

갑상선 유두암에서 BRAF^{V600E} 돌연변이와 연관된 임상병리학적 인자 및 초음파 소견과의 연관성

연세대학교 원주의과대학 외과학교실

최향숙 · 김광민 · 박준범 · 배금석 · 강성준

Association of BRAF^{V600E} Mutation with Poor Clinical Prognostic Factors and Ultrasonographic Findings in Cases of Papillary Thyroid Carcinoma

Hyang Suk Choi, M.D., Kwang Min Kim, M.D., Joon Beom Park, M.D., Keum Seok Bae, M.D. and Seong Joon Kang, M.D.

Purpose: This study evaluated the association of the BRAF^{V600E} mutation with known prognostic factors and ultrasonographic characteristics in cases of papillary thyroid carcinoma.

Methods: Subjects included 169 patients who received thyroidectomy at Wonju Christian Hospital under the diagnosis of papillary thyroid cancer from February 2010 to October 2011.

Results: Of the total patients who received thyroidectomy, there were 128 cases (75.7%) of BRAF^{V600E} mutation. Neither age nor sex were associated with the BRAF^{V600E} mutation. Tumor size, shape, margin, extrathyroidal extension, central node metastasis and lateral node metastasis were found not to be associated with the BRAF^{V600E} mutation. Tumor calcification, echogenicity and vascularity were also not associated with the mutation.

Conclusion: As debate remains about the association between the BRAF^{V600E} mutation and clinicopathologic factors and ultrasonographic characteristics in cases of papillary thyroid carcinoma, further study is needed. (Korean J Endocrine Surg 2012;12:16-20)

Key Words: BRAF^{V600E} mutation, Clinicopathologic factors, Ultrasonographic characteristics

중심 단어: BRAF^{V600E} 돌연변이, 임상 병리학적 인자, 초음파 소견

Department of Surgery, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Korea

서론

갑상선 유두암은 갑상선에서 발생하는 악성 종양의 80% 이상을 차지하는 가장 흔한 갑상선 암으로 알려져 있으며 또한 10년 생존율이 90~95%로 비교적 양호한 예후를 보인다.(1) 그러나 일부의 갑상선 유두암은 최선의 치료를 시행하였음에도 8~23%의 재발이 일어날 수 있다는 보고들이 있으며,(2) 이렇게 재발이 일어난 환자의 사망률은 38~69%로 알려져 있다.(3,4)

이런 갑상선 유두암의 재발과 잔존 질환, 사망과 같은 불량한 예후를 예측할 수 있는 임상인자에 대한 수많은 연구들이 있다. 이와 연관된 임상 병리학적 인자로는 고령, 남성, 종양의 크기, 갑상선 주변 조직의 침범, 림프절 전이, 원격전이 등이 있다.(5,6)

BRAF 돌연변이 중 가장 흔한 BRAF^{V600E}는 뉴클레오티드 1799번에서 thymine이 adenine으로 치환되는 BRAF T1799A 점 돌연변이에 의해 대부분 발생하게 되며, 갑상선암중에서도 오직 갑상선 유두암 또는 유두암 기원의 역형성암에서만 BRAF 돌연변이가 관찰되고, 여포암 등 다른 갑상선암에서는 나타나지 않는 것으로 알려져 있다.(7,8) 또한 BRAF 돌연변이가 갑상선 유두암의 임상 병리학적 고위험 인자, 재발, 예후 및 방사성 요오드 섭취와의 관련성에 대한 연구들이 있다.(9) 본 연구에서도 BRAF 돌연변이와 불량한 예후와 연관된 임상 병리학적 인자와의 연관성에 대해 구명하고자 하였다.

