

갑상선 종양의 발병 기전

충북대학교 의과대학 외과학교실

박 진 우

Thyroid Tumorigenesis

Jin-Woo Park, M.D., Ph.D.

Thyroid tumors display an intriguing biological diversity from benign follicular adenomas to lethal anaplastic carcinomas. Thyroid tumorigenesis is becoming better understood. Benign follicular adenomas are frequently associated with mutation of the thyrotrophin receptor, G alpha s or RAS. Although confirmatory studies are necessary, the present knowledge concerning the similarity in gene expression profiling between follicular adenomas and follicular carcinomas supports the progression of adenoma to carcinoma sequence. Four major genetic aberrations in follicular cell-derived thyroid carcinomas such as papillary, follicular, and Hurthle cell carcinomas include mutations of BRAF or RAS, and chromosomal rearrangement of RET/papillary thyroid tumor or PAX8/peroxisome proliferator-activated receptor gamma. Differentiated thyroid carcinomas of follicular cell origin dedifferentiate to poorly differentiated or anaplastic thyroid carcinomas through mutation of p53 and CTNNB1. Familial nonmedullary thyroid carcinomas are heterogenous in genetic profiling, but some genes have been investigated as candidates for causative genetic aberration. Ret mutations can cause medullary thyroid carcinomas. A genotype-phenotype relationship helps to decide prophylactic thyroidectomies in family members of hereditary medullary carcinomas such as MENIIa or MENIIb. Primary thyroid lymphomas are closely related with Hashimoto's thyroiditis. Recent novel and promising findings include additional abnormalities in the regulation of microRNA expression, polymorphisms associated with thyroid cancer susceptibility and epigenetic changes. A newly proposed fetal cell carcinogenesis hypothesis explains more about thyroid tumorigenesis than classical multi-step carcinogenesis model, but is not yet firmly supported by evidence. Future studies need to uncover new molecular mechanisms in thyroid tumori-

genesis and to provide novel therapeutic targets for thyroid carcinomas. (Korean J Endocrine Surg 2010;10:79-87)

Key Words: Tumorigenesis, Mutation, Chromosomal rearrangement, microRNA, Epigenetic changes

중심 단어: 종양형성, 돌연변이, 염색체전위, 마이크로 RNA, 후생적 변화

Department of Surgery, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

서 론

갑상선에 발생하는 종양은 양성인 경우가 대부분이며, 소포선종이 대표적이다. 갑상선 악성 종양의 기원은 전이 암을 제외하면 크게 소포세포와 소포결세포로 나눌 수 있는데, 특히 소포 기원 갑상선암은 분화도에 따라 고분화암, 저분화암, 역형성암으로 구분할 수 있다. 이 외에도 상피세포가 아닌 다른 세포 기원으로는 림프종, 육종 등이 드물게 발생할 수 있다. 갑상선 종양은 같은 기관에서 기원하였지만, 병리학적으로나 임상적으로 매우 상이한 집단이다. 최근 눈부시게 발전한 유전학적, 분자생물학적 연구 방법은 이런 다양성의 원인에 대한 우리의 궁금증을 많이 해소해 주었지만, 아직도 규명되어야 할 부분이 많이 남아있다. 갑상선 종양 역시 다른 종양과 마찬가지로 원종양유전자의 활성화와 종양억제유전자의 비활성화에 의해 주로 발생한다. 돌연변이, 염색체 재배열 등의 직접적인 유전자 변화뿐만 아니라 후생학적 변화(epigenetic change)나 micro-RNA 조절장애, 유전적 다형성과 환경적 요인의 상호 작용 등의 다양한 요인에 의해 종양이 발생할 수 있다. 갑상선 종양의 발생과 진행에 대한 이해는 진단과 치료, 예후 추정 등에도 많은 도움을 줄 수 있는데, 갑상선세포가 유전적 변이를 축적해 가면서 점차 고유의 분화된 기능을 소실해 간다는 단계암화모델(multistep carcinogenesis model)이 현재 가장 널리 받아들여지고 있다. 최근 일부에서는 종양줄기세포설을 제안하고 있다.

책임저자 : 박진우, 충북 청주시 흥덕구 개신동 62
☎ 361-711, 충북대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 043-269-6033, Fax: 043-266-6037
E-mail: webjwpark@chungbuk.ac.kr
게제승인일 : 2010년 6월 18일

소포 선종의 발생

소포선종은 소포의 크기, 세포 밀도, 세포학적 특성에 따라 세분할 수 있는데, 정상 소포 크기의 선종 일부에서 자동능을 보인다. 이들 기능 항진을 보이는 소포선종의 대부분에서 TSH 수용체(TSHR)나 G α s (gsp)의 활성 돌연변이를 관찰할 수 있다.(1) 이런 돌연변이는 G 단백을 활성화 상태로 잡아두어 cyclic adenosine monophosphate (cAMP) 생성을 촉진해 지속적으로 세포를 자극하게 된다. TSHR 활성화 돌연변이는 갑상선암보다는 양성 소포선종의 성장에 주로 관여하며, gsp 돌연변이는 양성과 악성 종양에서 모두에서 관찰되는데 주로 자동능을 가진 소포선종에서 나타난다. 냉결절을 보이는 경우에는 자동능을 갖는 선종에 비해 TSHR나 gsp와 같은 분화 관련 유전자의 돌연변이가 거의 나타나지 않으며, 약 20%에서 원종양유전자인 RAS 돌연변이를 관찰할 수 있고, 단클론성 가능성이 많다.(2) RAS 돌연변이 역시 양성과 악성 모두에서 나타나는데, 요오드 결핍 지역에서는 상대적으로 발생 빈도가 적다.

갑상선암에서도 암 전구병변이 있는지는 논란의 여지가 많은데, 소포선종을 절제하면, 재발이나 전이가 발견되지 않는다고 해서, 이 종양이 악성화의 가능성이 없다고 단정할 수는 없다. 왜냐하면 치료적 절제를 통해 계속해서 유전적 변이를 축적하고 침습과 전이를 보일 기회를 빼앗았기 때문일지도 모르기 때문이다. 이런 의미로 악성화 미결정 종양(tumor of undefined malignancy)라는 용어를 적용하기도 한다. 실제로 소포선종과 소포암의 유전적 변이를 비교해보면 많은 부분에서 유사성을 가지고 있으며, 이런 이유로 세포학적 진단으로는 양성과 악성의 감별이 힘들다.

