

저분화성 갑상선 암종에 대한 임상 병리학적 연구

서울대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실

이태원 · 정기욱 · 장명철 · 유성호¹ · 노동영 · 윤여규 · 오승근 · 최국진

Clinicopathologic Features of Poorly Differentiated (Insular) Carcinoma of Thyroid

Tae-Won Lee, M.D., Ki-Wook Chung, M.D., Myung-Cheol Chang, M.D., Seong-Ho Yoo, M.D.¹, Dong-Young Noh, M.D., Yeo-Kyu Youn, M.D., Seung Keun Oh, M.D. and Kuk Jin Choe, M.D.

Purpose: Well-differentiated carcinomas of the thyroid run an excellent clinical course. However 10~20% of thyroid carcinomas showed poor clinical outcomes. Insular carcinomas are an uncommon thyroglobulin-producing neoplasm, which show intermediate prognosis between well-differentiated carcinomas and undifferentiated anaplastic carcinomas, and their clinicopathologic features are poorly understood. Therefore, we aimed to investigate the clinicopathologic features and the prognosis of insular thyroid carcinomas.

Methods: We reviewed 10 patients who underwent an operation due to an insular thyroid carcinoma at Seoul National University Hospital between January 1990 and December 2001. Their clinicopathologic features and follow-up findings were retrospectively reviewed and compared.

Results: Four male and six female patients are reviewed, with a mean age of 54.8 ± 6.4187 , ranging from 37 to 69 years. Pathologically, eight of the tumors consisted of pure insular carcinoma and the others showed a papillary carcinoma as the major component and a minor insular component. The mean tumor size was 4.53 cm (4.53 ± 1.4288 cm). An extrathyroidal extension was present in 7 cases and a vascular invasion in 6. Distant metastasis and local relapse of the regional lymph node were seen in 9 patients. Comparing the survivor and expired groups, all the male

patients were in the expired group, and the mean tumor size was larger in the expired group (5.46 cm vs. 3.6 cm). But these differences were not statistically significant.

Conclusion: Our study revealed that insular carcinomas have distinctive clinicopathologic features, and recognition of this histologic variant is important and significant for management of these unique tumors. (*J Korean Surg Soc* 2003;64: 121-126)

Key Words: Thyroid carcinoma, Insular carcinoma, Poorly differentiated carcinoma

중심 단어: 갑상선 암종, 섬모양 암종, 저분화성 갑상선 암종

Departments of Surgery and ¹Pathology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

서론

고분화 갑상선 암종(well-differentiated carcinoma of the thyroid)의 예후는 다른 암종과 비교하여 좋은 것으로 알려져 있고 원격성 전이와 재발에 의한 환자의 사망은 매우 드문 것으로 알려져 있다.(1-3) 그러나 갑상선 암종의 10~20%의 환자들은 재발 및 원격성 전이에 따른 나쁜 임상적 결과를 보인다. 이런 고위험군의 환자들은 적극적인 치료와 추적관찰을 요하기 때문에 이들에 대한 분류와 연구가 필수적이라 할 수 있다.

일반적으로 갑상선 암종의 예후를 결정하는 인자로는 최초 진단시의 환자의 나이와 원격성 전이 여부, 갑상선 주변 조직과 혈관으로의 침윤 및 암종의 크기 등이 제시되고 있다.(4,5) 최근에는 예후 인자로서의 병리 조직학적 분류의 중요성이 제시되고 있으며 유두상 암종(papillary carcinoma)의 아형(subtype) 중에서 tall cell carcinoma와 columnar cell carcinoma가 나쁜 예후와 관계가 있음이 보고되었다.(6,7) 또한 일부 논문에서는 호산성 암종(oxophilic carcinoma)을 가지는 환자들에서의 높은 사망률을 보고하기도 하였다.(8) 이런 나쁜 예후를 가지는 암종 중에서 병리 형태학적, 생물학적 및 임상적 예후의 기준으로 고분화 암종(well-differ-

