

# 정상기능 갑상선 결절 환자에서 갑상선 유두암의 의미 있는 예측인자로서 혈청 갑상선 자극호르몬의 역할

한양대학교 의과대학 내분비내과학교실

문신제 · 박정환 · 이유화 · 홍상모 · 이창범 · 박용수 · 김동선 · 최용환 · 안유현

= Abstract =

## The Role of Serum Thyrotropin Level as a Meaningful Predictor of Papillary Thyroid Cancer in Patients with Nontoxic Nodular Goiter

Shin-Je Moon, MD, Jung-Hwan Park, MD, Yu-Hwa Lee, MD,  
Sang-Mo Hong, PhD, Chang-Bum Lee, PhD, Yong-Soo Park, PhD,  
Dong-Sun Kim, PhD, Woong-Hwan Choi, PhD, You-Hern Ahn, PhD

Departments of Endocrinology, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background and Objectives** : Distinguishing benign from malignant lesion in thyroid nodule is important but clinically difficult. FNAB is the first investigation of choice. However, cytologic results are often indeterminate. In those cases, additional molecular biologic tests are helpful. If serologic tests are available to predict malignancy, it can be useful to fortify accurate diagnosis. We analyzed whether TSH or FreeT4 level could be used as a predictor of malignancy. **Materials and Methods** : From January 2008 to March 2009, 540 patients received one of thyroidectomy in a single center. We only included 167 patients from 18 to 65 years old without cardiopulmonary or renal disorders. All the patients were in euthyroid state and took no medications, which affect the thyroid function. We reviewed charts retrospectively to find out differences in TSH level and FreeT4 level between the benign and malignant groups. **Results** : In this study, all the patients with malignancy had the papillary cancer. In benign group, average TSH level came out to be 1.48mU/L, whereas the average TSH level of malignant group was 1.98 mU/L. Moreover, the higher the cancer stage was, the higher the TSH level was. Although we have adjusted factors that can affect TSH level(age, sex, race, goiter type), we still received the same result. The risk of malignant cancer increased in proportion with TSH level within the normal range. In free T4 level, there was no difference between benign and malignant group. **Conclusion** : We propose that TSH level can play a role as one of the predictors for thyroid cancer. However, there is limitation because all the patients with malignancy in this study have papillary cancer. Thus, we can apply this result only in papillary cancer, and we need more study for other types of thyroid cancer.

**KEY WORDS** : Thyroid nodule · Thyroid cancer · Thyrotropin(TSH) · Predictor.

## 서 론

갑상선암은 내분비계에 발생하는 암 중 가장 흔한 암으로, 발생률과 사망률이 증가하고 있다.<sup>1,2)</sup> 미국에서는 1973년부터

2002년까지 갑상선암 발생이 2.4배 증가하였고, 그 중 유두암의 경우 2.9배가 증가하였다.<sup>3)</sup> 우리나라도 1999년 인구 10만 명당 7.2명에서 2005년에는 10만명당 23.8명으로 약 3배 이상 증가하였다.<sup>4)</sup> 매우 큰 증가속도를 보이면서 상승하는 갑상선

Received : May 21, 2011 / Revised : September 2, 2011 / Accepted : September 20, 2011

교신저자 : 안유현, 133-791 서울 성동구 행당동 17 한양대학교 의과대학 내분비내과학교실

전화 : (02) 2290-9556 · 전송 : (02) 2296-6236

E-mail : ahnyh@hanyang.ac.kr

암의 발생률과 이에 따른 사회 경제적인 문제를 고려한다면, 갑상선암의 진단과 조기치료는 더욱 중요성이 커지고 있다.

갑상선에 대한 임상적인 평가의 주요 목적은, 갑상선암을 간과하여 진단이 늦어지는 위험을 최소화 하는 것으로, 현재 까지 알려진 임상적으로 갑상선암을 의심해야 하는 결절의 지표로는 20세 미만 또는 70세 이상의 연령, 남성, 4cm 이상의 결절, 방사선 노출의 병력이 있다.<sup>5)</sup> 또한, 다발성 결절보다 단발성 결절이 갑상선암의 위험도가 더 높은 것으로 알려져 있다.<sup>6)</sup> 하지만 대부분의 경우, 갑상선이 악성세포를 포함하고 있는가를 임상적으로 구분하기는 어려우며, 이학적 검사로 갑상선암을 선별하는 것은 한계가 있다. 그 때문에 만일 현재까지 알려진 위험 지표 이외에 추가적으로 갑상선암을 의심할 수 있는 간단한 생화학적 검사가 있다면 암의 선별에 큰 도움이 될 것이다.

