

## 측경부 림프절 전이를 동반한 갑상선 유두상암의 임상 양상과 면역조직화학적 특성

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 이비인후과학교실,<sup>1</sup> 병리학교실<sup>2</sup>  
이선욱<sup>1</sup> · 진성민<sup>1</sup> · 이상혁<sup>1</sup> · 손진희<sup>2</sup> · 채승완<sup>2</sup> · 김동훈<sup>2</sup>

= Abstract =

### Clinical and Immunohistochemical Characteristics of Thyroid Papillary Cancer with Lateral Neck Lymph Node Metastasis

Seon Uk Lee, MD<sup>1</sup>, Sung Min Jin, MD,<sup>1</sup> Sang Hyuk Lee, MD,<sup>1</sup>  
Jin Hee Sohn, MD,<sup>2</sup> Seung Wan Chae, MD,<sup>2</sup> Dong Hoon Kim, MD<sup>2</sup>

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery<sup>1</sup> and Pathology,<sup>2</sup>  
Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

**Background and Objectives** : Papillary thyroid carcinoma(PTC) frequently metastasize to the regional neck, however, lateral neck lymph node metastasis is less common. The aim of this study is to investigate clinical and immunohistochemical features of PTC with lateral LN metastasis, and determine the predictive factors for lateral LN metastases. **Material and Methods** : We undertook a retrospective study of 83 patients treated between January 2007 and December 2009 for PTC by thyroidectomy with or without lateral neck dissection. The following criteria were used to study the clinical predictive value of lateral LN. metastases : sex, age, tumor size, multifocality, extracapsular spread(ECS) and lymphovascular emboli. Immunohistochemical staining for VEGF-A, VEGF-C, Bax, Bcl-2, Cyclin D1, Cyclin E, p27<sup>kip1</sup> and p57<sup>kip2</sup> was performed, and quantified blindly by three pathologists who had no clinical information of the patients. Immunohistochemical expression was scored as high(>50% of cells stained) or low(0-49%). **Results** : With use of univariate and multivariate analysis, tumor size(>2cm) and ECS were independent correlates of lateral LN metastasis in PTC. Expression of VEGF-C, Bax, and Cyclin D1 in the PTC with lateral LN metastasis was scored higher than in PTC without lateral LN metastasis(p<0.05). **Conclusion** : The important risk factors for lateral LN metastasis in PTC are primary tumor size and the presence of ECS. And expression of VEGF-C, Bax and cyclin D1 may be considered of lateral LN metastatic potential in PTC.

**KEY WORDS** : Thyroid papillary carcinoma · Lymphatic metastasis · Immunohistochemistry.

## 서 론

갑상선 유두상암은 모든 갑상선 분화암 중 가장 흔하며, 경부 림프절 전이는 약 30~80%에서 발생한다고 알려져 있

다.<sup>1-4</sup> 현재 갑상선 유두상암의 예후에 영향을 미치는 인자로는 발병 나이, 성별, 종양의 크기, 혈관과 림프절의 침범, 원격전이 유무 등이 고려되고 있으며,<sup>3</sup> 특히 경부 림프절 전이가 있었던 갑상선 유두상암 환자에서 국소구역(loco-regional) 재발이 더 흔한 것으로 보고 되고 있으나 생존율에 미치는 영향은 아직까지 명확하게 알려진 바가 없고, 측경부 림프절 전이와 연관된 인자들은 전경부(anterior compartment) 림프절 전이, 종양의 크기, 다발성 종양, 피막 외 침범 등이 보고되고 있다.<sup>5-8</sup> 또한, 최근 이러한 임상적인 인

교신저자 : 이상혁, 110-746 서울 종로구 평동 108번지  
성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 이비인후과학교실  
전화 : (02) 2001-2269 · 전송 : (02) 2001-2273  
E-mail : entlsh@hanmail.net

자들 외에 분자 생물학적 표지자에 대해 많은 연구가 활발하게 이루어지고 있으나, 측경부 림프절 전이가 있는 갑상선 유두상암에서 이러한 표지자들이 갖는 의미나 연관성에 대해서는 아직 논란이 많은 상태이다.<sup>9)</sup>