책임저자 : 윤여규, 서울시 종로구 연건동 28
☎ 110-799, 서울대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-760-2321, Fax: 02-745-2282
E-mail: ykyoun@plaza.snu.ac.kr

접수일 : 2002년 9월 24일, 게재승인일 : 2002년 10월 25일
본 연구는 서울대학교병원 연구비(01-1999-012-0)의 지원으로 이루어졌음.

entiated carcinoma; follicular and papillary)과 미분화 갑상선 암종(undifferentiated or anaplastic carcinoma of thyroid)의 중간 위치를 차지하고 있는 것이 저분화성 갑상선 암종 (poorly differentiated thyroid carcinoma)이다. 저분화성 갑상선 암종은 독립적인 체계의 암종이 아니라 이미 존재하고 있던 암종의 역행성 분화라고 보는 의견이 유력하다.(9) 소수의 저분화성 갑상선 암종은 지주모양 형태(trabecular pattern) 또는 고형 형태(solid pattern)가 주를 이루며 일부에서 섬모양 형태(insular pattern)가 포함되지만 대부분의 저분화성 갑상선 암종은 섬모양 형태가 주를 이루어 섬모양 암종 (insular carcinoma)으로도 명명되며 1984년 Carcangiu(10)에 의해 처음으로 기술되었다.

하지만 섬모양 암종은 그 발생빈도가 낮아 현재까지 그 임상적인 특징과 예후가 잘 알려지지 않고 있다. 이에 저자들은 이런 저분화성 암종의 대부분을 차지하고 있는 섬모양 암종 10예를 분석하여 이들 군의 임상조직학적 특징과

이에 따른 예후에 대해 분석하고자 하였다.

방 법

1990년 1월부터 2001년 12월까지 서울대학교병원에서 갑상선 절제 수술을 받은 환자 중 병리 조직 검사상 insular carcinoma 혹은 poorly differentiated thyroid carcinoma로 진단 받은 10예를 대상으로 연령, 성별, 임상적 양상, 치료, 병리 결과, 추적검사소견 등에 대해 후향적 조사를 하였다. 현재 까지 본원에서 추적검사 중인 환자들의 정보는 의무기록을 통해 이루어졌으며 추적검사가 중단된 3예의 환자들은 전화로 환자의 정보를 구했다.

환자들은 수술 전 세침흡인세포검사나 초음파, 전산화 단층 촬영 등을 통해 병변을 확인하였고 수술은 상황에 따라 전절제술과 부분절제술을 시행하였으며 경부입과선 광청술도 적응증이 될 때만 실시하였다. 수술 후 조직검사를

Table 1. Clinicopathologic features of patients

Patient	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10
Age	67	37	46	52	59	53	52	61	52	69
Sex	F	F	F	M	M	M	M	F	F	F
Chief complaint	Mass	Mass	Mass	Mass	Mass, hoarseness	Mass, pain	Mass	Mass	Mass	Mass
FNAC*	F.N [†]	A.G [‡]	A.G [‡]		M.C [§]	A.G [‡]	F.N [†]	F.N [†]	A.G [‡]	F.N [†]
OP Name	T.T & MRND [¶]	T.T	T.T & MRND [¶]	T.T & MRND [¶]	Pall. T.T	Rt.Lobe. & Isth	T.T	T.T	Lt.Lobe. & Isth.	T.T
Intraop. Bx.**	M.C [§]	P.C ^{††}	P.C ^{††}		M.C [§]	P.C ^{††}	I.C ^{††}		A.G [‡]	P.C ^{††}
Size	4×3	4×3	1.5×1.5	8×4	1.3×1	5.5×3.5	6.5×1.5	6×6	6.5×4.5	2×1.5
Extrathyroid	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)
Capsule/Invasion	(+)/(+)	(+)/(+)	(+)/(+)	(+)/(+)	(-)	(+)/(+)	(+)/(+)	(+)/(+)	(+)/(+)	(+)/(+)
Necrosis	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)
L/N No.	0/24	0/3	1/11	13/26	1/2	0/1	4/7	0/0	0/1	0/1
Thyroglobulin	(+)			(+)			(+)		(+)	(+)
Postop. Tx.	I ¹³¹ , CTx ^{§§}	I ¹³¹	I ¹³¹	I ¹³¹ , CTx ^{§§} , RTx	RTx	RTx	I ¹³¹	I ¹³¹	I ¹³¹	I ¹³¹
Recur. (Mo)										
L/N	(-)	(-)	(6Mo.)	(3Mo.)	(at op)	(4Mo.)	(4Mo.)	(22Mo)	(12Mo)	(12Mo)
Distant	Lung (at op)	(-)	(-)	Brain	Bone (5Mo.)	Lung (4Mo.)	Lung, Brain	Lung, Skull, Breast	Lung	(-)
Follow up	41Mo.	99Mo.	89Mo.	Expire (48Mo)	Expire (11Mo)	Expire (7Mo)	Expire (46Mo)	Expire (39Mo)	69Mo.	38Mo.