현재 갑상선암을 진단하기 위해 미국갑상선학회에서(ATA)에서 제시하는 최신 진단지침은 세침 흡인 세포검사이다.<sup>7)</sup> 하지만 세침 흡인세포 표본 중 악성여부를 가늠할 수 없는 소견이 보일 수 있고, 일부 검사에서는 위음성을 보이는 경우도 있다.<sup>8-10)</sup> 세침흡인세포검사의 이러한 한계점은, 분자학적인 검사를 시행함으로써 어느 정도 극복 할 수 있게 되었으나<sup>11)</sup> 비용 효율적인 면에서 볼 때 모든 환자의 표본에서 분자학적 검사를 시행하는 것은 바람직하지 않다.<sup>12)</sup> 따라서 세침흡인표본에서 악성으로 관찰 되지 않는 군에서, 추가적인 분자학적 검사를 시행할 임상적인 기준이 필요하다.

만일 혈액검사를 통해 갑상선암을 예측할 수 있는 간단한 지표가 있다면 임상에서 갑상선암을 간과하는 위험을 줄이고, 세침흡인 세포검사서 악성이 아닌 표본의 추가적인 분자학적 검사의 필요성을 가늠하는 하나의 기준으로 유용할 것이다. TSH와 Free T4는 갑상선의 기능을 반영하는 단순하고 중요한 검사이다. 높은 TSH 농도는 암 발생을 촉진시키고, 이미 존재하는 미세갑상선암의 성장을 촉진시키는 것으로 알려져 있다.<sup>13)</sup> 최근 연구에 따르면, TSH농도는 그 수치가 정상 범위 이내 있다 할지라도, 높은 수치일수록 갑상선암의 발생 위험도가 높은 것으로 보고하고 있으며, 이를 근거로 TSH를 갑상선암의 예측지표로 보고하였다.<sup>14)</sup>

본 연구에서는 우리 나라에서도 갑상선암을 예측할 수 있는 생화학 지표로써 TSH와 Free T4를 사용할 수 있는가에 대하여 분석 하고자 한다.

## 대상 및 방법

본 연구는 2007년 1월부터 2009년 3월까지 단일 의료기관에서 갑상선 전절제술과 엽절제술을 포함한 모든 종류의 갑상선절제술 중 한가지 시행 받은 환자 540명을 대상으로 하였다. 그 중, 20세 미만 또는 65세 이상의 연령의 환자, 거저질환

으로 갑상선 기능항진증이나 갑상선 기능저하증이 있는 환자, 심각한 심폐질환이나 신질환을 동반한 환자, 호르몬 치료나 스테로이드 치료를 받고 있는 환자는 배제하였으며, 총 540명 중 167명이 본 연구에 포함되었다. 수술 전 1달 이내 TSH와 Free T4를 측정하였으며, 갑상선 초음파검사를 시행하였다. 병리학적 검사결과를 기준으로 양성과 악성으로 나누었으며, 각각 환자의 병기에 따라 악성 환자군을 더 세분화하였다.

본 연구에서는 갑상선 양성 종양과 악성종양 사이에 TSH와 Free T4사이에 차이를 알기 위하여 독립 표본 T-test를 시행하였으며, 각각의 병기별로 TSH와 Free T4사이에 차이를 알기 위하여 Kruskal Wallis test를 시행하였다. 또한, TSH수치에 따른 갑상선암 발생 위험도를 측정하기 위하여, 단변량 로지스틱 회귀 분석을 시행하였으며, 추가적으로 다변량 로지스틱 회귀분석을 통하여 TSH의 분비에 영향을 미칠 수 있는 다른 변수들을 보정 후 TSH 수치에 따른 암의 발생 위험도를 측정하였다.