최근 들어 갑상선 초음파가 널리 사용되고 있는 추세이며, 갑상선 결절의 진단에 없어서는 안될 장비로 자리 잡았다. 이 갑상선 초음파를 사용한 현재 가장 널리 사용되는 갑상선 결절의 진단 기준은 미세 혹은 큰 석회화, 저에코성, 길쭉한 모양(taller than wide), 침상형(spiculated margin), 이상 4가지의 소견 중 하나를 만족할 경우에 악성 의심(suspicious for malignancy)이라고 진단할 수 있게 되어 있다.(10,11) 그러나, 이러한 악성 갑상선 결절을 의심하게 하

책임저자 : 강성준, 강원도 원주시 일산동 162번지
☎ 220-701, 연세대학교 원주의과대학 외과학교실
Tel: 033-741-0573, Fax: 033-742-1815
E-mail: mdkang@yonsei.ac.kr

접수일 : 2011년 12월 29일, 수정일 : 2012년 2월 1일,
게재승인일 : 2012년 2월 2일

는 초음파 소견을 형성하는 분자생물학적 이해는 부족한 실정이다. 갑상선 유두암의 원인 유전자로 알려져 있으며, 다른 연구에서 불량한 예후인자와 연관이 되어있다고 알려진 BRAF 돌연변이와 초음파 소견과의 연관성에 대한 연구는 국내외적으로 다양하지 않다. 따라서 본 연구에서는 BRAF 돌연변이와 예후인자와의 연관성과 더불어 초음파 소견과의 연관성에 대해서도 연구해 보고자 하였다.

방 법

1) 연구대상

연세대학교 원주의과대학 원주기독병원 외과에서 2010년 2월부터 2011년 10월까지 갑상선 유두암을 진단 받고 갑상선 절제술을 시행 받은 환자 중 수술 후 획득한 검체로 BRAF^{V600E} 돌연변이에 대한 검사가 이루어진 169명의 환자를 대상으로 연구를 진행하였다.

2) BRAF^{V600E} 돌연변이 검사

수술 후 확보된 갑상선 유두암 조직에서 유전체 DNA를 분리하고, BRAF 유전자의 엑손(exon) 15부위를 중합연쇄반응(Polymerase chain reaction)을 통해 증폭하여 중합연쇄반응 산물의 정제 과정을 거친 후 ABI PRISM 3100 automated capillary CAN Sequencer (Applied biosystems, Foster City, CA)를 이용하여 염기 서열을 분석하였다.

3) 임상 예후인자 조사

모든 임상 정보 및 병리 검사 결과는 후향적으로 분석하였으며, 본 연구에 사용된 임상 병리학적 인자는 성별, 나이, 병변의 크기, 다발성, 갑상선 주변 조직 침범, 중앙 경부 림프절 전이, 외측 경부 림프절 전이이다.

4) 갑상선 초음파 및 초음파 소견 조사

7.5~13 MHz 탐촉자(Aloka Prosound α5, Hitachi Aloka Medical, Ltd., Tokyo, Japan)를 이용하여 2명의 내분비외과 전문의의 감독하에 한 명의 외과 전문의에 의해 수술 전 병기 설정 초음파를 시행하였다. 초음파 소견은 갑상선암

과 연관되어 있다고 알려져 있는 미세 혹은 큰 석회화, 저에코성, 길쭉한 모양(taller than wide), 침상형(spiculated margin), 병변내 혈류 정도에 대해 조사하였다.

5) 통계 분석

모든 분석은 SPSS (version 18.0 for Windows; SPSS Inc., Chicago, IL)를 사용하였으며, Chi-square test, 독립표본 T 검정, 로지스틱 회귀 분석을 이용하였다. P값은 0.05 미만일 때 통계학적으로 의미가 있다고 판단하였다.

결 과

1) 연구 대상의 임상 정보

본 연구 대상의 평균 연령은 49.8세(20~89세)였다. 남자가 18명, 여자가 151명이었다. 병변의 평균 크기는 1.20 cm (0.15~5 cm)이었으며, 다발성인 경우는 76명(45.0%), 갑상선 주변 조직 침범 소견을 보였던 경우는 79명(46.7%)이었다. 중앙 경부 림프절 전이가 있는 경우는 61명(36.1%), 외측 경부 림프절 전이가 있었던 경우는 22명(13.0%)이었다. BRAF 돌연변이가 관찰되었던 경우는 128명(75.7%)이었다.

