대한두경부종양학술지
제 15 권 제 2 호 1999

갑상선 질환에서 표피성장인자 수용체 발현

중앙대학교 의과대학 외과학교실
민병철 · 박성준 · 이용진 · 차성재 · 박용검 · 지경천 · 임현묵 · 박성일

= Abstract =

The Expression of Epidermal Growth Factor Receptor in Thyroid Diseases

Byoung Chul Min, M.D., Sung Jun Park, M.D., Yong Jin Lee, M.D.
Seong Jae Cha, M.D., Yong Kum Park, M.D., Kyung Chun Chi, M.D.
Hyun Muck Lim, M.D., Sung Il Park, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

Objectives : The epidermal growth factor receptor(EGFR) family has been increasingly recognized as an important component in the control of normal cell proliferation and the pathogenesis of cancer. To confirm the usefulness of epidermal growth factor receptor as a tumor marker, we initiated this study.

Materials and Methods : EGFR was measured by immunohistochemical staining using EGFR antibody. It was performed on section from paraffin blocks of 65 thyroid tissue including 33 paillary carcinoma, 11 follicular carcinoma, 11 nodular hyperplasia, 5 follicular adenoma and 5 normal thyroid tissue. We evaluated morphologic characteristic of various thyroid neoplasms, and the relationship between EGFR and other prognostic factors in papillary thyroid carcinomas.

Results : The expression of EGFR was commonly found in neoplasms of thyroid, with trend for stronger staining in the more malignant tumor($p=0.000$). Also the expression of EGFR in papillary thyroid cancer related to tumor characters including tumor size($p=0.042$), extent($p=0.024$) and prognostic features including AMES scores($p=0.019$). The strong EGFR staining in papillary carcinoma was significantly associated with tumor recurrence($p=0.003$).

Conclusions : EGFR may have a role in the regulation of normal and neoplastic thyroid cell growth. EGFR status may help predict the clinical course of patients with malignant thyroid neoplasms. However, the study of more cases will be needed for significance of the information about the EGFR as an independent prognostic factor.

KEY WORDS : Epidermal growth factor receptor · Thyroid disease.

서 론

여러 성장 인자들이 세포의 성장과 분화에 관여한다는 사실은 많은 연구에서 밝혀졌으며, 이런 성장 인자들은 세포 표면에 존재하는 특이 수용체에 결합함으로써 세포질 내에서 일련의 과정을 거친 후, 핵내의 전달체를 통해 여러 가지 작용을 나타내며, DNA 합성에도 변화를 일으킬 수 있다[1].

세포 암유전자 또는 성장인자가 인체의 암 발생의 시발 또는 촉진을 도와주거나, 암의 진행에 관여한다는 것은 잘 알려져 있으며, 이들 중 표피성장인자(epidermal growth factor, EGF)는 대표적인 성장인자 중의 하나이다[2]. 표피성장인자는 여러 가지 세포가 성장하고 증식 및 분화하는 과정에 관여한다. 표피성장인자와 표피성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR)는 여러 종양의 병인론에 중요한 역할을 하는 것으로 추측되며, 표피성장인

이 논문은 1999학년도 중앙대학교 학술연구비 지원에 의한 것임.
교신저자 : 박성준, 100-272 서울 중구 필동 2가 82-1
중앙대학교 의과대학 부속병원 일반외과학교실
전화 : (02) 2260-2328 · 전송 : (02) 2275-7869

자 수용체는 erbB protooncogene의 생성물이다[3]. 최근 여러 연구에서 정상 조직보다 종양에서 더 많은 표피성장인자 수용체 발현이 보고되고 있으며, 이런 종양으로는 폐암, 위암, 그리고 식도암 등을 들 수 있다[4].

갑상선 조직에서 표피성장인자는 여포 세포의 성장을 조절하며 여포 형성을 촉진하는 것으로 밝혀졌으며[5], 표피성장인자 수용체는 주로 세포막에 존재하여 표피성장인자가 갑상선 세포에서 그 기능을 발휘하도록 한다. 갑상선자극호르몬(TSH)이 갑상선 세포에 있어서 주요한 조절 호르몬이기는 하지만 표피성장인자는 autocrine 또는 paracrine 측면에서 매우 중요한 역할을 하며, 정상 갑상선뿐만 아니라, 양성 및 악성 신생물의 병인에도 그 중요성이 강조되고 있다.