본 연구의 목적은 측경부 림프절 전이를 동반한 갑상선 유두상암 환자들의 임상적, 병리학적 양상 및 다양한 표지자들에 대한 면역조직화학적 발현 특성을 비교하여 측경부 림프절 전이와의 연관성을 분석하고, 향후 예후 인자로서의 의미를 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2007년 1월부터 2009년 12월까지 본원 이비인후-두경부 외과에서 갑상선 종양으로 갑상선 절제술을 시행 받은 환자 중 의무기록의 분석이 가능하고 술 후 조직병리학적으로 유두상암이 확진된 83명을 대상으로 연구를 시행하였다. 측경부 림프절 절제술은 수술 전 이학적 검사, 초음파 또는 CT를 통해서 측경부 림프절 전이를 확인하고, 세침흡인검사를 통해서 조직학적으로 진단된 23명의 환자에서 시행하였으며, 나머지 60명에서는 예방적 측경부 림프절 절제술을 시행하지 않았다. 림프절 전이의 유무에 따라서 임상적 및 병리학적 양상(성별, 나이, 종양의 크기, 다발성 유무, 피막 외 침범 유무, 림프혈관 내 종양 색전 유무)과의 연관성 및 종양 조직에서의 혈관내피 성장인자(VEGF-A, C), 세포고사 조절인자(Bcl-2, Bax), 세포주기 조절인자(Cyclin D1, Cyclin E, p27<sup>kip1</sup>, p57<sup>kip2</sup>)의 면역조직화학적 발현 특성을 조사하여 측경부 림프절 전이와의 연관성을 분석하였다.

### 2. 면역조직화학적 염색

수술 시 적출되어 파라핀 포매되어 보관중인 종양조직을 면역조직화학적 염색을 위해 10% 중성 포르말린에 고정한 후 4μm 두께로 박절하여 연속절편으로 만들어 silanized slide(Dako, Produktionsvej, Denmark)에 부착시켰고, Xylene에 각각 10분간씩 3회 담가 탈파라핀화 과정을 거친 후 100%, 90%, 80%, 70% 에탄올에 3분간씩 처리하여 함

수과정을 거쳤으며 내인성과산화효소의 활성을 억제하기 위하여 메탄올-과산화수소 용액(100% methanol 160mL+ 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 4mL)에 10분간 처리하였다. pH 9.0의 Tris/EDTA 완충액으로 5분간 3회 세척하였고 각각의 슬라이드는 pH 6.0 sodium citrate 완충액에 충분히 잠기게 하여 microwave oven에서 20분간 가열하였다. 상온에서 PBS 용액에 20분간 방치하여 냉각한 후 각 단백질에 대한 일차 항체를 반응시켰다. 1 : 100으로 희석한 VEGF-A, -C rabbit monoclonal antibody(Zymed, USA), 1 : 100으로 희석한 Mouse monoclonal Bcl-2 oncoprotein(DAKO, Denmark), 1 : 50으로 희석한 Mouse monoclonal Bax Ab-1(Thermo Scientific, UK), 1 : 400으로 희석한 Anti-cyclin D1 monoclonal mouse antibody(Lab Vision, USA), 1:50으로 희석한 Anti-cyclin E monoclonal rabbit antibody(Lab Vision, USA), 1 : 100으로 희석한 Anti-p<sup>27Kip1</sup> monoclonal mouse antibody(Lab Vision, USA), 1 : 10,000으로 희석한 Anti-p57<sup>kip2</sup> monoclonal rabbit antibody(Lab Vision, USA) 등을 항체로 사용하였다.

### 3. 면역조직화학적 염색의 결과 판정

염색결과 판독은 3명의 병리전문의에 의하여 환자의 임상적, 병리조직학적 정보 없이 시행되었으며 40배, 100배, 400배 광학현미경 하에서 판독하였다. 염색 결과 판정은 염색되는 세포가 종양세포의 10% 미만일 때를 0, 10~25%인 경우 +1, 26~49%인 경우 +2, 50% 이상의 세포에서 염색이 된 경우를 +3으로 판정하여 4등급으로 구분 하였다. 3명의 병리 전문의는 개별적으로 전체 환자 슬라이드에 대한 판독을 4등급에 맞춰 시행을 하였다. 통계학적인 비교 분석을 위해 염색 결과 판정을 두 개의 군인 0, +1을 약양성 발현군(low), +2, +3을 강양성 발현군(high)으로 재분류 후 강양성 발현군을 양성으로 판정하였다(Fig. 1).

