

하시모토 갑상선염을 동반한 갑상선유두암에서 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이의 임상병리학적 의미

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과

박수연, 김원구, 김미진, 권혜미, 최윤미, 전민지, 김태용, 송영기, 김원배

Clinicopathological Implications of the $BRAF^{V600E}$ Mutation in PTC with Concurrent Hashimoto Thyroiditis

Suyeon Park, Won Gu Kim, Mijin Kim, Hyemi Kwon, Yun Mi Choi, Min Ji Jeon, Tae Yong Kim, Young Kee Shong and Won Bae Kim

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background and Objectives: The relationship between Hashimoto thyroiditis (HT) and papillary thyroid cancer (PTC) is still controversial. Some studies suggested that molecular basis of the association between HT and PTC. $BRAF^{V600E}$ mutation is the most common genetic alteration founded in PTC. This study was to determine a role of $BRAF^{V600E}$ mutation in PTC with concurrent HT and their association with other clinicopathological factors.

Materials and Methods: We enrolled 452 patients who underwent thyroid surgery between 2009 and 2012 for classical PTC. The status of $BRAF^{V600E}$ mutation was evaluated by direct sequencing. HT was defined as presence of lymphocytic thyroiditis in pathology or positive serum anti-thyroid peroxidase antibody. **Results:** Total 139 patients (30%) with PTC had coexistence HT. HT was significantly associated female ($p=0.006$), and younger age ($p=0.045$). $BRAF^{V600E}$ mutation was confirmed in 264 patients (58%). The frequency of $BRAF^{V600E}$ mutation was significantly lower in PTC with coexistence HT (48.2%) compared by PTC without HT (62.9%, $p=0.004$). However, there was no significant difference in clinicopathological feature of PTC according to the presence of HT in patients with $BRAF^{V600E}$ mutated PTC. $BRAF^{V600E}$ mutation was less frequent in PTC with coexistence HT. **Conclusion:** These findings suggested that HT and $BRAF^{V600E}$ mutation might be independent factors in development and progression of PTC.

Key Words: Hashimoto thyroiditis, Papillary thyroid carcinoma, $BRAF^{V600E}$ mutation

서론

갑상선유두암은 전체 갑상선암 중 가장 흔하고 전 세계적으로도 발병률이 급증하고 있다.¹⁾ 특히 한국에 사는 다른 나라에 비해 갑상선유두암의 빈도가 전체

갑상선암 중 95% 이상으로 높게 나타난다.²⁾ 대부분의 갑상선유두암은 그 예후가 매우 양호한 편이며 그 예후 인자로는 조직학적 소견, 종양 크기, 국소침윤범위, 원격전이 여부 등이 있다.³⁾

하시모토 갑상선염은 갑상선질환 중 가장 흔하게 나타나는 염증성 갑상선질환으로 일반 인구에서의 그 발

Received August 4, 2015 / Revised January 22, 2016 / Accepted May 11, 2016

Correspondence: Won Gu Kim, MD, PhD, Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: 82-2-3010-5883, Fax: 82-2-3010-6962, E-mail: wongukim@gmail.com

This study was supported by Ilsung Academic Award from Korean Thyroid Association.

Copyright © 2016, the Korean Thyroid Association. 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/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

병률은 1-2%로, 여성에서 5-10배 호발한다고 알려져 있다.^{4,5)} 갑상선유두암 환자에서 하시모토 갑상선염이 동반되는 경우가 흔히 보고되고 있는데, 이전의 한 메타 분석에 따르면 그 빈도가 약 23% 정도였으며, 보고에 따라 5-85%로 다양하게 나타났다.⁶⁾ 하시모토 갑상선염과 갑상선유두암의 연관성에 대한 기전은 아직 논란의 여지가 있으며 몇 가지 가설이 제시되고 있다. 갑상선유두암에서 하시모토 갑상선염에서와 같이 림프구 침윤이 빈번하게 관찰됨으로써 종양 발생에 있어서 면역학적 요소가 관여할 것이라는 가능성이 제시되었고,⁷⁾ 그 외 *RET/PTC* 유전자 재배열, *TP63* 유전자와 같은 비정상적인 유전자 변화와 관련 있다는 보고도 있다.^{8,9)}