본 연구는 정상 및 다양한 갑상선 종양에 따라 표피성장인자 수용체 발현 정도를 비교하였고, 유두성 갑상선암에서 기존의 밝혀진 여러 예후 인자들과의 상관 관계를 분석함으로써 갑상선 종양에서 종양표지자(tumor marker)로서의 표피성장인자 수용체가 갖는 의의를 알아보고자 시행하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

중앙대학교 의과대학 부속병원 외과에서 갑상선 질환으로 수술을 시행 받은 환자 중 파라핀 포매 상태가 양호한 60명을 대상으로 하여 결절성 갑상선종 11예, 여포성 갑상선종 5예, 여포성 갑상선암 11예 그리고 유두성 갑상선암 33예 등 4개의 질환군으로 구분하여 이들에 대해 표피성장인자 수용체의 유무를 관찰하였고, 이 중 유두성 갑상선암으로 병리학적 진단을 받은 환자 33명은 추적조사를 시행하였으며 추적 기간은 수술 후 평균 10년이었다.

2. 방 법

1) 임상 기록 재검토

연구 대상 환자들의 임상 기록과 병리 보고지 등을 재검토하여 연령, 병리 조직학적 진단, 종양의 크기, 종양의 침윤 정도, 림프절 전이 유무, AMES score 및 수술 후의 재발 유무를 후향적으로 조사하였다.

2) 면역조직화학적 방법

EGFR의 양성도를 판정하기 위해 총 64예의 파라핀 포매된 갑상선 조직을 5μm 두께로 조직 절편을 만든 후 Xylen에 처리하여 파라핀을 제거하고 100%, 95%, 75%의 알코올에 각각 1분씩 2회에 걸쳐 함수시켰다. 그 다음 증류수로 세척하고 내재성 과산화수소의 활성을 억제하기 위하여 3% 과산화수소에 20분간 처리한 후 Tris buffered saline(이하 TBS, 0.1M, pH7.6)으로 5분씩 3회 세척하였다. 1차 및 2차 항체에 대한 비특이적 결합을 억제시키기 위해 protein blocking agent(Lipshaw사)에 20분간 반응시킨 후 여분의 시약을 제거하고 일차 항체인 EGF(Novacastra사, UK, 1 : 50)를 TBS로 희석하여 humidity chamber내의 각각의 조직 절편에 가하여 18시간 동안 반응시킨 후 TBS로 5분간 3회 세척 후 3-amino-9-ethylcarbazole(AEC)을 acetate buffer(0.1M, pH7.4)와 혼합한 다음 3% H_2O_2를 가하여 기질 용액을 만들어 조직 절편에 가하고 염색 여부를 판정한 후 증류수로 세척하고 Mayer's hematoxylin으로 대조 염색을 하여 glycerol gelatin으로 봉입한 후 광학 현미경으로 양성도의 유무를 관찰하였다.

파라핀 포매된 갑상선 조직에서의 면역조직화학적 염색법에 의한 EGFR 산물에 대한 반응은 종양세포의 세포막을 따라 일부분일지라도 갈색의 색소 침착이 나타나면 양성으로 판독하였다.

세포 각각의 염색되는 강도에 따라 강한 양성 반응을 보이면 +3, 전혀 염색이 되지 않으면 +0, 그 중간을 +2, +1로 네 개의 등급으로 나누어 판독하였다. 그 다음, 종양조직에서 염색되는 종양 세포수를 반정량적으로 네 군으로 구분하였다. 종양 전체 세포 중 염색되는 세포 수가 0~5%이면 음성(0)으로, 6~30%이면 +1, 31~60%이면 +2, 60% 이상이면 +3으로 정하였다. 염색지수(staining score)는 염색의 강도 등급과 염색된 세포수의 등급을 곱하여 산출하였다.

3) 통계학적 방법

각 염색 지수는 평균±표준편차로 표기하였으며, 통계학적 처리는 SPSS 7.5 통계 프로그램 을 이용하였고, 네 개의 질환군의 비교에는 Kruskal-Wallis test를 적용하였고, 유두성 갑상선암의 각 예후 인자들의 비교에는 비모수 검정방법인 Mann-Whitney U test를 이용하여 p-valure가 0.05이하인 경우에 통계적으로 유의 하다고 판정하였다.

