

# 갑상선 유두암의 예후 예측 인자로서 BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이의 역할

경북대학교 의학전문대학원 외과학교실, <sup>1</sup>병리학교실

권택주 · 백진오 · 이지연 · 강진구 · 황승욱 · 김완욱 · 박호용 · 정지윤<sup>1</sup> · 박지영<sup>1</sup> · 정진향

## Role of BRAF<sup>V600E</sup> Mutation as a Marker for Prognostic Stratification of Papillary Thyroid Carcinoma

Taek Ju Kwon, Jino Baek, Jiyeon Lee, Jin Gu Kang, Seung Ook Hwang, Wan Wook Kim, Hoyong Park, Ji Yun Jeong<sup>1</sup>, Ji Young Park<sup>1</sup>, Jin Hyang Jung

Departments of Surgery and <sup>1</sup>Pathology, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

**Purpose:** Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common malignant tumor of the thyroid and BRAF<sup>V600E</sup> mutation is the most frequent genetic alteration in PTC. BRAF<sup>V600E</sup> mutation has been demonstrated as a prognostic biomarker for prediction of poor clinicopathological outcomes, such as increased incidence of extrathyroidal extension, lymph node metastasis, and advanced stage. However, there is conflicting literature regarding the association of BRAF<sup>V600E</sup> mutation and aggressive clinicopathological features. In this study, we investigated the prevalence of BRAF<sup>V600E</sup> mutation in PTC and determined the association of BRAF mutation with indicators of poor prognosis for PTC.

**Methods:** We reviewed 1009 patients with PTC, who underwent thyroid surgery at Kyungpook National University Hospital between January 2013 and March 2014. BRAF<sup>V600E</sup> mutation analysis was performed using real-time polymerase chain reaction based amplification of DNA extracted from paraffin-embedded tumor specimens.

**Results:** BRAF<sup>V600E</sup> mutation was detected in 863 (85.5%) patients. In univariate analysis, histologic subtype, extrathyroidal extension, and advanced stage showed significant association with BRAF<sup>V600E</sup> mutation. In addition, concurrent Hashimoto's thyroiditis showed an association with low prevalence of BRAF<sup>V600E</sup> mutation. However, no statistically significant association was observed for age, gender, multifocal or bilateral tumor, and lymph node metastasis. Multivariate analysis showed an independent association of extrathyroidal extension with BRAF<sup>V600E</sup> mutation.

**Conclusion:** In this study, extrathyroidal extension of PTC is an independent prognostic factor associated with BRAF<sup>V600E</sup> mutation status. However, conduct of further large scale studies with long term follow up is required before the BRAF mutation can be conclusively recommended as a prognostic biomarker.

**Key Words:** Papillary thyroid carcinoma, BRAF mutation, Prognosis

**중심 단어:** 갑상선 유두암, BRAF 돌연변이, 예후인자

Received August 9, 2014,  
 Revised August 20, 2014,  
 Accepted August 27, 2014  
 Correspondence: **Jin Hyang Jung**  
 Department of Surgery, Graduated School of  
 Medicine, Kyungpook National University, 807  
 Hogukno, Buk-gu, Daegu 700-210, Korea  
 Tel: +82-53-200-2166  
 Fax: +82-53-200-2704  
 E-mail: jjh01@knu.ac.kr

## 서론

최근 우리나라뿐만 아니라 전세계적으로 갑상선암의 유병률은 급속도로 증가하고 있으나, 미세유두암의 비율이 높고 같은 기간

동안 사망률은 큰 변화가 없었다는 이유로 과잉 진단과 치료에 대한 논란도 커져가고 있다. 일부에서는 갑상선 유두암은 진행이 느리고 경과가 양호하므로 수술하지 않고 경과를 관찰하여 치료를 결정하자고 주장하는 경우도 있다.(1) 갑상선 유두암은 대부분 임상 결과

가 양호하지만 일부 종양은 빠르게 진행하는 경우도 있으며 아직까지는 진행이 느린 종양과 공격적인 종양을 구별하는 데 어려움이 있다. 분자생물학적 기법의 발달로 특정 유전자 변이와 갑상선암의 조직학적 특성간의 연관성을 분석하여 진단과 치료 및 예후 예측과 관련된 도구로 개발하기 위한 연구들이 진행되고 있다.(2) 현재까지는 세침흡인세포검사서 “비정형”이나 “여포종양 혹은 여포종양의 의심”의 세포 소견인 경우, 결절에 대한 진단의 정확성을 높이기 위하여 특정 분자 표지자(BRAF, RAS, RET/PTC, Pax8-PPAR $\gamma$ , galectin-3, cytokeratin-19 등) 검사를 고려할 수 있다고만 권고하고 있어 진단의 보조적인 역할로 한정되어 있다.(3)