2) BRAF^{V600E} 돌연변이 유무와 환자의 임상 병리학적 인자와의 연관성

BRAF 양성인 환자와 음성인 환자 군을 나누어 연령, 성별, 크기, 다발성, 갑상선 주변 조직 침범, 중앙부, 외측 경부 림프절 전이 여부에 대해 비교 분석하였을 때 두 군간의 유의한 차이를 보이는 임상 병리학적 인자는 관찰되지 않았으나 중앙 경부 림프절 전이와는 경계성의 연관성을 보이는 것을 확인할 수 있었다(Table 1).

BRAF 양성인 환자와 독립적인 관계를 갖는 임상 병리학적 인자를 찾기 위한 다변량 분석에서도 통계학적으로 의미 있는 임상 병리학적 인자는 없었다(Table 2).

3) 갑상선 유두암에서 BRAF^{V600E} 돌연변이 유무에 따른 초음파 소견의 비교

갑상선 초음파 시행 시 결절의 특성을 파악하기 위해 관

Table 1. Association between BRAF^{V600E} mutation and clinicopathologic factors in patients with papillary thyroid carcinoma

Parameter	With BRAF mutation (n=128)	Without BRAF mutation (n=41)	P value
Age (range)	49.5 (23~89)	50.8 (20~72)	0.583
Number of men (%)	13 (10.6)	5 (12.2)	0.713
Size (range)	1.21 (0.2~5)	1.18 (0.15~4.8)	0.846
Multifocality (%)	60 (46.9)	16 (39.0)	0.379
Extrathyroidal extension (%)	63 (49.2)	16 (39.0)	0.255
Central lymph node metastasis (%)	51 (39.8)	10 (24.4)	0.073
Lateral lymph node metastasis (%)	18 (14.1)	4 (9.6)	0.476

Table 2. Mutivariate analysis between BRAF^{V600E} mutation and clinicopathologic factors in patients with papillary thyroid carcinoma

Parameter	Odds ratio	95% confidence interval	P value
Age (≥45)	0.739	0.339~1.611	0.448
Sex (male)	1.304	0.412~4.124	0.651
Size (≥1 cm)	0.813	0.358~1.847	0.620
Multifocality	1.232	0.586~2.592	0.582
Extrathyroidal extension	1.440	0.636~3.263	0.382
Central lymph node metastasis	1.779	0.754~4.196	0.188
Lateral lymph node metastasis	1.369	0.395~4.739	0.620

Table 3. Association between BRAF^{V600E} mutation and ultrasonographic characteristics in patients with papillary thyroid carcinoma

Parameter	With BRAF mutation (n=128)	Without BRAF mutation (n=41)	Odds ratio	95% confidence interval	P value
Tumor margin					
Well circumscribed	28 (21.9)	14 (34.1)	1	-	-
Spiculated or irregular	100 (78.1)	27 (65.9)	1.852	0.858~3.998	0.117
Tumor shape					
Wider than tall	76 (59.4)	22 (53.7)	1	-	-
Taller than wide	52 (40.6)	19 (46.3)	0.792	0.390~1.608	0.519
Calcification					
Absent	50 (39.1)	19 (46.3)	1	-	-
Present	78 (60.9)	22 (53.7)	1.347	0.663~2.738	0.410
Echogenecity					
Hyperechoic	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Isoechoic	5 (3.9)	3 (7.3)	1	-	-
Hypoechoic	20 (15.6)	10 (24.4)	1.200	0.237~6.065	0.825
Marked hypoechoic	103 (80.5)	28 (68.3)	2.207	0.497~9.804	0.298
Vascularity					
Hypovascular	55 (43.0)	18 (43.9)	1	-	-
Isovascular	46 (35.9)	15 (36.6)	1.004	0.456~2.210	0.993
Hypervascular	27 (21.1)	8 (19.5)	1.105	0.426~2.861	0.838

찰해야 하는 종양의 변연부, 종양의 모양, 석회화 여부, 병변의 음영, 병변내 혈류의 정도와 BRAF 돌연변이 양성인 경우를 비교 분석하였을 때, 각각의 초음파 소견과 BRAF 돌연변이 여부와는 유의미한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