결 과

1. 갑상선 질환에 따른 표피성장인자 수용체의 발현 정도

표피성장인자 수용체는 전체 60예 중 58예에서 세포질내의 첨담부나 기저부에서 과립상으로 염색되었으며, 4예에서 세포막에 염색이 되었고, 2예에서 세포질과 핵막에 동시에 염색되었다.

정상 갑상선 조직은 양성으로 수술 받은 환자의 갑상선에서 병변과 1cm 이상 떨어진 조직을 선택하여 대조군으로 이용하였으며, 전반적으로 약하게 염색되었다.

결절성 갑상선종에서는 정상 조직보다는 약간 더 진하게 염색되었고, 여포들간에 염색의 정도는 차이가 있었으며, 강하게 염색되는 환자도 있었지만, 전혀 염색이 되지 않은 예도 있었다(Fig. 1).

여포성 갑상선종의 경우 5예 중 4예에서 염색이 중간 정도의 강도로 염색이 되었고 결절성 갑상선종보다는 전반적으로 더 강하게 염색되었다.

유두성 갑상선암 조직에서는 대부분의 예에서 중증도 이상의 염색 강도를 보였고, 염색되는 범위 또한 넓은 양상이었다(Fig. 2).

여포성 갑상선암 조직의 염색은 염색의 강도는 새로이 분화되기 시작하는 작은 여포가 있는 부위가 잘 염색되었다(Fig. 3).

이들 각각의 염색지수는 각 질환군 상호간에 유의한 차이가 있었다(p=0.000)(Table 1)(Fig. 4)

2. 갑상선 유두암의 예후인자와 표피성장인자 수용체의 발현

표피성장인자 수용체가 종양의 크기가 5cm 이하인 경우보다 5cm이상인 군에서 훨씬 강하게 발현이 되어 종양의 크기에 따라 유의한 차이를 보여주었으며(p=0.042), 종양이 갑상선 내에 국한된 경우보다 갑상선 주위조직으로 침윤을 보인 환자에서 표피성장인자 수용체의 발현이 의의있게 높게 나타났다(p=0.024).

환자의 나이는 남자인 경우는 40세이하, 여자에서는 50세 이하를 기준으로 두 군으로 나눠 비교한 결과 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 또한 주변 림프절 전이 유무에 따라 비교한 결과 표피성장인자 수용체의 발현과 상관 관계가 없

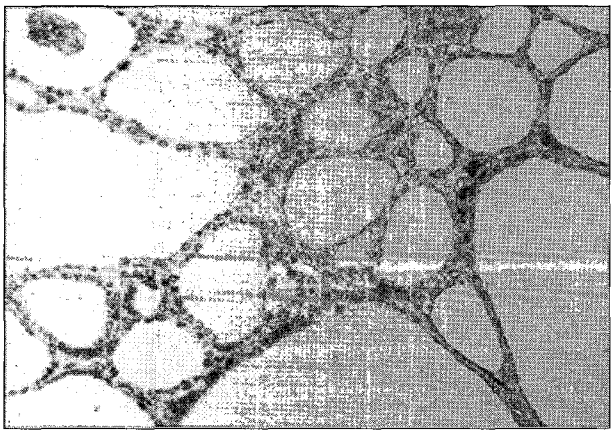

Fig. 1. Focal positive expression of EGFR protein reveals in small proliferating follicles of nodular hyperplasia(ABC, ×200).

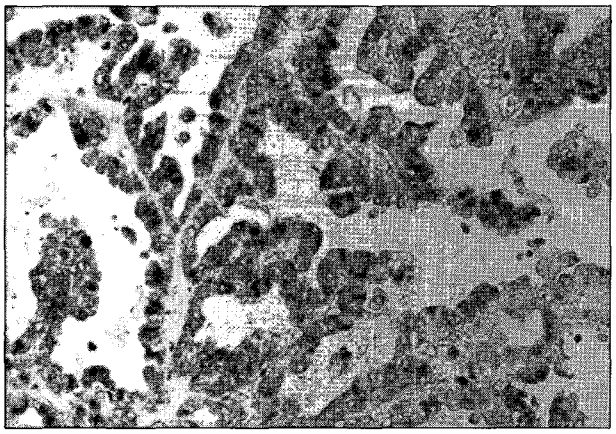

Fig. 2. Epithelial cells in Papillary carcinoma reveal positive reaction to EGFR protein with slightly inhomogeneous pattern(ABC, × 200).

