (5.9%)

Table 2. Frequency of the organs of distant metastasis

Organs	Frequency	Single vs multiple	Frequency
Lung	72~76%	Single	25.6~68.1%
		Multiple	31.9~74.4%
Bone	19~23%	Single	20~34.2%
		Multiple	65.8~80%
Brain	0.15~5.4%	-	-
Multiple organs	14.8~24.8%	-	-

(2) 경피적 에탄올 주입치료(Percutaneous ethanol injection therapy): 환자의 수술적 치료의 고위험군인 경우, 수술적 치료를 대신하는 치료로 주로 사용되며 국소부위에 통증을 유발한다. 생존율과 재발률에 대한 효과는 아직 알려져 있지 않다.(12)

(3) 외부 방사선 치료(External beam radiotherapy): 경우에 보조적(Adjuvant) 치료로 사용할 수 있고 재발 부위에 치료적(Therapeutic), 완화적(Palliative) 목적으로 시행할 수 있다.(34,35) 재발, 병의 진행, 통증을 감소시키거나 재수술을 어렵게 만들고 연하곤란, 구강건조증, 이차적인 악성종양을 발생시키는 단점이 있다.(36) 최근에는 강도변조방사선요법(Intensity modulated radiation therapy)이라는 새로운 기술로 고식적인 외부 방사선 치료에 비해 만성 이환율을 감소시키면서 비슷한 치료결과를 보고하며 이미 많은 기관에서 외부 방사선 치료의 1차 치료로 강도변조방사선요법을 시행하고 있다.(25,37)

(4) 세포독성 화학요법(Cytotoxic chemotherapy): 독소루비신(Doxorubicin), 탁솔(Taxol), 시스플라틴(Cisplatin)을 사용하는 전통적인 화학요법으로 25~37%의 부분관해를 보인 보고가 있다.(38-41) 그러나 전신 화학요법은 반응의 기간이 짧고 반응률이 낮고 심한 독성 부작용이 있어, 수술을 할 수 없거나, 방사성 요오드 치료, 외부방사선 치료, 새로운 표적치료의 임상연구 대상자가 되지 못하는 환자에 한해 제한적으로 사용된다.

(5) 표적치료(Targeted therapy): 분자생물학의 발전과 더불어 병인이 밝혀지면서 많은 표적 치료제가 개발되었다. RET/PTC 유전자재배열, B-Raf 유전자 돌연변이, 혈관내피성장인자 수용체-2 (Vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2)) 혈관형성 경로 등이 갑상선암 발생에 결정적인 역할을 하는 것으로 알려진 유전 변화이다.(42-45) 몇 가지 약제들이 가능성 있는 효과를 보이고 있다. 최근 연구에서 multi-kinase inhibitors인 Axitinib, Sorafenib, Motesanib, XL-184 등이 병의 진행을 안정시키는 임상적인 반응을 보였다.(46-51) 이런 표적치료제의 무작위 대조시험이 현재 진행되고 있으며 곧 갑상선암 치료에 많은 변화를 가져올 것으로 기대된다.

(6) 갑상선 자극 호르몬 억제 요법(TSH suppression therapy): 전이된 갑상선암의 기능과 성장은 TSH의 영향을 받는다.(52) 갑상선 호르몬 억제요법이 갑상선 분화암의 재발률과 암 특이 사망률을 낮춘다는 보고들이 있다.(53-55) 2009 미국갑상선학회(American thyroid association) 가이드라인에서는 잔존암을 가진 환자는 TSH를 0.1 mU/L 이하로 유지하기를 권고하고 있다.(22)

4) 방사성요오드저항성 갑상선암의 외과적 수술의 역할

(1) 국소재발의 수술적 치료(Surgical treatment of locoregional recurrence): 갑상선 절제술 후 추적 관찰중인 갑상선