### 4. 통계학적 분석

전이에 관련된 여러 인자 및 면역조직화학적 표지자와 측경부 림프절 전이와의 연관 관계에 대해서 단변량 분석을 시행하였으며, 통계학적 유의함을 분석하기 위해서 Fisher's

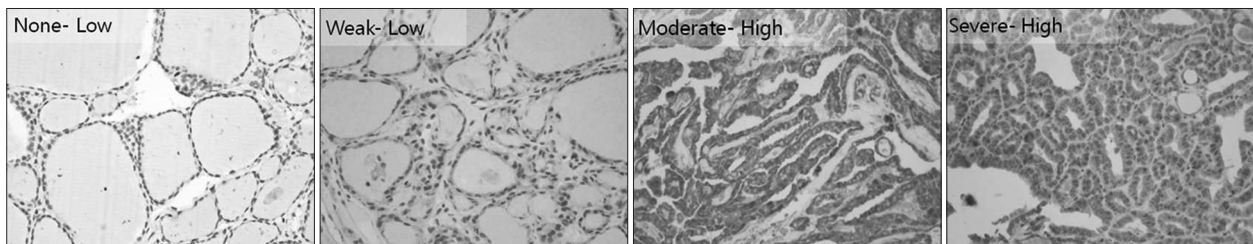


Fig. 1. Samples were assigned a subjective semi-quantitative graded score for each marker immunostaining intensity that ranged from 0 to +3(0=negative, +1=weak, +2=moderate, +3=strong), and then expression were differentiated as low(0 and +1) and high(+2 and +3) for statistical analysis( $\times 400$ ).

exact test를 시행하였다. 단변량 분석에서 통계학적으로 의미 있는 변수를 이용하여 multiple logistic regression 을 통해 다변량 분석을 시행하였다. 통계학적 분석은 PASW Statistics 18(SPSS Inc., Chicago, USA)을 이용하였고, 유의수준은  $p < 0.05$ 로 정하였다.

## 결 과

전체 환자의 임상양상과 측경부 림프절 전이와의 연관관계를 비교한 결과, 단변량 분석에서 남성일 경우(58.8%)가 여성일 경우(19.7%)보다, 종양의 크기가 2cm 이상일 경우(48.2%)가 2cm 미만일 경우(25.9%)보다, 피막 외 침범이 있을 경우(43.8%)가 없을 경우(5.7%)보다, 림프혈관 내 종양 색전이 존재할 경우(64.7%)가 없는 경우(5.7%)보다 통계학적으로 유의하게 측경부 림프절 전이와 연관성이 있었다( $p < 0.05$ ). 40세 이상(30.6%)에서 40세 미만(19.0%)보다, 다발성

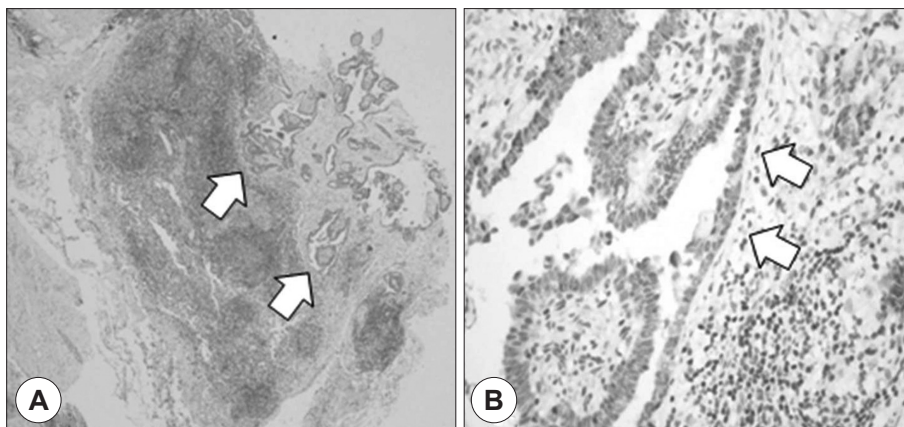
(40.7%)이 단발성(21.4%)보다 측경부 림프절 전이가 높은 경향이 있었으나 통계학적으로 유의하지 않았다. 단변량 분석을 통해 유의하였던 성별, 종양의 크기, 피막 외 침범 유무, 림프혈관 내 종양 색전 유무에 대한 다변량 분석을 실시하였다. 이 중에서 종양의 크기가 2cm 이상인 경우와 피막 외 침범이 있을 경우가 통계학적으로 유의하게 측경부 림프절 전이와 연관성이 있었다(Table 1).

