

# Effectiveness of Suppressive Therapy with Levothyroxine in Benign Thyroid Nodules

Yun Jeong Kim<sup>1</sup>, Kyung Tae<sup>1</sup>, Seok Young Kang<sup>1</sup>, Yong Seop Lee<sup>1</sup>,  
Dong Sun Kim<sup>2</sup>, Tae Hwa Kim<sup>2</sup> and You Hern Ahn<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; <sup>2</sup>Internal Medicine, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

## 갑상선 양성 결절에서 갑상선 호르몬 억제요법의 효과

김윤정<sup>1</sup> · 태 경<sup>1</sup> · 강석영<sup>1</sup> · 이용섭<sup>1</sup> · 김동선<sup>2</sup> · 김태화<sup>2</sup> · 안유현<sup>2</sup>

한양대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실, <sup>1</sup> 내과학교실<sup>2</sup>

Received February 23, 2009

Revised May 4, 2009

Accepted May 8, 2009

### Address for correspondence

Kyung Tae, MD  
Department of Otolaryngology-  
Head and Neck Surgery,  
College of Medicine,  
Hanyang University,  
17 Haengdang-dong, Seongdong-gu,  
Seoul 133-792, Korea  
Tel +82-2-2290-8585  
Fax +82-2-2293-3335  
E-mail kytai@hanyang.ac.kr

**Background and Objectives** The effectiveness of suppressive therapy with Levothyroxine in benign thyroid nodule is controversial. The favorable response varies between 9–68%. The aim of this study was to evaluate the effect of Levothyroxine suppressive therapy on benign thyroid nodules in comparison with untreated patients.

**Subjects and Method** A total 98 patients diagnosed with benign thyroid nodules by high resolution ultrasonography and fine needle aspiration cytology from January 2001 to June 2007 was evaluated retrospectively. The case group included 55 patients who received Levothyroxine suppressive therapy for longer than 6 months with documentation of thyroid stimulating hormone (TSH) suppression level. The control group included 43 patients who were followed up without any treatment. We measured TSH, free T4, and thyroid nodule volume by ultrasound every 6 months.

**Results** In 13 patients (23.6%) of the case group, nodule volume decreased more than 50% after the Levothyroxine suppressive therapy. In 10 (23.2%) of the control group, nodule volume decreased more than 50 % after the follow-up of 6 months. There was no significant difference between the two groups. The change of nodule volume was not related to the TSH suppression level, the number of nodule or the type of nodule.

**Conclusion** We concluded that Levothyroxine suppressive therapy was not effective in volume reduction of benign thyroid nodules.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2009;52:674-8

**Key Words** Benign thyroid nodule · Levothyroxine suppressive therapy.

## 서 론

갑상선 결절은 전체 인구의 약 20~45%에서 발견될 정도로 매우 흔한 질환으로 여성에서 빈도가 높으며 나이가 증가할수록 유병률이 높다.<sup>1)</sup>

최근 갑상선 초음파검사의 민감도 증가에 따라 촉진되지 않는 갑상선 결절의 진단율이 증가되었고, 또한 결절의 추적 관찰 및 치료 효과 판정이 용이하게 이루어지고 있다.<sup>2)</sup> 갑상선 결절은 대부분이 양성이며 콜로이드 결절, 낭, 결절성

갑상선염 등이 주를 이룬다. 양성 여포성 종양이 전체 갑상선 결절의 10~15%를 차지하며, 갑상선 암은 5% 정도를 차지한다.<sup>3)</sup>

따라서 양성 결절과 악성 결절을 감별하는 것이 무엇보다 중요하며 갑상선 결절의 평가를 위해서는 병력과 신체검사, 혈액검사, 갑상선 초음파, 세침흡인세포검사가 주로 활용되고 있다. 갑상선 암의 치료는 수술이 주된 치료방법이며 수술 후 방사성 요오드 치료를 병행할 수 있다. 갑상선의 양성 종양에서도 수술이 필요한 경우가 있는데, 결절의 크기가

크거나 미용상 문제가 되는 경우, 혹은 종양에 의해 기도나 기관의 압박증상이 나타나는 경우는 수술로 치료하는 것이 우선이다. 하지만 그 외 대부분의 양성 종양에서는 수술적 치료가 반드시 필요하지는 않으며 주기적인 관찰이나 갑상선 호르몬 억제요법, 경화요법, 고주파요법 등이 시행될 수 있다.

