

수술 전 혈청 갑상선 자극 호르몬(TSH)수치와 갑상선 유두암과의 상관관계

순천향대학교 의과대학 천안병원 외과학교실, ¹구미병원 외과학교실, ²서울병원 외과학교실, ³천안병원 응급의과학교실

송금종 · 한선욱 · 이진형¹ · 우희두² · 김성용 · 김재우³ · 박래경¹ · 백무준 · 김창호

Association between Preoperative Serum TSH Level and Papillary Thyroid Cancers

Geum Jong Song, M.D., Sun Wook Han, M.D., Jin-Hyung Lee, M.D.¹, Hee-Doo Woo, M.D.², Sung Yong Kim, M.D., Ph.D., Jae Woo Kim, M.D., Ph.D.³, Nae Kyeong Park, M.D., Ph.D.¹, Moo Jun Baek, M.D., Ph.D. and Chang Ho Kim, M.D., Ph.D.

Departments of Surgery, Soonchunhyang University Hospital Cheonan, Cheonan, ¹Soonchunhyang University Hospital Gumi, Gumi, ²Soonchunhyang University Hospital Seoul, Seoul, ³Department of Emergency Medicine, Soonchunhyang University Hospital Cheonan, Cheonan, Soonchunhyang University of College of Medicine, Korea

Purpose: Recent research has shown that there is a relationship between the level of preoperative serum TSH and a papillary thyroid carcinoma. Therefore, this study examined the correlation between the serum TSH and papillary thyroid carcinoma. **Methods:** The preoperative serum TSH level of papillary thyroid carcinoma and nodular hyperplasia of 418 patients from 2009 Jan. to 2011 Dec. was examined. The patients were divided into 3 groups, nodular hyperplasia, less than 1 cm micropapillary carcinoma and more than 1 cm papillary carcinoma, and their TSH levels were compared. **Results:** Nodular hyperplasia and total papillary carcinoma was found in 98 (23.0%) and 322 (77.0%) patients, respectively. After dividing the patients according to the size of the mass, there were 224 (53.6%) patients with a mass less than 1 cm in size and 98 (23.4%) patients with a mass more than 1 cm in size. The preoperative serum TSH level of the 3 groups showed a significant difference, which was $1.180 \pm 1.168 \mu\text{IU/ml}$ in the nodular hyperplasia group, $1.670 \pm 1.224 \mu\text{IU/ml}$ in the micropapillary carcinoma group and $2.279 \pm 2.837 \mu\text{IU/ml}$ in the papillary carcinoma group ($P < 0.001$). On the other hand, there were no significant correlations between the preoperative serum TSH level and gender, age, metastasis to lymph node, number of masses and extrathyroidal extensions. **Conclusion:** The larger size of the papillary thyroid carcinoma, the higher the preoperative high serum TSH level. Therefore, the stimulation of TSH can affect the progression of papillary thyroid carcinoma but more study will be needed.

Key Words: Thyroid cancers, Papillary thyroid carcinoma, TSH

중심 단어: 갑상선암, 갑상선 유두암, 갑상선 자극 호르몬

서론

갑상선 유두암은 요오드 섭취가 충분한 나라인 미국이나

일본에서 갑상선에서 발생하는 암 중에 가장 흔한 형태이며,⁽¹⁾ 우리나라에서도 현재 여성암에서 전체 1위를 차지하고 있는 암으로 예후는 매우 좋은 것으로 알려져 있다.⁽²⁾ 유두암의 치료는 보통 갑상선 전절제술 또는 반구절제술이

Correspondence: Sung Yong Kim

Department of Surgery, College of Medicine, Soonchunhyang University, 23-20, Bongmyeong-dong, Cheonan, Korea

Tel: +82-41-570-2140/3834, Fax: +82-41-571-0129, E-mail: sykim@schmc.ac.kr

Received July 25, 2012, Revised September 6, 2012, Accepted September 6, 2012

Copyright © 2012 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.