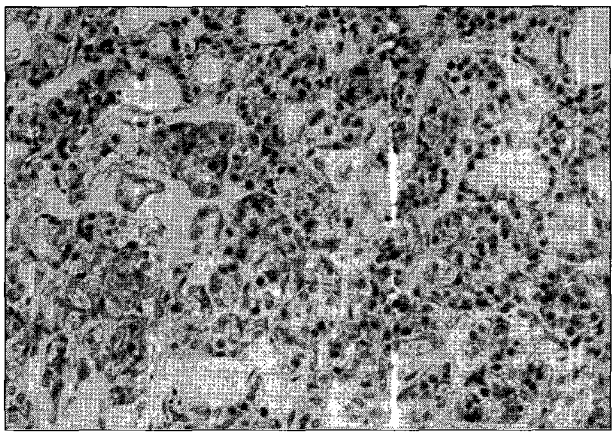

Fig. 3. Aggregated proliferating follicles in follicular carcinoma show especially strong cytoplasmic positivity to EGFR protein(ABC, ×200).

Table 1. Immunohistochemical staining for EGFR in thyroid tissues

Histological diagnosis	No. of patients	Staining score
Normal	5	1.20±1.30
Nodular hyperplasia	11	1.82±1.25
Follicular adenoma	5	3.40±1.95
Papillary carcinoma	33	6.73±2.08
Follicular carcinoma	11	4.36±2.87

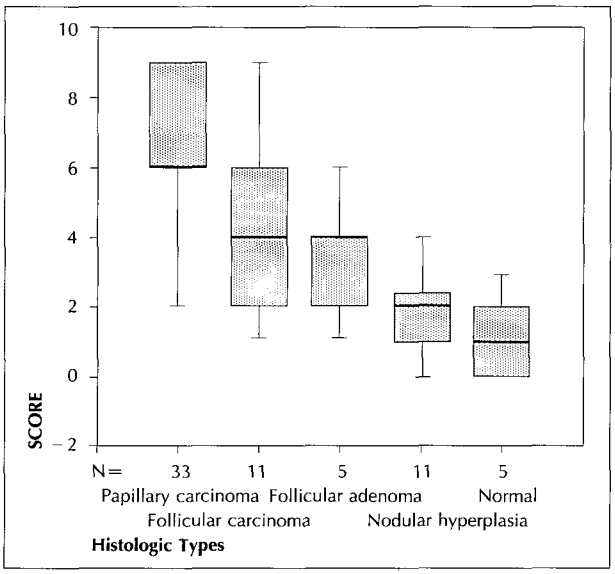

Fig. 4. The staining scores of EGFR was significantly different among different groups of thyroid tissue(p=0.000).

Table 2. Clinical chracteristics of the tumor and staining scores for EGFR in papillary thyroid carcinomas

Parameters	No. of patients(33)	Staining score	p-valure
Size			0.042
< 5cm	24	5.92±2.28	
> 5cm	9	7.67±1.58	
Extent			0.024
Intrathyroid	23	5.35±2.22	
Extrathyroid	10	7.30±1.88	
Age			0.935
Younger	20	6.45±2.37	
Older	13	6.62±1.80	
Lymph node			0.591
Negative	20	6.00±2.53	
Positive	13	6.62±1.80	
AMES			0.019
Low-risk group	25	6.36±2.12	
High-risk group	8	8.25±1.39	
Recurrence			0.003
Absent	27	4.85±1.95	
Present	6	7.71±1.60	

었다.

AMES scoring system에 따라 고위험군과 저위험군으로 구분하여 표피성장인자 수용체를 비교한 결과 통계적으로 유의한 차이가 있었으며(p=0.019), 수술 후 암의 재발 유무에 따라 구분했을 때 재발했던 6명의 환자에서 훨씬 염색지수가 높았다(p=0.03).

고 찰

갑상선 세포의 성장에 많은 요소들이 관여하며, 이 중 특히 갑상선자극호르몬과 표피성장인자(epidermal growth factor, EGF)는 갑상선 세포의 성장을 자극하는 것으로 밝혀졌다[4]. Duh 등[4]은 갑상선의 정상적인 세포와 종양 조직의 세포에서 표피성장인자 수용체(EGFR, epidermal growth factor)가 존재하며, 정상적인 갑상선 세포보다 종양세포에 표피성장인자의 결합이 높다는 사실을 보고하였다.