암에서 재발할 경우 ¹³¹I 전신스캔에서 병변의 흡수 여부와 관계없이 방사성 요오드 치료로 치료할 수 없는 경우가 흔하다.(56) 이런 상황에서 원격전이가 없는 경우 갑상선암의 국소재발을 치료할 수 있는 가장 좋은 치료는 수술적 절제이다.(57) 재발암에서 영상의학적 검사에서 나타나는 병변보다 실제로는 더 흔하게 림프절 전이가 존재하므로, 수술적 절제를 시행할 때는 필수적인 기관만을 보존하는 완전한 절제가, 선택적인 림프절의 절제보다는 선호된다.(58) 재발암이 상기도 소화관(Upper aerodigestive tract)에 침범한 경우 추가적인 방사선 요오드 치료와 외부 방사선 치료의 병합치료가 도움이 된다. 환자의 치료 결과는 기능을 보존하면서 거시적인 재발 병변의 완전한 제거가 영향을 미치며 기도나 식도에 얇은 침범이 있는 경우 면도하듯이 깎아내는 기법이 사용되며, 보다 깊은 침범이 있는 경우 기도절단 후 문합, 또는 식도절단 등의 좀 더 공격적인 기술이 요구된다.

(2) 원격전이의 수술적 치료(Surgical treatment of distant metastasis): 갑상선암에서 원발암의 진단 당시에 또는 진단 후에 원격전이가 진단되면 암에 의한 사망률은 급격하게 증가한다.(59)

원격전이에 있어 수술적 치료는 주로 완화적 목적으로 시행되어지며, 완전한 절제가 가능한 단일 원격전이는 흔하지 않다. 원격전이의 장소에 따른 각각의 치료에 대해 살펴보겠다.

① 폐전이(Lung metastasis): 원격전이 부위로는 폐전이가 72~76%로 가장 흔하다.(3,10,15,21) 단일 폐전이는 일반적으로 40~53%의 빈도로 보고하였고, 폐전이 중에서 유두암은 58.5~71%를 차지하였다.(3,19,22-24) 갑상선 암에서 폐전이의 예후는 방사성 요오드의 저항성에 따라 큰 차이를 보인다. Ronga 등(60)은 폐전이가 있는 갑상선암 환자에서 방사성 요오드가 섭취되는 군과 그렇지 않은 군을 비교하여 10년 생존율을 각각 76%, 26%로 보고하였다. 그러나 방사선 요오드 저항성 갑상선 암에서는 전이를 치료할 강력한 무기인 방사성 요오드를 사용할 수 없어 방사성 요오드 치료외에 다른 방법의 치료를 시행해야 한다. 또 폐전이에서 단일 병변(Single lesion)은 20%에서 비교적 낮은 비율로 발생한다.(19,24) 즉, 대부분의 환자에서 다발성 병변으로 전이가 발생하여 수술적인 치료가 어려우나, 단일 병변에 국한된 경우, 종격동에 림프절에 재발한 경우는 수술의 적응증이 된다.(12) 수술 방법으로는엽절제술(Lobectomy), 개흉술, 내시경 수술적 접근을 통해 시행한다. 또 병변이 있어도 증상이 경미하고 천천히 진행되는 경우는 갑상선 자극 호르몬 억제 요법을 시행하면서 경과 관찰 할 수도 있다.(12)

② 뼈 전이(Bone metastasis): 뼈는 갑상선 암에서 폐전이 다음으로 흔한 원격전이가 일어나는 장소이다. 분화 갑상선 암에서 뼈전이 빈도를 살펴보면, 여포암에서 7~28%, 유

두암에서는 1.4~7%로 조금 낮게 보고된다.(61) 뼈전이는 폐전이와 마찬가지로 방사성 동위원소에 섭취가 잘 되는 것으로 알려져 있으나 그럼에도 불구하고 완전 관해는 10% 이하로 보고된다. 일반적으로 10년 생존율은 13~20%로 보고된다.(30,62,63) 이런 이유로 뼈전이는 다른 치료방법보다 수술적 치료가 더 선호된다.