*Fine needle aspiration cytology, [†]Follicular neoplasm, [‡]Adenomatous goiter, [§]Medullary carcinoma, ^{||}Total thyroidectomy, [¶]Modified radical neck dissection, ^{**}Intraoperative biopsy, ^{††}Papillary thyroid carcinoma, ^{†††}Insular carcinoma, ^{§§}Chemotherapy, ^{|||}Radiotherapy.

실시하였고 일부는 anti-thyroglobulin antibody를 이용하여 면역화학염색을 실시하였다. 수술 전후로 원발병소 재발과 타 장기로의 원격전이를 조사하였으며 수술 후 방사성 요오드(radioactive iodine, I^{131}), 화학요법(chemotherapy), 방사선 치료 등을 실시하였다. 사망한 환자군과 생존한 환자군의 비교는 Chi-square test로써 비교분석하였다.

결 과

환자는 남성 4명에 여성 6명이며 연령은 37세에서 69세까지로 평균은 54.8세(54.8 ± 6.4187)였다. 환자들의 임상병리학적인 특징은 Table 1과 같다. 환자의 주 증상은 모두 전경부 종물을 호소하였고 이와 더불어 1예에서 hoarseness를 호소하였고 또다른 1예에서 경부 통증을 호소하였다. 수술

전 시행하는 세침흡인세포검사는 10예 중 모두 9예에서 실시하였고 이 중 4예에서 여포성 종양(follicular neoplasm)으로 진단되었으며(Fig. 1A), 나머지 4예에서는 갑상선 선종(goiter)로 진단하였으며 1예에서는 수질성 암종(medullary carcinoma)으로 진단되었다. 또한 수술 중 시행하는 동결 생검(frozen biopsy)에서도 단 1예에서만 insular carcinoma로 진단하여 수술 전 진단의 어려움을 알 수 있었다. 병리학적으로 8예의 종양에서는 순수하게 섬모양 형태(insular pattern)로 구성되어 있으며(Fig. 1B) 높은 세포밀도를 보이는 부분과 괴사로 인해 낮은 세포밀도의 부분으로 교차되어 있었다. 섬모양 형태는 그 안에 소여포성 구조(microfollicular structure)를 가지고 있으며 아교질(colloid)은 포함하고 있지 않았다(Fig. 1B). 각각의 구성세포는 원형과 난원형의 과염색상(hyperchromatic)의 핵을 가지고 있으며 과립성(granular)