소포기원 갑상선암의 발생

소포기원의 분화갑상선암에는 유두상암, 소포암, 휘틀세포암이 포함되는데, 이들의 발생과 관련된 주요 유전자 이상으로는 BRAF, RAS의 점돌연변이와 RET/PTC, PAX8/PPAR γ 염색체 재배열 등이 있다.(3) 저분화갑상선암과 역형성암은 분화 갑상선암의 탈분화가 더욱 진행된 형태로 생각된다.

1) 갑상선 유두상암

여러 가지 유전적 변이가 유두상암에서 발견되는데, 대표적인 것으로는 염색체 재배열에 의한 RET, TRK 유전자의 변이와 BRAF, RAS의 돌연변이 등이다. 일반적으로 염색체 재배열은 방사선 노출과 연관이 있다. 이들 유전자는 모두 성장인자나 세포 표면 수용체의 신호전달에 관여하는 mitogen-activated protein kinase (MAPK) 경로에 작용한다.(4) 갑상선 유두상암의 거의 70% 정도에서 이들 유전자 변이가

관찰되며, 대개는 같은 종양에서 중복되어 나타나지 않는다.(5)

(1) **BRAF**: RAF 단백질은 serine/threonine protein kinases의 일종으로 MAPK 경로를 통한 신호전달에 관여하여 세포증식, 분화, 사멸에 중요한 역할을 한다. 포유류에서는 ARAF, BRAF, CRAF의 세 가지(isoform)가 존재한다. BRAF의 발현은 갑상선 소포세포를 포함한 혈액세포, 신경세포, 고환 등에서 높으며, 다른 형에 비해 MAPK 경로를 활성화시키는 능력이 강하다. BRAF의 돌연변이는 흑색종의 약 2/3에서 발견되며, 대장암, 난소암 등에서도 일부 보고되는데 갑상선 유두상암에서는 약 40~70%에서 발견되어 가장 흔한 유전적 변이이다.(6) 가장 흔한 돌연변이 형태는 1,799번 염기가 thymidine에서 adenine으로 변환되어 valine이 glutamate로 바뀌는(V600E) 것이다. 그 외 아주 드문 형태로 K601E 돌연변이와 AKAP9/BRAF 재배열이 보고된다.(7,8) 일반적으로 BRAF 돌연변이는 방사선 조사에 의해 발생하는 갑상선 유두상암에서는 흔하지 않지만, AKAP9/BRAF 재배열은 체르노빌 사고 후 5~6년째 발생한 종양의 약 11%에서 발견되었다.(8) BRAF돌연변이는 형질전환쥐에서 갑상선유두상암을 유발하고, 그 발현의 정도에 비례하여 조직학적 악성도가 증가한다.(9) BRAF 돌연변이는 전형적인 유두상암뿐 아니라 변종(tall cell, oncocytic)이나 미세갑상선암 등에서도 흔히 발견되지만, 소포변이에서는 드물게 나타난다.(6) 현재 소포 종양이나 다른 양성 병변에서 BRAF 돌연변이가 발견되었다는 보고는 없다. BRAF 돌연변이는 저분화 갑상선암의 약 15%에서, 역형성암의 상당수에서 관찰되는데, 특히 역형성암의 경우에는 BRAF 돌연변이가 있는 유두상암에서 기원하였음을 보여주는 좋은 근거가 된다.(10) 일부 이견이 있지만, Xing 등의 연구 결과에서 BRAF 돌연변이는 암의 갑상선의 침윤, 림프관 전이, 진행된 병기(3, 4기)와 유의한 상관 관계가 있었으며, 병기가 1, 2기인 저위험군에서 재발을 예측하는 독립적 인자였다.(11)

(2) **RET/PTC**: RET 원종양유전자는 10번 염색체에 위치하며, tyrosine 수용체를 부호화한다. Tyrosine 수용체는 배위자 결합부위인 세포외부분과, 세포막 부분, 그리고 세포내 부분으로 구성되어 있다. RET은 여러 인자의 복잡한 상호 작용에 의해 활성화되는데, glial cell line-derived neurotrophic factors (GDNF)와 GDNF family receptors alpha (GFRa)가 대표적이다. 이들 배위자가 결합하면 수용체 합체가 일어나고, tyrosine residue의 인산화가 일어나면서 세포내 신호전달이 시작된다. RET은 말초신경의 발생과 성숙에 중요한 역할을 하며, 장신경총(enteric plexus) 신경세포의 생존(Hirschsprung's dis)과 신장의 발생에도 중요한 역할을 한다. PTC 종양유전자는 NIH3T3 세포의 형태를 바꾸는 원인으로 발견되었는데,(12) 이는 RET 유전자 이상의 한 형태로 tyrosine kinase domain을 부호화하는 RET의 3' 부분이 소포세포의 다른 정상유전자 5' 부분과 재배열되어 생긴

다.(13) RET/PTC가 갑상선 유두상암 발생의 초기 과정이라는 근거로는 갑상선 미세암 또는 잠복암에서도 발견되며,(14) 인체 정상 갑상선 세포에서 RET/PTC1을 과발현시키면 갑상선 유두상암의 진단적 특성을 갖는 핵의 변화를 유도하고,(15) RET/PTC 형질전환주는 갑상선유두상암과 유사한 종양을 발생시키며 p53 돌연변이와 같은 다른 유전자 이상이 수반되면 원격 전이가 일어난다는 것이다.(16,17) RET/PTC 염색체 재배열은 검사 방법이나, 지역에 따라 차이를 보이지만, 갑상선 유두상암의 약 30~40%에서 발견되어 두 번째로 흔한 유전적 변이이다. 현재 10여 가지 이상의 유형이 보고되어 있는데, RET/PTC1 (60~70%), RET/PTC3 (20~30%)가 가장 흔하며 이 둘이 90% 이상을 차지한다.(5,18) RET/PTC1은 전형적인 갑상선 유두상암과, 미세갑상선암, 미만성 경화성 변이에서 더 흔하고, RET/PTC3는 고형변이에서 흔히 발견된다.(18,19) 일반적으로 소포성 변이에서는 RET/PTC 염색체 재배열이 드물다. RET/PTC 염색체 재배열은 특히 소아(40~70%)와 방사선 조사와 연관(50~80%)되어 흔히 발견되는데, 체르노빌 원전 사고 후 소아에서 발생한 갑상선암에서는 RET/PTC3가 가장 흔한 유형이었다.(20) RET/PTC 양성인 경우는 전형적으로 연령대가 낮고, 전형적인 유두상 구조를 보이며, 림프절 전이의 빈도가 높은 경향이 있다.(21)