최근 연구에서 단일 뼈전이가 있는 환자에서 방사성 요오드 치료와 수술적 치료를 병합하여 치료한 군과 그렇지 않은 군을 비교하여 5년 질병 특이 생존율(Disease specific survival)을 각각 60%, 37%로 보고하여 수술적 치료를 시행한 군에서 보다 양호한 예후를 보고하였다.(64)

뼈전이는 조절되지 않는 통증을 유발할 때, 척수(Spinal cord) 또는 다른 주요 기관을 압박할 때, 신경학적 증상이 있을 때, 또 척추 불안정이 있을 때 치료가 필요하며 수술적 치료로 통증을 감소시킬 수 있다.(65) 척추 전이가 있는 경우 통증과 병적 골절을 유발할 수 있고 삶의 질에 지대한 영향을 미친다. 불안정을 동반한 전이 척추 병변은 전방 재건(Anterior reconstruction)과 안정화(Stabilization)를 시행한다.(66)

수술의 범위가 예후에 미치는 영향에 대해서 여러 가지 보고가 있다.

Bernier 등(67)은 갑상선암에서 뼈전이의 수술적 치료에 대한 예후는 완전한 절제를 시행한 경우가 그렇지 않은 경우보다 통계적으로 의미 있게 생존율이 증가했다고 보고했다. Demura 등(68)은 일괄척추절단술(Total en bloc spondylectomy)이 감량수술(Debulking surgery)보다 좀 더 나은 국소제어(Local control)를 보였으며 전이 병변의 완전한 절제가 질병 특이 생존율의 향상과 관계있다고 보고했다.

또 다른 연구에서도 완전한 전이 병변 절제를 시행한 군과 완화적 절제를 시행한 군의 5년 질병 특이 생존율을 각각 70%, 30% (P value=0.004)로 보고하였다.(69) 많은 연구에서 보듯이 수술적 절제 시행시 가능한 많은 전이 병변을 절제하는 것이 예후에 양호한 예후에 영향을 미치는 요인으로 생각된다. 하지만 항상 원하는 만큼의 절제가 얻어질 수는 없으며 환자의 전신상태와 기능을 고려하여 수술적 치료를 시행하여야 한다. 이런 이유로 Kushchayev 등(70)은 골절의 위험이 있으나 전신마취의 위험도가 높은 경우 경피적 척추 성형술(Percutaneous vertebroplasty)을 권유하기도 한다.

③ 중추신경계 전이(Central nerve system metastasis): 다른 암종에서도 뇌전이가 있는 경우 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다.(71) 그러나 최근 연구에서 비소세포폐암(Nonsmall cell lung cancer), 유방암 등에서 뇌전이가 있는 경우 수술적 절제를 시행하여 생존율과 삶의 질을 향상시킨 많은 보고들이 있다.(72-74)

갑상선암에서 뇌전이는 노인 환자에서 흔하게 발생하며 좀더 진행된 형태로 나타나서 예후가 나쁜 것으로 보고된

다.(75) 1개 이상의 뇌전이를 가진 환자에서 수술적 절제를 시행한 9명의 환자와 절제를 시행하지 않은 27명의 환자를 비교하여 전체 생존율을 각각 22개월, 4개월(P-value < 0.05)로 통계적으로 의미있는 차이가 있음을 보고하였다.(75) 현재 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2009년 가이드라인에서는 하나의 뇌전이 병변이 있을 경우 수술적 절제를 시행하는 것을 권고하고 있다.(76) 수술적 치료 후에는 뇌부종을 막기 위해 스테로이드 치료를 병행하면서 외부방사선 치료도 고려해야 한다.(77)

결 론

방사성요오드 저항성 갑상선암은 수술 후 가장 강력한 치료인 방사성 요오드 치료를 사용할 수 없다. 그래서 결국 여러 가지 다른 치료를 시행하고 있으나 아직까지는 만족할 만한 치료 성적을 얻지 못하고 있다. 여러 치료방법의 한가지로 수술적 치료를 시행하고 있으나 수술적 치료 단독으로는 여전히 원하는 치료 효과를 기대할 수 없다.