면역조직화학적 검사상 Bax의 발현 정도는 측경부 림프절 전이가 있는 군(65.8%)이 전이가 없는 군(20.0%)보다 강양성으로 표현된 경우가 통계학적으로 유의하게 많았다(Fig. 2). VEGF-C도 측경부 림프절 전이가 있는 군(69.6%)이 전이가 없는 군(38.3%)보다 통계학적으로 유의하게 높게 발현되었으며(Fig. 3), Cyciln D1도 측경부 림프절 전이가 있는 군(82.6%)이 전이가 없는 군(68.3%)보다 통계학적으로 유의하게 높게 발현되었다(Fig. 4). VEGF-A, Bcl-2는 각각 측경부 림프절 전이가 있는 군에서 전이가 없는 군보다 높

**Table 1.** Statistical analysis of clinicopathologic factors in relation to lateral neck metastasis in 83 papillary thyroid carcinomas

Variables	No of patients with LNM	p-value	
		Univariate analysis	Multivariate analysis
Age(years)	< 40	4/21(19.0%)	0.54
	≥ 40	19/62(30.6%)	
Sex	Male	10/17(58.8%)	< 0.05
	Female	13/66(19.7%)	
Tumor size	< 2cm	7/27(25.9%)	< 0.05
	≥ 2cm	27/56(48.2%)	
Multifocality	Absent	12/56(21.4%)	0.28
	Present	11/27(40.7%)	
Extra capsular spread	Absent	2/35( 5.7%)	< 0.05
	Present	21/48(43.8%)	
Lymphovascular emboli	Absent	12/66(18.2%)	< 0.05
	Present	11/17(64.7%)	

LNM : Lateral neck metastasis

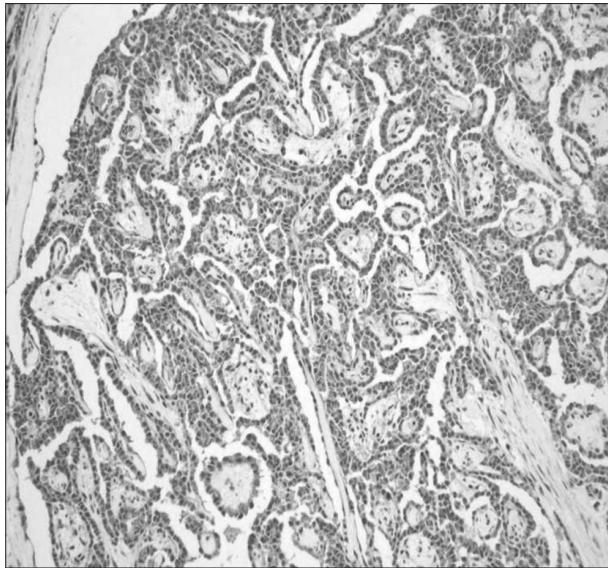


**Fig. 2.** A : Bax reactivity was seen within the papillary thyroid carcinoma with lateral neck metastasis. White arrows delineate the brown yellow nests of the tumor cells invading the stroma( $\times 40$ ). B : Bax-positive cytoplasmic staining in papillary thyroid carcinoma with lateral neck metastasis(white arrows). Reactivity of Bax is diffuse and intense, showing cytoplasmic positivity of the tumor cell( $\times 400$ ).

게 발현되었으나 통계학적 유의성은 없었다. 이런 경향은 다른 세포주기 조절인자인 cyclin E, p27<sup>kip1</sup>, p57<sup>kip2</sup>에서도 나타나 모두 측 경부 림프절 전이가 있는 군이 전이가 없는 군에 비해서 높게 발현되었으나 통계학적으로 유의하지 않았다(Table 2).

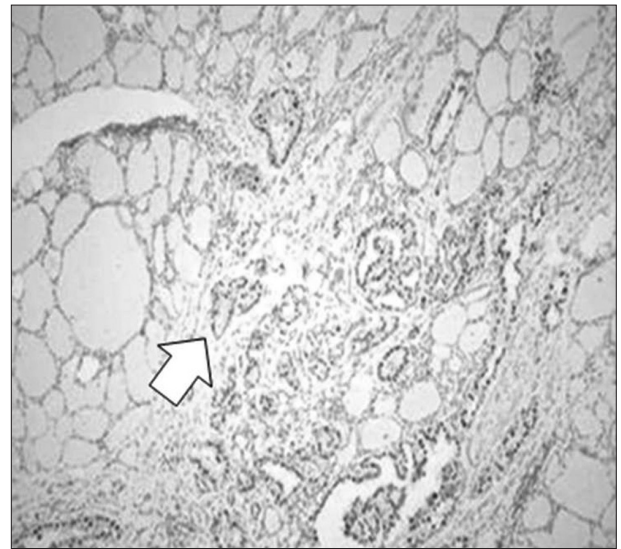
## 고 찰

갑상선 유두상암은 진단 시에 경부 림프절 전이가 약 30~80%에서 발견되는 것으로 보고되고 있다.<sup>10)</sup> 그 중 70~80%는 전경부 림프절로 전이가 발생하며 측경부 림프절 전이는 상대적으로 적어 진단 시에 10~30%에서 발견된