표피성장인자 수용체는 protein tyrosine kinase의 특성을 가지며 c-erbB proto-oncogene에 의해 encoded되는 수용체의 한 종류이다. EGFR/c-erbB 유전자는 돌연변이 현상에 의해, 구조적 또는 기능적으로 변성된 유전자 산물을 생성하게된다. EGFR/c-erbB 유전자의 증폭은 여러 인체 암에서 발견되며 특히, glioblastoma multiforme에서 가장 확실하게 증명된다[6]. 표피성장인자는 정상 세포 성장에 관여하는 몇 가지 polypeptide growth factors 중의 하나이고, 이는 transforming growth factor-alpha(TGF-α)와 상당 부분 유사성을 가지고 있다. 표피성장인자는 표피성장인자 수용체에 결합함으로써 그 작용을 나타내게 되며, 이 수용체는 표피성장인자와 TGF-α가 결합하는 외부영역과 transmembrane section, 그리고 tyrosine-specific protein kinase를 갖는 세포질 영역이 있다[7]. 세포질 영역은 구조적으로 암유전자인 v-erbB와 염기 배열이 유사하며, ligand 결합은 tyrosine residue의 인산화에 유도된 단기적인 신호전달(short-term effect)과 수용체의 internalization에 의한 장기적인 효과(long-term effect)를 나타내게 되고, 다양한 종양성장인자에 의한 표피성장인자 수용체에 어떤 신호가 유발될 때 악성 종양의 발생과 통제 불능의 세포 성장을 일으킬 수 있는 가능성을 가지고 있다.

Duh 등[4]은 정상 갑상선, 증식형 병변, 그리고 종양의 갑상선 조직에서 표피성장인자 수용체와 갑상선자극호르몬과 관련된(TSH-stimulated adenylate cyclase activity) adenylate cyclase의 활성도를 비교한 결과 표피성장인자 결합도와 TSH 결합도간에 밀접한 관계가 있고 표피성장인자 결합에 의한 adenylate cyclase 활성도와 TSH-stimulated adenylate cyclase의 활성도가 서로 일치함을 증명하였다. 또한 Westermark 등[8]은 갑상선자극호르몬이 갑상선 조직을 성장시키는 기전은 갑상선자극호르몬은 adenylate cyclase를 자극하고 그래서 세포내의 cyclic AMP가 증가하게 되어 EGF의 수용체를 많이 만들게 된다고 하였다.

표피성장인자는 배양상에서 갑상선 여포 세포를 강력하게 자극하며. 표피성장인자 수용체의 이런 mitogenic effect는 thyrotropin(TSH)과 갑상선 여포 세포내의 표피성장인자 수용체의 수적 증가에 따라 조절된다[4][9][10]. 따라서 표피성장인자가 인체의 갑상선 세포막에 결합하여 갑상선암의 발생에 중요한 역할을 하리라는 사실을 추정할수있다.

본 연구에서 정상 갑상선 조직의 표피성장인자 수용체의 발현도는 전반적으로 약 양성을 보였으며, 결절성 갑상선종, 여포성 갑상선종, 여포성 갑상선암, 그리고 유두성 갑상선암 순서로 표피성장인자 수용체의 발현이 강하게 나타나, 조직학적 악성도를 반영하는 사실을 시사해주고있으며, 새로 형성되기 시작하는 부위의 여포에 강한 양성을 보여 악성 세포의 증식과 일치하였다. Masuda 등[10]은 유두성 갑상선암에서 75%, 여포성 갑상선암에서 62.5%, medullary carcinoma에서 33.3%, anaplastic carcinoma에서 60%의 빈도로 양성율을 보고하였다.

선종성 갑상선종에서 잠재암은 아주 드물게 관찰되며 본 연구에서도 1예에서 관찰되었다.표피성장인자 수용체의 염색은 암종이 있는 부분과 증식성이 있는 부분에서 관찰되었다. 표피성장인자 수용체의 양성으로 보이는 이들 부분은 선종성 갑상선종이 암종으로 변할 수 있는 가능성을 시사해주고 있다.