고 찰

분화 갑상선 암의 대부분은 양호한 예후를 보이나 일부에서는 적절한 치료 후에도 지속적으로 재발 혹은 잔존하는 경우를 보이기도 한다. 이런 갑상선 암의 재발 및 생존율과 연관된 임상병리학적 인자에 대한 수많은 연구들이 있으며, 이 연구들은 각각의 연구 집단에서 가장 적절하다고 생각되는 위험인자들을 제시하고 있다. 또한 각각의 연구에서 의미 있다고 생각하는 임상 병리학적 인자들을 조합하여 예후 예측이 가능한 여러 가지의 병기 설정 체계를

제시한 연구들도 존재한다. 이렇게 만들어진 병기 설정 체계가 분화 갑상선 암에만 18개에 달하여, 최근에는 이런 병기 설정 체계 중 가장 유용한 것을 찾으려는 노력이 있다.(12,13) 이런 다양한 임상병리학적 인자와 병기 설정 체계가 존재한다는 것은 그 만큼 이런 임상 병리학적 인자들만으로 갑상선 암의 공격성 정도를 파악하기에는 부족함이 있다는 것을 의미한다고 볼 수 있겠다. 따라서 최근에는 갑상선 암의 공격성 정도를 파악하기 위해 갑상선 암의 유전자 변이에 대한 연구들이 활발하게 진행되고 있다.

여러 연구에서 이 BRAF 돌연변이 외에 S100A4 발현(expression), Transketolase-like-1 유전자 발현의 증가, cyclin D1의 과발현(overexpression), p27의 저발현(under expression) 등이 갑상선 암의 공격성과 연관이 있다고 주장하고 있다.(14-16) 이들 중에서도 BRAF 돌연변이는 갑상선 유두암에서 가장 흔하게 관찰되는 돌연변이로 알려져 있다.(17) BRAF는 Mitogen-activated protein kinase (MAPK) 신호전달

경로(signaling pathway)에 관여하는 serine/threonine-selective 단백 활성화 효소(protein kinase)의 일종인 RAF 활성화 효소(kinase)의 아이소형(isoform)이다.(18) 이 MAPK 신호 전달 경로는 세포의 성장(growth), 분열(division), 증식(proliferation)과 밀접한 연관이 있으며, 이 신호 전달 경로가 활성화되었을 때 종양이 생성된다.(19) BRAF는 이 MAPK 신호 전달 경로의 활성화를 막는 강력한 활성화체로 알려져 있으며, 갑상선 유두암과의 연관성이 밝혀지면서 BRAF 돌연변이와 불량한 예후를 짐작하게 하는 임상 병리학적 인자와의 연관성에 대한 많은 연구가 진행되어 왔다. BRAF 돌연변이는 특히 대한민국에서 더욱 많은 양성물을 보인다는 보고가 있으며,(20,21) 이는 대한민국 국민이 다른 국가 보다 요오드 섭취량이 많다는 증거를 내세우는 연구가 있다.(22) 이런 지역적인 특성으로 인해 우리나라 환자들을 대상으로 한 BRAF와 다른 임상 병리학적 인자와의 관계를 확인 하는 연구는 여전히 의미가 있다고 볼 수 있겠다.