**Fig. 3.** VEGF-C was very strongly expressed in cytoplasm of the thyroid papillary carcinoma with lateral neck metastasis. Diffuse brown yellow stained area was invading the stroma( $\times 200$ ).

다.<sup>11)</sup> 하지만 측경부 림프절 전이는 예후 및 수술적 치료 방향의 결정에 중요한 요인으로 작용하기에 갑상선 유두상암의 측경부 림프절 전이에 대해 여러 연구가 진행되어 왔다. Lim 등<sup>6)</sup>은 종양의 크기가 클수록, 전경부 림프절 전이가 많을수록 측경부 림프절 전이율이 높다고 보고하였고, Gölben 등<sup>7)</sup>과 Kaptan 등<sup>8)</sup>은 갑상선 유두상암에서 다발성 및 피막 외 침범이 있을수록 측경부 림프절 전이의 빈도가 높다고 하였으며 Lee 등<sup>12)</sup>은 다발성 종양에서만 통계학적으로 유의한 관련성을 보인다고 보고한 바 있다. 본 연구에서는 종양의 크기가 2cm 이상일 경우, 피막 외 침범이 있을 경우에 통계학적으로 유의하게 측경부 림프절 전이의 빈도가 높았다. 이는 측경부 림프절 전이에 국한하지는 않았지만 나이가 어린 갑상선암 환자일수록 경부 림프절 전이가 많이 발생



**Fig. 4.** Cyclin D1 was strongly expressed in nuclei of the cell nests (brown-yellow) invading the stroma(white arrow)( $\times 100$ ).

**Table 2.** Expressions of immunohistochemical stain in 83 papillary thyroid carcinomas

Immunohistochemical marker	Lateral lymph node metastasis	No of patients with high scored stain	p-value
VEGF-A	-	48/60(80.0%)	0.12
	+	12/23(91.3%)	
VEGF-C	-	12/60(20.0%)	< 0.05
	+	15/23(65.8%)	
Bcl-2	-	8/60(13.3%)	0.53
	+	4/23(17.4%)	
Bax	-	23/60(38.3%)	< 0.05
	+	16/23(69.6%)	
Cyclin D1	-	41/60(68.3%)	< 0.05
	+	19/23(82.6%)	
Cyclin E	-	13/60(21.7%)	0.67
	+	6/23(26.1%)	
p27kip1	-	26/60(43.3%)	0.46
	+	12/23(52.2%)	
p57kip2	-	26/60(43.3%)	0.71
	+	11/23(47.8%)	

한다는 Block 등<sup>13)</sup>과 원발병소의 크기는 림프절 전이 빈도와 연관이 없다는 McHenry 등<sup>14)</sup>의 보고와는 다른 결과이었으나, 평균나이에서는 의미 있는 차이가 없으며 피막 외 침범과 원발병소의 크기가 클 경우 잠복전이의 가능성이 높아진다는 Tae 등<sup>15)</sup>의 보고와는 일치하였다.

갑상선 유두상암 및 다른 여러 장기에서 종양의 발암 기전과 관련되는 다양한 인자에 대한 면역조직화학적 발현과 종양의 침윤 및 전이 등과의 연관성에 대하여 많은 연구가 이루어지고 있다.<sup>16)</sup> Moore 등<sup>17)</sup>은 Bcl-2가 갑상선 정상 조직과 갑상선암 모두에서 발현될 수 있으나 악성도가 높고 전이된 암일수록 발현율이 높다고 언급한 반면 Ito 등<sup>18)</sup>은 Bcl-2가 갑상선 정상조직에서도 발현은 될 수 있으나 갑상선 유두상암에서 발현 비율이 통계학적으로 유의하게 낮았다는 상반된 결과를 보고하였다. 본 연구에서 갑상선 유두상암에서 측경부 림프절 전이 유무에 따라서 Bcl-2 양성 발현율은 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