하지만 많은 문헌고찰에서 살펴보았듯이 적응증이 되는 경우에 수술적 치료가 꼭 필요하며 가능하면 남은 병변을 완전히 제거하는 것이 예후에 좋은 효과를 미치며 드물지만 완치도 기대할 수 있는 유일한 방법이라고 생각된다. 또 단순히 생존율을 증가시키는 것 뿐만 아니라 삶의 질과 육체적 기능보존의 측면에서도 수술적 치료는 꼭 필요하다고 생각되며 좀 더 혁신적인 치료 방법이 개발되기를 저자들은 기대한다.

REFERENCES

- Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:297-306.
- Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993;114:1050-7.
- 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.
- Wartofsky L, Sherman SI, Gopal J, Schlumberger M, Hay ID. The use of radioactive iodine in patients with papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4195-203.
- Schlumberger MJ. Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma: historical perspective and current status. *J Endocrinol Invest* 1999;22(11 Suppl):3-7.
- Robbins J, Merino MJ, Boice JD Jr, Ron E, Ainsworth KB, Alexander HR, et al. Thyroid cancer: a lethal endocrine

- neoplasm. *Ann Intern Med* 1991;115:133-47.
- 7) Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 1997;79:564-73.
 - 8) Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM, Carpi A, Berti P, Materazzi G, et al. Dedifferentiated thyroid cancer: a therapeutic challenge. *Biomed Pharmacother* 2008;62:559-63.
 - 9) Brenner H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. *Lancet* 2002;360:1131-5.
 - 10) 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.
 - 11) Pfister DG, Matushansky I. Treatment of Radioactive Iodine-Resistant Thyroid Cancer: Current Options and Future Directions. American Society of Clinical Oncology Educational Book, American Society of Clinical Oncology, VA Alexandria 2007:353-8.
 - 12) Busaidy NL, Cabanillas ME. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res* 2012;2012:618985.
 - 13) Coburn M, Teates D, Wanebo HJ. Recurrent thyroid cancer. Role of surgery versus radioactive iodine (I131). *Ann Surg* 1994;219:587-93.
 - 14) 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.
 - 15) Hoie J, Stenwig AE, Kullmann G, Lindegaard M. Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients. *Cancer* 1988;61:1-6.
 - 16) Brown AP, Greening WP, McCready VR, Shaw HJ, Harmer CL. Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: the Royal Marsden Hospital experience. *Br J Radiol* 1984;57:323-7.
 - 17) Samaan NA, Schultz PN, Haynie TP, Ordonez NG. Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: treatment results in 101 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:376-80.
 - 18) Massin JP, Savoie JC, Garnier H, Guiraudon G, Leger FA, Bacourt F. Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment. *Cancer* 1984;53:982-92.
 - 19) Ruegemer 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.
 - 20) Rossi RL, Cady B, Silverman ML, Wool MS, Horner TA. Current results of conservative surgery for differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg* 1986;10:612-22.
 - 21) 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.
 - 22) American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
 - 23) Stojadinovic A, Shoup M, Ghossein RA, Nissan A, Brennan MF, Shah JP, et al. The role of operations for distantly metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2002;131:636-43.
 - 24) 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.
 - 25) Rosenbluth BD, Serrano V, Happersett L, Shaha AR, Tuttle RM, Narayana A, et al. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of nonanaplastic thyroid cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1419-26.
 - 26) Haq M, Harmer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:87-93.
 - 27) Lee J, Soh EY. Differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis at initial diagnosis: clinical outcomes and prognostic factors. *Ann Surg* 2010;251:114-9.
 - 28) Tickoo SK, Pittas AG, Adler M, Fazzari M, Larson SM, Robbins RJ, et al. Bone metastases from thyroid carcinoma: a histopathologic study with clinical correlates. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1440-7.
 - 29) Orita Y, Sugitani I, Matsuura M, Ushijima M, Tsukahara K, Fujimoto Y, et al. Prognostic factors and the therapeutic strategy for patients with bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2010;147:424-31.
 - 30) Proye C, Carnaille B, Sautier M, Verin P, Triboulet JP, Foucher-Hossein C, et al. Immunoscintigraphy or intraoperative isotopic detection of colorectal neoplastic lesions using labelled monoclonal antibodies. Preliminary study. 20 cases. *Chirurgie* 1989;115:640-5.
 - 31) Lee J, Nam KH, Lim CY, Chung WY, Park CS. Differentiated thyroid carcinoma presenting distant metastases as a initial sign. *J Korean Surg Soc* 2006;71:105-11.
 - 32) Schreinemakers JM, Vriens MR, Munoz-Perez N, Guerrero MA, Suh I, Rinkes IH, et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scan-positive recurrent papillary thyroid cancer and the prognosis and implications for surgical management. *World J Surg Oncol* 2012;10:192.
 - 33) Lee J, Nah KY, Kim RM, Oh YJ, An YS, Yoon JK, et al. Effectiveness of [(124)I]-PET/CT and [(18)F]-FDG-PET/CT