갑상선 호르몬 억제요법이란 갑상선 호르몬의 분비를 촉진시키는 갑상선 자극 호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH)을 억제시켜 갑상선 결절의 크기 감소 및 다른 결절의 발생을 줄이는 것이다. 갑상선 호르몬 억제요법의 효과에 대해서는 아직 논란이 있으며, 반응 정도는 보고자에 따라 9~68%까지 다양하게 보고되고 있다.<sup>4)</sup>

이에 저자들은 갑상선 호르몬 억제요법의 효용성을 알아보기 위하여 갑상선 호르몬 억제요법을 시행한 군과 아무런 치료 없이 추적관찰만을 시행한 군을 비교 분석하였다.

## 대상 및 방법

2001년 1월부터 2007년 6월까지 갑상선 초음파검사와 세침흡인세포검사상 갑상선의 양성 결절로 확진된 환자를 대상으로 하였으며, Levothyroxine으로 6개월 이상 억제요법을 시행한 환자 55예를 대상군으로, 어떠한 치료도 시행하지 않고 추적관찰만 한 환자 43예를 대조군으로 하여 후향적 연구를 시행하였다. 갑상선 초음파검사상에서 악성을 시사하는 소견인 앞뒤로 긴 모양(taller than wide), 침상 혹은 불규칙한 경계, 현저한 저에코 고형 결절, 미세 및 거대 석회화 중 하나의 이상 소견이 있을 경우와 세침흡인세포검사에서 양성 종양으로 확진되지 않은 경우는 대상에서 배제하였으며, 그 외 갑상선 기능의 이상이나 갑상선 결절로 수술적 치료나 고주파 치료, 경화요법을 시행받은 병력이 있는 환자도 제외하였다.

Levothyroxine의 처방용량은 1일 0.05~0.15 mg이었으며 2~6개월 간격으로 추적관찰하며 TSH가 억제되도록 용량을 조절하여 투여하였으며, TSH, free T4를 최초 진단 시와 치료 후 3~6개월 간격으로 측정하며 추적관찰하였다.

대조군과 대상군에서 Levothyroxine 억제요법의 효과 판정은 추적관찰이나 치료 6~12개월 후에 갑상선 초음파검사를 실시하여 결절의 변화를 분석하였다.

갑상선 결절의 부피는 타원체 부피 공식을 이용하여 계산하였고[Nodule volume(mL)=3.14×anteroposterior diameter×width×length(cm)/6], 결절의 수와 성상을 기록하였다.

갑상선 양성 결절의 성상은 solid, cystic, mixed type의

세 군으로 분류하였는데 solid type의 경우는 고형성분이 80% 이상일 때, cystic type은 낭성 변화가 80% 이상일 때, mixed type은 solid와 cystic type의 중간으로 두 성분이 혼합된 양상을 보일 경우로 정의하였다.

혈청 갑상선 자극 호르몬의 억제 정도는 세 군으로 나누어 경도 억제군(0.38~1 mIU/L), 중등도 억제군(0.1~0.38 mIU/L), 고도 억제군(<0.1 mIU/L)으로 분류하여 비교하였다.

결과에 대한 통계적 검증을 위해 SPSS version 12.0 프로그램을 이용하여 Paired T-test와 one way ANOVA test로 분석하였으며 통계학적 유의수준은 95% 이상( $p$ -value<0.05)으로 하였다.