시행되고 있으며, 전절제술을 시행할 경우 방사성동위원소 치료 및 갑상선 자극 호르몬(Thyroid Stimulating Hormone, TSH) 억제 치료가 시행되고 있다.(1)

TSH 억제 치료는 1937년에 Dunhill(3)에 의해 그 사용이 처음 기술되었고, 이를 위해 복용하는 L-thyroxine (LT4)은 부족한 갑상선 호르몬을 보충하는 역할과 동시에 갑상선 유두암의 진행과 재발을 억제하는 장점이 있는 것으로 알려져 있는데 이는 TSH를 억제하기 때문에 가능한 것으로, 또한 환자의 예후와도 관련이 있는 것으로 되어 있다.(4) 통상적으로 갑상선 유두암의 위험 인자로는 남성, 20세 이하 및 70세 이상의 연령, 그리고 방사선 조사력 등이 있고, 2010년 ESMO 임상진료지침에서도 유일한 독립위험인자로 방사선 노출을 강조하고 있는 실정이나 최근에는 TSH의 자극도 갑상선 유두암의 발생에 영향을 미친다는 연구들이 보고되고 있다.(5-8)

TSH는 갑상선 호르몬의 분비를 통한 기능의 조절과, 갑상선에 특화된 유전자의 발현 및 세포의 성장과 분화에 관여하는데 이러한 TSH 자극이 지속되면 여포상피세포(follicular epithelium)를 손상시켜 갑상선세포의 유두암으로의 변이를 일으키기 때문인 것으로 알려져 있다.(4) 최근에는 높은 수치의 TSH가 갑상선 결절이 있는 환자에서 유두암의 발생을 증가시킨다는 보고가 있으며, 갑상선암의 독립된 예측 인자라는 주장도 제기되고 있다.(5,9)

하지만 TSH가 갑상선암의 진행 및 악화에 영향을 미치는지는 아직 명백히 밝혀지지 않은 상태이다. Haymart 등(10)은 갑상선암의 진단 당시 진행된 암일수록 혈청 내에 TSH의 농도가 높기 때문에 갑상선암의 진행에도 관여한다고 주장하였으나, 분화암을 포함하여 수질암이나 미분화암, 그리고 갑상선 림프종에서 TSH와의 연관성은 찾기 힘들다는 보고도 있었으며,(7) Gerschpacher 등(11)은 1 cm 이하의 미세갑상선 유두암에서는 TSH 농도가 높지 않았음을 보고하여 이에 대한 논의는 아직 진행 중이라 할 수 있다.

이에 저자들은 TSH 농도가 갑상선 유두암의 진행정도에 따라 차이가 있는지를 알아보고자 하였으며, 또한 양성 결절과의 차이가 있는지도 확인하고자 하였다. 아울러 갑상선 유두암의 위험 요소로 알려져 있는 인자들(임파선 전이, 다발성 여부, 피막 침범)이 있는 경우에 각각 TSH 농도 차이가 있는지를 알아보고자 하였다.

방 법

2009년 1월부터 2011년 12월까지 ○○외과에서 갑상선 질환으로 수술을 시행 받은 환자들 중 최종 병리 검사에서 결절성 과형성(Nodular hyperplasia) 및 유두암(Papillary carcinoma)으로 진단받은 610명의 환자를 대상으로 하였다. 그 중 ① 하시모토 갑상선염 및 림프구성 갑상선염과, ② 그레이브스병 등이 동반되어 갑상선 기능 항진증이나 기능 저

하증이 있는 환자들은 수술 전 혈청 TSH 농도에 영향을 줄 수 있으므로 제외하였고, 외부병원에서 진단 후 전원된 환자는 본원에서 다시 TFT (Thyroid Function Test)를 측정하였으며, 병리기록 및 임상기록의 보전이 양호한 418명의 환자가 후향적으로 이 연구에 포함되었다.