- for localizing recurrence in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Korean Med Sci* 2012;27:1019-26.
- 34) Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998;82:375-88.
 - 35) Farahati J, Reiners C, Stuschke M, Müller SP, Stüben G, Sauerwein W, et al. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer* 1996;77:172-80.
 - 36) Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lombroso JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996;37:598-605.
 - 37) Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Ahamad A, et al. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: outcomes and morbidity with conformal treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1083-91.
 - 38) Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, Ghosn M, Gardet P, Parmentier C. Chemotherapy in metastatic nonanaplastic thyroid cancer: experience at the Institut Gustave-Roussy. *Tumori* 1990;76:480-3.
 - 39) Ahuja S, Ernst H. Chemotherapy of thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1987;10:303-10.
 - 40) Santini F, Bottici V, Elisei R, Montanelli L, Mazzeo S, Basolo F, et al. Cytotoxic effects of carboplatinum and epirubicin in the setting of an elevated serum thyrotropin for advanced poorly differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4160-5.
 - 41) Haugen BR. Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease. *Semin Surg Oncol* 1999;16:34-41.
 - 42) Ouyang B, Knauf JA, Smith EP, Zhang L, Ramsey T, Yusuff N, et al. Inhibitors of Raf kinase activity block growth of thyroid cancer cells with RET/PTC or BRAF mutations in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 2006;12:1785-93.
 - 43) Belletti B, Ferraro P, Arra C, Baldassarre G, Bruni P, Staibano S, et al. Modulation of in vivo growth of thyroid tumor-derived cell lines by sense and antisense vascular endothelial growth factor gene. *Oncogene* 1999;18:4860-9.
 - 44) Bunone G, Vigneri P, Mariani L, Butó S, Collini P, Pilotti S, et al. Expression of angiogenesis stimulators and inhibitors in human thyroid tumors and correlation with clinical pathological features. *Am J Pathol* 1999;155:1967-76.
 - 45) Klein M, Picard E, Vignaud JM, Marie B, Bresler L, Toussaint B, et al. Vascular endothelial growth factor gene and protein: strong expression in thyroiditis and thyroid carcinoma. *J Endocrinol* 1999;161:41-9.
 - 46) Rosen LS, Kurzrock R, Mulay M, Van Vugt A, Purdom M, Ng C, et al. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of AMG 706, an oral multikinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:2369-76.
 - 47) Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, Hofmann M, Bastholt L, Martins RG, et al. Motesanib Thyroid Cancer Study Group. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 2008;359:31-42.
 - 48) Schlumberger MJ, Elisei R, Bastholt L, Wirth LJ, Martins RG, Locati LD, et al. Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3794-801.
 - 49) Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1675-84.
 - 50) Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4714-9.
 - 51) Salgia R, Sherman S, Hong DS, Ng CS, Frye J, Janisch L, et al. A phase I study of XL184, a RET, VEGFR2, and MET kinase inhibitor, in patients (pts) with advanced malignancies, including pts with medullary thyroid cancer (MTC). *J Clin Oncol* 2008;26:abstract 3522.
 - 52) Mazzaferri EL. Papillary and follicular thyroid cancer: a selective approach to diagnosis and treatment. *Annu Rev Med* 1981;32:73-91.
 - 53) Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28.
 - 54) McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 2002;34:554-64.
 - 55) Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4318-23.
 - 56) Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-63.
 - 57) Kupferman ME, Patterson DM, Mandel SJ, LiVolsi V, Weber RS. Safety of modified radical neck dissection for differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2004;114:403-6.
 - 58) Uchino S, Noguchi S, Yamashita H, Watanabe S. Modified radical neck dissection for differentiated thyroid cancer: operative technique. *World J Surg* 2004;28:1199-203.
 - 59) Robbins J, Merino MJ, Boice JD Jr, Ron E, Ainsworth KB, Alexander HR, et al. Thyroid cancer: a lethal endocrine neoplasm. *Ann Intern Med* 1991;115:133-47.
 - 60) Ronga G, Filesi M, Montesano T, Di Nicola AD, Pace C, Travascio L, et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48:12-9.
 - 61) Do MY, Rhee Y, Kim DJ, Kim CS, Nam KH, Ahn CW, et