## 결 과

갑상선 호르몬 억제요법을 시행한 대상군 55예의 평균 연령은 44.4세(14~74세)였고, 여성이 49예(89%), 남성이 6예(10.9%)였으며, 치료를 하지 않고 추적관찰을 시행한 대조군 43예의 평균 연령은 56세(26~77세)였고, 여성이 36예(83.7%), 남성이 7예(16.2%)였다. 결절의 수에 따라 단일 결절과 다발성 결절로 분류하면 갑상선 호르몬 억제요법을 시행한 대상군에서는 각각 34예(61.8%), 21예(38.1%)였으며, 추적관찰을 시행한 대조군에서는 각각 13예(30.2%), 30예(69.7%)였다. 결절의 성상에 따라 solid, cystic, mixed type으로 분류한 결과 갑상선 호르몬 억제요법을 시행한 대상군에서는 각각 11예(20%), 10예(18.1%), 34예(61.8%)였으며, 추적관찰을 시행한 대조군에서는 각각 6예(13.9%), 5예(11.6%), 32예(74.4%)였다. 연령분포, 성별, 결절의 수와 성상에서 두 군 간의 유의한 차이는 없었

**Table 1.** Sex and age distribution and characteristics of thyroid nodule in case and control groups

	Case (n=55)	Control (n=43)	p-value
Sex			0.152
Male	6 (10.9)	7 (16.2)	
Female	49 (89.0)	36 (83.7)	
Age (years)	Mean 44.4 (Range 14~74)	Mean 56.0 (Range 26~77)	0.283
Nodule number			0.427
Solitary	34 (61.8)	13 (30.2)	
Multiple	21 (38.1)	30 (69.7)	
Nodule type			0.571
Solid	11 (20.0)	6 (13.9)	
Cystic	10 (18.1)	5 (11.6)	
Mixed	34 (61.8)	32 (74.4)	

Values are number (%)

**Table 2.** Change of benign thyroid nodule volume after 6 months

Change of nodule volume	Cases	Controls	p-value
Decreased	19 (34.5)	15 (34.8)	0.408
>50%	13 (23.6)	10 (23.2)	
50–20%	5 ( 9.0)	3 ( 6.9)	
<20%	1 ( 1.8)	2 ( 4.6)	
No change	27 (49.0)	21 (48.8)	
Increased	9 (16.3)	7 (16.2)	
Total	55 (100)	43 (100)	

Values are number (%)

**Table 3.** Level of thyroid stimulating hormone suppression and change of thyroid nodule volume

Thyroid stimulating hormone suppression	Marked volume reduction
Mild (n=19) (0.38–1 mIU/L)	7 (41.1)
Moderate (n=11) (0.1–0.38 mIU/L)	1 ( 5.8)
Strong (n=25) (<0.1 mIU/L)	6 (24.0)
Total (n=55)	14 (25.4)

Values are number (%),  $p=0.803$ . Marked volume reduction: nodule volume decrease more than 50%

다(Table 1).

갑상선 결절의 평균 부피 변화는 전체 부피를 100%로 산정하였을 때 갑상선 호르몬 억제요법을 시행한 대상군에서는 평균 5.21% 감소하였고, 치료를 시행하지 않고 추적관찰한 대조군에서는 평균 3.3% 감소하였다. 두 군 간의 부피 변화 차이는 통계학적으로 유의성이 없었다. 치료 전보다 부피가 50% 이상 현저히 감소한 경우는 갑상선 호르몬 억제요법을 시행한 군에서는 총 55예 중 13예(23.6%)였으며, 추적관찰한 군에서는 총 43예 중 10예(23.2%)로 통계학적 유의성은 없었다(Table 2).

갑상선 호르몬 억제요법을 시행한 대상군에서 갑상선 자극 호르몬 억제 정도를 보면 총 55예 중 정도 억제가 19예(34.5%), 중등도 억제가 11예(20%), 고도 억제가 25예(45.4%)였다. 결절의 부피가 50% 이상 현저히 감소한 13예(23.6%) 중 6예가 갑상선 자극 호르몬이 고도 억제된 경우였다. 갑상선 자극 호르몬 억제 정도에 따른 부피 변화는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

대상군에서 결절의 성상에 따른 부피 변화는 solid type에서는 34.7 mL에서 29.4 mL로, cystic type에서는 21.1 mL에서 18.1 mL로, mixed type은 67.2 mL에서 53.6 mL로 부피가 감소하였으며 결절의 성상에 따른 통계학적 유의성은 없었다(Table 4). 치료 없이 추적관찰한 대조군에서는 solid type은 10.13 mL에서 16.1 mL로, cystic type은 69.5 mL에서 98.0 mL로, mixed type은 76.6 mL에서 46.2 mL로 부피 변화를 보였으며 결절의 성상에 따른 통계