(3) RAS: RAS는 H-RAS, K-RAS, N-RAS의 세 종류가 있고, 각각의 돌연변이가 여러 종양에서 관찰된다. 갑상선암에서는 주로 소포종양 즉 소포암과 소포선종에서 주로 발견되며, 전형적인 갑상선 유두상암에서는 10% 미만으로 드물게 관찰되는 반면 갑상선 유두상암의 소포변이에서는 비교적 흔히 관찰된다.(22) Di Cristofaro 등의 연구에 의하면 BRAF, RET/PTC, RAS 유전자 변이의 빈도가 전형적인 갑상선 유두상암에서 각각 30%, 45%, 0%인데 반해, 소포변이의 경우에는 각각 7.6%, 41.7%, 25%로 현저한 차이를 보인다.(23) 이런 사실은 RAS 돌연변이가 소포모양의 분화를 유도하며, RET의 활성화가 유두상암의 핵형을 유도하지만 유두상 구조를 만들지는 못한다는 추정을 가능하게 한다. 갑상선 유두상암의 소포변이는 임상적으로 전형적인 유두상암에 가까운 경과를 보이지만, 유전적으로는 소포종양에 가깝다.

(4) TRK: Neurotrophic receptor-tyrosine kinase (NTRK1) 유전자는 1번 염색체에 위치하며, 신경성장인자에 대한 수용체를 부호화한다. NTRK1은 염색체 재배열에 의해 활성화되는데, RET보다는 훨씬 드물어서 체르노빌 원전 사고 후 발생한 유두상암의 약 3%에서 발견된다.(24) NTRK1은 시험관내 조작으로는 세포의 암화를 유도하지 못하지만, 형질전환주에서는 갑상선암을 유발하며, p27 발현 억제를 병행하면 보다 조기에 암화가 진행된다.(25)

(5) 후생학적 변화(Epigenetic changes): 메틸화나 아세틸화 같은 후생학적 변화는 유전자를 변형시키지 않으면서

그 발현을 제어할 수 있다. 실제로 많은 갑상선암에서 종양 억제 유전자나, 갑상선 분화 관련 유전자의 발현이 이런 원인으로 억제되어 있는 것이 관찰된다. 분화 갑상선암에서 TSH 수용체의 촉진자나 갑상선 세포를 통한 요오드 이동과 관련된 sodium/iodide symportor (NIS), PDS 유전자의 과메틸화가 빈번히 보고되고 있으며, 종양 억제 효과를 나타내는 RAS association domain family 1, splicing isoform A (RASSF1A)의 과메틸화도 빈번히 보고된다.(26) 그러나 이런 후생학적 변화를 일으키는 근본 원인에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않다.

(6) Micro-RNA 조절 장애: Micro-RNA (miRNA)는 19~23 뉴클레오티드로 된 비부호화 RNA로 유전자 발현을 제어하는 역할을 한다.(27) 최근 miRNA가 세포 분화, 발생, 성장과 자멸사 등에 중요한 역할을 한다는 것이 알려지면서, 갑상선암을 포함한 여러 종양에서 그 발현 조절에 이상이 있음이 보고되었지만 정확한 기전은 아직 잘 규명되어 있지 않다. 갑상선 유두상암에서는 miR-146b, -221, -222, -187, -155, -224 등의 발현이 증가되어 있는데, 일부에서는 유전자 이상과 연관되어 있다. miR-187의 경우 RET/PTC 재배열과, miR-221과 miR-222의 경우에는 BRAF나 RAS 돌연변이를 보이거나 특별한 돌연변이를 찾을 수 없는 유두상암에서, miR-146b의 경우에는 RAS 돌연변이를 보이는 암에서 발현이 증가되어 있다. miRNA-221과 miRNA-222는 세포주기에 관여하는 p27의 발현을 억제하는 것으로 보인다.(28)

2) 갑상선 소포암

WHO 분류에 의하면 갑상선 소포암은 소포세포에서 기원하여 소포세포 분화를 갖는 상피암으로 유두상암의 핵형을 갖지 않는 경우로 정의된다. 소포암은 최소침습암과 광범위침습암으로 대별할 수 있다. 휘틀세포암(oncocytic or Hurthle cell)은 휘틀세포가 종양의 75% 이상을 차지해야 진단할 수 있는데, 2004년 WHO분류에서는 소포암의 일종으로 분류하고 있다. 그러나 임상적 특성이나, 유전적 차이로 들어 별도로 분류하는 경우도 많아 아직 논란의 여지가 있다. 소포암의 약 80%는 RAS 돌연변이나 PAX8/PPAR γ 재배열을 보이는 데 중복되어 나타나는 경우는 예외적이다. Nikiforova 등의 보고에 의하면 전형적인 소포암에서 RAS 돌연변이와 PAX8/PPAR γ 염색체 재배열의 빈도는 각각 49%, 35%였고 두 가지를 모두 보인 경우가 3%였다.(29)

(1) RAS: RAS 단백질은 guanosine diphosphate (GDP)에 결합되어 있는데 활성화되면 guanosine triphosphate (GTP)와 결합하여, MAPK와 phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)/Akt 신호전달계를 활성화시킨다. 정상적으로는 활성화된 RAS-GTP 단백질이 GTPase에 의해 빠르게 불활성화되어야 하지만, 돌연변이가 생기면 GTP에 대한 친화력이 증가하거나, GTPase 기능을 억제해 계속해서 활성화 상태를 유지하게

된다. H-RAS, K-RAS, N-RAS의 돌연변이는 소포종양의 약 50% (소포암의 40~50%, 소포선종의 20~40%)에서 발견되는데, Nikiforova 등의 연구에 의하면 RAS 돌연변이를 보이는 소포암의 약 82%에서 N-RAS의 돌연변이가, 18%에서 H-RAS의 돌연변이가 관찰되며, 빈도는 조금 줄어들지만, 소포선종에서도 같은 돌연변이가 관찰된다.(29) 이외에도 RAS 돌연변이는 휘틀세포종양에서는 낮은 빈도로 나타나며, 선종성 결절이나 갑상선종양에서도 나타난다.(30) 따라서 RAS 돌연변이는 소포종양의 악성 감별에 도움이 되지 못한다. RAS 돌연변이와 더불어 gsp 돌연변이가 같이 발생하는 경우에는 좀 더 공격적 성향을 가지는 것으로 보고된다.(31)