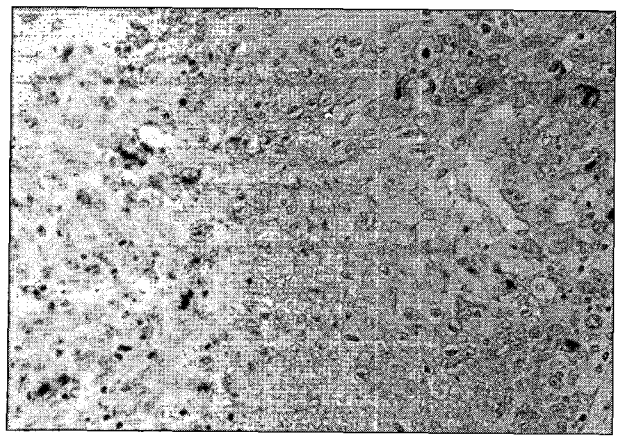

Fig. 5. Squamous cell carcinoma of thyroid show that addithonal membranous staining pattern is noted in the background of diffuse cytoplasmic reaction to EGFR protein(ABC, ×200).

양성 갑상선 질환 중 Graves' disease나 기능이 증가된 여포성 갑상선 질환에서 표피성장인자의 발현도가 오히려 약한 이유는 표피성장인자가 세포의 과다 증식에는 관여하나 세포의 기능 증가에는 관여하지 않기 때문이라고 하였다[4].

본 실험에서 예비 염색 단계에서 실시한 한 예의 갑상선 편평세포암에서 표피성장인자 수용체가 가장 강한 양성을 보였다(Fig. 5). 다른 연구에서도 갑상선 분화암보다는 비분화암인 medullary carcinoma나 anaplastic carcinoma에서 발현 강도가 가장 높다고 보고되고있다[9),14]. 이는 표피성장인자 수용체의 발현이 갑상선 종양의 세포 증식이 활발한 상태를 암시한다고 볼 수 있겠다. 유방암과 방광암에서 표피성장인자 수용체의 발현 정도는 암세포의 악성도와 나쁜 예후를 방영하는 생물학적 예후 지표로 인정받고 있다[11)12].

세포내의 염색되는 양상을 볼 때, 본 연구에서는 양성의 염색 소견을 보인 증례의 87%가 세포막보다는 세포질내에 과립상으로 염색되었고 단지 4 예에서 세포막 자체가 염색이 되었으며, 핵막과 세포질이 동시에 염색된 경우가 2 예였다. 병리학적 분류에 따른 세포내의 염색 부위의 차이는 없었다. 그러나 결절성 갑상선종에서 세포의 기저외측면에 표피성장인자 수용체가 정상적으로 존재하지만, 유두성 갑상선암에서는 세포막의 전 방향에 걸쳐 표피성장인자 수용체가 존재한다고 하여 수용체의 위치가 양성과 악성의 차이점이 될 수도 있다는 보고와는 차이가 있었다[13].

표피성장인자 수용체가 세포막에 존재하는 것이므로 세포막에만 염색이 되어야 하나, 세포막뿐만 아니라, 세포질 그리고 핵막에 염색이 되는 이유로 첫째, 표피성장인자 수용체 조직의 염색 준비 단계에서 세포막에 있던 표피성장인자 수용체가 세포질 내로 유입되며, 둘째, 표피성장인자 수용체는 원래 세포막뿐만 아니라 핵막 그리고 형질내 세포망의 막(endoplasmic reticulum membrane)에도 존재하며, 세째로 표피성장인자 수용체가 핵내에서 생성된 다음, 세포막으로 이동되는 과정에서 세포질 내에서 관찰되기 때문이라고 추측할수있다[10].

갑상선 분화암에서 기존의 알려진 예후 인자들과 표피성장인자 발현을 비교한 결과, 종양의 크기가 클수록, 갑상선 주위 조직으로의 침윤이 있는 경우, AMES score상 고위험도 군에서 표피성장인자 수용체의 발현이 잘 나타난다고 보고되고 있지만, 본 연구에서 환자의 연령, 림프절 전이 상태와는 통계적 유의성이 없었다. 그러나 Akslen 등[15]에 의하면 환자의 연령과 림프절 전이 유무 등도 표피성장인자 수용체의 발현과도 밀접한 관련이 있었다는 결과를 발표하여 본 연구와는 차이가 있었다. 이러한 결과들은 추후 증례수가 많아진 다음 결론을 내려야 할 것이다. 연구자들마다 예후 인자에 있어 약간씩의 차이가 있긴 하지만, 수용체의 발현 정도가 임상적으로 종양의 악성도를 반영할 수 있는 한 지표가 될 수있다고 사료된다.