*BRAF*는 세포의 성장 증식, 분화에 관여 하는 세포 내 신호 전달 과정인 mitogen-activated protein kinase (MAPK) 신호 전달 체계에서 중요한 역할을 하는 serine/threonine kinase이며, 이 유전자의 변이는 갑상선암을 포함하여 악성 흑색종, 폐암, 대장암, 난소암 등에서 발견된다.¹⁰⁾ *BRAF*^{V600E} 돌연변이는 갑상선유두암의 진단에 민감도가 좋은 대표적인 분자 표지자로, 많은 연구에서 갑상선유두암의 독립적인 예후 인자로 대두되고 있다.¹¹⁻¹³⁾ 최근 한 연구에서는 *BRAF*^{V600E} 돌연변이가 종양 세포 자체에서뿐 아니라 종양 주변의 하시모토 갑상선염이 공존하는 세포에서도 확인됨으로써,¹⁴⁾ 하시모토 갑상선염 환자에서 *BRAF*^{V600E} 돌연변이가 갑상선유두암 발생에 어떠한 역할을 할 수 있을 것이라는 가능성을 제시하였다.

본 연구에서는 하시모토 갑상선염을 동반한 갑상선유두암과 그렇지 않은 갑상선유두암 사이의 *BRAF*^{V600E} 돌연변이의 빈도를 확인하고, 그에 따른 임상 병리학적 특징에 대해 알아보고자 한다.

대상 및 방법

대상환자

본 연구는 2009년 1월부터 2012년 12월까지 서울 아산병원에서 갑상선전절제술이나 엽절제술을 받은 중에서 종양의 최대 직경이 0.5 cm 이상의 갑상선유두암을 진단받은 452명의 환자를 대상으로 하였다. 하시모토 갑상선염은 수술 후 병리 조직 검체에서 림프구성 갑상선염의 병리학적 소견으로 진단되거나¹⁵⁾ 혈중 갑상선과산화효소에 대한 항체가 양성으로 확인된 경우로 정의하였다.^{16,17)} 림프구성 갑상선염의 병리학적 진단은 정상 갑상선 조직 내에 전반적으로 림프구나 형

질세포의 침윤이 있거나, 호산 세포 및 림프 여포 형성이나 반응성 배종심이 확인된 경우로 정의하였다. 종양 세포 주변의 염증성 반응은 포함하지 않았다.¹⁵⁾

하시모토 갑상선염의 동반 유무 및 *BRAF*^{V600E} 돌연변이의 유무에 따른 갑상선유두암의 임상 병리학적 차이를 확인하기 위해 환자의 나이, 성별, 악성 종양의 크기와 다발성 유두암 여부, 갑상선 외 침윤 여부, 경부 림프절전이, TNM 병기(AJCC 6판)에 대해 분석하였다.

DNA 분리 및 *BRAF*^{V600E} 돌연변이 검사

BRAF^{V600E} 돌연변이의 유무는 수술 후 병리 조직 검체에서 확인하였다. 이전에 보고한 바와 같이 수술 후 검체의 파라핀 조직에서 DNA를 추출하였으며, *BRAF*^{V600E} 돌연변이를 확인하기 위해서 중합 효소 연쇄 반응을 이용하여 유전자를 증폭하고, 염기 서열을 분석하였다.¹⁷⁾

혈중 갑상선과산화효소에 대한 항체 검사

혈중 갑상선과산화효소에 대한 항체 검사는 BRAHMS anti-TPO Radioimmunoassay (RAI) kit (Thermo Scientific, Germany)를 이용하였다. 기능적인 민감도는 30 U/mL이며, 항체 검사 결과 60 U/mL보다 높은 경우는 양성으로 정의하였다.¹⁶⁾

