

갑상선 유두암 환자에서 혈중 호중구-림프구 비율과 임상병리학적 특징 및식이섭취의 연관성

Association of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Clinicopathological Characteristics and Diet in Patients with Papillary Thyroid Cancer

최 언 주^{1*}, 강 신 숙^{2*}, 정 민 성^{3*}, 박 용 soon^{1*}

한양대학교 생활과학대학 식품영양학과¹, 서울 아산병원 영양과², 한양대학교 의과대학 외과학 교실³

Choi, Eon-Ju^{1*}, Kang, Shin-Sook^{2*}, Chung, Minsung^{3*}, Park, Yongsoon^{1*}

Department of Food and Nutrition, Hanyang University¹,

Department of Dietetics and Nutrition Service, Asan Medical Center²,

Department of Surgery, College of Medicine, Hanyang University³

Abstract

Papillary thyroid cancer (PTC) is the most common endocrine malignancy. Its occurrence is association with chronic inflammation. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) has emerged as an easy and simple marker of systemic inflammatory response. NLR have been reported to be associated with prognostic factors of papillary thyroid cancer but conflicting results have also been reported, which is controversial. Diet has been suggested to play a role in thyroid cancer, but the association between the NLR and diet has not been studied. The purpose of this study was to investigate the association between NLR and previously known prognostic factors of PTC and evaluate the association between NLR and dietary intake of PTC patients. In this study, total of 401 patients who underwent thyroidectomy for papillary thyroid cancer between March 2011 to September 2017 Hanyang University Hospital were selected. We collected white blood cell count (WBC), neutrophil and lymphocyte from blood tests performed within one month preoperatively. In univariable linear regression analysis, NLR were significantly associated with current consumption of alcohol ($\beta = -0.135$, $p = 0.011$). In addition, dietary intake showed that protein ($\beta = 0.112$, $p = 0.025$), animal protein ($\beta = 0.103$, $p = 0.038$), niacin ($\beta = 0.132$, $p = 0.008$), magnesium ($\beta = 0.106$, $p = 0.035$), iodine ($\beta = 0.210$, $p < 0.001$), selenium ($\beta = 0.101$, $p = 0.042$) and seaweed ($\beta = 0.111$, $p = 0.027$) were significantly associated with NLR. Multivariable linear regression analysis of adjusted energy intake showed that preoperative NLR was significantly negative association with current consumption of alcohol ($\beta = -0.142$, $p = 0.007$) and iodine intake ($\beta = 0.171$, $p = 0.002$) was significantly positive association. However, no association was found between preoperative NLR and the previously known prognostic factors of PTC. In addition, the risk for lymph node metastasis was positively association with excessive iodine intake. In conclusion, preoperative NLR did not show association with prognostic factors of papillary thyroid cancer. But preoperative NLR was negative association with current consumption of alcohol and iodine intake was positive association with preoperative NLR. In additional, excessive iodine intake was positively associated with negative prognostic factors such as lymph node metastasis in papillary thyroid cancer.

Key words : Neutrophil-to-lymphocyte ratio, Papillary thyroid cancer, Iodine

주제어 : 혈중 호중구-림프구 비율, 갑상선 유두암, 요오드

1. 서론

* Corresponding Author : Park, Yongsoon
Tel : 82-2-2220-1205, E-mail : yongsoon@hanyang.ac.kr

* Co-corresponding Author : Chung, Minsung
Tel : 82-2-2220-8460, E-mail : bovie@hanyang.ac.kr

* Equal contributors

갑상선암은 가장 흔하게 발생하는 내분비 종양으로 그 중 갑상선 분화암이 거의 대부분을 차지한다(Guarino et al. 2010). 갑상선 분화암 중 유두암이 85% 정도를 차지하며 가장 빈번하게 발생한다(Yi et al. 2016). 2014년 국가암등록통계자료에 따르면

모든 암 중에 갑상선암이 14.2%로 가장 많이 발생하였고, 여성의 경우 23.6%로 1위, 남성의 경우 5.5%로 6위를 차지하였다(중앙암등록본부, 2016). 갑상선 유두암은 약 8-23%가 재발한다는 보고가 있으며 재발이 일어난 환자의 사망률은 38-69%로 알려져 있다(최향숙 등, 2012).

갑상선 유두암의 재발 및 사망의 예후 인자는 45세 이상(Shi et al. 2016), 림프절 전이(Pellegriti et al. 2004), 갑상선 외 침범 및 종양 크기(Dean & Hay, 2000) 등으로 보고되고 있다. 갑상선암 발생과 관련이 있는 영양소 요인으로 Harach 등의 연구에서 요오드의 과잉 섭취가 갑상선 유두암과 갑상선염의 빈도를 높인다고 보고하였고(Harach et al. 2002) 다른 연구에서도 요오드를 과잉으로 섭취하였을 때 갑상선기능저하증, 갑상선염의 유병률이 높아지면서 갑상선암의 위험요인으로 작용한다고 보고하였다(Williams et al. 1977; Teng et al. 2006; Guan et al. 2009; Takegawa et al. 2000).

갑상선암은 염증의 영향을 받는 질환으로 갑상선암에서 활성화된 RET/PTC (Rearranged during transfection/Papillary thyroid cancer), RAS (Rat sarcoma viral oncogene homolog), BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1)와 같은 종양유전자는 갑상선세포에서 염증 유발 프로그램을 활성화시킨다(Guarino et al. 2010). 그리고 종양 부위에 대식세포(Macrophage), 비만세포(Mast cell)와 같은 염증 면역세포(Inflammatory-immune cells)의 존재는 암의 성장과 진행에 영향을 미쳐 나쁜 예후와 관련이 있다(Guarino et al. 2010; Mantovani et al. 2018). 전신 염증반응을 쉽고 간단하게 나타내는 혈중 호중구-림프구 비율(Neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)은 절대 호중구 수(Absolute neutrophil count, ANC)를 절대 림프구 수(Absolute lymphocyte count, ALC)로 나눈 값이다(Han et al. 2014; Liu et al. 2013; Manatakis et al. 2017). 최근 연구에서는 갑상선암 환자의 예후 인자인 나이, 종양 크기, 미국 갑상선 학회(American thyroid association, ATA) 재발 위험도, TNM (Tumor-node-metastasis) 병기 등이 수술 전 NLR과 관련이 있다고 보고되었고(Liu et al. 2013; Kim et al. 2014; Liu et al. 2015; Gong et al. 2016), 반대로 갑상선 유두암 예후 인자와 상관관계가 없었다는 연구들도 보고되어(Han et al. 2014; Kim et al. 2015; Shin et al. 2016) 아직까지는 갑상선 유두암의 예후 인자와 수술 전 NLR의 상관관계에 대해서는 논란의 여지가 많다.