본 연구에서는 BRAF 돌연변이와 통계적으로 유의미한 임상 병리학적 인자는 없었지만 중앙부 경부 림프절 전이 여부는 경계성의 연관성을 보여주었다. Frasca 등(23)은 갑상선 주변 조직 침범, 크기, 림프절 전이와 BRAF 돌연변이 간의 연관관계가 있음을 주장하였고, Kebebew 등(24)은 나이, 병기, 림프절 전이, 국소재발, 원격전이가 연관이 있다고 주장하였다. 국내 연구에서 Kim과 Choi (25)는 종양의 크기, 림프절 전이, 갑상선 외 침윤, 병기가 연관성이 있다고 주장하였고, Kwak 등(26)은 종양의 크기, 갑상선 주변 조직 침범, 병기와 연관이 있다고 주장하였다. 본 연구를 포함하여 대부분의 연구 결과가 상반된 결과를 보여 주고 있으며, 이런 상반된 결과의 원인은 아직 밝혀진 바가 없다. BRAF 돌연변이와 예후인자 간의 연관성에 대한 연구에서 분명한 것은 나라 별로 차이가 있다는 것이며,(20-22) 국내의 환자를 대상으로 한 연구에서 각기 다른 주장을 하고 있다는 것이다. 본 연구를 포함한 대부분의 연구가 대규모로 진행되지 않았으므로 정확한 연관성을 확정 짓는 것은 어려울 것으로 보인다. 따라서 아직 BRAF 돌연 변이의 유무에 따라 위험도를 분류하는 것이 임상적으로 적용되기 위해서는 대규모의 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구에서는 BRAF 돌연변이와 악성 결절과 연관되어 있는 초음파 소견과의 연관성을 분석하여, 갑상선 유두암의 원인 유전자가 초음파 소견의 형성 과정에 미치는 역할을 확인해 보고자 하였다. 결과에 명시하였듯이 본 연구에서 BRAF 돌연변이와 통계학적으로 유의미한 연관성을 보이는 초음파 소견은 관찰되지 않았다. Hwang 등(27)과 Jo 등(28)은 미세 석회화와 BRAF 돌연변이간에 통계학적으로 유의미한 연관관계가 있다고 주장하였다. 갑상선 암에서 RET/ PTC 유전자 재배열(rearrangement)에 의해 osteonectin, osteopontin의 발현이 증가된다는 연구 결과가 있다. 이 증가된 osteopontin은 칼슘 침착 뿐 아니라 자가 활성화(autoocrine

stimulation)에 의해 갑상선 암의 세포 증식과 침윤을 유도하는 것으로 알려져 있다. RET/PTC 유전자 재배열에 의한 osteopontin의 발현은 1062 tyrosine (Y1062) 인산화를 매개로 이루어지는데, Y1062는 RAS-RAF-MAPK 신호 전달 경로의 활성화에도 관여하는 것으로 알려져 있다. 따라서 BRAF 돌연변이와 같은 RAS-RAF-MAPK 신호 전달 경로의 활성화를 유발하는 인자에 의해서도 osteopontin의 발현이 증가될 수 있다는 사실을 증거로 제시하였다.(27,28) 그러나 Kwak 등(26)의 많은 환자를 대상으로 한 연구에서는 미세 석회화를 비롯한 다른 악성 결절을 시사하는 초음파 소견과 BRAF 돌연 변이와 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하고 있다. 본 연구를 비롯하여 이런 연구들 간의 차이의 원인에 대해서는 아직 밝혀진 바가 없다. 따라서 이 BRAF 돌연 변이와 악성 결절을 시사하는 초음파 소견과의 연관성을 확인해 보기 위해서는 대규모의 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구는 갑상선 유두암의 원인 유전자 중 하나인 BRAF 돌연변이와 불량한 예후를 시사하는 임상 병리학적 인자 간의, 그리고 악성결절을 시사하는 초음파 소견 간의 비교 분석을 시행하였다. 통계학적으로 의미 있는 임상 병리학적 인자와 초음파 소견은 관찰되지 않았다. 다른 많은 연구들과 비교해 봤을 때 본 연구를 포함한 각 연구간의 의견 차이가 많은 것을 확인할 수 있었고, 따라서 이 BRAF 돌연변이와 임상 병리학적 인자, 초음파 소견과의 연관성을 확정 짓기 위해서는 대규모의 환자를 대상으로 하는 연구가 시행되어야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Sebastian SO, Gonzalez JM, Paricio PP, Perez JS, Flores DP, Madrona AP, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic index for survival including the histological variety. Arch Surg 2000;135:272-7.
- 2) Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:714-20.
- 3) Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. Thyroid 1999;9:421-7.
- 4) Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer 1985;55:794-804.
- 5) Cushing SL, Palme CE, Audet N, Eski S, Walfish PG, Freeman JL. Prognostic factors in well-differentiated thyroid carcinoma. Laryngoscope 2004;114:2110-5.
- 6) Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. Laryngo-