통계 분석

연속 변수는 평균±표준 편차로 표현하였으며, 하시모토 갑상선염 혹은 *BRAF*^{V600E} 돌연변이의 유무에 따른 연속 변수의 비교를 위해서 Student's t-test를 사용하였고, 범주형 변수의 비교를 위해서는 Pearson chi square test가 사용되었다. 로지스틱 회귀분석을 통하여 하시모토 갑상선염을 동반한 갑상선유두암 환자군과 동반하지 않은 환자군 간의 차이 여부에 대하여 다변량 분석을 시행하였다. 통계적인 유의성은 p값으로 표현하였고 0.05 미만인 경우 유의한 차이가 있는 것으로 표현하였다. 통계분석은 R version 2.6.1 (R Development Core Team, Vienna, Austria, URL (<http://www.R-project.org>))을 이용하였다.¹⁸⁾

결 과

갑상선유두암에서 하시모토 갑상선염 유무에 따른 임상 병리학적 인자들

갑상선유두암 환자 452명(남자 92명, 여자 360명)의

평균 연령은 48.3 ± 10.92 세였으며, 평균 종양의 크기는 1.03 ± 0.88 cm이었다. 중앙경부 림프절전이(N1a)는 154명(34.1%)이었고, 측경부 림프절전이(N1b)는 48명(10.6%)이었다. $BRAF^{V600E}$ 돌연변이는 총 264명(58.4%)의 갑상선유두암 환자에서 확인되었다.

갑상선유두암 환자 452명 중 139명(30.8%)은 하시모토 갑상선염을 동반한 환자였고 나머지 313명(69.2%)은 하시모토 갑상선염을 동반하지 않은 환자였다. 하시모토 갑상선염을 동반한 환자가 그렇지 않은 환자보다 연령이 낮았고($p=0.045$), 여성의 비율이 통계적으로 유의하게 높았다($p=0.006$, Table 1). 갑상선유두암의 크기, 다발성 유두암 여부, 갑상선 외 침윤 및 경부 림프절전이의 빈도에서는 통계적인 차이가 없었다. 두 군 간 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이 유무에 대해 분석하였을 때, 하시모토 갑상선염을 동반한 환자군(48.2%)에 비해서 하시모토 갑상선염을 동반하지 않은 군(62.9%)에서 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이가 통계적으로 유의하게 많이 관찰되었다($p=0.004$, Fig. 1).

하시모토 갑상선염과 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이의 연관성에 대한 다변량 분석

갑상선유두암에서 하시모토 갑상선염의 동반과 관련된 임상 병리학적 요인에 대한 다변량 분석 결과에서 여성, 젊은 연령에서 하시모토 갑상선염을 동반하는 경우가 통계적으로 유의하였다(각각 $p=0.005$, $p=0.013$). $BRAF^{V600E}$ 돌연변이의 경우에는 다변량 분석에서 하시모토 갑상선염을 동반하지 않는 경우와 유의한 연관성을 보였다(OR=0.86, CI 1.08-1.89, $p=0.012$, Table 2).

$BRAF^{V600E}$ 돌연변이가 있는 갑상선유두암에서 하시모토 갑상선염 유무에 따른 비교

$BRAF^{V600E}$ 돌연변이가 확인된 264명의 갑상선유두암 환자 중에서 하시모토 갑상선염을 동반한 환자와 그렇지 않은 환자는 각각 67명(25.4%), 197명(74.6%)이었다.

두 군 사이에 평균 연령에는 차이가 없었으며, 하시모토 갑상선염이 있는 환자에서 여성의 비율이 통계적으로 유의하게 높았다($p=0.03$). 하지만, 종양의 크기, 다발성 유두암의 여부, 갑상선의 침윤, 경부 림프절전이 및 TNM 병기에는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 3).