BRAF 돌연변이는 갑상선 유두암에서 보이는 가장 흔한 유전적 변이로, 빈도는 40~70%로 알려져 있으나 우리나라 갑상선 유두암에서는 63~87%로 서구에 비해 상대적으로 높게 발현되는 것으로 보고되고 있다.(4-8) 가장 흔하게 발견되는 돌연변이의 형태인 BRAF<sup>V600E</sup>는 BRAF 돌연변이의 90%를 차지하며 이는 600번 아미노산인 발린이 글루탐산으로 치환된 것(V600E)으로 1799번 뉴클레오타이드의 점돌연변이가 원인이다.(4) 몇몇 연구들에서는 BRAF 돌연변이가 종양의 공격성을 나타내는 인자인 림프절 전이, 갑상선 외 침범, 진행된 병기 등과 유의한 상관관계가 있으며 병기가 1,2기인 저위험군에서 재발을 예측하는 독립적 인자라고 보고하였으나,(6,9) 일부 연구에서는 통계적으로 연관성이 없다고 하였다.(7,10)

이에 저자는 본원에서 갑상선 유두암으로 수술을 시행한 환자의 BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이의 빈도를 알아보고, BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이 여부와 기존의 임상병리학적 예후 예측 인자와의 관련성을 분석하여 예후 인자로서의 가치를 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

## 방 법

### 1. 대상 환자

2013년 1월부터 2014년 3월까지 경북대학교병원 외과에서 갑상선 유두암으로 진단 후 갑상선 절제수술을 받았던 1,009명의 환자를 대상으로 하였다. 갑상선 유두암에 여포암 또는 수질암이 동반된 경우와 갑상선 유두암 중 일부 미분화암 변화가 있었던 경우는 대상에서 제외하였다. 갑상선 절제수술을 받은 모든 환자에서 동측 중앙구획 림프절 절제를 시행하였고 수술 전 영상 및 세포 검사에서 측정부 림프절 전이가 확인된 경우에는 측정부 림프절 절제를 동시에 시행하였다. 환자의 임상병리학적 인자는 후향적으로 의무기록을 검토하였으며, 병기는 제7판 AJCC TNM 기준에 따랐다.(11)

### 2. BRAF<sup>V600E</sup> 변이 확인

DNA는 파라핀 조직을 8  $\mu$ m 두께로 잘라 3~5장 정도의 절편 슬라이드를 제작하고, 탈파라핀한 후 종양 부분만을 침(needle)을 이용하여 긁어 모아 얻었다. 다발성(multifocal) 종양의 경우에는 크기가 가장 큰 종양에서 검사를 시행하였다. Genomic DNA는 QIAamp DNA FFPE Tissue kit (Qiagen, Hilden, Germany)를 사용하여 분리하였다. 분리한 genomic DNA는 Real-Q BRAF<sup>V600E</sup> detection kit (BioSewoom, Seoul, Korea)를 이용하여 BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이 유무를 확인하였다. PCR 반응액(Probe & Primer 2.5  $\mu$ L, 2 $\times$  PCR reaction mixture 12.5  $\mu$ L)에 추출한 genomic DNA (3~5 ng/ $\mu$ L) 10  $\mu$ L를 넣어 샘플을 준비하였다. 실시간 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)은 CFX96™ Real-time PCR System (Bio-Rad, Hercules, CA, USA)장비를 사용하였으며, 95°C에서 10분간 유지한 후에 95°C에서 15초, 58°C에서 45초를 40회 반복하였다. 프로그램의 cycling 단계 시 마지막 단계인