현재까지 갑상선 유두암의 예후 인자와 수술 전 NLR의 관련성을 규명한 연구들은 보고되었으나 갑상선 유두암 환자의 영양소 섭취와 수술 전 NLR 간의 관련성을 알아보는 연구는 아직 보고된 바 없다. 본 연구는 갑상선 유두암 환자를 대상으로 수술 전 NLR과 기존에 알려진 갑상선 유두암의 예후 인자와의

관련성과 영양소 및 식품 섭취 요인과의 관련성을 알아보고자 하였다.

II. 연구방법

1. 연구대상

본 연구는 2011년 3월 1일부터 2017년 9월 사이에 한양대학교병원 외과에서 갑상선 유두암으로 진단 받고 갑상선 절제술을 시행 받은 401명의 환자를 연구 대상으로 하였다. 갑상선 유두암이 아닌 경우(n=10), 갑상선 양성 질환인 경우(n=17), 타 장기의 악성 종양을 치료했던 과거력, 관상동맥 질환, 만성 신장 질환, 뇌혈관 질환 등의 질환으로 치료받은 환자인 경우(n=45), 에너지 섭취가 500kcal 미만이거나 5,000kcal 이상인 경우(n=2), 자료가 없는 경우(n=20)의 환자는 제외하였다.

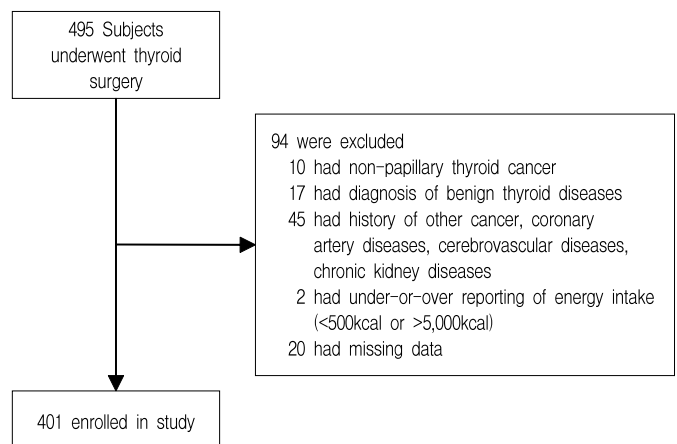


Figure 1. Selection of study participants

본 연구는 헬싱키 선언에 제시된 지침에 따라 수행되었으며, 한양대학교 기관생명윤리심의위원회(Institutional review board, IRB)의 승인(승인번호 : HYI-15-069)을 받았으며, 연구 대상자들은 연구의 목적을 이해하였으며 서면으로 동의에 입각하여 진행하였다.

2. 자료수집

의무기록 및 병리검사 보고서를 통하여 성별, 진단 시 나이, 체질량 지수(Body mass index, BMI)를 계산하기 위한 진단 시신장 및 체중, 종양 크기, TNM 병기, 갑상선염, 갑상선 외 침범, 림프절 전이, 다발성 여부를 조사하였고, 수술 전 1개월 이내에 진행된 혈액검사 결과로 총 백혈구 수(White blood cell,

WBC), %호중구(% Neutrophil), %림프구(% Lymphocyte)를 수집하였다. NLR을 구한 공식은 아래와 같다(Liu et al. 2013).

$$NLR = \text{절대호중구}(ANC) / \text{절대림프구}(ALC)$$

$$\text{절대호중구}(ANC) = \text{총 백혈구 수} * \%호중구 / 100$$

$$\text{절대림프구}(ALC) = \text{총 백혈구 수} * \%림프구 / 100$$

비만은 WHO (World Health Organization) 아시아 기준인 BMI 25kg/m²이상으로 정의하였다(World Health Organization. 2000). 일대일 면담을 통하여 흡연과 음주 여부 등의 평소 생활습관을 조사하였고 대상자들의 영양소 섭취는 24시간 회상법(24-h recall)을 이용하여 연구자와 대상자의 일대일 면담으로 진행하였다. 조사 하루 전에 섭취한 모든 음식의 종류, 시간과 장소, 재료, 섭취량을 아침, 점심, 저녁, 오전간식, 오후간식으로 구분하여 조사하였으며, 영양평가 프로그램인 Can-Pro 4.0 (Computer aided nutritional analysis program, Korean nutrition society, Seoul, Korea)을 사용하여 조사된 자료의 영양소 섭취량을 분석하였다. 또한 요오드 섭취량은 1일 에너지 섭취량에 의해 영향을 받으므로 에너지 섭취 1,000kcal 당 요오드 섭취량인 요오드 밀도를 계산하였다(Han et al. 2015).

3. 통계 분석 방법

본 연구에서 모든 자료의 통계 분석은 SPSS version 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 사용하여 분석하였다. 분석결과는 평균(Means)과 표준편차(Standard deviation) 또는 백분율로 표기하였으며, NLR과 변수간의 상관관계를 파악하기 위해 단순선형회귀분석(Univariable linear regression)을 수행하였다. 단순선형회귀분석에서 NLR과 다중공선성을 보이는 White blood cell, Neutrophil, Lymphocyte를 제외한 $p < 0.05$ 인 변수들과 에너지를 추가 보정하여 다중선형회귀분석(Multivariable linear regression)을 실시하였으며 결과 값은 표준화계수(β)와 $p < 0.05$ 로 검증하였다.

요오드 섭취 수준에 따른 갑상선 유두암 예후 인자의 위험도 분석에서 요오드 섭취량이 0인 경우($n=3$)와 1일 상한섭취량, 2,400 μ g(한국영양학회. 2015) 이상 섭취한 극단섭취자($n=3$)를 제외하여 총 395명의 환자를 분석하였다. 요오드 섭취 수준을 요오드 밀도에 따라 3분위 수로 분류하여 갑상선 유두암의 예후 인자에 미치는 연관성을 분석하기 위해 로지스틱 회귀분석(Logistic regression analysis)을 수행하였으며 교차비(Odds ratios, ORs)와 95% 신뢰구간(Confidence intervals, CIs)으로 검증하였다. 모든 분석에서 통계적 유의 수준은 $p < 0.05$ 으로 검증하였다.