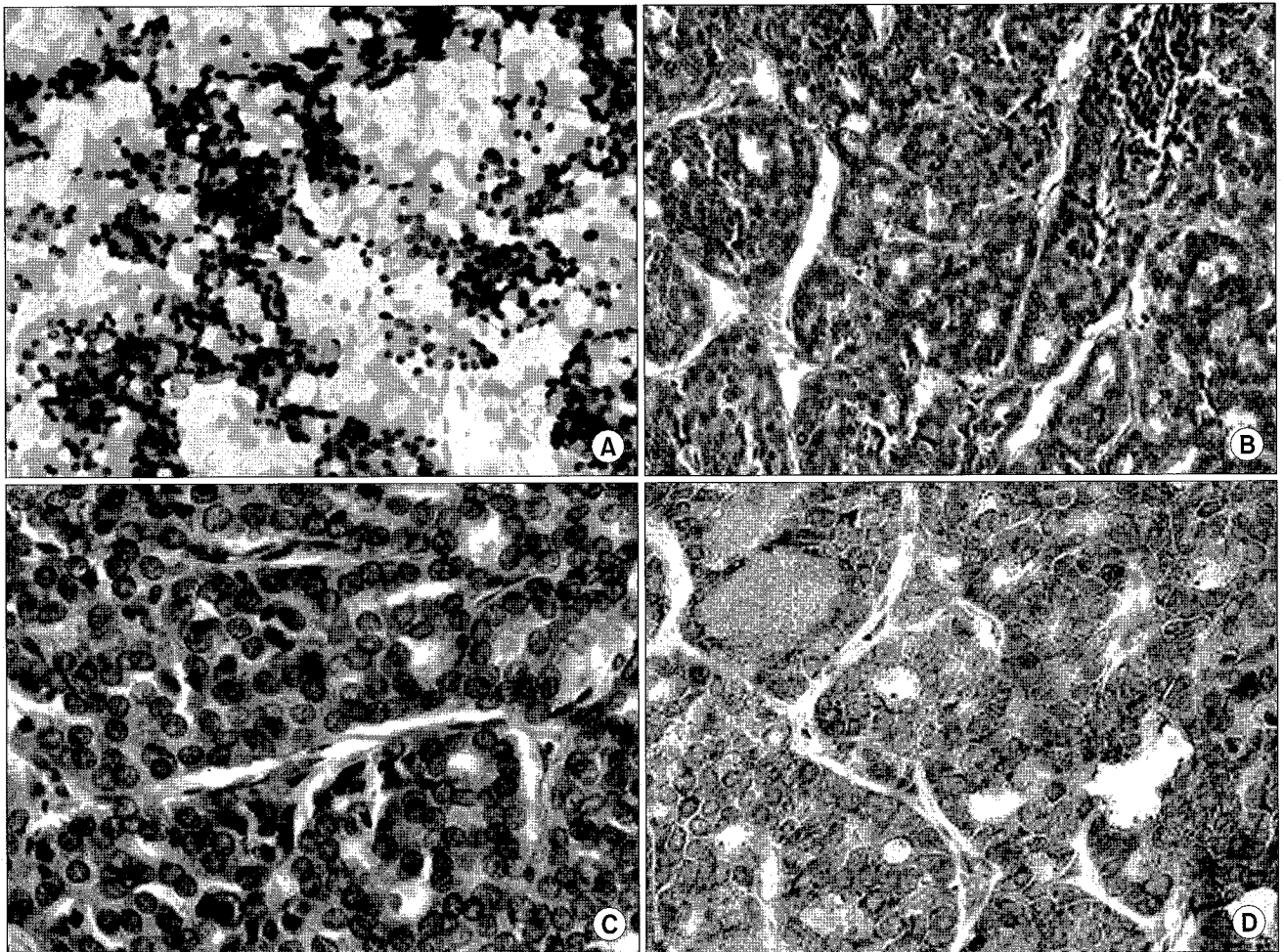


Fig. 1. Pathologic finding of Insular carcinoma. (A) Microfollicle-like structures without central colloid were noted in fine needle aspiration from an insular carcinoma of the thyroid (case 1)(Papanicolaou stain $\times 200$). (B) Histologic section demonstrated insular pattern containing microfollicle-like structure (hematoxylin-eosin stain, $\times 200$). (C) In higher magnification, monotonous small tumor cells with granular chromatin were found (hematoxylin-eosin stain, $\times 400$). (D) Thyroglobulin expression in insular carcinoma of the thyroid was noted ($\times 200$).