**Table 4.** Change of nodule volume according to type of nodule

Nodule type	Total volume of nodule			
	Case (n=55)		Control (n=43)	
	Before treatment	After treatment	Initial	After 6 month
Solid	34.7	29.4	16.8	26.9
Cystic	21.1	18.1	13.9	19.6
Mixed	67.2	53.6	23.9	14.4

Values are total volume of nodule (%). Case group,  $p=0.216$ . Control group,  $p=0.875$ **Table 5.** Change of nodule volume according to number of nodule

Nodule number	Total volume of nodule			
	Case (n=55)		Control (n=43)	
	Before treatment	After treatment	Initial	After 6 month
Single	75.9	66.1	94.9	122.7
Multiple	49.4	37.4	62.2	37.7

Values are total volume of nodule (%). Case group,  $p=0.237$ . Control group,  $p=0.821$ 

학적 유의성은 없었다(Table 4).

대상군에서 결절의 수에 따른 부피 변화는 단일 결절에서는 75.9 mL에서 66.1 mL로, 다발성 결절에서는 49.4 mL에서 37.4 mL로 부피가 감소하였으나 결절의 수에 따라 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 5).

치료 없이 추적관찰한 대조군에서 단일 결절에서는 94.0 mL에서 122.7 mL로, 다발성 결절에서는 62.2 mL에서 37.7 mL로 부피 변화를 보였으나 결절의 수에 따른 통계학적 유의한 차이는 없었다(Table 5).

대상군에서 Levothyroxine 억제요법의 투약기간을 보면 6~9개월간 투여한 경우가 45예로 가장 많았고, 10~12개월이 5예, 13~23개월이 4예, 24개월 이상이 1예 있었으며, 투약기간에 따른 유의한 부피 변화의 차이는 없었다.

갑상선염이 동반된 경우는 대상군에서 2예, 대조군에서 1예였으며 갑상선염의 동반 여부에 따른 결절의 부피 변화는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

## 고 찰

갑상선 결절은 매우 흔히 접하게 되는 질환으로서 40세 이상의 경우 초음파검사시 50%까지 갑상선 결절이 발견된다.<sup>5)</sup> 전체 갑상선 결절의 성별에 따른 발생빈도는 여성이 남성보다 4배 이상 많다고 알려져 있으나, 악성 결절의 빈도는 남성이 17.3%, 여성이 9.4%로 유의하게 남성에서 높다.<sup>6)</sup> 갑상선암은 전체 갑상선 결절의 5~10%를 차지하기 때문에 갑상선 결절이 확인되면 악성 여부를 감별하는 것이 치료 및 예후와 밀접하게 관련되어 있다.<sup>7)</sup>

갑상선 결절에서 악성과 양성을 감별하는 데는 종양의 성장속도, 단단한 정도, 고착 정도, 성대마비 유무, 주위 림프절 전이 여부 및 원격전이 등의 임상적 양상과 갑상선 스캔, 갑상선 초음파검사, 경부 컴퓨터전산화단층촬영, 세침흡인세포검사 등이 이용되고 있다.

갑상선 초음파검사는 검사방법이 단순하고 부작용이 없으며 작은 병변도 쉽게 찾을 수 있어서 갑상선 결절에서 최초 진단방법으로 많이 이용되고 있다.<sup>8)</sup> 세침흡인세포검사는 최근 갑상선 결절의 진단을 위해 필수적인 선별검사로 많이 활용되고 있는데, 그 진단적 가치는 매우 우수하여 진단의 정확도는 약 80~97%로 보고되고 있다.<sup>9)</sup> 그러나 약 10~20% 정도의 위음성률이 문제이며 주로 갑상선 암이 낭종성 변성을 일으켜서 낭종액만 천자되는 경우나, 종양의 피막 침범이나 혈관 내 침입 소견이 있어야 진단되는 갑상선 여포암종의 경우에 국소적인 세침흡인세포검사로 판별이 어려운 문제점이 있다.<sup>10)</sup>

갑상선 양성 결절의 치료로 정기적인 추적관찰이나 갑상선 호르몬 억제요법, 경화요법, 고주파요법과 수술 등을 시행할 수 있다.