이 환자들을 최종 병리 검사 결과에 따라 결절성 과형성군과 암종의 크기가 1 cm 이하인 미세유두암(Micropapillary carcinoma)군, 그리고 1 cm를 초과하는 유두암군으로 분류하였다. 이 세 군에 대하여 각각 성별, 나이, 갑상선의 침범(extrathyroidal extension)여부, 림프절(lymph node) 전이 여부, 그리고 종양의 개수 등을 비교 분석하였으며, 각 군에서 수술 전 시행한 혈청 TSH 농도를 분산분석(Analysis of variance, ANOVA)을 이용하여 비교하였다.

또한, 1 cm 이하의 미세유두암으로 진단된 군과 1 cm 초과와 유두암군 내에서 갑상선의 침범여부, 림프절전이 여부, 그리고 종양의 개수에 따른 수술 전 혈청 TSH 농도를 t-검정(Student's t-test)을 이용하여 분석하였다. 성별과 나이에 따른 비교는 수술 전 혈청 TSH 농도가 정규분포 가정을 만족하지 않아 비모수 방법인 Mann-Whitney검정을 사용하였다.

수집된 자료는 SPSS 18.0 (SPSS, USA)프로그램을 이용하여 분산분석 및 사후분석(Bonferroni's adjustment)으로 분석하였으며, P value가 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

총 418명의 환자를 분석하였다. 이 중 병리학적으로 결절성 과형성이 98명(23.0%)이었으며, 전체갑상선 유두암은 322명(77.0%)이었다. 또한 전체 갑상선 유두암 환자를 크기에 따라 1 cm 이하의 미세유두암군과 1 cm를 초과하는 유두암군으로 나누었을 때 각각 224명(53.6%), 98명(23.4%)을 차지하였다.

결절성 과형성군의 경우 남자가 21명(21.9%), 여자가 75명(78.1%)이었으며, 평균나이는 46.0세(14~78세)였다. 이 중 46명(47.9%)은 단일 종괴였으며, 50명(52.1%)은 2개 이상의 다중 종괴를 가지고 있었다.

미세유두암군의 경우에는 남자가 31명(13.8%), 여자가 193명(86.2%)이었으며, 평균나이는 47.9세(21~76)를 나타내었고, 단일 종괴가 150명(67.0%), 다중 종괴가 74명(33.0%)이었다.

유두암군은 남, 녀 각각 20명(20.4%), 78명(79.6%)이었으며, 평균나이는 52.8세(24~78)로 세 군 중 평균나이가 가장 고령이었으나 통계적 유의성은 없었다($P < 0.259$). 단일과 다중 종괴의 경우는 각각 52명(53.1%)과 46명(46.9%)이었다.

전체 유두암 환자들 중 갑상선의 침범은 미세유두암군에

Table 1. Tumor characteristics

	Nodular hyperplasia	*PTC \leq 1 cm	1 cm<PTC
Gender (M : F)	21 : 75 (21.9% : 78.1%)	31 : 193 (13.8% : 86.2%)	20 : 78 (20.4% : 79.6%)
Age (mean)	14~78 (46.0)	21~76 (47.9)	24~78 (52.8)
<45	38	86	33
\geq 45	58	138	65
Extrathyroidal extension (+/-) (%)	-	99/125 (44.2%)	69/29 (70.4%)
Lymph node (+/-) (%)	-	72/152 (32.1%)	54/44 (55.1%)
Multiplicity			
Single (%)	46 (47.9%)	150 (67.0%)	52 (53.1%)
Multiple (%)	50 (52.1%)	74 (33.0%)	46 (46.9%)
Total	96 (23%)	224 (53.6%)	98 (23.4%)

*PTC = papillary thyroid carcinoma.