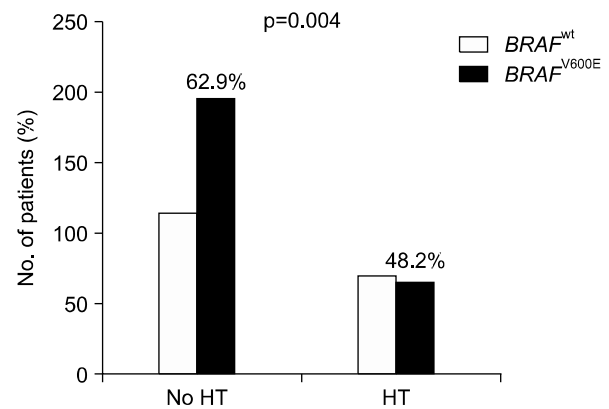


Fig. 1. Frequency of $BRAF^{V600E}$ mutation in classical PTC according to the coexistence of HT.

Table 1. Clinical and pathological characteristics of patients with PTC according to the co-existence of HT

| | Total (n=452) | HT (n=139) | Without HT (n=313) | p value |
|-------------------------|------------------|-------------------|-----------------------|---------|
| Age (years) | 48.3 ± 10.92 | 46.59 ± 10.23 | 49.1 ± 11.14 | 0.045* |
| Gender (male) | 92 (20.4%) | 17 (12.2%) | 75 (24.0%) | 0.006* |
| Tumor size (cm) | 1.03 ± 0.88 | 0.95 ± 0.63 | 1.07 ± 0.97 | 0.82 |
| Multifocality | 137 (30.3%) | 50 (36.0%) | 87 (27.8%) | 0.08 |
| Extrathyroidal invasion | 248 (54.9%) | 75 (54.0%) | 173 (55.3%) | 0.91 |
| Cervical LN metastasis | | | | 0.36 |
| N1a | 154 (34.1%) | 41 (29.5%) | 113 (36.1%) | |
| N1b | 48 (10.6%) | 15 (10.8%) | 33 (10.5%) | |
| pTNM staging | | | | 0.29 |
| I & II | 252 (55.8%) | 83 (59.7%) | 169 (54.0%) | |
| III & IV | 197 (43.6%) | 55 (39.6%) | 142 (45.4%) | |
| $BRAF^{V600E}$ mutation | 264 (58.4%) | 67 (48.2%) | 197 (62.9%) | 0.004* |

HT: Hashimoto thyroiditis, LN: lymph node, PTC: papillary thyroid cancer, pTNM: pathological tumor-node-metastasis

Table 2. Univariate and multivariate analysis of the clinical and pathological factors associated with co-existence of HT in patients with classical PTC

| | Univariate analysis | | Multivariate analysis | |
|---------------------------------------|---------------------|---------|-----------------------|---------|
| | OR (95% CI) | p value | OR (95% CI) | p value |
| Gender (female) | 1.16 (1.05–1.29) | 0.004 | 1.16 (1.04–1.28) | 0.005* |
| Age (years) | 0.99 (0.991–0.999) | 0.023 | 0.99 (0.991–0.998) | 0.013 |
| <i>BRAF</i> ^{V600E} mutation | 0.87 (0.80–0.95) | 0.003 | 0.86 (1.08–1.89) | 0.012* |

CI: confidence interval, HT: Hashimoto thyroiditis, OR: odds ratio, PTC: papillary thyroid cancer

Table 3. Clinical and pathological characteristics of patients with *BRAF*^{V600E} mutated PTC according to the co-existence of HT

| | HT (n=67) | Without HT (n=197) | p value |
|-------------------------|--------------|-----------------------|---------|
| Age (years) | 45.68±9.37 | 47.9±10.78 | 0.15 |
| Gender (male) | 7 (10.4%) | 46 (23.4%) | 0.03* |
| Tumor size (cm) | 1.00±0.71 | 1.03±0.77 | 0.67 |
| Multifocality | 57 (85.0%) | 27 (13.7%) | 0.09 |
| Extrathyroidal invasion | 38 (56.7%) | 121 (61.4%) | 0.68 |
| Cervical LN metastasis | | | 0.12 |
| N1a | 17 (25.4%) | 77 (39.1%) | |
| N1b | 10 (14.9%) | 23 (11.7%) | |
| pTNM staging | | | 0.15 |
| I & II | 43 (64.2%) | 105 (53.3%) | |
| III & IV | 24 (35.8%) | 92 (46.7%) | |