양성 결절이면서 그 크기가 작고, 증상이 없는 경우 추적관찰만으로 충분한 경우가 많으며 정기적인 촉진과 갑상선 초음파검사를 통하여 결절의 모양, 크기, 형태의 변화를 관찰하며, 필요 시 세침흡인세포검사를 반복적으로 시행하여 악성 여부를 감별한다. 초음파검사로 우연히 발견된 1 cm 이하의 결절의 치료에 대해서는 논란의 여지가 있어 세침흡인세포검사 없이 추적관찰만 하자는 견해도 있으며 이런 경우 대개 6개월에서 1년 간격으로 초음파검사를 시행하여 추적관찰하게 된다. 하지만 1 cm 이하의 결절이라도 초음파검사서 악성을 의심하는 소견이 있을 경우에는 세침흡인세포검사를 시행하여 적절한 치료를 하는 것이 추천된다.

경화요법은 낭종 혹은 고형 결절에 테트라사이클린, 에타놀, OK-432 등의 약물을 주입하여 결절의 크기를 줄이는 치료방법으로 비교적 안전한 것으로 알려져 있으며 여러 약물 중 에타놀이 현재 가장 많이 사용되고 있다. 한 연구에 의하면 낭종성 결절에서 단 한번의 에타놀 주입으로 약 64%에서 효과가 있었다고 보고되었다. 경화요법의 합병증으로는 발열, 통증, 출혈, 국소부종, 성대마비 등이 생길 수 있다. 장기추적 결과는 보고자 마다 다르지만 비교적 양호하며, 특히 낭종성 결절에서 효과가 좋고 추적 초음파검사서 재발이 적은 것으로 보고되고 있다.<sup>11)</sup>

고주파 치료는 100 kHz에서 3 MHz의 범위 내의 전자파를 이용하여 조직의 국한된 부분에 열을 발생시켜서 조직의 열응고를 유도하는 것으로 국소마취로 가능하며, 입원기

간이 짧고, 수술로 인한 합병증이 없으며, 술 후 흉터를 방지할 수 있는 장점이 있다.<sup>12)</sup>

갑상선 결절은 정상 갑상선세포와 같이 세포막에 갑상선 자극 호르몬 수용체를 가지고 있어 갑상선 자극 호르몬 자극에 의하여 성장이 좌우된다. 그러므로 갑상선 호르몬 제제로 결절성 갑상선 질환의 성장을 자극하는 내인성 TSH를 억제하면 갑상선 결절의 크기의 감소 또는 성장 억제를 유도할 수 있다는 기대 하에 갑상선 자극 호르몬 억제요법을 시행하는 것이다. 또한 Levothyroxine 자체가 갑상선 조직의 성장을 저해하는 효과가 있는 것으로 밝혀져있다.<sup>13)</sup>

갑상선 호르몬 억제치료는 광범위하게 시행되고 있으나 그 효과는 논란이 되어 왔으며 보고자에 따라 9~68%까지 다양하게 보고되고 있다.<sup>4)</sup> 국내의 한 연구는 세침흡인세포검사서 여포상 선종의 소견을 보이는 19명의 갑상선 결절 환자를 대상으로 갑상선 호르몬 억제요법을 시행한 결과 53%의 환자에서 3개월 내지 6개월 치료 후에 50% 이상의 결절 크기의 감소를 보여 갑상선 호르몬 억제요법이 양성 결절의 크기를 줄이는 데 효과적이라고 보고하였다.<sup>14)</sup>

La rosa 등<sup>15)</sup>은 1년간의 치료 후 초음파로 측정한 갑상선 결절의 크기가 갑상선 호르몬 억제 치료군에서는 평균 40% 감소한 반면 대조군에서는 약간 증가하였고, 결절 크기가 50% 이상 감소한 환자는 치료군에서 39%로 대조군 0%에 비해 유의하게 많았으며, 치료군에서 치료의 중단은 결절 크기의 증가를 초래하였다고 보고하였다.