III. 결과 및 고찰

1. 대상자의 일반적 특성

총 401명의 대상자 중 남성이 69명(17.2%), 여성이 332명(82.8%)이었으며, 평균 연령은 48.02 ± 11.45 세였다. 갑상선염(만성림프구성 갑상선염, 하시모토 갑상선염)은 32.7%($n=131$)에서 발병되었으며, 종양의 평균 크기는 0.96 ± 0.73 cm였고, 림프절 전이가 41.4%($n=166$), 갑상선 외 침범이 46.1% ($n=185$), 다발성이 18.2%($n=73$)에서 관찰되었다. 대상자들의 평균 NLR은 1.97 ± 1.74 이었다.

Table 1. Characteristics of patients with papillary thyroid cancer¹⁾

Characteristics	Cases (n=401)
Sex, n (%)	
Male	69 (17.2)
Female	332 (82.8)
Age (years)	48.02 ± 11.45
< 45 years, n (%)	141 (35.2)
≥ 45 years	260 (64.8)
BMI (kg/m ²) ²⁾	24.50 ± 3.46
< 25 kg/m ² , n (%)	241 (60.1)
≥ 25 kg/m ²	160 (39.9)
Smoking, n (%)	
Never	331 (82.5)
Former	46 (11.5)
Current	24 (6.0)
Alcohol drinking, n (%)	
Never	191 (47.6)
Former	95 (23.7)
Current	115 (28.7)
Thyroiditis, n (%)	
Absent	270 (67.3)
Present	131 (32.7)
Tumor size (cm) ³⁾	0.96 ± 0.73
≤ 1 cm, n (%)	281 (70.1)
> 1 cm	120 (29.9)
Tumor stage ⁴⁾ , n (%)	
T1	195 (48.6)
T2	13 (3.2)
T3	193 (48.1)
Lymph node metastasis ⁵⁾ , n (%)	
Absent	235 (58.6)
Present	166 (41.4)
TNM Stage ⁶⁾ , n (%)	
I	247 (61.6)
II	3 (0.7)
III	128 (31.9)

IV	23 (5.7)
Extrathyroidal extension, n (%)	
Absent	216 (53.9)
Present	185 (46.1)
Multiplicity ⁷⁾ , n (%)	
Absent	328 (81.8)
Present	73 (18.2)
White blood cell ($\times 10^9/L$)	6.46 ± 2.05
Neutrophil ($\times 10^9/L$)	3.77 ± 1.83
Lymphocyte ($\times 10^9/L$)	2.12 ± 5.85
Neutrophil-Lymphocyte ratio	1.97 ± 1.74

¹Values are means \pm standard deviation or numbers of participants (percentage distribution); ²BMI = Body mass index, Cut off point for obesity $\geq 25\text{kg/m}^2$; ³Largest tumor diameter; ⁴T1 = primary tumor ≤ 2 cm, confined to the thyroid gland; T2 = primary tumor > 2 cm and ≤ 4 cm, confined to the thyroid gland; T3 = primary tumor > 4 cm, confined to the thyroid gland or any tumor with minimal extrathyroid extension; ⁵Absent : N0 = No lymph node metastases; Present : N1a = metastasis in level VI (pre-and paratracheal), N1b = metastasis in lymph nodes outside of level VI including mediastinal lymph nodes; ⁶TNM = primary tumor (T), regional nodes (N) and metastasis (M); ⁷Absent : one thyroid lesion, Present : two or more thyroid lesions

NLR (Neutrophil-to-lymphocyte ratio)은 전신 염증반응을 나타내는 지표(Liu et al. 2013; Han et al. 2014)로 간세포암(Gomez et al. 2008), 신장암(Ohno et al. 2010), 유방암(Chen et al. 2015), 폐암(Shimizu et al. 2015) 등 여러 고형암에서 재발이나 사망 등의 예후와 상관관계가 알려져 있다. 전염증성 사이토카인(Pro-inflammatory cytokine)인 종양괴사인자- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)는 호중구를 활성화시켜 혈관내피세포 성장인자(Vascular endothelial growth factor, VEGF)를 분비한다(Kusumanto et al. 2003). NLR이 높을수록 순환 호중구수가 증가되어 종양에서 VEGF 수치가 높아져 종양 혈관 신생을 유도하여 종양 성장에 도움을 준다고 보고하였다(Kusumanto et al. 2003; Motomura et al. 2013). 또한 림프구는 자연 살해 림프구를 유도하고 종양의 세포를 자극하여 인터페론(Interferon, IFN) 및 TNF- α 를 비롯한 사이토카인(Cytokine)을 방출하여 종양 수축을 일으킬 수 있다고 알려져 있다(Gong et al. 2016). NLR이 높을수록 상대적인 림프구감소증(Lymphopenia)이 있으며 이로 인해 악성종양에 대한 림프구 매개 면역반응을 저하시키고 재발의 위험을 증가시킨다고 보고되었다(Liu et al. 2013; Shin et al. 2016). 그러므로 호중구의 수가 증가하고 림프구의 수가 감소되는 것은 환자의 사망률 및 재발과 관련된 요인이 될 수 있다.

2. NLR과 일반적인 특성의 상관관계

단순선형회귀분석(Univariable linear regression)을 사용하여 NLR과 신체계측, 생활습관, 임상병리학적 특성들을 비교한 결과는 Table 2에 제시하였다. 생활습관에서 NLR과 알코올의

현재 섭취군($\beta = -0.135$, $p = 0.011$)은 유의한 음의 상관관계를 보여주었다. 그러나 신체계측인 성별($\beta = -0.067$, $p = 0.178$), 나이($\beta = -0.082$, $p = 0.102$)는 NLR과 유의적인 상관관계가 없었고, 임상병리학적 특성인 갑상선염($\beta = -0.046$, $p = 0.355$), 종양 크기($\beta = -0.018$, $p = 0.722$), 림프절 전이($\beta = 0.025$, $p = 0.614$), 갑상선 외 침범($\beta = -0.038$, $p = 0.445$), 다발성($\beta = 0.018$, $p = 0.721$) 또한 NLR과 비교했을 때 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다.