HT: Hashimoto thyroiditis, LN: lymph node, PTC: papillary thyroid cancer, pTNM: pathological tumor–node–metastasis

고 찰

갑상선유두암의 발병률은 점차 증가하는 추세이고, 또한 갑상선유두암에서 하시모토 갑상선염을 동반하는 빈도가 높은 것으로 알려져 있다. 다른 양성 갑상선 질환과 비교 하였을 때, 갑상선유두암 환자에서의 하시모토 갑상선염의 발생률이 2.8배가 높았고 다른 타입의 갑상선암에 비해서도 갑상선유두암 환자에서 하시모토 갑상선염의 발생률이 2.4배 높은 것으로 나타났다.^{6,19)} 이와 같이 갑상선유두암에서의 하시모토 갑상선염의 빈도가 높게 관찰되고, 갑상선유두암에서 빈번하게 림프구성 침윤이 관찰되는 것으로 볼 때 종양 발생에 있어 면역학적 요소가 관련될 것이라는 연구가 있었다.²⁰⁾ 또한, 한 연구에서는 암 진행의 초기 단계에 발생하는 염증 반응의 중요성을 강조하며, 염증 반응이 초기의 종양성 병변을 악성 종양으로 발전시키는 역할을 할 수 있다는 가능성을 제시하기도 하였다.²¹⁾ 두 질환 간의 연관성에 대한 또 다른 연구에서는 하시

모토 갑상선염에서 나타나는 높은 TSH가 갑상선 세포의 상피 증식을 유도하여 종양 발생을 조장한다는 주장도 있다.²²⁾ 일부 연구에서는 하시모토 갑상선염에 *RET/PTC* 재배열을 보이는 경우가 많다는 특성을 보고하기도 하였으며,^{6,23)} 그 외에도 *TP63* 유전자 발현, *PAX8-PPAR γ* 유전자 재배열 등을 원인 중 하나라고 제시하였지만, 하시모토 갑상선염 환자에서 갑상선유두암의 발생 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았다.⁵⁾

BRAF^{V600E} 돌연변이는 갑상선유두암에서 가장 흔히 발견되는 유전자 이상으로 종양 초기 단계에 종양 세포의 과도한 증식과 분화를 유도하며 종양 생성뿐만 아니라 점차 공격적인 성향을 가진 미분화 악성 신생 물로의 전환에 관여한다는 것이 보고되었다.^{24,25)} 갑상선유두암에서 *BRAF*^{V600E} 돌연변이의 빈도는 29-83% 정도로 연구마다 다양하게 보고되며, 한국에서는 *BRAF*^{V600E} 돌연변이가 52-83% 정도로 다른 나라에 비하여 높게 나타난다.²⁶⁾ *BRAF*^{V600E} 돌연변이는 비종양성 갑상선 여포세포에서는 발견되지 않았으나 종양 주변의 하시모토 갑상선염이 공존하는 세포에서는 확인된다는 보고가 있다.¹⁴⁾ 따라서, *BRAF*^{V600E} 돌연변이가 하시모토 갑상선염을 동반한 갑상선유두암 발생에 있어서 어떠한 역할을 하고 있지 않을까에 대한 연구들이 진행되었다. 한 연구에서는 하시모토 갑상선염을 동반한 갑상선유두암 그룹에서 *BRAF*^{V600E} 돌연변이의 빈도가 더 높았고, *BRAF*^{V600E} 돌연변이 양성인 그룹에서의 하시모토 갑상선염이 독립적으로 좋은 예후 인자를 보고하기도 하였다.²⁷⁾ 하지만, 한국인을 대상으로 한 두 연구에서는 하시모토 갑상선염을 동반한 갑상선유두암 그룹에서 *BRAF*^{V600E} 돌연변이의 빈도가 오히려 낮게 나타남을 보고하기도 하였다.^{14,28)} 본 연구에서도, 하시모토 갑상선염을 동반한 경우의 갑상선유두암이 그렇지 않은 갑상선유두암에 비해서 *BRAF*^{V600E} 돌연변이의 빈도가 유의하게 낮게 나타났고 이러한 연관성이 성별과 나이를 보정한 다변량 분석에서도 독립적이라는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 하시모토 갑