Bax는 세포고사를 촉진하는 단백질로 Manetto 등<sup>19)</sup>은 분화도가 높은 갑상선암에서는 Bax 발현이 되지 않는다고 보고한 반면 Hermann 등<sup>20)</sup>은 연구에 포함된 모든 갑상선 유두상암 환자에서 Bax 발현이 관찰되었다고 기술하였다. 또한 Karlidag 등<sup>21)</sup>은 갑상선암에서 갑상선 양성 질환에 비해 발현율이 높다고 하였으나 림프절 전이 유무와는 통계학적으로는 상관관계가 없다고 보고하였다. 본 연구에서는 갑상선 유두상암의 측경부 림프절 전이가 있는 군이 전이가 없는 군에 비해 Bax가 통계학적으로 유의하게 높은 발현율을 보였으며 이는 세포의 고사를 촉진하는 Bax가 오히려 더 진행된 암종에서 높게 발현된다는 결과였다. 이와 동일한 결과를 얻은 Hermann 등<sup>20)</sup>과 Upreti 등<sup>22)</sup>은 갑상선암에서 Bax 유전자의 전사 활성화 물질로 알려진 p53이 정상 형태가 아닌 wild type으로 변이를 일으켰으며 과발현된 Bax 단백질이 세포고사 억제 단백질들에 의해 활성화 과정이 억제되어 기능 하지 못하는 비활성화 상태로 존재하기 때문인 것으로 생각하였다.

세포주기 중 mid-G1 단계를 조절하는 인자 중 하나인 Cyclin dependent kinase(CDK) 4와 CDK6의 발현과 연관된 Cyclin D1은 세포주기 중 G1-S 단계를 조절하는 CDK2와 연관된 Cyclin E와 함께 세포주기를 활성화시켜 분화를 촉진하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 활성화된 Cyclin 복합체들은 p27<sup>Kip1</sup>, p57<sup>Kip2</sup>와 같은 CDKI와 결합함으로써 그 활성을 잃고 세포주기가 G1단계에서 휴지하게 되는데<sup>23)</sup> 이러한 세포주기 조절 인자의 균형으로 일정 수준의 진행이 유지되게 되며, 병적 상태인 Cyclin D1, Cyclin E 등의 과발현, CDKI의 비활성화와 암종 발생과의 연관성에 대해 많은 연구가 진행되고 있다. 이에 대해 Sherr 등<sup>24)</sup>과 Pickett 등<sup>25)</sup>은 갑상선암에 비해 정상 갑상선에서는 Cyclin D1이 유

의하게 낮은 발현율을 보인다 하였으며 Khoo 등<sup>26)</sup>은 Cyclin D1의 높은 발현율과 p27의 낮은 발현율이 갑상선암의 림프절 전이와 연관성이 보인다 하였다. 또한 Brzenzinski 등<sup>27)</sup>은 갑상선 유두상암의 병기와 Cyclin E 발현율의 연관성을 보고하였다. 그러나 이러한 연관성에 대해 Wang 등<sup>24)</sup>은 갑상선종과 유두상암 사이에서 Cyclin E의 발현율의 특이한 차이점은 없었다고 보고하였다. 본 연구에서 Cyclin E, p27<sup>Kip1</sup>, p57<sup>Kip2</sup>에서는 유의한 차이가 없었으나, Cyclin D1은 측경부 림프절 전이가 있을 시 통계학적으로 유의하게 높은 발현율을 보이는 것을 확인할 수 있었다.

VEGF는 종양의 성장과 침습, 전이에 혈관 신생은 필수적인 요소로, 혈관과 림프관의 신생을 촉진하는 것으로 밝혀져 있으며 VEGF-A는 혈관의 신생과, VEGF-C는 림프관의 신생과 연관되어 있다.<sup>28)</sup> Kilicarlan 등<sup>29)</sup>은 갑상선 유두상암에서 VEGF-A가 통계학적으로 유의하게 높은 발현율을 보였으며 종양내 미세혈관 밀도(Microvessel density)가 특징적으로 높게 관찰된다 하였고 Jebreel 등<sup>30)</sup>도 같은 결과를 보고하였다. 많은 신생혈관의 수와 비례하여 갑상선 유두상암의 재발율이 증가한다는 보고도 있다.<sup>31)</sup> VEGF-C의 발현이 증가하게 되면 림프관의 신생으로 국소 림프절 전이가 유의하게 증가한다는 보고들이 있다.<sup>32)</sup> 하지만 Mandriota 등<sup>33)</sup>은 종양세포가 주위의 림프절로 퍼지면서 림프관 신생 없이 종양 내, 주위의 림프관을 더 침식했을 뿐이라고 보고하였으며 Beasley 등<sup>34)</sup>도 유의한 관련성은 없다고 보고하였다. 본 연구에서 VEGF-A와 VEGF-C 모두 측경부 림프절 전이가 있는 경우가 없는 경우에 비해 높은 발현율을 보였으며 특히 높은 VEGF-C는 측경부 림프절 전이와의 연관성이 통계학적으로 유의하였다.