의 염색질(chromatin)이 관찰되었다(Fig. 1C). 유두상 암종(papillary carcinoma)에서 관찰되는 핵의 홈(nuclear groove)이 소수의 세포에서 관찰되나 세포질 내의 가성포입체(pseudo-inclusion)는 관찰되지 않았다. 7예에서 갑상선 주위조직 침범이 관찰되었고, 6예에서 혈관 침범이 관찰되었으며, 또한 9예에서 피막침범이 확인되었다. 10예의 조직검사서에서 5예에서 면역화학염색검사를 실시하였고 모두 thyroglobulin 양성 반응을 보였다(Fig. 1D).

전 환자들이 수술을 시행받았으며 8예에서 갑상선 전절제술을 시행받았으며 2예에서 협부를 포함한엽절제술을 시행받았다. 이들 중 고식적인 수술은 4예에서 이루어졌는데 진단 당시 폐전이 발견된 3예(#1, #7, #8)와 종대된 림프절이 기도와 되돌이 후두신경(recurrent laryngeal nerve) 등을 침범하여 경부림프절 절제를 실시하지 못한 1예(#5)가 있었다. 7예에서 수술 후 경부림프절에 재발이 발생하였고 재발에 걸린 평균 기간은 9개월(3~22개월)이며, 이들 중 2예에서(#4, #7) 각각 3개월과 1년 후 재수술을 실시하였다. 원격전이라도 모두 7예에서 발생하였는데 폐전이가 5예로 가장 많았고 골전이와 뇌전이가 각각 2예에서 발견되었으며 이들 7예 중 3예(#1, #7, #8)는 수술 당시에 폐전이가 확인된 경우였다. 수술 당시에 발견된 전이를 제외한 나머지 4예의 환자들이 전이되는데 걸린 기간은 4개월부터 4년까지 다양하였다. 1예에서(#8) 갑상선 전절제술을 받은 뒤 12개월 후 두개골 전이가 생겨 절제술을 시행받았으며, 29개월 후 유방 전이로 유방 절제술을 시행받았다. 수술 후 방사선 치료만 실시한 2예를 제외한 8예에서 방사선 요오드 치료를 하였고 이들 중 2예에서 화학요법을 겸하였다.

평균 추적관찰 기간은 48.7개월이었다(7~99개월). 이들 중 2002. 8월 현재 5예가 사망하였고 나머지 5예의 환자들이 생존한 것으로 조사되었다. 생존한 5예의 환자들의 평균 추적관찰 기간은 67.2개월(38~99개월)이며 사망한 환자들의 평균 생존기간은 30.2개월(7~48개월)이었다. 환자군의 크기가 작아 통계적인 의미를 가지는 결과를 도출할 수는 없었으나 두 군 즉, 사망한 환자군과 생존해 있는 환자군으로 나누어 비교해 보았을 때 모든 남자환자들이 사망한 환자군에 속해 있어 남자에게 더 나쁜 예후를 보였으며, 종양의 크기도 사망한 환자군이 5.46 cm (5.46±2.566)인데 반해 생존한 환자군은 3.6 cm (3.6±1.19812)으로 차이를 보였으나 통계적인 유의성은 없었다. 그리고 생존한 환자군은 방사선 요오드로 주된 보조치료를 실시한 반면 사망한 환자군에서는 방사선 치료만 실시한 경우가 2예가 있었고 방사선 요오드와 화학요법, 방사선 치료를 함께 실시한 경우도 1예가 있었다. 그러나 원격전이 여부, 갑상선 주위조직 침범, 피막 침범, 조직괴사 등에 있어서는 두 군이 별다른 차이를 보이지 않았다(Table 2).

환자들의 평균 생존기간은 48.7개월(7~99개월)이었으며 생존곡선은 아래에 첨부하였다(Fig. 2).