그러나 대조군 설정이나 무작위법(randomized controlled trial)을 이용한 연구들에서는 Levothyroxine 억제요법이 의미 있는 갑상선 결절의 크기 감소 효과를 보이지 않았다는 결과들이 많다.<sup>16)</sup>

1987년 Gharib 등<sup>4)</sup>이 단일 갑상선 결절 환자 53예를 대상으로 Levothyroxine을 6개월간 투여한 결과 혈 중 TSH 농도는 효과적으로 억제시켰음에도 불구하고 갑상선 결절의 크기를 유의하게 감소시키지 못했다고 보고하면서, Levothyroxine에 의한 갑상선 결절의 크기 감소 효과는 6개월 이전에는 나타나지 않고, 12개월 이상 장기간 투여해야 그 효과가 나타날 것이라고 제안하였다.

Larijani 등<sup>17)</sup>도 1년간의 치료 시 치료군에서 대조군에 비해 유의한 결절 크기의 감소는 없다고 보고하였다.

본 연구에서도 6개월 이상의 갑상선 자극 호르몬 억제치료를 시행한 군이 치료를 하지 않고 추적관찰한 군에 비해 갑상선 양성 결절의 의미있는 부피 감소는 없는 것으로 나타났다.

이처럼 갑상선 양성 결절에서 갑상선 자극 호르몬 억제요법의 치료효과가 서로 다른 이유는 첫째로 보고자에 따라 양성 결절의 진단 기준이나 부피측정 방법 및 갑상선 호르몬

요법에 대한 갑상선 결절의 반응기준에 대한 정의가 상이하고, 둘째로 억제요법에 사용하는 갑상선 호르몬 투여량 및 투여기간과 그 종류가 서로 다르며, 셋째로 TSH가 적절하게 억제되었는지의 여부, TSH 측정의 정확성 여부, 무작위 연구의 시행 여부 등으로 인해 서로 상이한 결과가 나타나게 된 것으로 생각된다.<sup>18)</sup>

Koc 등<sup>19)</sup>의 연구에서는 갑상선 자극 호르몬이 경도 억제된 경우와 고도 억제된 경우에서 결절의 부피 감소를 비교하였는데 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다.

본 연구에서는 갑상선 호르몬 억제요법을 시행한 총 55예에서 갑상선 자극 호르몬 억제 정도를 경도, 중등도, 고도 억제된 경우로 분류하여 결절의 부피 변화를 알아본 결과 통계학적 유의성은 없었다.

또한 결절의 수가 단일 결절인지, 다발성 결절인지에 따른 연관관계도 없는 것으로 나타났으며, 결절의 성상을 solid, cystic, mixed type으로 분류하여 결절의 부피 변화와 연관관계가 있는지 알아본 결과에서도 연관성은 없는 것으로 나타났다.

장기간의 갑상선 호르몬 억제요법을 시행하는 경우, 골다공증이나 부정맥 등의 합병증을 유발할 수 있으며 관상동맥 질환과 같은 심장질환을 악화시킬 수 있으므로 고령의 환자에서 장기간의 사용은 권장되지 않는다. 이러한 측면에서 치료 방침은 환자에 따라 개별화되어야 할 것으로 생각되나 아직 표준화된 지침은 없는 실정이다. Cooper 등<sup>18)</sup>은 남성이나 폐경기 이전의 여성에서는 처음 6~12개월간은 관찰하다가 커지는 경우에만 억제요법을 시도하여 볼 것을 권유하였다.

이번 연구에서는 분석하지 않았으나 갑상선 자극 호르몬 억제 치료의 효과에 영향을 미칠 수 있는 요인으로 기존 결절의 부피나 혈청 thyroglobulin 수치 등이 있다. 갑상선 자극 호르몬 억제요법 시행 전에 측정된 혈청 thyroglobulin 수치가 높을수록 결절의 부피 감소 효과가 현저하게 나타났다는 연구가 보고된 바 있으며, 기존 결절의 부피가 작을수록 억제요법에 반응이 좋았다는 보고도 있다.<sup>17)</sup>

또한 갑상선 결절은 일부에서 자연 적으로 감소할 수 있기 때문에 갑상선 호르몬 억제요법의 치료 효과를 판정하는데 혼란을 초래할 수 있다.