- al. Clinical features of bone metastases resulting from thyroid cancer: a review of 28 patients over a 20-year period. *Endocr J* 2005;52:701-7.
- 62) 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.
- 63) Pittas AG, Adler M, Fazzari M, Tickoo S, Rosai 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.
- 64) Qiu ZL, Song HJ, Xu YH, Luo QY. Efficacy and survival analysis of ¹³¹I therapy for bone metastases from differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3078-86.
- 65) Quan GM, Pointillart V, Palussière J, Bonichon F. Multi-disciplinary treatment and survival of patients with vertebral metastases from thyroid carcinoma. *Thyroid* 2012;22:125-30.
- 66) Sayama CM, Schmidt MH, Bisson EF. Cervical spine metastases: techniques for anterior reconstruction and stabilization. *Neurosurg Rev* 2012;35:463-74.
- 67) 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.
- 68) Demura S, Kawahara N, Murakami H, Abdel-Wanis ME, Kato S, Yoshioka K, et al. Total en bloc spondylectomy for spinal metastases in thyroid carcinoma. *J Neurosurg Spine* 2011; 14:172-6.
- 69) Ramadan S, Ugas MA, Berwick RJ, Notay M, Cho H, Jerjes W, et al. Spinal metastasis in thyroid cancer. *Head Neck Oncol* 2012;4:39.
- 70) Kushchayev S, Kushchayeva Y, Theodore N, Preul MC, Clark OH. Percutaneous vertebroplasty for thyroid cancer metastases to the spine. *Thyroid* 2010;20:555-60.
- 71) Patchell RA. The treatment of brain metastases. *Cancer Invest* 1996;14:169-77.
- 72) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Krysio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494-500.
- 73) Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:711-7.
- 74) Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996;78:1781-8.
- 75) Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3637-42.
- 76) Sherman SI, Tuttle RM, Ball DW. NCCN Thyroid Carcinoma Panel Members, NCCN practice guidelines in Oncology v1. 2009 Thyroid carcinoma. 2009.
- 77) McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer* 2003;98:356-62.