## 결 과

환자의 평균 나이는 48.6세이고, 남자는 47명, 여자는 120명이었다. 167명의 환자 중, 양성종양으로 진단 받은 환자는 60명, 갑상선암으로 진단 받은 환자는 107명이며, 그 중 1기가 63명, 2기 8명, 3기는 36명으로 관찰되었다. 모든 갑상선암은

Table 1. Characteristics of Study Participant

	Benign(N=60)	Malignancy(N=107)	Total
Age(yr)	47.7	49.2	48.66
Sex(M : F)	10 : 50	30 : 77	167
Stage 1	-	63	63
Stage 2	-	8	8
Stage 3	-	36	36

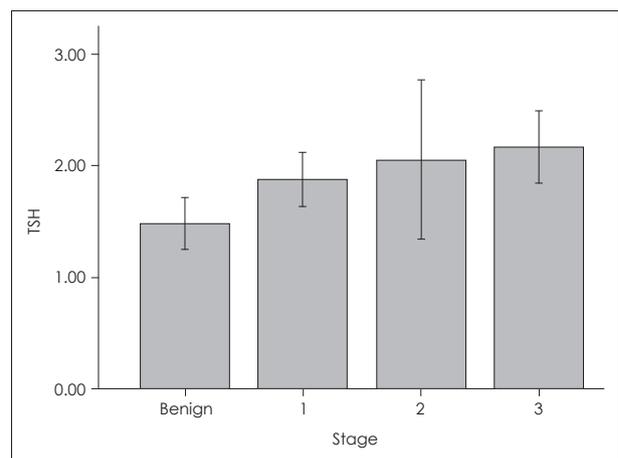


Fig. 1. Serum thyrotropin(TSH) concentrations in patients with benign disease and thyroid cancer.

유두암이었고 여포암을 포함한 다른 암은 없었다(Table 1).

양성 종양에서 TSH는 1.48mU/L 갑상선암에서는 1.98mU/L로 갑상선 암에서 더 높게 측정되었고, 병기가 높을수록 더 높은 수치를 보였다(Fig. 1). Free T4는 양성 종양에서 1.27mU/L 갑상선암에서는 1.28mU/L로 측정되었으며, 암의 병기에 따른 수치의 차이는 보이지 않았다(Fig. 2).

측정된 양성 종양과 갑상선암의 TSH와 Free T4의 측정치를 독립표본 T test를 시행하여, 둘 사이의 차이를 검정하였다. TSH의 p-value는 0.01으로 양성종양과, 갑상선 분화 암과의 차이가 있었으며, Free T4의 p value는 0.81로 차이가 없었다(Table 2).

양성종양과 각각의 병기에 따른 갑상선암의 TSH와 Free T4의 값의 차이를 검정하기 위해 Kruskal Wallis test를 시행하였다. TSH의 경우 p-value는 0.003으로, 각 병기별로 통계학적으로 유의한 TSH의 값의 차이가 있었으며, Free T4는 p-value가 0.949로 병기별로 측정치의 차이가 없었다(Table 3).

TSH 수치에 따른 갑상선 암의 발생 위험도를 측정하기 위하여 단변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다(Table 4). TSH를 0.5~1.00mU/L, 1.01~2.00mU/L, 2.01~3.00mU/L,

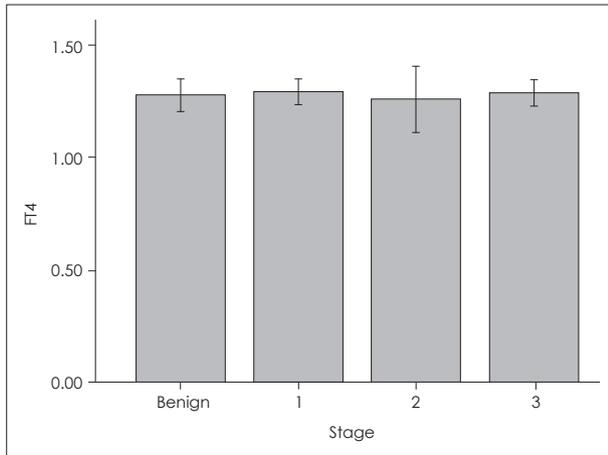


Fig. 2. Serum free thyroxine(FT4) in patients with benign disease and thyroid cancer.