Table 2. Preoperative serum TSH level

	NH*	PTC \leq 1 cm	1 cm<PTC	P value
Mean TSH (μ IU/ml)	1.180 \pm 1.168	1.670 \pm 1.224	2.279 \pm 2.837	P<0.001

*NH = nodular hyperplasia; \dagger PTC = papillary thyroid carcinoma.**Table 3.** Comparison of the P value of serum TSH level between nodular hyperplasia and PTC

	P value
Nodular hyperplasia vs PTC \leq 1 cm	P<0.063
Nodular hyperplasia vs 1 cm<PTC	P<0.001
PTC \leq 1 cm vs 1 cm<PTC	P<0.012

*PTC = papillary thyroid carcinoma.

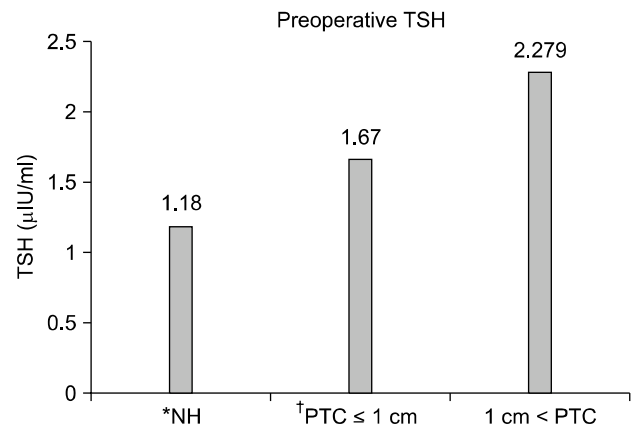
Table 4. Serum TSH level in the aspect of tumor characteristics in papillary thyroid cancers (μ IU/ml)

	PTC \leq 1 cm	P value	1 cm<PTC	P value
*L/N (+)	1.792 \pm 1.344	P<0.304	2.584 \pm 3.696	P<0.240
\dagger L/N (-)	1.612 \pm 1.163		1.904 \pm 1.028	
\ddagger E/E (+)	1.574 \pm 1.142	P<0.297	2.142 \pm 2.917	P<0.463
\S E/E (-)	1.746 \pm 1.285		2.605 \pm 2.656	
Single	1.605 \pm 1.061	P<0.320	2.285 \pm 3.210	P<0.984
Multiple	1.800 \pm 1.501		2.273 \pm 2.381	

*L/N (+) = lymph node positive; \dagger L/N (-) = lymph node negative; \ddagger E/E (+) = extrathyroidal extension positive; \S E/E (-) = extrathyroidal extension negative.

서는 99명(44.2%)이었으며, 유두암군에서는 69명(70.4%)에서 침범을 보였다. 또한, 림프절 전이의 경우 미세유두암군은 72명(32.1%), 유두암군은 54명(55.1%)에서 양성 소견을 보였다(Table 1).

수술 전 혈청 TSH 수치를 분산분석 하였을 때 결절성 과

**Fig. 1.** Preoperative serum TSH level in each subgroups. *NH = nodular hyperplasia; \dagger PTC = papillary thyroid carcinoma.

형성군에서 1.180 \pm 1.168 μ IU/ml, 미세유두암군에서 1.670 \pm 1.224 μ IU/ml, 그리고 유두암군에서는 2.279 \pm 2.837 μ IU/ml를 나타내어 양성보다는 악성에서, 그리고 갑상선 유두암의 크기가 증가할수록 수술 전 혈청 TSH 농도가 높게 측정된다는 것을 확인할 수 있었다(P<0.001) (Table 2, Fig. 1). 또한 사후분석(Bonferroni's adjustment)을 통해 세 군간의 유의성을 확인하였을 때 결절성 과형성군과 미세유두암군 사이에서는 수술 전 혈청 TSH 농도에 있어 유의한 차이가 없었으나(P<0.063), 결절성 과형성군과 유두암군에서는 유의한 차이를 보였다(P<0.001). 그리고 전체 유두암 중 1 cm 이하인 경우와 1 cm를 초과하는 경우를 비교하였을 때 수술 전 혈청 TSH 농도가 유의한 차이(P<0.012)를 보여 암종의 크기에 따라 수술 전 혈청 TSH 농도가 영향을 받는다는 것을 알 수 있었다(Table 3).