유두성 갑상선암 환자에서 재발의 빈도에 대한 후향적 조사에서 표피성장인자 수용체의 발현도와 수술 후 재발과는 밀접한 상관관계가 있어 Mizukami 등[2]의 보고와 비슷한 결과를 보여주었다. 갑상선의 유두성 암은 성장 속도가 느린 것이 특징이지만, 유두성 갑상선암 환자의 사망 원인이 원격 전이나, 국소적 재발에 기인하는 특성으로 볼 때, 표피성장인자 수용체의 발현이 유두성 갑상선암의 예후를 예측할 수 있는 예후인자와 종양표지자로서의 의의가 있다고 사료된다.

결 론

본 연구 결과 갑상선 종양에서 표피성장인자 수용체 발현을 증명할 수 있었고, 갑상선 양성 종양보다 악성 종양에서 강한 발현을 보여 주어 갑상선 종양의 발생에 중요한 역할을 하리라는 사실을 시사해 주고 있다. 또한 유두성 갑상선암에서 기존 예후 인자들과 상관성을 보임으로써 갑상선암의 종양표지자 및 예후 인자로서의 가치가 있을 것으로 사료된다.

References

1) Waterfield : *Growth factors. Br Med Bull. 1989 ; 45 : 541-549*
2) Mizukami Y, Nonomura A, Hashimoto T, Michigish T, Noguchi M, Matsubara F, Yanaihara : *Immunohistochemical demonstration of epidermal growth factor and c-myc oncogene product in normal, benign and malignant thyroid tissues. Histopathology. 1991 ; 18 : 11-18*
3) Clark OH, Gerend PL : *Thyrotropin regulation of adenylate cyclase activity in human thyroid neoplasms. Surgery. 1985 ;*

97 : 539-545

4) Duh QY, Allan ES, Rebecca AM, Joan JS, Michael JD, Clack OH : *Epidermal growth factor receptors and adenylate cyclase activity in human thyroid tissues. World J Surg. 1990 ; 14 : 410-418*
5) Nicholas RL, Christine MH, William JG, Christopher LB, David WT : *Abnormalities of the EGF receptor system in human thyroid neoplasia. Int J Cancer. 1991 ; 49 : 558-561*
6) Studer H, Derwahl M : *Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia-A changing concept : A review focused on the thyroid gland. Endocrine Reviews. 1995 ; 16(4) : 411-426*
7) Sadler GP, Morgan JM, Jasani B, Anthony DJ, Wheeler MH : *Epidermal growth factor receptor status in hyperparathyroidism : Immunohistochemical and In situ hybridization study. World J Surg. 1996 ; 20 : 736-743*
8) Westmark K, Karlsson FA, Westmark B : *Thyrotropin modulates EGF receptor function in porcine thyroid follicle cells. Mol Cell Endocrinol. 1985 ; 40 : 17-24*
9) Kanamori A, Abe Y, Yajima Y, Manabe Y, Ito K : *Epidermal growth factor receptors in plasma membranes of normal and diseased human thyroid glands. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1989 ; 68 : 899-903*
10) Masuda H, Sugenoya A, Kobayashi S, Kasuga Y, Iida F : *Epidermal growth factor receptor on human thyroid neoplasms. World J Surg. 1988 ; 12 : 616-622*
11) Sainsbury JRC, Malcom AJ, Appleton DR, Fardon JR, Harris AL : *Presence of epidermal growth factor as an indicator of poor prognosis in patients with breast cancer. J Clin Pathol. 1985 ; 72 : 186-191*
12) Sainsbury JRC, Fardon JR, Sherbet GV, Harrisand AL : *Epidermal growth factor receptors oestrogen receptors in human breast cancer. Lancet. 1985 ; 1 : 364-368*
13) Duh QY, Gum ET,Gerend PL, Raper SE, Clack OH : *Epidermal growth factor receptors in normal and neoplastic thyroid tissue. Surgery. 1985 ; 98 : 1000-1006*
14) Westermark K, Lundqvist M, Wallin G, Dahlman T, Hacker G, Heldin NE, Grimelius L : *EGF-receptors in human normal and pathologic thyroid tissue. Histopathology. 1996 ; 28 : 221-227*
15) Akslen LA, Myking AO, Salvesen H, Varhaug JE : *Prognostic impact of EGF-receptor in papillary thyroid carcinoma. Br J Cancer. 1993 ; 68 : 808-812*