Table 2. Univariable linear regression analysis between preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and characteristics in patients with papillary thyroid cancer

	preoperative NLR ¹⁾	
	$\beta^2)$	p-value
Sex		
Male	(Ref) ³⁾	
Female	-0.067	0.178
Age (years)		
< 45 years	(Ref)	
≥ 45 years	-0.082	0.102
BMI (kg/m^2) ⁴⁾		
< 25 kg/m^2	(Ref)	
≥ 25 kg/m^2	0.016	0.746
Smoking		
Never	(Ref)	
Former	0.015	0.760
Current	0.016	0.750
Alcohol drinking		
Never	(Ref)	
Former	-0.100	0.060
Current	-0.135	0.011
Thyroiditis		
Absent	(Ref)	
Present	-0.046	0.355
Tumor size (cm) ⁵⁾		
≤ 1 cm	(Ref)	
> 1 cm	-0.018	0.722
Tumor stage ⁶⁾		
T1	(Ref)	
T2	-0.098	0.053
T3	-0.068	0.181
Lymph node metastasis ⁷⁾		
Absent	(Ref)	
Present	0.025	0.614
TNM Stage ⁸⁾		
I	(Ref)	
II	-0.076	0.129
III	-0.043	0.400
IV	-0.010	0.848
Extrathyroidal extension		

Absent	(Ref)	
Present	-0.038	0.445
Multiplicity ⁹⁾		
Absent	(Ref)	
Present	0.018	0.721

¹⁾These variable was introduced as log transform; ²⁾Standardized regression coefficient; ³⁾(Ref) = reference category; ⁴⁾BMI = Body mass index, Cut off point for obesity $\geq 25\text{kg/m}^2$; ⁵⁾Largest tumor diameter; ⁶⁾T1 = primary tumor $\leq 2\text{ cm}$, confined to the thyroid gland; T2 = primary tumor $> 2\text{ cm}$ and $\leq 4\text{ cm}$, confined to the thyroid gland; T3 = primary tumor $> 4\text{ cm}$, confined to the thyroid gland or any tumor with minimal extrathyroid extension; ⁷⁾Absent : NO = No lymph node metastases; Present : N1a = metastasis in level VI (pre-and paratracheal), N1b = metastasis in lymph nodes outside of level VI including mediastinal lymph nodes; ⁸⁾TNM = primary tumor (T), regional nodes (N) and metastasis (M); ⁹⁾Absent : one thyroid lesion, Present : two or more thyroid lesions

최근 갑상선 유두암에서 수술 전 NLR과 예후 인자 간의 연관성을 알아본 Liu 등의 연구에서는 갑상선암 환자에서 NLR 값이 높을수록 종양 크기가 크고 ATA (American thyroid association)의 재발 위험도가 높았다고 보고하였고(Liu et al. 2013), Gong 등의 연구에서는 45세 이상 갑상선암 환자에서 수술 전 NLR 값이 높을수록 종양의 악성 정도를 반영하는 AJCC/UICC (American joint committee on cancer/Union for international cancer control)의 TNM 병기와 양의 상관관계가 있다고 보고하였다(Gong et al. 2016). 이와는 반대로 Shin 등의 연구에서는 갑상선 유두암 환자에서 수술 전 NLR과 무병생존율은 상관관계가 없었고(Shin et al. 2016), Han 등의 연구에서도 기존에 알려진 재발 예후 인자들과 상관관계를 보이지 않았다(Han et al. 2014). 따라서 수술 전 NLR과 갑상선 유두암의 예후 사이에 확실한 상관관계가 아직 밝혀지지 않았다. 본 연구에서는 수술 전 NLR과 갑상선 유두암 예후 인자 간의 상관관계를 선행회귀분석으로 시행한 결과 나이, BMI 및 종양 크기, TNM 병기, 갑상선 외 침범, 다발성, 림프절 전이에서 통계적으로 상관관계를 보이지 않았고 이는 선행 연구와 유사한 결과가 나왔다(Han et al. 2014; Shin et al. 2016; Kim et al. 2015). 선행 연구에서는 갑상선 유두암 환자의 NLR cut-off level이 아직 표준화 되지 않아 NLR의 기준 값을 연구자의 판단과 선행 연구 결과를 토대로 설정하여 군 간의 차이를 비교 분석하였다. 그러나 본 연구에서는 NLR의 연속 값과 예후 인자를 비교 분석하여 NLR의 설정 기준에 따라 다른 결과가 나올 수 있는 선행연구의 한계점(Shin et al. 2016)을 반영하였다는 부분에서 의미가 있다고 할 수 있다.

3. NLR과 영양소, 식품섭취의 상관관계

단순선행회귀분석(Univariable linear regression)을 사용하여 NLR과 영양소, 식품군의 섭취량을 비교한 결과는 Table 3에 제시하였다. 영양소에서는 단백질($\beta = 0.112$, $p = 0.024$), 동물성

Table 3. Univariable linear regression analysis between preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and both daily intake of nutrients and foods in patients with papillary thyroid cancer

Nutrients	preoperative NLR ¹⁾	
	$\beta^2)$	p-value
Energy (kcal)	0.060	0.229
Carbohydrate (g)	0.003	0.959
Lipid (g)	0.079	0.116
Protein (g)	0.112	0.024
Vegetable protein (g)	0.049	0.333
Animal protein (g)	0.103	0.038
Vitamin A (μg RAE)	0.016	0.751
Retinol (μg)	-0.021	0.674
Beta-carotene (μg)	0.017	0.735
Vitamin D (μg)	0.025	0.616
Vitamin E (mg α -TE)	0.047	0.350
Vitamin K (μg)	0.020	0.690
Vitamin C (mg)	0.021	0.677
Vitamin B1 (mg)	0.041	0.415
Vitamin B2 (mg)	0.072	0.151
Niacin (mg NE)	0.132	0.008
Vitamin B6 (mg)	-0.009	0.851
Folate (μg DFE)	0.079	0.117
Vitamin B12 (μg)	0.061	0.225
Pantothenic acid (mg)	0.077	0.125
Biotin (μg)	0.017	0.742
Calcium (mg)	-0.018	0.719
Vegetable calcium (mg)	0.038	0.452
Animal calcium (mg)	-0.048	0.334
Phosphorus (mg)	0.064	0.201
Sodium (mg)	0.073	0.142
Chlorine (mg)	-0.012	0.808
Potassium (mg)	0.047	0.350
Magnesium (mg)	0.106	0.035
Iron (mg)	0.046	0.353
Vegetable iron (mg)	0.010	0.844
Animal iron (mg)	0.078	0.118
Zinc (mg)	0.093	0.064
Copper (μg)	0.035	0.489
Iodine (μg)	0.210	<0.001
Selenium (μg)	0.101	0.042
Foods		
Grains (g)	-0.001	0.991
Potatoes (g)	0.016	0.746
Sweets (g)	0.007	0.887
Legumes (g)	0.011	0.830
Nuts and Seed oil (g)	0.003	0.953
Vegetables (g)	0.019	0.699
Mushrooms (g)	0.045	0.365
Fruits (g)	-0.028	0.571