Table 2. Concentrations of thyrotropin(TSH), Free thyroxine(FT4) in patients with benign disease and thyroid cancer

	Benign(N=60)	Malignancy(N=107)	p-value*
Age	47.7 ± 10.4	49.2 ± 8.9	0.342
TSH	1.48 ± 0.90	1.98 ± 0.95	0.001
T4	1.27 ± 0.27	1.28 ± 0.20	0.810

\* : Independent t-test, Mean ± SD, p < .05

Table 3. Concentrations of thyrotropin(TSH), Free thyroxine(FT4) in patients with benign disease and each stage of thyroid cancer

	Benign (N=60)	Stage 1 (N=63)	Stage 2 (N=8)	Stage 3 (N=36)	p-value*
Age	47.7 ± 10.4	49.6 ± 8.3	49.0 ± 7.7	48.5 ± 10.3	0.948
TSH	1.48 ± 0.90L	1.87 ± 0.96	2.05 ± 0.86	2.16 ± 0.95	0.003
T4	1.27 ± 0.27	1.29 ± 0.23	1.26 ± 0.17	1.28 ± 0.17	0.949

\* : Kruskal-wallis analysis of variance, Mean ± SD, p < .05

3.01~4.50mU/L 4개의 범주로 나누어 각각의 환자군에서, 갑상선암을 가질 수 있는 위험도를 측정하였으며 p-value는 0.05로 통계학적으로 유의하였다. 세분화 된 모든 범주의 환자군에서 통계학적으로 유의한 결과를 보였으며 각각의 교차비는 1.01~2mU/L에서 2.993, 2.01~3.00mU/L에서 3.272, 3.01~4.50mU/L에서 9.289로 측정되었다.

TSH 및 Free T4의 분비에 영향을 줄 수 있는 요인으로 나이와 성별 및 갑상선종의 형태를 고려하였으며, 이를 보정하기 위해 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다(Table 5). 나이와 성별, 갑상선종의 형태는 유의한 결과를 보이지 않았으며, TSH에서 p-value는 0.06으로 유의한 결과를 보였다. 각각의 범위에 따른 교차비는 1.01~2mU/L군에서 2.769, 2.01~3mU/L군에서 3.152, 3.01~4.5mU/L 이상 군에서 10.09로 측정되었다.

## 고찰

갑상선암중 조직학적으로 가장 많은 것은 갑상선 유두암으

Table 4. The odds ratio of having thyroid cancer with serum TSH lever1

	Univariate logistic regression		
	OR	95% CI	p-value
Age	1.0	(0.983-1.051)	0.341
Sex			
Male	Reference		
Female	0.5	(0.231-1.142)	0.102
Nodule			
Solitary	Reference		
Multiple	0.8	(0.430-1.542)	0.528
TSH			
0.5-1	Reference		
1.01-2	2.9	(1.276-6.742)	0.011
2.01-3	3.3	(1.295-8.265)	0.012
> 3.01	9.3	(2.329-37.043)	0.002

Table 5. The odds ratio favor of having thyroid cancer with serum TSH lever1 adjusted with age, sex and goiter type

	Multivariate logistic regression		
	OR	95% CI	p-value
Age	1.0	(0.989-1.067)	0.162
Sex			
Male	Reference		
Female	0.6	(0.253-1.378)	0.223
Nodule			
Solitary	Reference		
Multiple	0.8	(0.407-1.668)	0.590
TSH			
0.5-1	Reference		
1.01-2	2.8	(1.187-6.462)	0.018
2.01-3	3.2	(1.214-8.182)	0.018
> 3.01	10.1	(2.456-41.448)	0.001

로, 우리나라에서는 최근 그 비율이 현저히 증가하여 1999년 남성에서 72.7%, 여성에서 85.2% 였던 것에 비해 2005년에는 남성에서 90.7%, 여성에서 94.9%로 증가하였다. 반면 여포암이나 수질암, 미분화암에서는 1999년에 비하여 2005년 감소하는 소견을 보였다.<sup>4)</sup> 본 연구에 포함된 환자가 모두 유두암으로 관찰된 것은 우리나라의 이와 같은 역학의 변화를 반영하는 결과라 할 수 있겠다.

현재 TSH의 수치와 갑상선암의 상관관계는 여전히 논란 중이다. TSH가 갑상선암의 분화에 미치는 영향이 한계가 있다는 몇몇 연구 결과가 있다. 기능적으로 신호전달이 증가된 영역에서 TSH 수용체의 변이가 갑상선암에서는 흔히 발생되지 않는다는 결과,<sup>15)</sup> 실험실 연구에서 TSH 이외의 다른 인자, 즉 인슐린이나 유사인슐린 성장인자 1 등이 암 발생에 더 큰 역할을 할 수 있다는 보고,<sup>16)</sup> TSH 수용체 messenger RNA와 암의 악화와와의 관계에 역관계가 있다는 점<sup>17)</sup> TSH가 암의 분화에 미치는 영향에 한계가 있음을 알려준다.