(2) **PAX8/PPAR γ** : PAX8/PPAR γ 유전자는 t(2;3)(q13;p25) 염색체 재배열의 결과로 PAX8과 PPAR γ 유전자가 이상 접합하면서 생긴다. PAX8은 갑상선 고유의 전사인자로 sodium-iodide symporter, 티로글로불린, TSH 수용체 발현 등 소포세포의 분화에 중요한 역할을 하며,(32) PPAR γ 는 지방세포의 분화와 인슐린 감수성 증가에 관여하는데 최근에는 종양의 발생과 연관되어 활발히 연구되고 있다.(33) PAX8/PPAR γ 재배열은 처음 보고될 때만 해도 소포암 고유의 유전자 변이로 생각되었지만,(34) 후속 연구를 통해 다른 병변에서도 발견되며, 방사선 조사와 관련이 있음이 밝혀졌다.(35) PAX8/PPAR γ 재배열은 소포암의 30~40%에서 관찰되며, 소포선종과 유두상암의 소포변이에서는 약 10%, 휘틀세포암에서는 약 2%의 빈도를 보이고, 전형적인 갑상선 유두상암이나, 역형성암에서는 보고되지 않는다.(35) PAX8/PPAR γ 재배열이 양성종양인 소포선종에서도 관찰되어, 이것이 암화에 직접 관여하는지가 의문시되기도 하지만, 선종-암종의 진행을 상정한다면 그 진행에 중요한 역할을 할 것으로 여겨지며, 소포암의 특성을 나타내게 하는 초기 과정으로 생각된다. 시험관내 실험에서 PAX8/PPAR γ 융합 단백질은 세포 성장을 촉진하고 세포사멸을 억제하지만, 동물실험에서 단독으로 종양발생을 유도하지는 못한다.(36,37) 따라서 PAX8/PPAR γ 재배열이 소포암의 발생에 어떻게 영향을 주는지와 다른 요인과 어떤 상호 관계를 가지는지에 대한 추가의 연구가 필요한 실정이다. PAX8/PPAR γ 재배열을 보이는 소포암은 젊은 연령, 작은 크기, 특정 조직학적 유형(a solid/nested growth pattern), 혈관침윤 등과 연관되어 나타나는 경향이 있다.(35,38)

(3) **PI3K-AKT 신호 전달계**: PI3K/Akt 신호전달계는 세포 성장과 증식, 생존 및 종양 발생에 중요한 역할을 하는데, RAS에 의해 활성화되며, 종양억제 유전자인 PTEN이 조절에 관여한다. PTEN의 배아세포 돌연변이가 있는 Cowden 증후군에서 갑상선암의 발병이 증가하고, PTEN(-)/Akt1(-) 쥐에서 갑상선암 발병이 줄어드는 것으로 보아 PI3K/AKT 신호전달계가 갑상선암 발생에 중요한 역할을 수행함을 알 수 있다.(39,40) PI3K 유전자의 돌연변이나 PTEN 돌연변이

는 주로 역형성암에서 나타나지만, 분화갑상선암에서도 나타난다. PTEN 발현 억제는 촉진자 메틸화, 점돌연변이, 이형접합소실 등에 의해 나타나며 소포암의 20~30%에서 보이고, PI3K 돌연변이와 PIK3CA 증폭은 소포암의 각각 10%, 29%에서 관찰된다.(41)

(4) **Micro-RNA 조절장애**: miRNA의 조절 장애는 주로 유두상암에서 연구되었으나 최근 소포종양에서도 보고되고 있다. Nikiforova 등의 보고에 의하면 가장 발현이 높은 miRNA 유형은 전형적인 소포암에서는 miR-187, -224, -155, -222, -221인 반면에, 양성 소포선종에서는 miR-339, -224, -205, -210, -190, -328 -342로 차이를 보인다.(28) 이런 miRNA 발현 증가는 증식성 결절에서는 관찰되지 않는다. Weber 등은 소포암과 소포선종에서 miR-192, -197, -328, -346 등의 발현에 차이를 보였고, 시험관내 실험에서도 miR-197, -346의 과발현이 세포 성장을 촉진하며, 이를 억제하면 FTC133 세포 성장을 억제하는 것을 보고하였다. 또 miR-197와 miR-346은 각각 ACVR1, TSPAN3와 EFEMP2, CFLAR 유전자와 연관이 있다. 실제로 이들 유전자를 이용하여 소포암의 87%를 정확하게 가려낼 수 있었다.(42)

3) 휘틀세포암

휘틀세포암은 소포암의 변이로 분류되지만, 전형적인 유두상암과 비슷한 빈도의 BRAF 돌연변이와 RET/PTC 염색체 재배열을 보이며, 소포종양과는 달리 RAS 돌연변이나 PAX8/PPAR γ 재배열의 빈도가 매우 낮다.(43) 휘틀세포에는 특징적으로 미토콘드리아 DNA (mtDNA)의 탈락 또는 돌연변이가 흔히 관찰되는데, 그 의미는 아직 잘 밝혀져 있지 않다.(44) mtDNA 시퀀싱에서 Complex I (NADH-ubiquinone oxidoreductase) subunits의 돌연변이가 53%에서 발견되며, Complex I의 기능과 세포사에 중요한 역할을 하는 GRIM-19 유전자 돌연변이가 15%에서 발견된다.(45) 일부 갑상선암에서 핵형 원종양유전자인 c-myc, c-fos 등이 과발현되고, 이런 과발현이 종양의 공격성과 연관이 있다는 보고가 있는데, 휘틀세포암에서 N-myc 발현의 증가가 갖는 의미는 아직 불명확하다.(46) 휘틀세포종양에서 micro-RNA의 조절 장애에 관한 연구는 많지 않은데, Nikiforova 등은 휘틀세포암에서는 miR-187, -221, -339, -183, -222, -197가, 양성 휘틀세포선종에서는 miR-31, -339, -183, -221, -224 -203의 발현이 높았다고 보고하였다.(28)

4) 저분화암과 역형성암

저분화갑상선암은 1983년 Sakamoto 등(47)이 사용한 용어로 진단 기준에 대한 논란이 계속되어 오다가, 처음으로 2004년 WHO 분류에 의해 독립적인 임상조직학적 실체로 인정 받고, 용어의 통일과 진단 기준이 수립되었지만, 실제 임상에서 적용하기에는 여전히 어려운 것이 사실이다. 저분화갑상선암은 소포세포로의 분화 증거가 제한적인 경우