Table 2. Comparison between alive group and expired group

	Alive (%) N=5	Expire (%) N=5	P-value
Sex			
Male	0/5 (0)	4/5 (80)	ns
female	5/5 (0)	1/5 (20)	
Mean age	54.2±13.7004	55.4±4.2778	ns
Mean tumor size	3.6±1.19812	5.46±2.5.66	ns
Invaded L/N	0.2±0.4472	3.6±5.5.45	ns
Distant meta.at Dx			ns
Yes	1/5 (20)	2/5 (40)	
No	4/5 (80)	3/5 (60)	
Extrathyroid invasion			ns
Yes	4/5 (80)	4/5 (80)	
No	1/5 (20)	1/5 (20)	
Capsular invasion			ns
Yes	5/5 (100)	4/5 (80)	
No	0/5 (0)	1/5 (20)	
Necrosis			ns
Yes	3/5 (60)	3/5 (60)	
No	2/5 (40)	2/5 (40)	
Adjuvant therapy			ns
Iodine only	4/5 (80)	2/5 (40)	
RTx only	0/5 (0)	2/5 (40)	
I+CTx	1/5 (20)	0/5 (0)	
I+CTx+RTx	0/5 (0)	1/5 (20)	

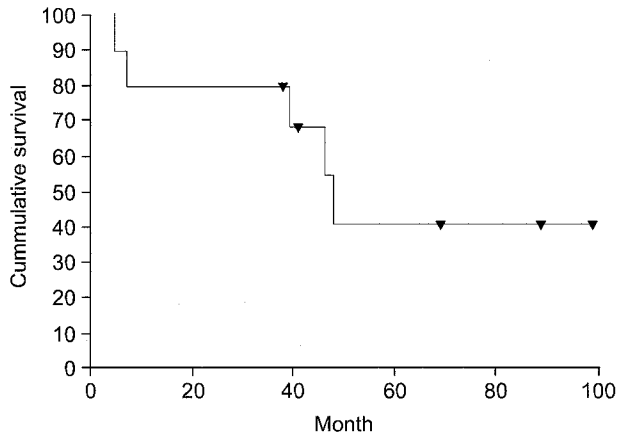


Fig. 2. Survival curve of patients after operation.

고찰

1984년 Carcangiu 등(10)은 고분화 갑상선 암종과 미분화 갑상선 암종의 중간 정도의 임상적 예후를 보이는 중앙을

저분화성 갑상선 암종(poorly differentiated thyroid carcinoma) 또는 섬모양 암종(insular carcinoma)으로 기술하였다. 이 종양은 병리학적으로 작은 섬모양의 등지(nest)로 주로 구성되어 있었고 주변에 저세포성 섬유질로 둘러싸인 구조를 지니고 있었다. 이 암종은 대부분이 섬모양의 형태를 가지고 있는 것이 특징이며 일부에서 고형성 부분(solid portion) 또는 지주 모양(trabecular pattern)을 가지고 있다. 그러나 유두상 갑상선 암종(papillary carcinoma) 또는 여포성 암종(follicular carcinoma)이 대부분을 차지하며 일부에서 섬모양 형태가 관찰되는 경우도 관찰된다. 이 암종의 특징은 고분화 갑상선 암종에 비해 재발이 많고 악성의 정도가 심하며 그 예후가 나쁘다고 알려져 있다. 또한 발생빈도가 낮아 진단이 매우 힘들다. 발생률은 보고마다 차이가 있어 1.8%(14)에서 15%(15)까지 보고되고 있으며, 지역에 따른 차이도 있어 이태리에서 가장 많은 것으로 보고되었고 아시아권에서는 빈도가 낮은 것으로 알려져 있다. 또한 여자에서 약 2:1 비율로 많은 것으로 보고되고 있으며, 평균 연령은 50세 전후로 알려져 있다.(10,14-17) 저자들의 경우도 평균연령이 54.8세로 다른 보고들과 비슷하였고 남녀 비율은 2:3으로 남자의 비율이 다른 보고에 비해 많았다.