반대로 TSH가 갑상선암의 발생에서 중요한 역할을 한다는 많은 연구가 있다. 고위험도의 갑상선암 환자에서 적극적인 갑상선 기능의 억제제가 생존율을 향상시키고 2기의 갑상선암 환자에서 갑상선 기능의 억제제가 생존율을 증가시킨다는 보고,<sup>18)</sup> 암의 치료를 위해 T4를 중단하거나 재조합 TSH를 투여 할 때 암의 성장이 증가하는 사례,<sup>19)</sup> 보다 높은 TSH 농도가 갑상선암의 사망률과 재발을 증가시킨다는 연구 결과<sup>20)</sup> TSH가 갑상선암의 발생에서 중요한 역할을 한다는 것을 알려주고 있다. 앞서 연구들을 검토해 보면, 비록 TSH가 암의 발생에 단독으로 역할을 하는 것은 아니지만, 만성적인 TSH의 자극이 암의 발병에 중요한 역할을 한다고 할 수 있다.

본 연구에서는 갑상선 암 환자 군에서 측정된 TSH가 양성 종양의 TSH보다 의미 있게 높게 측정되었으며, 양성 종양과 갑상선암의 각 병기별로 TSH의 값을 비교하였을 때 병기가 높을수록 통계학적으로 유의하게 TSH가 높게 측정되었다. 이와 같은 결과는 갑상선암과, TSH의 수치가 서로 연관성이 있을 수 있다는 것을 알려주고 있으며, 즉, TSH가 암의 분화에 일정 부분 역할을 할 수 있다는 기존의 가설의 근거가 될 수 있다.

TSH가 갑상선암의 발생에 일정부분 역할을 한다는 가설에 근거하여 TSH가 갑상선암의 진단에 있어서 예측인자로 역할을 할 수 있는가에 대한 연구가 있었다. Boelaert 등은 1,500명의 갑상선종 환자를 대상으로 TSH측정과 세침흡인세포검사를 시행하였으며, TSH에 따른 갑상선암의 위험도를 분석하였다.<sup>13)</sup> TSH가 정상인 갑상선종 환자 중 TSH 수치가 0.9mU/L 이상인 군이 그보다 더 낮은 군보다 암의 진단 위험도가 더 높게 나왔으며, TSH가 0.9mU/L 이하의 군과 1.0~1.7mU/L의 군에서의 교차비는 2.72, 1.8~5.5mU/L의 군은 3.88로 더 높은 TSH 환자 일수록 더 높은 암 발생 위험도를 보였다. 이 결과는 TSH가 비록 정상범위에 있더라도, 높은 수치의 TSH를 가

진 군에서 낮은 농도의 군보다 갑상선암이 발생할 위험이 더 크다는 것을 말해준다. 다른 연구로 Haymart 등은 갑상선 절제술을 받은 환자 843명을 대상으로 수술 전 TSH의 수치를 분석하였으며,<sup>21)</sup> TSH가 정상 수치 내에서, 높은 범위에 있는 군이 낮은 군보다 갑상선암의 발생 위험도가 더 큰 것으로 보고하였다. 또한, Jonklaas 등은 50명의 갑상선 절제술을 받은 정상기능의 갑상선종 환자를 대상으로 TSH를 양성종양과 갑상선암환자 군으로 나누어 비교하여 위험도를 측정하였다.<sup>14)</sup> 이 연구 역시 갑상선암환자 군에서 TSH의 수치가 높게 측정되었으며, 높은 TSH의 군에서 암의 위험도가 더 높은 것으로 보고하였다.