Meat (g)	0.037	0.466
Eggs (g)	0.012	0.811
Fish and seafood (g)	0.089	0.074
Seaweed (g)	0.111	0.027
Dairy products (g)	-0.069	0.167
Oils (g)	0.008	0.877
Beverage (g)	0.018	0.715
Seasonings (g)	-0.045	0.368

¹These variable was introduced as log transform; ²Standardized regression coefficient

단백질($\beta = 0.103$, $p = 0.038$), 나이아신($\beta = 0.132$, $p = 0.008$), 마그네슘($\beta = 0.106$, $p = 0.035$), 요오드($\beta = 0.210$, $p < 0.001$), 셀레늄($\beta = 0.101$, $p = 0.042$)이 NLR에 유의한 양의 상관관계를 보여 주었고, 식품군에서는 해조류($\beta = 0.111$, $p = 0.027$)가 유의한 양의 상관관계를 보여 주었다. 그러나 이 외의 영양소와 식품군은 NLR과 통계적으로 유의한 상관성이 없었다.

4. NLR과 생활습관 및 식이 섭취량 간의 상관관계

대상자들의 NLR과 생활습관, 식이 섭취량 간의 상관관계를 분석한 결과는 Table 4에 제시하였다. 단순선형회귀분석(Univariable linear regression)을 수행하여 $p < 0.05$ 로 나온 결과 값에 에너지를 보정한 후 다중선형회귀분석(Multivariable linear regression)을 수행하였다. 요오드 섭취량($\beta = 0.171$, $p = 0.002$)과 NLR 간의 유의한 양의 상관관계를 나타내었으며, 알코올의 현재 섭취군($\beta = -0.142$, $p = 0.007$)에서는 유의한 음의 상관관계를 나타내었다.

생활습관과 수술 전 NLR의 상관관계를 분석한 결과 알코올의 현재 섭취군에서는 유의한 음의 상관관계($\beta = -0.142$, $p = 0.007$)

Table 4. Multivariable linear regression analysis for the association between characteristics, nutrients, food and preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with papillary thyroid cancer

	preoperative NLR ¹⁾	
	β ²⁾	p-value
Alcohol drinking		
Never	(Ref) ³⁾	
Former	-0.098	0.063
Current	-0.142	0.007
Protein (g)	0.058	0.729
Animal protein (g)	0.035	0.771
Niacin (mg NE)	0.068	0.358
Magnesium (mg)	0.050	0.374
Iodine (μ g)	0.171	0.002
Selenium (μ g)	0.014	0.858
Seaweed (g)	0.040	0.450

¹These variable was introduced as log transform; ²Standardized regression coefficient was adjusted for energy intake; ³ (Ref) = reference category

를 나타내었다. Rossing 등의 갑상선 유두암을 진단받은 여성들을 대상으로 진행한 환자-대조군 연구에 따르면 알코올의 현재 섭취군에서 갑상선 유두암 발병의 위험이 유의하게 감소하였고(OR = 0.7, 95% 신뢰구간 0.5 - 1.0), Meinhold 등의 코호트 연구에 따르면 하루에 2잔 이상의 알코올을 섭취한 군과 비 음주군을 비교했을 때 하루에 2잔 이상의 알코올을 섭취한 군에서 갑상선암 발병의 위험이 유의하게 감소된다고 보고하였다(RR = 0.57, 95% 신뢰구간 0.36 - 0.89, $p = 0.01$)(Meinhold et al. 2009). 알코올이 갑상선 호르몬의 대사를 억제함으로써 갑상선 자극 호르몬(Thyroid-stimulating hormone, TSH)으로부터 갑상선을 보호한다고 설명하였고(Knudsen et al. 2001) 알코올 중독일수록 TSH 방출호르몬(TSH-releasing hormone, TRH)에 대한 갑상선 자극 호르몬(TSH) 반응이 감소되고, 시상하부와 뇌하수체에 영향을 미칠 수 있다는 선행 연구결과가 있었다(Zoeller et al. 1996). 선행 연구 및 본 연구 결과를 바탕으로 갑상선 유두암 환자의 알코올 섭취가 예후에 부정적인 영향을 미치지 않을 것이라고 결론 지을 수 있다. 향후 갑상선 유두암 환자에서 적절한 알코올 섭취량을 규명해보는 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

갑상선 유두암 환자의 영양소 및 식품 섭취 상태와 수술 전 NLR과 상관관계를 분석한 결과 요오드와 유의한 양의 상관관계($\beta = 0.171$, $p = 0.002$)를 나타내었다. 요오드는 갑상선 호르몬의 구성 성분이며 Thyroxine (T4)과 Triiodothyronine (T3)을 합성한다(Aghwan et al. 2013). 갑상선 호르몬은 뇌하수체에서 갑상선 자극 호르몬(TSH)의 분비로 조절되고 갑상선 자극 호르몬(TSH)의 자극을 받은 갑상선은 요오드를 사용하여 갑상선 호르몬을 생산하고 분비하여 갑상선 호르몬 농도의 항상성을 유지한다(Kim et al. 2012). 과도한 요오드 섭취는 갑상선에서 림프구가 침윤되고 사이토카인 및 케모카인의 분비가 증가되며, 갑상선 상피세포에서 과잉의 요오드를 처리하면 산화스트레스 수준이 높아져 갑상선 조직 손상을 일으킬 수 있다고 보고되어 하시모토 갑상선염과 같은 자가면역 갑상선염의 발병과 관련이 있음을 보고하였다(Bonita et al. 2003; Luo et al. 2014). 갑상선 유두암은 자가면역 갑상선염인 하시모토 갑상선염에서 자주 발생하는 암종이다(Guarino et al. 2010). 그러므로 과도한 요오드 섭취는 갑상선 유두암의 예후 인자로 전신 염증반응 지표인 NLR과 관련이 있을 것으로 추정할 수 있다.