를 말하는데, 형태학적으로나 임상적 예후로나 분화갑상선암과 역형성암의 중간 정도를 차지한다. 역형성암은 처음부터(*de novo*) 또는 기존의 분화 갑상선암에서 탈분화를 통해 발생할 수 있다. 탈분화를 통해 발생하는 경우 분화갑상선암의 유전자 이상을 그대로 나타낼 수 있겠지만, 실제로 저분화암에는 RET, RAS, BRAF 유전자 이상이 각각 13%, 46~55%, 12~17% 발견되며, 역형성암에서는 RAS, BRAF, PIK3CA, PTEN 유전자 이상이 각각 6~52%, 25~29%, 16%, 14% 정도에서 발견된다.(41,48,49) 한편 일반적인 분화암과는 달리 저분화암이나 역형성암에서는 p53 돌연변이가 각각 17~38%, 67~88% CTNNB1 돌연변이가 각각 25%, 66%의 높은 빈도로 관찰된다.(50,51) 최근에는 저분화 갑상선암에서 AKT1 종양유전자의 돌연변이가 관찰되었는데, BRAF 돌연변이와 연관이 많으나 PIK3CA 돌연변이와는 무관해 보인다.(52) 저분화 또는 역형성 갑상선암의 발병은 BRAF와 RAS 돌연변이가 선행하고 여기에 p53과 CTNNB1 돌연변이가 추가되어 발생하는 것으로 추정된다. p53은 세포주기를 조절하고 유전자 손상을 회복하는데 중요한 역할을 한다. 실제로 RET/PTC 형질전환쥐에서 p53 기능을 정지시키면 갑상선암의 역형성과 침습성이 증가한다.(53) CTNNB1 유전자는 β -catenin을 부호화하는데. 이 단백질은 cadherin과 반응하여 세포 부착에 중요한 역할을 하고, Wnt 신호전달계에 관여한다. Garcia-Rostan 등은 CTNNB1 코돈 3 돌연변이와 β -catenin의 핵 내 위치가 저분화암에서 각각 25%, 21.4%, 역형성암에서는 각각 65.5%, 48.3%에서 발견된다고 보고하였다.(51) 역형성암에서도 micro-RNA 조절 장애가 발견되는데, Visone 등은 4종류의 micro-RNA 즉 miR-30d, -125b, -26a, -30a-5p 발현이 정상 조직에 비해 감소되어 있다고 보고하였다.(54) 각각에 관련된 유전자로는 miR-30a가 Beclin 1 (BECN1),(55) miR-125b가 sel-1 suppressor of lin-12-like (SEL1L) protein,(56) miR-26a가 cyclins D2, E2(57)와 연관된 것으로 보인다. 반면 역형성암에서 miR-21, -17-3p, -17-5p, -19a, -146b, -221 -222 등의 발현이 증가되어 있는데 일부는 retinoblastoma protein (RB1)와 PTEN 유전자 발현과 연관되어 주목 받고 있다.(58,59)

5) 가족성 비수질성 갑상선암

소포기원의 분화갑상선암은 유전성 경향이 높는데, 스웨덴의 가족암 데이터베이스에 의하면 일반적인 암의 가족성 발생 위험은 2배 정도인데 비해 갑상선암은 6배로 상당히 높다.(60) 가족성 비수질성 갑상선암은 환자의 일차친척 즉 부모, 형제자매 또는 자녀 중 한 명 이상에서 소포 기원의 갑상선암이 발생하면 진단할 수 있는데, 분화갑상선암의 약 5% 정도에서 발생한다. 이는 제2형 다발성내분비종양처럼 동일한 유전자의 변이에 의해 발생하기 보다는 다양한 유전적 결함을 지닌 질병의 조합이거나 공통된 유전적 소인 위에 다른 유전자 변이가 추가되거나, 환경적 요인이 가

미되어 발생하는 것으로 추정한다. 가족성 비수질성 갑상선암은 상염색체 우성 유전을 하지만, 불완전 투과(penetrance)를 보인다. 넓은 의미에서 가족성 선종성 용종증, Cowden 증후군, Carney complex type 1 등과 같은 암 증후군의 일환으로 발생하는 경우도 포함시킬 수 있으나, 좁은 의미로는 비수질성 갑상선암이 주로 표현되는 가족성 암 발생을 의미한다.(61)

암증후군의 일환으로 갑상선암이 발생하는 경우에는 각각의 원인 유전자가 잘 알려져 있다.(61) 가족성 선종성 용종증의 경우 APC 유전자 배아돌연변이가 원인이며, 약 1~2%의 환자에서 갑상선 유두상암의 일종인 cribriform-mucinous 변이를 나타낸다. 낮은 빈도로 보아 이 것이 직접 갑상선암을 발생시키기 보다는 암발생 감수성을 증가시킬 것으로 추정된다. Cowden 증후군의 경우 PTEN의 배아돌연변이가 원인이며, 갑상선 유두상암, 소포암을 나타낼 수 있고, Carney complex type 1은 소포암 발생과 연관이 있고 protein kinase receptor 1A (PRKAR1A)의 조절부를 부호화하는 유전자 배아돌연변이가 원인이다. Werner 증후군의 경우 WRN 유전자가 원인인데 소포암과 역형성암의 발생빈도가 높다. 갑상선암의 발생이 주가 되는 가족성 비수질성 갑상선암에 대하여는 속발성 갑상선암에서 관찰될 수 있는 RET, TRKA, TSHR, MET, PAX8 등과, 최근 일부 가계에서 확인된 MNG1, TCO, PRN1 등 여러 유전자가 원인으로 검증되고 있다.(62) 그러나 이들 중 어떤 것도 대부분에서 공통으로 확인되지 않고 있는데, 최근 대규모 국제 공동연구를 통해 갑상선 유두상암의 소포변이를 보이는 가계의 상당수에서 염색체 2q21 위치에 공통적인 유전자 변이가 있음을 확인하여 관심이 증가되었다.(63) 다른 한편으로는 개인의 유전적 다형성이 환경적 요인과의 상호 작용으로 암 발생에 영향을 줄 수 있다는 증거들이 제시되고 있는데, Adjadj 등은 분화갑상선암의 위험이 GSTM1-null/GSTT1-null 유전자형, homozygous P53 72Pro allele, pre-miRNA-146a의 GC heterozygous state를 갖는 경우에 높다고 보고하였다.(64)