본 연구의 제한점으로 비교적 적은 표본수와 짧은 경과관찰 기간을 들 수 있다. 또한, 모든 환자에서 측경부 림프절 절제술이 시행되지 못하여 정확한 측경부의 림프절 전이 여부를 분석하기는 어려움이 있으나, 현재까지의 경과 관찰상 측경부 림프절 절제술을 시행 받지 않은 환자 중에서 측경부에서 재발을 보인 환자는 없었다. 면역조직화학적 검사는 수술 전이나 수술 시에 시행할 수 없기 때문에 제한점이 있다. 하지만, 수술 후 경과 관찰 시에 림프절 재발의 위험성 및 잠재적 전이에 대한 감시를 강화해야 하는 환자들을 선택하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

## 결론

본 연구를 통해서 갑상선 유두상암에서 종양의 크기가 2cm 이상일 때, 피막 외 침범이 있을 경우에 측경부 림프절 전이와의 통계학적으로 유의한 연관성을 알 수 있었다. 또한 VEGF-C, Bax, Cyclin D1의 높은 발현이 갑상선 유두상

암의 측경부 림프절 전이에서 중요한 역할을 하는 것으로 생각할 수 있었다. 이러한 다양한 임상적, 병리학적 및 면역조직화학적 특징들이 갑상선 유두상암의 측경부 림프절 전이를 예측하고 치료 방향의 설정 및 수술 후 경과 관찰에 활용될 수 있을 것으로 생각한다.