Table 5. Association between the risk of prognostic factors in papillary thyroid cancer according to tertiles of iodine intake by logistic regression analysis

	Tertiles of iodine intake (per 1,000 kcal) ¹⁾			P for trend ²⁾
	T1 (n=131)	T2 (n=132)	T3 (n=132)	
Age \geq 45 years				
No of patients, n (%)	88 (67.2)	84 (63.6)	87 (65.9)	
Crude OR (95% CI)	1	0.855 (0.51-1.42)	0.945 (0.57-1.58)	0.972
Adjusted OR (95% CI) ³⁾	1	0.833 (0.50-1.40)	0.923 (0.55-1.55)	0.764
BMI ⁴⁾ \geq 25 kg/m ²				
No of patients, n (%)	62 (47.3)	50 (37.9)	47 (35.6)	
Crude OR (95% CI)	1	0.679 (0.42-1.11)	0.615 (0.38-1.01)	0.053
Adjusted OR (95% CI)	1	0.686 (0.42-1.13)	0.621 (0.38-1.02)	0.061
Thyroiditis				
No of patients, n (%)	38 (29.0)	41 (31.1)	51 (38.6)	
Crude OR (95% CI)	1	1.103 (0.65-1.87)	1.541 (0.92-2.58)	0.097
Adjusted OR (95% CI)	1	1.081 (0.63-1.84)	1.525 (0.90-2.57)	0.110
Advanced tumor stage ⁵⁾				
No of patients, n (%)	67 (51.1)	58 (43.9)	65 (49.2)	
Crude OR (95% CI)	1	0.749 (0.46-1.22)	0.927 (0.57-1.50)	0.759
Adjusted OR (95% CI)	1	0.752 (0.46-1.22)	0.931 (0.57-1.51)	0.774
Lymph node metastasis				
No of patients, n (%)	49 (37.4)	49 (37.1)	66 (50.0)	
Crude OR (95% CI)	1	0.962 (0.60-1.63)	1.673 (1.02-2.74)*	0.039
Adjusted OR (95% CI)	1	1.013 (0.61-1.69)	1.747 (1.06-2.88)*	0.028
Advanced TNM Stage ⁶⁾				
No of patients, n (%)	50 (38.2)	45 (34.1)	55 (41.7)	
Crude OR (95% CI)	1	0.838 (0.51-1.39)	1.157 (0.71-1.90)	0.557
Adjusted OR (95% CI)	1	0.842 (0.51-1.39)	1.163 (0.71-1.91)	0.544
Extrathyroidal extension				
No of patients, n (%)	64 (48.9)	56 (42.4)	62 (47.0)	
Crude OR (95% CI)	1	0.771 (0.47-1.26)	0.927 (0.57-1.50)	0.761
Adjusted OR (95% CI)	1	0.775 (0.48-1.27)	0.932 (0.57-1.51)	0.777
Multiplicity ⁷⁾				
No of patients, n (%)	23 (17.6)	22 (16.7)	28 (21.2)	
Crude OR (95% CI)	1	0.939 (0.49-1.79)	1.264 (0.68-2.34)	0.445
Adjusted OR (95% CI)	1	0.940 (0.50-1.79)	1.265 (0.69-2.34)	0.443

*P <0.05 compared to the first tertiles by logistic regression analysis

¹⁾Subjects were divided into tertiles of iodine intake per 1,000 kcal; ²⁾Estimates of P values for a linear trend were based on linear scores derived from the medians of tertiles for intake of iodine; ³⁾ORs were adjusted for sex; ⁴⁾BMI = Body mass index, Cut off point for obesity \geq 25kg/m²; ⁵⁾T3 = primary tumor >4 cm, confined to the thyroid gland or any tumor with minimal extrathyroid extension; ⁶⁾TNM = primary tumor (T), regional nodes (N) and metastasis (M); ⁷⁾Absent : one thyroid lesion , Present : two or more thyroid lesions

5. 요오드 섭취 수준에 따른 갑상선 유두암의 예후 인자와 연관성

요오드 섭취 수준에 따른 갑상선 유두암 예후 인자의 위험도를 분석한 결과는 Table 5에 제시하였다. 이분형 로지스틱 회귀분석(Logistic regression analysis)을 수행한 결과 요오드 섭취 수준이 증가할수록 림프절 전이의 위험도가 유의적으로 증가하였다(OR = 1.673, 95% 신뢰구간 1.02 - 2.74, P for trend = 0.039). 성별을 보정한 후에도 림프절 전이에서 동일한 경향을 보였다(OR = 1.747, 95% 신뢰구간 1.06 - 2.88, P for trend = 0.028). 반면 45세 이상, BMI \geq 25 kg/m²인 비만, 갑상선염, 종양의 진행 단계, TNM 병기의 진행 단계, 갑상선 외 침범, 다발성에서는 요오드 섭취 수준과 연관성이 없었다.

본 연구 대상자들은 평균 요오드 섭취량이 남성 163 μ g, 여성 240 μ g으로 우리나라 성인의 1일 요오드 권장섭취량인 150 μ g(The Korean Nutrition Society, 2015)보다 높게 섭취하고 있었다.

요오드 섭취 수준이 증가할수록 림프절 전이의 위험도가 증가하는 경향을 보였으며, 갑상선염은 요오드 섭취 수준이 증가할수록 비율은 증가하였지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 과다한 요오드 섭취와 연관성이 있는 갑상선 유두암의 가장 흔한 발암 유전자 변형인 T1799A BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) 돌연변이는 MAPK (Mitogen-activated protein kinases)경로의 비정상적인 활성화를 통해 갑상선 유두암의 진행을 촉진시키고 림프절 전이와 유의적인 상관관계가 있다(Guan et al. 2009). 이 선행연구의 결과처럼 본 연구에서도 동일하게 림프절 전이와 연관성을 보여주었다.

IV. 결론

본 연구는 갑상선 유두암 환자를 대상으로 수술 전 NLR과 기존에 알려진 갑상선 유두암의 예후 인자와의 관련성과 영양소

및 식품 섭취 요인과의 관련성을 알아보고자 하였다.

2011년 3월 1일부터 2017년 9월 사이에 한양대학교병원 외과에서 갑상선 유두암으로 진단 받고 갑상선 절제술을 시행 받은 401명의 환자를 연구 대상으로 의무기록, 병리검사 보고서 및 일대일 면담을 통하여 조사된 자료를 이용하였다. 본 연구의 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 단순선형회귀분석(Univariable linear regression)을 사용하여 NLR과 신체계측, 생활습관, 임상병리학적 특성들을 비교한 결과 생활습관에서 NLR과 알코올의 현재 섭취군은 유의한 음의 상관관계를 보여주었다. 그러나 신체계측과 임상병리학적 특성에서는 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다.