환자의 성별과 나이(45세 기준)에 따른 수술 전 혈청 TSH 농도를 Mann-Whitney 검정으로 비교하였을 때 각각 P=0.80, P=0.40으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

미세유두암군과 유두암군에서 각각 림프절 전이, 갑상선 외 침범, 그리고 종양의 개수에 따른 수술 전 혈청 TSH 농

도를 측정하였다. 림프절 전이여부에 따른 수술 전 혈청 TSH 농도를 분석하였을 때 미세유두암군에서는 림프절 전이가 있는 경우와 없는 경우에서 각각 $1.792 \pm 1.344 \mu\text{IU/ml}$, $1.612 \pm 1.163 \mu\text{IU/ml}$ 로 나타났으며, 유두암군에서는 $2.584 \pm 3.696 \mu\text{IU/ml}$, $1.904 \pm 1.028 \mu\text{IU/ml}$ 로 두 군 모두에서 림프절 전이가 있을 때 수술 전 혈청 TSH 농도가 더 높게 나왔으나 통계적 유의성은 보이지 않았다($P < 0.304$, $P < 0.240$) (Table 4).

갑상선의 침범에 의한 분류에서는 미세유두암군에서 갑상선의 침범이 있는 경우와 없는 경우가 각각 $1.574 \pm 1.142 \mu\text{IU/ml}$, $1.746 \pm 1.285 \mu\text{IU/ml}$ 였으며, 유두암군에서는 $2.142 \pm 2.917 \mu\text{IU/ml}$, $2.605 \pm 2.656 \mu\text{IU/ml}$ 로 오히려 갑상선의 침범이 없는 경우에서 더 높은 수술 전 혈청 TSH 농도를 보였으나 이 역시 통계적 유의성은 보이지 않았다($P < 0.297$, $P < 0.463$) (Table 4).

또한, 종양의 개수에 따른 분류에서도 두 군 모두에서 혈청 TSH 농도의 차이를 보이지 않아 본 연구에서는 일반적인 갑상선 유두암에 있어 고 위험군에 속하는 인자들과 수술 전 혈청 TSH 농도와는 상관관계가 없음을 확인하였다 (Table 4).

고 찰

갑상선 유두암은 갑상선에서 발생하는 암종 중 가장 높은 빈도수를 보인다. 미국에서는 1980년대 후반에 비해 2000년대에 들어서 남녀 모두 약 두 배 가량 발생빈도가 증가하였고 특히 1 cm 이하의 미세유두암의 증가율이 높았다.(12) 국내에서도 2009년 통계자료에 의하면 여자에서 1위를 기록하고 있고, 남녀를 모두 합하여 전체 암종 순위를 보았을 때도 역시 1위를 차지할 만큼 발생 빈도가 매우 높다고 할 수 있다. 반면 예후는 매우 좋은 편이어서 5년 생존률이 99.7%에 이를 만큼 치료 후 완치되는 경우가 높다고 할 수 있다.(2) 하지만 10년 추적 관찰 시 재발률이 20%까지 보고되고 이는 사망률의 증가로 이어지므로 이는 여전히 해결해야 할 문제로 인식되고 있다.(13)

일반적으로 갑상선 분화암의 악성도를 나타내는 위험 인자로 알려져 있는 임상병리학적 인자들은 환자의 나이, 임파선 전이 여부, 갑상선의 침범, 갑상선 암종의 크기 등이 있으며, BRAF V600E 돌연변이도 갑상선암의 위험인자로 받아들여지고 있다.(14) 따라서 이들에 대한 연구를 통해 갑상선 유두암의 재발률을 낮추기 위해 노력하고 있으며, 새로운 예측 인자를 발견하기 위해 노력을 하고 있다.