- scope 2004;114:393-402.
- 7) Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:245-62.
 - 8) Park WS, Lee KE, Song JY, Chung YS, Kim HY, Koh SH, et al. Diagnosis of papillary thyroid cancer via detection of BRAF mutation on fine needle aspiration cytology slides. *Korean J Endocrine Surg* 2010;10:12-8.
 - 9) Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev* 2007;28:742-62.
 - 10) Moon WJ, Baek JH, Jung SL, Kim DW, Kim EK, Kim JY, et al. Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR): Korean Society of Radiology. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* 2011;12:1-14.
 - 11) Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, et al. Thyroid Study Group, Korean Society of Neuro- and Head and Neck Radiology. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. *Radiology* 2008;247:762-70.
 - 12) Lang BH, Chow SM, Lo CY, Law SC, Lam KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a study of 2 tertiary referral centers. *Ann Surg* 2007;246:114-21.
 - 13) Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. *Ann Surg* 2007;245:366-78.
 - 14) Min HS, Choe G, Kim SW, Park YJ, Park do J, Youn YK, et al. S100A4 expression is associated with lymph node metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid. *Mod Pathol* 2008;21:748-55.
 - 15) Zerilli M, Amato MC, Martorana A, Cabibi D, Coy JF, Cappello F, et al. Increased expression of transketolase-like-1 in papillary thyroid carcinomas smaller than 1.5 cm in diameter is associated with lymph-node metastases. *Cancer* 2008;113:936-44.
 - 16) Khoo ML, Beasley NJ, Ezzat S, Freeman JL, Asa SL. Overexpression of cyclin D1 and underexpression of p27 predict lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1814-8.
 - 17) Costa AM, Herrero A, Fresno MF, Heymann J, Alvarez JA, Cameselle-Teijeiro J, et al. BRAF mutation associated with other genetic events identifies a subset of aggressive papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:618-34.
 - 18) Wellbrock C, Karasarides M, Marais R. The RAF proteins take centre stage. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004;5:875-85.
 - 19) Mercer KE, Pritchard CA. Raf proteins and cancer: B-Raf is identified as a mutational target. *Biochim Biophys Acta* 2003;1653:25-40.
 - 20) Chung KW, Yang SK, Lee GK, Kim EY, Kwon S, Lee SH, et al. Detection of BRAFV600E mutation on fine needle aspiration specimens of thyroid nodule refines cyto-pathology diagnosis, especially in BRAF600E mutation-prevalent area. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:660-6.
 - 21) 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;65:364-8.
 - 22) Guan H, Ji M, Bao R, Yu H, Wang Y, Hou P, et al. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1612-7.
 - 23) Frasca F, Nucera C, Pellegriti G, Gangemi P, Attard M, Stella M, et al. BRAF (V600E) mutation and the biology of papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:191-205.
 - 24) Kebebew E, Weng J, Bauer J, Ranvier G, Clark OH, Duh QY, et al. The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. *Ann Surg* 2007;246:466-70.
 - 25) Kim JH, Choi JY. Relationship between BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas and clinicopathologic factors. *Korean J Endocrine Surg* 2010;10:147-51.
 - 26) Kwak JY, Kim EK, Chung WY, Moon HJ, Kim MJ, Choi JR. Association of BRAFV600E mutation with poor clinical prognostic factors and US features in Korean patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Radiology* 2009;253:854-60.
 - 27) Hwang J, Shin JH, Han BK, Ko EY, Kang SS, Kim JW, et al. Papillary thyroid carcinoma with BRAFV600E mutation: sonographic prediction. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:W425-30.
 - 28) Jo YS, Kim YJ, Kim SS, Kim JM, Ro HK, Shong MH. Relation between BRAFV600E mutation and ultrasonographic findings in papillary thyroid carcinoma. *J Korean Thyroid Assoc* 2008;1:60-5.