2. 단순선형회귀분석(Univariable linear regression)을 사용하여 NLR과 영양소, 식품군의 섭취량을 비교한 결과 영양소에서는 단백질, 동물성 단백질, 나이아신, 마그네슘, 요오드, 셀레늄이 NLR에 유의한 양의 상관관계를 보여 주었고, 식품군에서는 해조류가 유의한 양의 상관관계를 보여 주었다. 그러나 이 외의 영양소와 식품군은 NLR과 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다.

3. 다중선형회귀분석(Multivariable linear regression)을 사용하여 NLR과 생활습관, 식이 섭취량 간의 상관관계를 분석한 결과 요오드 섭취량과 NLR 간의 유의한 양의 상관관계를 나타내었으며, 알코올의 현재 섭취군과는 유의한 음의 상관관계를 나타내었다.

4. 요오드 섭취 수준에 따른 갑상선 유두암 예후 인자의 위험도를 분석한 결과 요오드 섭취 수준이 증가할수록 림프절 전이의 위험도가 유의적으로 증가하였다. 성별을 보정한 후에도 림프절 전이에서 동일한 경향을 보였다. 반면 45세 이상, BMI ≥ 25 kg/m²인 비만, 갑상선염, 종양의 진행 단계, TNM 병기의 진행 단계, 갑상선 외 침범, 다발성에서는 요오드 섭취 수준과 연관성이 없었다.

본 연구의 제한점은 첫째, 이 연구는 단면 연구로 수술 전 NLR과 재발 및 사망 등의 실제 예후와의 직접적인 연관성이나 인과관계를 확인할 수 없었다. 따라서 상대적으로 높은 생존율과 낮은 재발률을 가진 질환의 특성을 고려하여 장기간 추적 관찰을 통한 재발 및 사망과의 관련성 연구가 지속되어야 할 것으로 사료된다. 둘째, 우리나라 상용 식품에 대한 요오드 데이터베이스의 불완전성을 들 수 있다. 선행 연구에 따르면 한국인의 요오드 섭취량에 기여하는 식품이 해조류 65.6%, 절임 채소류 18.0%, 어류 4.8% 순으로 보고되었으나(Han et al. 2015) 본 연구에서 참고한 데이터베이스에서는 김치류에 대한 요오드 섭취 분석이 불가능하였다. 또한 식품별 요오드 함량을 정확하게 분석하는 것은 매우 어려우므로 정확한 섭취량을 분석하기에는

한계점이 있을 것으로 사료된다. 따라서 요오드 섭취량과 높은 상관성이 있는 소변 요오드 배설량(Iodine urine excretion)을 기준으로 한 연구를 제안해 본다. 마지막으로 요오드와 같이 급원 식품이 일부 식품에 편중되어 있는 경우 여러 날의 섭취량을 이용해야 하지만 본 연구에서는 대상자의 24시간 회상 자료를 사용하여 1일 섭취량을 산출하였기 때문에 평상시의 요오드 섭취량을 제대로 반영하였다고 보기 어렵다. 그러나 정량적인 자료를 이용하여 요오드 섭취량을 3분위 수로 나누어 세 그룹 간 비교를 통해 요오드 섭취의 경향성을 파악할 수 있었다. 갑상선 유두암 환자에서 예후 인자와 수술 전 NLR은 상관관계가 없음을 보여주었다. 아울러 알코올 섭취는 음의 상관관계가 있었으며 요오드 섭취와는 양의 상관관계가 있었다. 본 연구는 수술 전 NLR과 영양소와의 상관관계를 보여준 최초의 연구이다.

참고문헌

- 중암암등록본부(2016). 국가암등록사업 연례보고서(2014년 암등록통계). 보건복지부.
- 최향숙, 김광민, 박준범, 배금석, 강성준. (2012). 갑상선 유두암에서 BRAF V600E 돌연변이와 연관된 임상병리학적 인자 및 초음파 소견과의 연관성. **대한내분비외과학회지**, 12(1), 16-20.
- 한국영양학회(2015). 2015 한국인 영양섭취기준. 보건복지부.
- Aghwan ZA, Sazili AQ, Alimon AR, Goh YM, Hilmi M. (2013). Blood haematology, serum thyroid hormones and glutathione peroxidase status in kacang goats fed inorganic iodine and selenium supplemented diets. **Asian-Australas J Anim Sci**, 26(11), 1577-1582.
- Bonita RE, Rose NR, Rasooly L, Caturegli P, Burek CL. (2003). Kinetics of mononuclear cell infiltration and cytokine expression in iodine-induced thyroiditis in the NOD-H2h4 mouse. **Exp Mol Pathol**, 74(1), 1-12.
- Chen J, Deng Q, Pan Y, He B, Ying H, Sun H, Liu X, Wang S. (2015). Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. **FEBS Open Bio**, 5, 502-507.
- Dean DS, Hay ID. (2000). Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. **Cancer Control**, 7(3), 229-239.
- Gomez D, Farid S, Malik HZ, Young AL, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR (2008). Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. **World J Surg**, 32(8), 1757-1762.