최근에는 TSH의 역할에 관해 새롭게 대두되고 있는데, TSH의 생화학적인 작용은 이미 널리 알려져 있다. 이는 갑상선세포의 성장인자로 작용하며, 세포 발달에 영향을 주는 수많은 복합 신호 체계 중 하나로써,(15) 인슐린양 성장인자(insulin like growth factor)와 표피성장인자(epidermal

growth factor), 그리고 간세포성장인자의 수용기의 합성(Synthesis of receptor)을 조절하여 갑상선 유두암의 생물학적인 행태에 상승작용을 일으킨다.(16,17) 이러한 작용들로 인해 갑상선 유두암에서 전절제술 후 재발을 억제하기 위한 Levothyroxine 4 (LT4) 치료를 시행하고 있고, 이에 대해서는 논란의 여지가 없는 것으로 보인다.

TSH 억제 치료에 대한 근거는 수 많은 보고들이 있으며, 이 중 몇 가지 연구들을 살펴보면, Pujol 등(18)은 TSH를 $0.05 \mu\text{IU/ml}$ 이하로 유지했을 경우 $1 \mu\text{IU/ml}$ 이상으로 유지했을 경우보다 재발률을 떨어뜨리고 재발을 예측할 수 있는 독립된 인자라고 보고하였고, Cooper 등(19)은 617명의 환자를 대상으로 한 대규모 후향적 연구에서 고위험군 환자에서 TSH가 유두암의 진행을 예측하는 독립된 인자라고 언급하였다. 이러한 연구들을 근거로 국제적인 임상진료지침에서도 수술 후 TSH 억제를 표준화된 치료로 언급하고 있는 실정이다.(6,20)

이처럼 수술 후에 TSH가 미치는 영향에 대해서는 많은 연구 결과들이 보고되고 있으나, 수술 전 갑상선 유두암의 악화에 대한 연구 결과에 대해서는 아직 논란이 있는 실정이다. 하지만 TSH 자극이 갑상선 유두암에 미치는 영향이 어느 정도 밝혀져 있는 만큼, 본 연구에서는 높은 혈청 농도의 TSH가 갑상선 세포에 무리를 주기 때문에 유두암의 진행에도 영향을 미칠 수 있을 것이라는 가정하에 연구를 진행하였다.

이에 대한 근거로 갑상선 유두암의 크기가 클수록 수술 전 TSH의 농도가 높았다는 보고가 있었고,(4) 최근 국내 한 연구에서도 수술 전 TSH 농도가 갑상선 분화암에서 갑상선의 침범과 함께 측정부 임파선 전이의 예측 인자로서 작용할 수 있고, 따라서 수술 시 수술의 범위를 결정할 때 유용할 수 있음을 주장하였다.(21)

저자들은 본원의 자료를 바탕으로 이에 대한 평가를 하는 것이 주요 관심 사항이었다. 실제로 위에 언급된 연구 결과들과 마찬가지로 본 연구에서도 결절성 과형성보다는 유두암에서, 미세유두암보다는 1 cm 이상의 유두암에서 수술 전 TSH의 농도가 높게 측정되어 TSH 농도가 유두암의 진행에 관여할 수 있다는 결과를 보여주었다. 하지만 수질암이나 미분화암에서는 TSH 농도가 크게 영향을 미치지 않는다고 하였고, 미세유두암에서도 농도가 증가하지 않았다는 결과들과,(7,11) 초음파상에서만 우연히 발견되는 작은 크기의 결절들의 경우 악성도의 예측을 하는데 있어서의 유용성은 아직 명백히 밝혀진 바 없어 이에 대한 연구는 신중을 기해야 할 것이다.(22)

한편, 갑상선 유두암의 악성도를 예측할 수 있는 위험 인자와 TSH와의 상관관계에 대한 연구도 진행이 되었는데, Haymart 등(23)은 45세 이상일 경우 TSH의 농도가 유의하게 높게 나왔으며, 갑상선 유두암일 경우 나이와 상관없이 높게 나오는 것을 보고하였다. 또한 갑상선의 침범도 높은

TSH 농도와 관련이 있음을 주장하였다.