상선염과 동반된 갑상선유두암은 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이의 분자 유전학적 배경과는 무관한 다른 기전으로 발생할 것이라는 가설을 뒷받침할 수 있다. 하시모토 갑상선염 환자를 림프구성 갑상선염과 갑상선과산화효소 항체 모두 양성인 그룹과 림프구성 갑상선염만 양성인 그룹, 갑상선과산화효소 항체만 양성인 그룹으로 나누어 임상 병리학적 양상의 차이를 분석하였으나, 이 역시 하시모토 갑상선염 환자군에서 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이의 빈도가 낮게 나타나는 결과(각각 p value = 0.02, 0.01, 0.001)를 확인하였고 상기 분석 결과와 차이를 보이지 않았다.

갑상선유두암의 예후적인 측면에서 보면, 하시모토 갑상선염을 동반한 갑상선유두암은 여성에서 더 흔하고, 갑상선 외 침윤이나 림프절전이의 빈도가 낮고, 재발이 좀 더 적다는 보고가 있다.^{6,29)} 한편, $BRAF^{V600E}$ 돌연변이는 갑상선유두암에 있어서 좋지 않은 예후 인자로서 알려져 있는데 본 연구에서는 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이를 동반한 갑상선유두암에서의 하시모토 갑상선염의 동반 여부에 따른 임상 병리학적 인자들의 특성을 분석하였으나, 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 따라서 하시모토 갑상선염 및 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이가 갑상선유두암의 발생 및 진행에 미치는 영향은 서로 독립적일 가능성이 높을 것이라고 생각할 수 있다.

본 연구는 단일 병원 환자를 대상으로 한 후향적 연구로서의 제한점이 있으며, 추적 관찰 기간이 짧아서 재발이나 생존에 미치는 영향을 확인할 수 없었다. 또한, 본 연구에서는 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이의 빈도가 약 58% 정도로 확인되었는데, 이는 이전에 한국인의 갑상선유두암에서 보고되었던 결과에 비해서는 낮은 빈도에 속한다고 볼 수 있다. 이는 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이를 확인하는 방법에 있어서 예민도가 높은 pyrosequencing이 아니라 전통적인 염기 서열 분석 방법을 이용하였기 때문에 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이를 과소평가하였을 가능성도 배제할 수 없다.³⁰⁾

본 연구에서는 갑상선유두암 환자에서 하시모토 갑상선염과 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이의 연관성을 분석하였고, 그 결과 하시모토 갑상선염이 동반된 갑상선유두암에서 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이의 빈도가 낮은 것을 확인하였다. 이러한 결과는 하시모토 갑상선염과 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이가 갑상선유두암의 발생과 진행에 미치는 영향이 서로 독립적일 가능성을 제시하고 있으며, 이에 대한 추가적인 대규모 임상 연구나 기전에 대한 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

중심 단어: 하시모토 갑상선염, 갑상선유두암, $BRAF^{V600E}$ 돌연변이.