이번 연구에 포함된 증례에서 수술 전 시행한 세침흡인 세포검사서 4예서는 여포성 종양으로 진단받았으나 수술 후 진단은 저분화성 암종이었다. 이는 대부분의 보고된 논문에서도 세포진단으로 섬모양 세포암종을 진단하기가 어려우며 세포 슬라이드에서 발견되는 많은 소여포성양 구조로 인하여 여포성 종양으로 진단하는 경우가 많다는 것을 알 수 있다.(11-13) 또한 병리검사상에서도 섬모양 암종이 다른 암종 사이에 일부분만 차지하고 있을 경우 진단이 어려운 경우가 많아 보고에 따라 약 20%의 섬모양 암종이 이러한 경우라고 보고되고 있으며, 저자들의 경우도 10예 중 2예에서 유두상 암종이 대부분을 차지하면서 일부분에서만 섬모양 암종이 발견되고 있었다.(10,14-17) 섬모양 암종의 병리학적 감별 진단에는 갑상선의 원발성 종양인 유두상 암종과 여포성 암종이 중요하다. 섬모양 형태의 존재가 진단에 필수적이며 유두상 암종에서 보이는 핵의 접합과 가성 봉입체는 관찰되지 않는다. 수질성 암종(medullary carcinoma)과의 감별이 어려운 경우도 있으나 섬모양 암종은 기본적으로 thyroglobulin을 분비하는 암종으로 면역화학 염색을 통하여 감별이 가능하다.

섬모양 암종의 치료에 있어서는 갑상선 전절제술과 방사성 요오드치료가 최선으로 받아들여지고 있다.(10,17,18) 방사성 요오드의 암종으로의 흡수율은 아직 정확하게 밝혀진 바가 없으나 Bal 등(20)은 30% 이상의 섬모양 암종이 반응을 보인다고 보고하였으며 Papotti 등(18)은 대부분의 환자들이 방사성 요오드치료를 반응을 보였다고 보고하였다. 저자들의 경우 8예에서 갑상선 전절제술을 실시하였고 1예(#9)에서 갑상선 부분 절제술 후 조직검사를 확인한 결과

섬모양 암종으로 밝혀져 남은 갑상선을 절제한 경우가 있었다. 그리고 방사성 요오드 치료도 8예에서 실시하였으나 2예는 폐와 뼈의 전이병소에 대한 방사선 치료도중 사망하여 방사성 요오드치료를 실시하지 못하였다.

섬모양 암종에서 제일 관심을 기울여야 될 부분이 바로 예후인데 많은 보고들이 고분화암에 비해 나쁜 예후를 보인다고 보고하고 있다. Carcangiu 등(10)은 25명의 환자군 중 21명(84%)이 재발이나 전이의 소견을 보였으며 사망률도 56%에 이른다고 보고하였다. 이후 보고에서도 Papotti 등(18)은 30% (19/63)의 재발 및 전이를 보고하였고 사망률은 11%로 보고하였으며, Ashfaq 등(15)은 그보다 낮은 15% (6/41)의 재발 및 전이와 12%의 사망률을 보고하였다. Decaussin 등(19)은 다른 관점에서 연구하여 보고하였는데 원격전이를 보인 80예의 조직을 review 해본 결과 약 54%에서 insular component를 보인다고 보고하였는데 이는 비교군(원격전이를 하지 않은 군)의 6.5%에 비해 압도적으로 많아 Insular component가 고분화암의 나쁜 예후에 결정적인 요소라고 주장하였다. 저자들의 경우 10예 중 7예에서 재발이 발견되어 70%의 재발률을 보였고 전이도 수술 당시에 발견된 2예를 포함해 모두 7예에서 전이소견을 보여 70%의 전이율을 보임을 알 수 있다. 재발과 전이를 함께 보았을 때 단 1예를 빼고 9예에서 발견되었는데 이는 기존에 발표된 여러 보고들에 비해 압도적으로 높은 비율이다. 그리고 사망률도 10예 중 5명이 사망하여 50%의 사망률을 보여 이 또한 다른 보고에 비해 다소 높았다. 이러한 결과로 보아 저자들의 경우에도 insular component가 갑상선암의 예후에 결정적인 요소임을 확인할 수 있었다. 또한 이번 연구에서는 통계적 유의성은 없으나 사망군에서의 종양의 크기가 커지는 경향과 남자 환자들의 예후가 나쁜 것은 기존의 연구 결과(4)와 일치한다.