하지만 본 연구 결과에서는 성별, 나이, 임파선 전이, 갑상선의 침범 및 다발성 종양의 경우 모두에서 TSH의 농도와는 통계적 유의성을 찾을 수는 없었다. 이는 이러한 위험 인자들 외에도 TSH의 농도와 관련하여 갑상선의 악성도에 영향을 미치는 다른 인자들이 실험에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없기 때문이기도 하며, 이에 대한 연구는 좀 더 이루어져야 할 것이다.

결 론

결론적으로 저자들의 연구 결과에서는 결절성 과형성보다 갑상선 유두암에서 TSH의 농도가 높고, 갑상선 유두암의 크기가 커질수록 TSH의 농도가 증가하는 것으로 보아 TSH 자극이 갑상선 유두암의 진행에 관여한다는 것을 추측해볼 수 있지만 이에 대해서는 좀 더 많은 연구가 앞으로 이루어져야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4576-83.
- 2) Jung KW, Park S, Kong HJ, Won YJ, Lee JY, Seo HG, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2009. *Cancer Res Treat* 2012;44:11-24.
- 3) Dunhill TP. The surgery of the thyroid gland: the Lettsomian lectures. *Trans Med Soc Lond* 1937;60:234-82.
- 4) Zafon C, Obiols G, Baena JA, Castellví J, Dalama B, Mesa J. Preoperative thyrotropin serum concentrations gradually increase from benign thyroid nodules to papillary thyroid microcarcinomas then to papillary thyroid cancers of larger size. *J Thyroid Res* 2012;2012:530721.
- 5) 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;91:4295-301.
- 6) Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v214-9.
- 7) Jonklaas J, Nsouli-Maktabi H, Soldin SJ. Endogenous thyrotropin and triiodothyronine concentrations in individuals with thyroid cancer. *Thyroid* 2008;18:943-52.
- 8) Polyzos SA, Kita M, Efsthathiadou Z, Poulakos P, Slavakis A, Sofianou D, et al. Serum thyrotropin concentration as a biochemical predictor of thyroid malignancy in patients presenting with thyroid nodules. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:953-60.
- 9) Boelaert K. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1065-72.
- 10) Haymart MR, Repplinger DJ, Leverson 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;93:809-14.
- 11) Gerschpacher M, Göbl C, Anderwald C, Gessl A, Krebs M. Thyrotropin serum concentrations in patients with papillary thyroid microcancers. *Thyroid* 2010;20:389-92.
- 12) Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer* 2009;115:3801-7.
- 13) 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.
- 14) Howell GM, Carty SE, Armstrong MJ, Lebeau SO, Hodak SP, Coyne C, et al. Both BRAF V600E mutation and older age (≥ 65 years) are associated with recurrent papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3566-71.
- 15) Derwahl M, Broecker M, Kraiem Z. Clinical review 101: Thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:829-34.
- 16) Farid NR, Shi Y, Zou M. Molecular basis of thyroid cancer. *Endocr Rev* 1994;15:202-32.
- 17) Kanamori A, Abe Y, Yajima Y, Manabe Y, Ito K. Epidermal growth factor receptors in plasma membranes of normal and diseased human thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:899-903.
- 18) 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.
- 19) Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998;8:737-44.
- 20) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al; American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
- 21) Kim SS, Lee BJ, Lee JC, Song SH, Kim BH, Son SM, et al. Preoperative serum thyroid stimulating hormone levels in well-differentiated thyroid carcinoma is a predictive factor for lateral lymph node metastasis as well as extrathyroidal extension in Korean patients: a single-center experience. *Endocrine* 2011;39:259-65.

- 22) Lim DJ, Baek KH, Lee YS, Park WC, Kim MK, Kang MI, et al. Clinical, histopathological, and molecular characteristics of papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid* 2007;17:883-8.
- 23) Haymart MR, Glinberg SL, Liu J, Sippel RS, Jaume JC, Chen H. Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:434-9.