본 연구에서는 TSH를 0.5~1.00mU/L, 1.01~2.00mU/L, 2.01~3.00mU/L, 3.01~4.50mU/L 4개의 범주로 나누어 각각의 환자군에서, 갑상선암을 가질 수 있는 위험도를 측정하였다. 1.01~2mU/L의 TSH를 보이는 환자의 경우 0.5~1mU/L의 TSH 환자보다 2.993배 더 높은 갑상선암의 발생 위험도를 가지는 것으로 나타났으며, 2.01~3.00mU/L에서는 3.272배 3.01~4.50mU/L에서 9.289배 높은 것으로 측정되었다. 즉 정상 범위 이내의 TSH를 가진 환자라도 더 높은 수치를 가질 경우 낮은 수치를 가지는 경우보다 암의 위험률이 높은 결과를 보였으며, 이는 TSH를 갑상선암의 위험인자로 사용할 수 있다는 기존의 연구 가설을 뒷받침하는 결과라 할 수 있겠다.

하지만 기존에 알려진 갑상선암의 임상적 위험지표를 포함한 많은 변수들이 TSH의 분비에 영향을 미칠 수 있기 때문에 단순히 TSH와 갑상선 암과의 분석만으로, TSH가 갑상선암의 위험인자라는 결론을 도출하는 것에는 한계가 있다. TSH의 분비에 영향을 미칠 수 있는 요인으로 고려할 수 있는 것은 나이와 성별, 인종, 갑상선 결절의 병리학적 특징 및 다발성 결절 또는 단일 결절의 여부를 생각할 수 있고 외부적 요인으로 환자의 기저 질환 및 전신 상태, 갑상선 호르몬의 분비에 영향을 줄 수 있는 약물 복용유무이다. 본 연구에서 포함된 갑상선암 환자군은 병리학적으로 모두 유두암이었으며, 모든 환자군에서 인종의 차이는 없었고, 기저질환이 있거나, 갑상선에 영향을 미칠 수 있는 약제를 복용중인 환자, 호르몬치료 또는 스테로이드를 복용하고 있는 환자는 배제하였기 때문에, TSH 및 Free T4에 영향을 줄 수 있는 요인으로는 나이와 성별, 그리고 다발성 또는 단발성 결절의 여부에 따른 영향을 고려할 수 있다. 이와 같은 변수를 보정하여 갑상선암과 양성 종양의 TSH 수치를 비교하였을 때 갑상선암 환자군에서 유의하게 높은 TSH 수치를 보였다. 또한 상기 변수들의 영향을 보정한 각 환자군의 위험도를 살펴보면, 0.5~1mU/L보다 1.01~2mU/L범위의 환자군에서 갑상선암이 발견될 위험성이 2.8배 높은 것으로 관찰되었으며, 0.5~1mU/L보다 2.01~3mU/L범위에서 3.2배, 0.5~1mU/L보다 3.01~4.5mU/L범위에서 갑상선암이 발견될 위험성이 10배 높은 것으로 관찰되었다.

이와 같은 결과는 TSH가 비록 정상 수치를 가지더라도, 높은 범위에 속한 환자일수록 갑상선암의 진단 위험률이 높았다는 기존의 연구를 뒷받침함과 동시에 우리나라에서도 TSH 수치가 갑상선암의 하나의 예측지표로 기능을 할 수 있다는 가능성을 시사하는 결과라 할 수 있겠다.

본 연구의 결과를 종합해 보면, 갑상선암에서 다른 인자들과 독립적으로 높은 TSH가 측정되었으며, 높은 TSH를 가진 환자는 그만큼 높은 암의 위험도를 가지고 있었다. 이는 기존의 알려진 갑상선암의 위험지표와 마찬가지로, TSH가 하나의 갑상선암의 위험도를 예측하는 지표로 기능을 할 수 있다는 가능성을 시사한다.

그 동안 갑상선에 대한 많은 영상학적 검사가 개발되어 왔지만, 갑상선암을 진단하기 위해 현재 미국갑상선학회에서 (ATA)에서 제시하는 최신 진단지침은 세침 흡인세포검사로 민감도 65~98% 특이도 72~100%로 보고되고 있다.<sup>6,7,22)</sup> 하지만 세침 흡인세포 표본 중 10~40%는 악성여부를 가늠할 수 없는 결과를 보인다.<sup>8)</sup> 세침흡인세포검사의 이러한 한계점은, BRAF, RAS, RET/PTC 변이 등이 갑상선 암과 연관이 있음이 발견되면서, 분자학적인 검사를 시행함으로써 어느 정도 극복 할 수 있게 되었으며 세침흡인세포의 위음성을 의미 있게 감소시키는 것으로 보고되었다.<sup>11)</sup> 하지만 모든 환자의 표본에서 분자학적 검사를 시행하는 것은 비용 효율면에서 바람직하지 않다. 이 같은 상황에서, 어떤 표본에서 추가적인 분자적인 검사를 할 것인가에 대한 선별 기준이 있다면, 불명확한 표본이나 위음성을 보이는 표본에서 추가적인 분자적 검사를 시행함으로써, 갑상선암을 간과하는 위험을 줄이는데 도움을 줄 수 있을 것이다. 기존에 알려진 갑상선암의 위험지표와, 추가적으로 높은 TSH수치는 하나의 선별기준이 될 수 있을 것이다.