본 연구의 결과로 미루어 볼 때 갑상선 호르몬 억제요법은 결절의 크기를 줄이는데 효과적인 치료가 아닌 것으로 사료되나 추후 중재수를 더 늘리고 장기적인 추적관찰 및 분석이 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. *N Engl J Med* 1985;313 (7) :428-36.
- 2) Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328 (8) :553-9.
- 3) Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351 (17) :1764-71.
- 4) Gharib H, James EM, Charboneau JW, Naessens JM, Offord KP, Gorman CA. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. A double-blind controlled clinical study. *N Engl J Med* 1987; 317 (2) :70-5.
- 5) Horlocker TT, Hay JE, James EM, Reading CC, Charboneau JW. Prevalence of incidental nodular thyroid disease detected by high-resolution parathyroid ultrasonography. In: Medeiros-Neto G, Gaitan E, editors. *Frontiers in thyroidology*. New York: Plenum Medical;1985. p.1309-12.
- 6) Kim WB, Chung HK, Yim CH, Park DJ, Kim SY, Cho BY, et al. Prevalence of thyroid cancer in patients with cold thyroid nodules in relation to sex, age, and multinodularity. *J Korean Soc Endocrinol* 1998; 13 (3) :366-72.
- 7) Hooft L, Hoekstra OS, Boers M, Van Tulder MW, Van Diest P, Lips P. Practice, efficacy, and costs of thyroid nodule evaluation: a retrospective study in a Dutch university hospital. *Thyroid* 2004;14 (4) :287-93.
- 8) Yoon HD, Shon HS. The usefulness of high resolution ultrasonography in the differentiation of thyroid nodule. *J Korean Soc Endocrinol* 2005; 20 (3) :242-51.
- 9) The thyroid nodule. *Ann Intern Med* 1982;96 (2) :221-32.
- 10) Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules. II: Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. *Head neck Surg* 1981;3 (4) :297-322.
- 11) Kim HK, Ahn IM, Lee EJ, Kim JY, Lee MH, Lee SJ, et al. Percutaneous ethanol injection in benign thyroid nodules. *J Korean Soc Endocrinol* 1998;13 (3) :373-83.
- 12) Kim YS, Rhim H, Tae K, Park DW, Kim ST. Radiofrequency ablation of benign cold thyroid nodules: initial clinical experience. *Thyroid* 2006;16 (4) :361-7.
- 13) Westermarck K, Westermarck B, Karlsson FA, Ericson LE. Location of epidermal growth factor receptors on porcine thyroid follicle cells and receptor regulation by thyrotropin. *Endocrinology* 1986;118 (3) :1040-6.
- 14) Cho YD, Song DH, Seo KI, Yoo MH, Kim GB. Therapeutic effect of thyroid hormone suppressive therapy for benign thyroid nodule. *J Korean Soc Endocrinol* 1991;6 (2) :141-9.
- 15) La Rosa GL, Lupo L, Giuffrida D, Gullo D, Vigneri R, Belfiore A. Levothyroxine and potassium iodide are both effective in treating benign solitary solid cold nodules of the thyroid. *Ann Intern Med* 1995;122 (1) :1-8.
- 16) Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, Panunzi C, Rinaldi R, Bacci V, et al. Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83 (3) :780-3.
- 17) Larijani B, Pajouhi M, Bastanagh MH, Sadjadi A, Sedighi N, Eshraghian MR. Evaluation of suppressive therapy for cold thyroid nodules with levothyroxine: double-blind placebo-controlled clinical trial. *Endocr Pract* 1999;5 (5) :251-6.
- 18) Cooper DS. Clinical review 66: Thyroxine suppression therapy for benign nodular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80 (2) :331-4.
- 19) Koc M, Ersoz HO, Akpinar I, Gogas-Yavuz D, Deyneli O, Akalin S. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57 (5) : 621-8.