**중심 단어** : 갑상선 유두상암 · 림프절 전이 · 면역조직화학.

## Reference

- Kebebew E, Clark OH. Differentiated thyroid cancer: "Complete" Rational approach. *World J Surg.* 2000;24(8):942-951.
- Caron NR, Clark OH. Papillary thyroid cancer: Surgical management of lymph node metastases. *Curr Treat Options Oncol.* 2005;6(4):311-322.
- Sivanandan R, Soo KC. Pattern of cervical lymph node metastases from papillary carcinoma of the thyroid. *Br J Surg.* 2001;88(9):1241-1244.
- Kupferman ME, Patterson M, Mandel SJ, LiVolsi V, Weber RS. Patterns of lateral neck metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130(7):857-860.
- Mann B, Buhr HJ. Lymph node dissection in patients with differentiated thyroid carcinoma--who benefits? *Langenbecks Arch Surg.* 1998;383(5):355-358.
- Lim YS, Lee JC, Lee YS, Lee BJ, Wang SG, Son SM, et al. Lateral cervical lymph node metastases from papillary thyroid carcinoma: Predictive factors of nodal metastasis. *Surgery 2011 Apr 19[Epub ahead of print].*
- Gülben K, Berberoglu U, Celen O, Mersin HH. Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid factors affecting lymph node metastasis. *Langenbecks Arch Surg.* 2008;393(1):25-29.
- Kaptan G, Ugur B, Orhan C, Husnu HM. Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid factors affecting lymph node metastasis. *Langenbecks Arch Surg.* 2007;393(1):25-29.
- Lee SJ, Jin SM, Lee SH, Yeo JO, Lee SU, Son JH, et al. Expression of Bcl-2, Bax and p27 in patients with papillary thyroid cancer with or without lymph node metastasis. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg.* 2010;53:153-158.
- Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Patterns of nodal and distant metastasis based on histologic varieties indifferently differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Surg.* 1996;172:692-694.
- Park CS, Min JS. Lateral neck mass as the initial manifestation of thyroid carcinoma. *Head Neck.* 1989;11:410-413.
- Lee JK, Lee DG, Lee JC, Lee BJ, Wang SG. Clinical characteristics of multifocal papillary thyroid carcinoma. *Korean J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2007;50(7):627-631.
- Block MA, Hendrick JW. Thyroid carcinoma in children: Aselective operative approach. *South Med J.* 1971;64:791-797.
- McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG. Prospective management of nodal metastases in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg.* 1991;162:353-356.
- Tae K, Jeon SH, Lee HC, Kim KR, Lee HS. Pattern and treatment of papillary thyroid carcinoma with cervical lymph node metastasis. *Korean J Otolaryngol Head Neck.* 2005;48:1506-1511.
- Bukholm IK, Nesland JM, Karesen R, Jacobsen U, Borresen AL. Relationship between abnormal p53 protein and failure to express p21 protein in human breast carcinomas. *J pathol.* 1997;181:140-145.
- Moore D, Ohene-Fiako D, Garcia B, Chakrabarti S. Apoptosis in thyroid neoplasm: Relationship with p53 and Bcl-2 expression. *Histopathology.* 1988;32:35-42.
- Ito Y, Toshida H, Nakano K, Takamura T, Miya A, Kobayashi K, et al. Bag-1 expression in thyroid neoplasm: Its correction with bcl-2 expression and carcinoma dedifferentiation. *Anti-cancer Res.* 2003;23:569-576.
- Manetto V, Lorenzini R, Cordon-Cardo C, Krajewski S, Rosai J, Reed JC, et al. Bcl-2 and Bax expression in thyroid tumors. *Virchows Archiv.* 1997;430:125-130.
- Hermann S, Sturm I, Mrozek A, Klosterhalfen B, Hauptmann S, Dorken B, et al. Bax expression in benign and malignant thyroid tumours: Dysregulation of wild-type p53 is associated with a high Bax and p21 expression in thyroid carcinoma. *International Journal of Cancer.* 2001;92:805-811.
- Karlidag T, Cobanoglu B, Keles E, Alpay HC, Ozercan I, Kayqusuz I, et al. Expression of Bax, p53 and p27/kip in patients with papillary thyroid carcinoma with or without cervical nodal metastasis. *Am J Otolaryngol.* 2007;28:31-36.
- Upreti M, Lyle CS, Skaug B, Chambers T. Vinblastine-induced apoptosis is mediated by discrete alterations in subcellular location, oligomeric structure, and activation status of specific Bcl-2 family members. *Journal of Biological Chemistry.* 2006; 281:15941-15950
- Wang S, Wu J, Savas L. The role of cell cycle regulatory proteins, cyclin D1, cyclin E, and p27 in thyroid carcinogenesis. *Hum Pathol.* 1998;29(11):1304-1309.
- Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science.* 1996;274:1672-1677.
- Pickett CA, Agoff SN, Widman TJ. Altered expression of cyclins and cell cycle inhibitors in papillary thyroid cancer: Prognostic implications. *Thyroid.* 2005;15(5):461-473.
- Khoo ML, Beasley NJ, Ezzat S. Overexpression of cyclin D1 and underexpression of p27 predict lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1814-1818.
- Brzeziński J, Migodziński A, Gosek A, Tazbir J, Deolejus M, et al. Cyclin E expression in papillary thyroid carcinoma: relation to staging. *Int J Cancer.* 2004;109(1):102-105.
- Lohela M, Helotera H, Haiko P, Dumont DJ, Alitalo K. Transgenic induction of vascular endothelial growth factor-C is strongly angiogenic in mouse embryos but leads to persistent lymphatic hyperplasia in adult tissues. *Am J Pathol.* 2008;173:1891-1901.
- Kilicarslan AB, Ogus M, Arici C, Pestereli HE, Cakir M, Karpuzoglu G. Clinical importance of vascular endothelial growth factor(VEGF) for papillary thyroid carcinoma. *APMIS.* 2003; 111(3):439-443.
- Jebrael A, England J, Bedford K, Murphy J, Karsai L, Atkin S. Vascular endothelial growth factor(VEGF), VEGF receptors expression and microvascular density in benign and malignant

- thyroid disease. Int J Exp Pathol. 2007;88(4):271-277.*
- 31) Dhar DK, Kubota H, Kotoh T. *Tumor vascularity predicts recurrence in differentiated thyroid carcinoma. Am J Surg. 1998; 176:442-447.*
- 32) He Y, Karpanen T, Alitalo K. *Role of lymphangiogenic factors in tumor metastasis. Biochim Biophys Acta. 2004;1654:3-12.*
- 33) Mandriota SJ, Jussila L, Jeltsch M. *Vascular endothelial growth factor-C mediated lymphangiogenesis promotes tumor metastasis. EMBO J. 2001;20:672-682.*
- 34) Beasley NJ, Prevo R, Banerji S. *Intratumoral lymphangiogenesis and lymph node metastasis in head and neck cancer. Cancer Res. 2002;62:1315-1320.*