하지만 본 연구에 포함된 모든 암은 유두암으로, 다른 종류의 암에 대한 분석은 시행하지 못하였다. 때문에 본 연구 결과를 유두암 이외의 여포암이나 수질암 등의 다른 종류의 암에는 적용시키는 것에는 한계가 있으며, 이후 추가적인 연구가 필요할 것이다. 또한, 환자의 일부는 자가항체를 측정하지 않았기 때문에 자가항체와 TSH 그리고 갑상선암사이의 관계에 대한 분석 역시 시행하지 못하였다. 마지막으로 본 연구는 제한된 인구를 대상으로, 후향적으로 이루어진 분석으로, 추후 TSH가 갑상선암의 예측인자로서 역할을 규명하기 위해서는 더 많은 환자를 대상으로 하는 전향적인 연구가 필요 할 것이다.

**중심 단어 :** 갑상선 결절 · 갑상선 유두암 · 혈청 갑상선 자극 호르몬 · 예측인자.

## References

- 1) Leenhardt L, Grosclaude P, Cherie-Challine L. *Increased incidence of thyroid carcinoma in france: A true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. Thyroid. 2004;14:1056-1060.*
- 2) Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, et al. *International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. Cancer Causes Control. 2009;20:525-531.*
- 3) Davies L, Welch HG. *Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA. 2006;295:2164-2167.*
- 4) Ahn HY, Park YJ. *Incidence and clinical characteristics of thyroid cancer in Korea. The Korean Journal of Medicine. 2009;77: 537-542.*
- 5) Hegedus L, Bonnema SJ, Bencedbaek FN. *Management of simple nodular goiter: Current status and future perspectives. Endocr Rev. 2003;24:102-132.*
- 6) Mazzaferri EL. *Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med. 1993;328:553-559.*
- 7) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ. *Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2006;16:1-33.*
- 8) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. *Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2006;16:109-142.*
- 9) Sclabas GM, Staerckel GA, Shapiro SE, Fornage BD, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. *Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. Am J Surg. 2003;186:702-709; discussion 709-710.*
- 10) Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, et al. *Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. Cancer. 2007;111: 508-516.*
- 11) Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al. *Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: A synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. Diagn Cytopathol. 2008;36:425-437.*
- 12) Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, et al. *Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:2092-2098.*
- 13) Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. *Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:4295-4301.*
- 14) Jonklaas J, Nsouli-Maktabi H, Soldin SJ. *Endogenous thyrotropin and triiodothyronine concentrations in individuals with thyroid cancer. Thyroid. 2008;18:943-952.*
- 15) Matsuo K, Friedman E, Gejman PV, Fagin JA. *The thyrotropin receptor(TSH-R)is not an oncogene for thyroid tumors: Structural studies of the TSH-R and the alpha-subunit of Gs in human thyroid neoplasms. J Clin Endocrinol Metab. 1993;76:1446-1451.*
- 16) Mazzaferri EL. *Thyroid cancer and Graves' disease: The controversy ten years later. Endocr Pract. 2000;6:221-225.*

1) Leenhardt L, Grosclaude P, Cherie-Challine L. *Increased inci-*

- 17) Shi Y, Zou M, Farid NR. *Expression of thyrotrophin receptor gene in thyroid carcinoma is associated with a good prognosis. Clin Endocrinol(Oxf). 1993;39:269-274.*
- 18) Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. *Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. Thyroid. 2006;16:1229-1242.*
- 19) Braga M, Ringel MD, Cooper DS. *Sudden enlargement of local recurrent thyroid tumor after recombinant human TSH administration. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:5148-5151.*
- 20) Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, et al. *Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:2610-2615.*
- 21) Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. *Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:809-814.*
- 22) Gharib H, Goellner JR. *Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. Ann Intern Med. 1993;118:282-289.*