소포결세포 기원 분화 갑상선암의 발생

1) 수질암

수질암은 소포결세포(C세포)에서 유래한 암으로 RET 돌연변이가 원인이다. 종양유전자 RET (REarranged during Transfection)은 21개 엑손으로 구성되어 있고, 염색체 10q11.2에 위치하고, tyrosine kinase 수용체를 부호화한다. 정상상태에서 이 수용체에 glial-derived neurotrophic factor (GDNF)계 배위자가 결합하면 세포 내 MAPK 신호 전달을 거쳐 세포성장과 생존에 영향을 미친다. RET 돌연변이가 발생하면 배위자 결합과 무관하게 신호 전달이 지속되어 종양이 발생한다.(65) 코돈 634 돌연변이 RET을 갖는 형질전환쥐를 이용한 실험에서 보면, C세포증식증이 선행하고

곧 이어 다발성 수질암이 발생하는 것을 관찰할 수 있다.(66) 속발성 수질암의 경우에는, 약 70~75%에서 RET의 체성 돌연변이를 보이며 대부분 코돈 918에 발생하지만 드물게 다른 곳에서도 발생할 수 있다.(67)

2) 다발성 내분비종양

수질암의 약 25~30%는 유전될 수 있으며, 다발성내분비종양(multiple endocrine neoplasia; MEN2A, MEN2B) 또는 가족성 수질암(familial medullary thyroid carcinomas, FMTC)의 일환으로 나타난다. 이들 중 MEN2A가 약 70~80%로 가장 흔하고, MEN2B가 5%, 가족성 수질암이 10~20%를 차지한다. 유전형의 95% 이상에서 RET의 배아돌연변이가 발견되며, 전형적으로 C세포증식증이 선행된다. RET 종양유전자는 돌연변이를 통해 기능을 잃기도 하고 얻기도 하는데, Hirschsprung 병은 기능 소실의 예이고, MEN 2는 기능 획득의 예이다. RET 유전자의 활성화 기전은 다발성내분비종양의 종류에 따라 차이를 나타낸다. MEN 2A의 경우에는 수용체 합체에 의해 활성화되며 엑손 10의 코돈 609, 611, 618, 620 또는 엑손 11의 코돈 630, 634에서 cysteine의 치환을 통해 이루어지는 데, 가장 흔한 돌연변이 장소는 코돈 634(85%)이다. 반면 MEN 2B의 경우에는 ret kinase 촉매부위 즉 세포내 영역에 돌연변이가 발생한다. 대부분 새로 생긴 돌연변이로 가족력이 없으며, 가장 공격적인 형태로 유아에서 수질암이 발생할 수 있다. 가장 흔한 돌연변이 장소는 코돈 918이다. 가족성 수질암의 경우에는 cysteine이 풍부한 부위 전반에 걸쳐 고르게 분포하는 경향이 있는데, 엑손 10의 코돈 609, 618, 620에서 cysteine의 치환이 일어날 수 있고, 이 외에도 엑손 13의 코돈 768, 790, 791, 엑손 14의 코돈 804, 844, 엑손 15의 코돈 891에 돌연변이가 발생할 수 있다.(68) 유전형 수질암에서는 유전형과 표현형의 상관관계가 비교적 많이 연구되어 있다. 현재 유전형으로 표현형을 완전히 예측하는 것은 불가능하지만, 일부 유전자형의 경우 예상되는 위험도에 따라 예방적 수술의 시기를 결정하는 데 도움을 주고 있다.(69)

일차성 갑상선 림프종 Primary Thyroid Lymphoma

일차성 갑상선 림프종은 드문 질환으로 악성 림프종의 다양한 스펙트럼을 보여준다. Thieblemont 등은 diffuse large B cell lymphoma, MALT lymphoma, follicular lymphoma, Burkitt's lymphoma, small lymphocytic lymphoma, Hodgkin's disease 등의 아형이 있음을 보고하였다.(70) 갑상선에는 림프조직이 없지만, 하시모토 갑상선염과 같은 만성 자가면역 갑상선염에서 만성적인 항원 자극에 의해 면역세포 증식이 일어나고 조직학적으로 a mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)와 유사한 소견을 보이게 되며, 뒤이어 체성 돌연변이와 클론 증식을 통해 결국 림프종이 발생한다고

추정된다.(71)

줄기세포 가설

오랫동안 갑상선암의 발생은 다단계암화모델로 설명되어 왔다. 분화된 갑상선 세포가 다단계의 유전적 변이를 축적하면서 탈분화의 과정을 거쳐 결국 가장 치명적인 역형성암에 이른다는 가설이다. 최근 암 줄기세포의 개념이 소개되고 실제로 여러 암에서 그 존재가 확인되면서 갑상선암 발생의 줄기세포 가설이 새롭게 관심을 끌고 있다. 다단계암화모델의 제한점으로는 갑상선암의 대부분은 증식이 활발하지 않아 여러 단계의 유전적 변이를 축적하기가 쉽지 않으며, 분화암에서 역형성암으로 진행하면서 분화암의 유전적 변이가 오히려 감소하고, 가장 흔한 유두상암의 경우 전암 병변이 아직 발견되지 않았다는 점 등이었다. 이에 Takano 등은 분화가 종료된 갑상선 세포가 아닌 남아있는 배아 갑상선 세포가 갑상선암의 기원이라는 가설을 주장하였다.(72) Takano 등은 태아 단백질 oncofetal fibronectin의 발현이 유두상암과 역형성암에 국한되며 trefoil factor 3 (TFF3)의 발현은 정상 갑상선 세포나 소포종양 특히 소포선종에서만 발현되는 것을 근거로 갑상선암의 진행을 소포암, 유두상암, 역형성암의 순으로 추정하였고, 탈분화가 아닌 종양 줄기 세포의 분화 정도에 따라 발현의 차이를 보인다고 하였다.(72) 암줄기세포 가설이 매우 흥미롭고 설득력이 있으며 진단이나 치료에 미칠 영향이 매우 클 것으로 예상되지만, 실제로 절제된 조직 표본에서 갑상선암 줄기세포를 보고한 경우는 아직 없다.

REFERENCES

- 1) Russo D, Arturi F, Wicker R, Chazenbalk GD, Schlumberger M, DuVillard JA, et al. Genetic alterations in thyroid hyperfunctioning adenomas. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:1347-51.
- 2) Krohn K, Paschke R. Somatic mutations in thyroid nodular disease. Mol Genet Metab 2002;75:202-8.
- 3) Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1-11.
- 4) Delellis RA. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. J Surg Oncol 2006;94:662-9.
- 5) Greco A, Borrello MG, Miranda C, Degl'innocenti D, Pierotti MA. Molecular pathology of differentiated thyroid cancer. Q J Nucl Med Mol Imaging 2009;53:440-53.
- 6) Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. Endocr Relat Cancer 2005;12:245-62.
- 7) Chiosea S, Nikiforova M, Zuo H, Ogilvie J, Gandhi M, Seethala RR, et al. A novel complex BRAF mutation detected in a solid variant of papillary thyroid carcinoma. Endocr Pathol 2009;20:122-6.