References

- 1) Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control* 2009;20(5):525-31.
- 2) Ahn HY, Park YJ. Incidence and clinical characteristics of thyroid cancer in Korea. *Korean J Med* 2009;77(5):537-42.
- 3) DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(2):414-24.
- 4) Staii A, Mirocha S, Todorova-Koteva K, Glinberg S, Jaume JC. Hashimoto thyroiditis is more frequent than expected when diagnosed by cytology which uncovers a pre-clinical state. *Thyroid Res* 2010;3(1):11.
- 5) Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):474-82.
- 6) Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2013;168(3):343-9.
- 7) Prasad ML, Huang Y, Pellegata NS, de la Chapelle A, Kloos RT. Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma (PTC)-like nuclear alterations express molecular markers of PTC. *Histopathology* 2004;45(1):39-46.
- 8) Di Pasquale M, Rothstein JL, Palazzo JP. Pathologic features of Hashimoto's-associated papillary thyroid carcinomas. *Hum Pathol* 2001;32(1):24-30.
- 9) Unger P, Ewart M, Wang BY, Gan L, Kohtz DS, Burstein DE. Expression of p63 in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis: a pathobiologic link? *Hum Pathol* 2003;34(8):764-9.
- 10) Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949-54.
- 11) Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Shong YK, Kim TY, Viola D, et al. Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(1):42-50.
- 12) Nucera C. Targeting thyroid cancer microenvironment: basic research and clinical applications. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:167.
- 13) Kim TY, Kim WB, Rhee YS, Song JY, Kim JM, Gong G, et al. The BRAF mutation is useful for prediction of clinical recurrence in low-risk patients with conventional papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(3):364-8.
- 14) Kim KH, Suh KS, Kang DW, Kang DY. Mutations of the BRAF gene in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis. *Pathol Int* 2005;55(9):540-5.
- 15) Kim EY, Kim WG, Kim WB, Kim TY, Kim JM, Ryu JS, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis is associated

- with lower recurrence rates in patients with papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71(4):581-6.
- 16) Choi YM, Kim WG, Kim TY, Bae SJ, Kim HK, Jang EK, et al. Low levels of serum vitamin D3 are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women. *Thyroid* 2014;24(4):655-61.
 - 17) Lee HJ, Choi J, Hwang TS, Shong YK, Hong SJ, Gong G. Detection of BRAF mutations in thyroid nodules by allele-specific PCR using a dual priming oligonucleotide system. *Am J Clin Pathol* 2010;133(5):802-8.
 - 18) Ng WY, Lui KF, Thai AC, Cheah JS. Absence of ion channels CACNIAS and SCN4A mutations in thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Thyroid* 2004;14(3):187-90.
 - 19) Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. *Surgery* 1999;126(6):1070-6; discussion 6-7.
 - 20) Zhang L, Li H, Ji QH, Zhu YX, Wang ZY, Wang Y, et al. The clinical features of papillary thyroid cancer in Hashimoto's thyroiditis patients from an area with a high prevalence of Hashimoto's disease. *BMC Cancer* 2012;12:610.
 - 21) Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646-74.
 - 22) McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2682-92.
 - 23) Powell DJ Jr, Russell J, Nibu K, Li G, Rhee E, Liao M, et al. The RET/PTC3 oncogene: metastatic solid-type papillary carcinomas in murine thyroids. *Cancer Res* 1998;58(23):5523-8.
 - 24) Knauf JA, Sartor MA, Medvedovic M, Lundsmith E, Ryder M, Salzano M, et al. Progression of BRAF-induced thyroid cancer is associated with epithelial-mesenchymal transition requiring concomitant MAP kinase and TGFbeta signaling. *Oncogene* 2011;30(28):3153-62.
 - 25) 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(10):4238-45.
 - 26) Lee JH, Lee ES, Kim YS. Clinicopathologic significance of BRAF V600E mutation in papillary carcinomas of the thyroid: a meta-analysis. *Cancer* 2007;110(1):38-46.
 - 27) Marotta V, Guerra A, Zatelli MC, Uberti ED, Di Stasi V, Faggiano A, et al. BRAF mutation positive papillary thyroid carcinoma is less advanced when Hashimoto's thyroiditis lymphocytic infiltration is present. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79(5):733-8.
 - 28) Kim SK, Song KH, Lim SD, Lim YC, Yoo YB, Kim JS, et al. Clinical and pathological features and the BRAF(V600E) mutation in patients with papillary thyroid carcinoma with and without concurrent Hashimoto thyroiditis. *Thyroid* 2009;19(2):137-41.
 - 29) Lun Y, Wu X, Xia Q, Han Y, Zhang X, Liu Z, et al. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;148(3):396-402.
 - 30) Guerra A, Fugazzola L, Marotta V, Cirillo M, Rossi S, Cirello V, et al. A high percentage of BRAFV600E alleles in papillary thyroid carcinoma predicts a poorer outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(7):2333-40.