결론

갑상선의 섬모양 암종은 기존의 고분화 갑상선암종과는 다른 특징적인 병리소견을 보이며 나쁜 예후를 나타내므로 이러한 섬모양 암종의 진단에 더욱 관심을 가지고 적극적인 치료를 실시하여야 한다. 그리고 이 암종의 특징과 치료 등, 더 다양한 분야에 대해 더욱 많은 연구와 추적관찰이 필요하리라 생각된다.

REFERENCES

- 1) Hoie J, Stenwig AE, Kullmann G, Lindegaard M. Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients. *Cancer* 1988;61:1-6.
- 2) 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.
- 3) Ruegamer JJ, Hay ID, Bergstrahl 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.
 - 4) 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.
 - 5) Akslen LA, LiVolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2000;88:1902-8.
 - 6) Wenig BM, Thompson LD, Adair CF, Shmookler B, Heffess CS. Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinicopathologic study of 16 cases. *Cancer* 1998;82:740-53.
 - 7) Berger N, Borda A, Bizollon MH. Thyroid papillary carcinoma and its variants *Arch Anat Cytol Pathol* 1998;46:45-61.
 - 8) McDonald MP, Sanders LE, Silverman ML, Chan HS, Buyske J. Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland: prognostic factors and results of surgical treatment. *Surgery* 1996;120: 1000-4.
 - 9) Rosai J, Carcangiu ML, Delellis RA. Tumors of the Thyroid Gland, 3rd series. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1993.
 - 10) Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Poorly differentiated ("insular") thyroid carcinoma: a reinterpretation of Langhans' "wuchernde Struma." *Am J Surg Pathol* 1984;8:655-68.
 - 11) Pietribiasi F, Sapino A, Papotti M, Bussolati G. Cytologic features of poorly differentiated 'insular' carcinoma of the thyroid, as revealed by fine-needle aspiration biopsy. *Am J Clin Pathol* 1990;94:687-92.
 - 12) Sironi M, Collini P, Cantaboni A. Fine needle aspiration cytology of insular thyroid carcinoma. A report of four cases. *Acta Cytol* 1992;36:435-9.
 - 13) Guiter GE, Auger M, Ali SZ, Allen EA, Zakowski MF. Cytopathology of insular carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1999; 87:196-202.
 - 14) Rodriguez JM, Parrilla P, Moreno A, Sola J, Pinero A, Ortiz S, et al. Insular carcinoma: an infrequent subtype of thyroid cancer. *J Am Coll Surg* 1998;187:503-8
 - 15) Ashfaq R, Vuitch F, Delgado R, Albores-Saavedra J. Papillary and follicular carcinoma with an insular component. *Cancer* 1994;73:416-23.
 - 16) Flynn SD, Forman BH, Stewart AF, Kinder BK. Poorly differentiated (insular) carcinoma of the thyroid gland: an aggressive subset of the thyroid neoplasm. *Surgery* 1998;104:963-70.
 - 17) Justin EP, Seabold JE, Robinson RA, Walker WP, Gurll NJ, Hawes DR. Insular carcinomas: distinct thyroid carcinomas with associated ¹³¹I localization. *J Nucl Med* 1991;32:1358-63.
 - 18) Papotti M, Botto F, Favero A, Palestini N, Bussolati G. Poorly differentiated thyroid carcinomas with primordial cell component. A group of aggressive lesions sharing insular, trabecular, and solid patterns. *Am J Surg Pathol* 1993;17:291-301.
 - 19) Decaussin M, Bernard MH, Adeleine P, Treilleux I, Peix JL, Pugeat M, et al. Thyroid carcinomas with distant metastases: a review of 111 cases with emphasis on the prognostic significance of an insular component *Am J Surg Pathol* 2002; 26:1007-15.
 - 20) Bal C, Padhy AK, Panda S, Kumar L, Basu AK. Insular carcinoma of thyroid. A subset of anaplastic thyroid malignancy with a less aggressive clinical course. *Clin Nucl Med* 1993; 18:1056-8.