- 8) Ciampi R, Knauf JA, Kerler R, Gandhi M, Zhu Z, Nikiforova MN, et al. Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer. *J Clin Invest* 2005;115:94-101.
- 9) Knauf JA, Ma X, Smith EP, Zhang L, Mitsutake N, Liao XH, et al. Targeted expression of BRAFV600E in thyroid cells of transgenic mice results in papillary thyroid cancers that undergo dedifferentiation. *Cancer Res* 2005;65:4238-45.
- 10) Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Endocrinol Metab* 2003;88:5399-404.
- 11) Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6373-9.
- 12) Fusco A, Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, Pilotti S, Pierotti MA, et al. A new oncogene in human papillary carcinomas and their lymph nodal metastases. *Nature* 1987;328:170-2.
- 13) Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, Melillo RM, Donghi R, Bongarzone I, et al. PTC is a novel rearranged form of the ret protooncogene and is frequently detected in vivo in human papillary thyroid carcinomas. *Cell* 1990;60:557-63.
- 14) Viglietto G, Chiappetta G, Martinez-Tello FJ, Fukunaga FH, Tallini G, Rigopoulou D, et al. RET/PTC oncogene activation is an early event in thyroid carcinogenesis. *Oncogene* 1995;11:1207-10.
- 15) Fischer AH, Bond JA, Taysavang P, Battles OE, Wynford-Thomas D. Papillary thyroid carcinoma oncogene (RET/PTC) alters the nuclear envelope and chromatin structure. *Am J Pathol* 1998;153:1443-50.
- 16) Jhiang SM, Sagartz JE, Tong Q, Parker-Thornburg J, Capen CC, Cho JY, et al. Targeted expression of the ret/PTC1 oncogene induces papillary thyroid carcinomas. *Endocrinology* 1996;137:375-8.
- 17) Santoro M, Chiappetta G, Cerrato A, Salvatore D, Zhang L, Manzo G, et al. Development of thyroid papillary carcinomas secondary to tissue specific expression of the RET/PTC1 oncogene in transgene mice. *Oncogene* 1996;12:1821-6.
- 18) Nikiforov Y. RET/PTC rearrangement in thyroid tumors. *Endoc Pathol* 2002;13:3-16.
- 19) Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, Steward DL, Fidler JP, Giordano TJ, et al. Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2006;30:216-22.
- 20) Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res* 1997;57:1690-4.
- 21) Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, Steward DL, Fidler JP, Giordano TJ, et al. Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2006;30:216-22.
- 22) Capella G, Matias-Guiu X, Ampudia X, de Leiva A, Perucho M, Prat J. Ras oncogene mutations in thyroid tumors: Polymerase chain reaction restriction-fragment-length polymorphism analysis from paraffin embedded tissue. *Diagn Mol Pathol* 1996;5:45-52.
- 23) Di Cristofaro J, Marcy M, Vasko V, Sebag F, Fakhry N, Wynford-Thomas D, et al. Molecular genetic study comparing follicular variant versus classic papillary thyroid carcinomas: Association of N-ras mutation in codon 61 with follicular variant. *Hum Pathol* 2006;37:824-30.
- 24) Rabes HM, Demidchik EP, Sidorow JD, Lengfelder E, Beimfohr C, Hoelzel D, et al. Pattern of radiation induced RET and NTRK rearrangements in 191 post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas: Biological, phenotypic and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2000;6:1093-103.
- 25) Russell JP, Powell DJ, Cunnane M, Greco A, Portella G, Santoro M, et al. The TRK-T1 fusion protein induces neoplastic transformation of thyroid epithelium. *Oncogene* 2000;19:5729-35.
- 26) Xing M. Gene methylation in thyroid tumorigenesis. *Endocrinology* 2007;148:948-53.
- 27) Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004;116:281-97.
- 28) Nikiforova MN, Chiose SI, Nikiforov YE. MicroRNA expression profiles in thyroid tumors. *Endocr Pathol* 2009;20:85-91.
- 29) Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW 2nd, Tallini G, et al. RAS point mutations and PAX8-PPARg rearrangement in thyroid tumors: Evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2318-26.
- 30) Scharf C, Fulton N, Jacoby RF, Westbrook CA, Straus FH 2nd, Kaplan EL. N-ras 61 oncogene mutations in Hurthle cell tumors. *Surgery* 1990;108:994-9.
- 31) Kebebew E. Thyroid oncogenesis. In: Clark OH, editor. *Textbook of Endocrine Surgery*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.289.
- 32) Pasca di Magliano M, Di Lauro R, Zannini M. Pax8 has a key role in thyroid cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2000;97:13144-9.
- 33) Wang T, Xu J, Yu X, Yang R, Han ZC. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in malignant diseases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;58:1-14.
- 34) Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, Chen CJ, Mueller E, Spiegelman BM, et al. PAX8-PPARg 1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma. *Science* 2000;289:1357-60.