- Gong WJ, Yang SJ, Yang XM, Guo F. (2016). Blood preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is correlated with TNM stage in patients with papillary thyroid cancer. *Clinics*, **71(6)**, 311-314.
- Guan HX, Ji MJ, Bao R, Yu HY, Wang YG, Hou P, Zhang Y, Shan ZY, Teng WP, Xing MZ. (2009). Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocr Metab*, **94(5)**, 1612-1617.
- Guarino V, Castellone MD, Avilla E, Melillo RM. (2010). Thyroid cancer and inflammation. *Mol Cell Endocrinol*, **321(1)**, 94-102.
- Han MR, Ju DL, Park YJ, Paik HY, Song Y. (2015). An iodine database for common Korean foods and the association between iodine intake and thyroid disease in Korean adults. *Int J Thyroidol*. **8(2)**, 170-182.
- Han SW, Kang SY, Kim SK, Youn HJ, Jung SH. (2014). Clinical significance of blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with papillary thyroid carcinoma. *Korean J Endocr Surg*, **14(4)**, 184-189.
- Harach HR, Escalante DA, Day ES. (2002). Thyroid cancer and thyroiditis in Salta, Argentina: a 40-yr study in relation to iodine prophylaxis. *Endocr Pathol*, **13(3)**, 175-181.
- Kim EH, Choi TI, Park YK. (2012). Dietary iodine intake and the association with subclinical thyroid dysfunction in male workers. *Korean J Nutr*, **45(3)**, 218-228.
- Kim JY, Park T, Jeong SH, Jeong CY, Ju YT, Lee YJ, Hong SC, Ha WS, Choi SK, Jung EJ. (2014). Prognostic importance of baseline neutrophil to lymphocyte ratio in patients with advanced papillary thyroid carcinomas. *Endocrine*, **46(3)**, 526-531.
- Kim SM, Kim EH, Kim BH, Kim JH, Park SB, Nam YJ, Ahn KH, Oh MY, Kim WJ, Jeon YK, Kim SS, Kim YK, Kim IJ. (2015). Association of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte count ratio and platelet-to-lymphocyte count ratio with clinicopathological characteristics in patients with papillary thyroid cancer. *Endocrinol Metab*, **30(4)**, 494-501.
- Knudsen N, Bülow I, Laurberg P, Perrild H, Ovesen L, Jorgensen T. (2001). Alcohol consumption is associated with reduced prevalence of goitre and solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol*, **55(1)**, 41-46.
- Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Meijer C, Mulder NH. (2003). Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis*, **6(4)**, 283-287.
- Liu CL, Lee JJ, Liu TP, Chang YC, Hsu YC, Cheng SP. (2013). Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with tumor size in patients with differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol*, **107(5)**, 493-497.
- Liu J, Du J, Fan J, Liu K, Zhang B, Wang S, Wang W, Wang Z, Cai Y, Li C, Yu T, Zhu G, Chen J, Li C. (2015). The neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with age in patients with papillary thyroid carcinoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, **77(2)**, 109-116.
- Luo YQ, Kawashima A, Ishido Y, Yoshihara A, Oda K, Hiroi N, Ito T, Ishii N, Suzuki K. (2014). Iodine excess as an environmental risk factor for autoimmune thyroid disease. *Int J Mol Sci*, **15(7)**, 12895-12912.
- Manatakis DK, Tseleni-Balafouta S, Balalis D, Soulou VN, Korkolis DP, Sakorafas GH, Plataniotis G, Gontikakis E. (2017). Association of Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio with clinicopathological characteristics of papillary thyroid carcinoma. *Int J Endocrinol*, 1-7.
- Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. (2008). Cancer-related inflammation. *Nature*, **454(7203)**, 436-444.
- Meinhold CL, Park Y, Stolzenberg-Solomon RZ, Hollenbeck AR, Schatzkin A, de Gonzalez AB. (2009). Alcohol intake and risk of thyroid cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Brit J Cancer*, **101(9)**, 1630-1634.
- Motomura T, Shirabe K, Mano Y, Muto J, Toshima T, Umemoto Y, Fukuhara T, Uchiyama H, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Maehara Y. (2013). Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. *J Hepatol*, **58(1)**, 58-64.
- Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Hatano T, Tachibana M. (2010). Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol*, **184(3)**, 873-878.
- Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A. (2004). Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocr Metab*, **89(8)**, 3713-3720.

- Rossing MA, Cushing KL, Voigt LF, Wicklund KG, Daling JR. (2000). Risk of papillary thyroid cancer in women in relation to smoking and alcohol consumption. *Epidemiology*, **11(1)**, 49-54.
- Shi XG, Liu RY, Basolo F, Giannini R, Shen XP, Teng D, Guan HX, Shan ZY, Teng WP, Musholt TJ, Al-Kuraya K, Fugazzola L, Colombo C, Kebebew E, Jarzab B, Czarniecka A, Bendlova B, Sykorova V, Sobrinho-Simoes M, Soares P, Shong YK, Kim TY, Cheng S, Asa SL, Viola D, Elisei R, Yip L, Mian C, Vianello F, Wang YG, Zhao SH, Oler G, Cerutti JM, Puxeddu E, Qu S, Wei Q, Xu HX, O'Neill CJ, Sywak MS, Clifton-Bligh R, Lam AK, Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P, Yu HY, Tallini G, Holt EH, Vasko V, Xing MZ. (2016). Differential clinicopathological risk and prognosis of major papillary thyroid cancer variants. *J Clin Endocr Metab*, **101(1)**, 264-274.
- Shimizu K, Okita R, Saisho S, Maeda A, Nojima Y, Nakata M. (2015). Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio and prognostic nutritional index predict survival in patients with non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol*, **13**, 291.
- Shin Yi, Cho JY, Lee Y, Sung TY, Yoon JH, Chung KW, Hong SJ. (2016). Clinical meaning of neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) in papillary thyroid carcinoma. *Korean J Endocr Surg*, **16(2)**, 31-35.
- Takegawa K, Mitsumori K, Onodera H, Shimo T, Kitaura K, Yasuhara K, Hirose M, Takahashi M. (2000). Studies on the carcinogenicity of potassium iodide in F344 rats. *Food Chem Toxicol*, **38(9)**, 773-781.
- Teng WP, Shan ZY, Teng XC, Guan HX, Li YH, Teng D, Jin Y, Yu XH, Fan CL, Chong W, Yang F, Dai H, Yu Y, Li J, Chen YY, Zhao D, Shi XG, Hu FN, Mao JY, Gu XL, Yang R, Tong YJ, Wang WB, Gao TS, Li CY. (2006). Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med*, **354(26)**, 2783-2793.
- Williams ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W. (1977). Thyroid cancer in an iodide rich area-Histopathological study. *Cancer*, **39(1)**, 215-222.
- World Health Organization. (2000). The Asia-Pacific perspective. Redefining obesity and its treatment. *International Diabetes Institute*.
- Yi KH, Lee EK, Kang HC, Koh Y, Kim SW, Kim IJ, Na DG, Nam KH, Park SY, Park JW, Bae SK, Baek SK, Baek JH, Lee BJ, Chung KW, Jung YS, Cheon GJ, Kim WB, Chung JH, Rho YS. (2016). 2016 Revised Korean thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and thyroid cancer. *Int J Thyroidol*, **9(2)**, 59-126.
- Zoeller RT, Fletcher DL, Simonyi A, Rudeen PK. (1996). Chronic ethanol treatment reduces the responsiveness of the hypothalamic pituitary thyroid axis to central stimulation. *Alcohol Clin Exp Res*, **20(5)**, 954-960.