- 35) Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW 2nd, Tallini G, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR γ rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2318-26.
- 36) Lui WO, Zeng L, Rehrmann V, Deshpande S, Tretiakova M, Kaplan EL, et al. CREB3L2-PPAR γ fusion mutation identifies a thyroid signaling pathway regulated by intramembrane proteolysis. *Cancer Res* 2008;68:7156-64.
- 37) Yin Y, Yuan H, Zeng X, Kopelovich L, Glazer RI. Inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor gamma increases estrogen receptor-dependent tumor specification. *Cancer Res* 2009;69:687-94.
- 38) French CA, Alexander EK, Cibas ES, Nose V, Laguette J, Faquin W, et al. Genetic and biological subgroups of low stage follicular thyroid cancer. *Am J Pathol* 2003;162:1053-60.
- 39) Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PLM, Wang SI, Zheng Z, et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet* 1997;16:64-7.
- 40) Chen ML, Xu PZ, Peng XD, Chen WS, Guzman G, Yang X, et al. The deficiency of Akt1 is sufficient to suppress tumor development in PTEN+/- mice. *Genes Dev* 2006;20:1569-74.
- 41) Paes JE, Ringel MD. Dysregulation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in thyroid neoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:375-87.
- 42) Weber F, Teresi RE, Broelsch CE, Frilling A, Eng C. A limited set of human microRNAs is deregulated in follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3584-91.
- 43) Sobrinho-Simões M, Máximo V, Castro IV, Fonseca E, Soares P, Garcia-Rostan G, et al. Hurthle (oncocytic) cell tumors of thyroid: Etiopathogenesis, diagnosis and clinical significance. *Int J Surg Pathol* 2005;13:29-35.
- 44) Máximo V, Soares P, Lima J, Cameselle-Teijeiro J, Sobrinho-Simões M. Mitochondrial DNA somatic mutations (point mutations and large deletions) and mitochondrial DNA variants in human thyroid pathology: A study with emphasis on Hurthle cell tumors. *Am J Pathol* 2002;160:1857-65.
- 45) Máximo V, Botelho T, Capela J, Soares P, Lima J, Taveira A, et al. Somatic and germline mutation in GRIM-19, a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich (Hurthle cell) tumours of the thyroid. *Br J Cancer* 2005;92:1892-8.
- 46) Masood S, Auguste LJ, Westerband A, Belluco C, Valderama E, Attie J. Differential oncogenic expression in thyroid follicular and H-rthle cell carcinomas. *Am J Surg* 1993;166:366-8.
- 47) Sakamoto A, Kasai N, Sugano H. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high risk group of papillary and follicular carcinomas. *Cancer* 1983;52:1849-55.
- 48) Santoro M, Papotti M, Chiappetta G, Garcia-Rostan G, Volante M, Johnson C, et al. RET activation and clinicopathologic features in poorly differentiated thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:370-9.
- 49) Santarpia L, El-Naggar AK, Cote GJ, Myers JN, Sherman SI. Phosphatidylinositol 3-kinase/akt and ras/raf-mitogen-activated protein kinase pathway mutations in anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:278-84.
- 50) Ito T, Seyama T, Mizuno T, Tsuyama N, Hayashi T, Hayashi Y, et al. Unique association of p53 mutations with undifferentiated but not with differentiated carcinomas of the thyroid gland. *Cancer Research* 1992;52:1369-71.
- 51) Garcia-Rostan G, Camp RL, Herrero A, Carcangiu ML, Rimm DL, Tallini G. Beta-catenin dysregulation in thyroid neoplasms: downregulation, aberrant nuclear expression, and CTNNB1 exon 3 mutations are markers for aggressive tumor phenotypes and poor prognosis. *Am J Pathol* 2001;158:987-96.
- 52) Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, Rivera M, Heguy A, Ladanyi M, et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Research* 2009;69:4885-93.
- 53) LaPerle KM, Jhiang SM, Capen C. Loss of p53 promotes anaplasia and local invasion in ret/PTC1-induced thyroid carcinomas. *Am J Pathol* 2000;157:671-7.
- 54) Visone R, Pallante P, Vecchione A, Cirombella R, Ferracin M, Ferraro A, et al. Specific microRNAs are downregulated in human thyroid anaplastic carcinomas. *Oncogene* 2007;26:7590-5.
- 55) Zhu H, Wu H, Liu X, Li B, Chen Y, Ren X, et al. Regulation of autophagy by a beclin 1-targeted microRNA, miR-30a, in cancer cells. *Autophagy* 2009;5:816-23.
- 56) Biunno I, Cattaneo M, Orlandi R, Canton C, Biagiotti L, Ferrero S, et al. SEL1L a multifaceted protein playing a role in tumor progression. *J Cell Physiol* 2006;208:23-38.
- 57) Kota J, Chivukula RR, O'Donnell KA, Wentzel EA, Montgomery CL, Hwang HW, et al. Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model. *Cell* 2009;137:1005-17.
- 58) Mitomo S, Maesawa C, Ogasawara S, Iwaya T, Shibasaki M, Yashima-Abo A, et al. Downregulation of miR-138 is associated with overexpression of human telomerase reverse transcriptase protein in human anaplastic thyroid carcinoma cell lines. *Cancer Science* 2008;99:280-6.
- 59) Takakura S, Mitsutake N, Nakashima M, Namba H, Saenko VA, Rogounovitch TI, et al. Oncogenic role of miR-17-92 cluster in anaplastic thyroid cancer cells. *Cancer Science* 2008;99:1147-54.
- 60) Hemminki K, Li X. Familial risk of cancer by site and histopathology. *Int J Cancer* 2003;103:105-9.
- 61) Foulkes WD, Kloos RT, Harach Hr. Familial non-medullary thyroid cancer. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine*

- Organs. Lyon: IARC Press; 2004. p.257-61.
- 62) Lesueur F, Stark M, Tocco T, Ayadi H, Delisle MJ, Goldgar DE, et al. Genetic heterogeneity in familial nonmedullary thyroid carcinoma: exclusion of linkage to RET, MNG1, and TCO in 56 families. NMTC Consortium. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2157-62.
- 63) McKay JD, Lesueur F, Jonard L, Pastore A, Williamson J, Hoffman L, et al. Localization of a susceptibility gene for familial nonmedullary thyroid carcinoma to chromosome 2q21. Am J Hum Genet 2001;69:440-6.
- 64) Adjadj E, Schlumberger M, de Vathaire F. Germ-line DNA polymorphisms and susceptibility to differentiated thyroid cancer Lancet Oncol 2009;10:181-90.
- 65) Santoro M, Carlomagno F, Melillo RM, Fusco A. Dysfunction of the RET receptor in human cancer. Cell Mol Life Sci 2004;61:2954-64.
- 66) Kawai K, Iwashita T, Murakami H, Hiraiwa N, Yoshiki A, Kusakabe M, et al. Tissue specific carcinogenesis in transgenic mice expressing the RET protooncogene with a multiple endocrine neoplasia type 2A mutation. Cancer Res 2000;60: 5254-60.
- 67) Wohllk N, Cote GJ, Bugalho MM, Ordonez N, Evans DB, Goepfert H, et al. Relevance of RET protooncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:3740-5.
- 68) Ponder BAJ. Multiple endocrine neoplasia type 2. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, editors. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.931-42.
- 69) Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001;86: 5658-67.
- 70) Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, Barbier Y, Callet-Bauchu E, Felman P, et al. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:105-11.
- 71) Hyjek E, Isaacson P. Primary B-cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. Hum Pathol 1988;19:1315-26.
- 72) Takano T. Fetal cell carcinogenesis of the thyroid: Theory and practice. Semin Cancer Biol 2007;17:233-40.