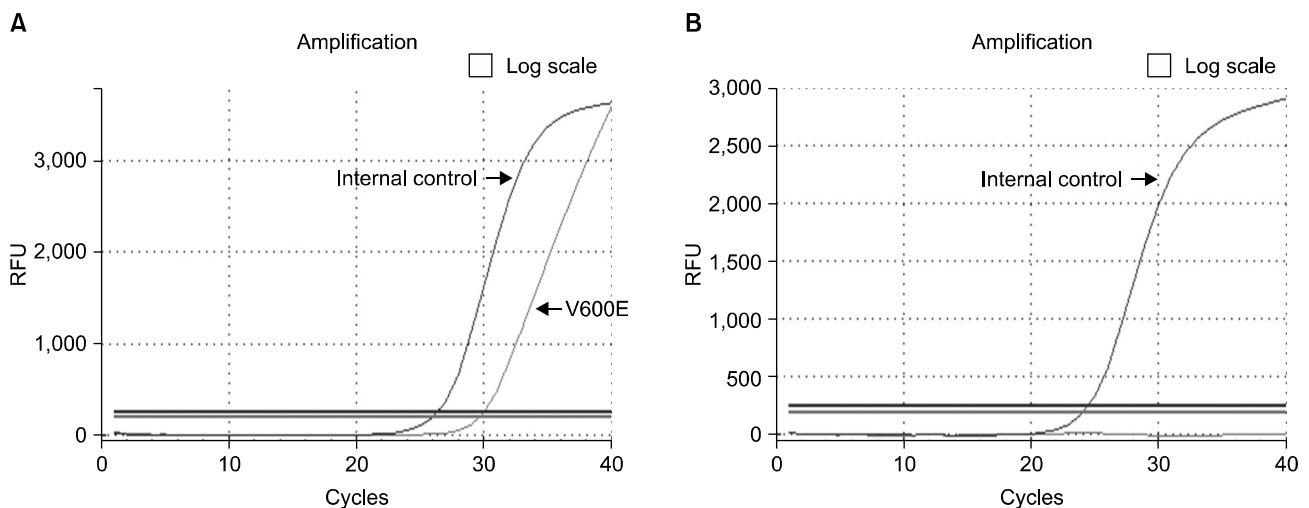


Fig. 1. Representative results from the real-time PCR assay for the detection of the BRAF mutation. All of them have a cycle threshold value of <40. (A) V600E mutation type. (B) Wild type.

58°C에서 Plate read를 지정하였다. 실시간 중합효소연쇄반응에서 형광증폭이 시작되는 지점인 cycle threshold (Ct) 값이 40 이하 일 때 양성으로 판정하였다. 각각의 반응은 모두 양성 대조군과 음성 대조군을 포함하였다(Fig. 1).

### 3. 통계학적 분석

자료의 통계학적 분석은 SPSS Version 21(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 각 군 간 단변량 변수는 카이제곱 검정 또는 Fisher의 정확한 검정으로 분석하였고 보정한 다변량 변수는 로지스틱 회귀분석으로 분석하였다. 통계적 유의수준은  $P < .05$  일 때

**Table 1.** Relationship between the BRAF<sup>V600E</sup> mutation and clinicopathologic characteristics in study population

Characteristics	Total, n (%)	BRAF <sup>V600E</sup> mutation, n (%)		P value
		Negative	Positive	
	1,009	146 (14.5%)	863 (85.5%)	
Age (years)				
Mean $\pm$ SD	47.18 $\pm$ 11.62	46.36 $\pm$ 11.96	47.32 $\pm$ 11.58	0.357
$\geq 45$	575 (57.0%)	80 (54.8%)	495 (57.4%)	0.563
$< 45$	434 (43.0%)	66 (45.2%)	368 (42.6%)	
Sex				0.414
Male	154 (15.3%)	19 (13.0%)	135 (15.6%)	
Female	855 (84.7%)	127 (87.0%)	728 (84.4%)	
Histology				0.000
Conventional papillary carcinoma	944 (93.6%)	117 (80.1%)	827 (95.8%)	
Follicular variant	39 (3.8%)	26 (17.8%)	13 (1.5%)	
Tall cell variant	23 (2.3%)	1 (0.7%)	22 (2.5%)	
Diffuse sclerosing variant	3 (0.3%)	2 (1.4%)	1 (0.1%)	
Tumor size (cm)				
Mean $\pm$ SD	0.84 $\pm$ 0.60	0.95 $\pm$ 0.78	0.83 $\pm$ 0.57	0.061
$< 1$ cm	729 (72.2%)	99 (67.8%)	630 (73.0%)	0.195
$\geq 1$ cm	280 (27.8%)	47 (32.2%)	233 (27.0%)	
Multifocal tumor				0.658
Yes	348 (34.5%)	48 (32.9%)	300 (34.8%)	
No	661 (65.5%)	98 (67.1%)	563 (65.2%)	
Intraglandular spread				0.278
Yes	18 (1.8%)	1 (0.7%)	17 (2.0%)	
No	991 (98.2%)	145 (99.3%)	846 (98.0%)	
Bilateral tumor				0.207
Yes	264 (26.2%)	32 (21.9%)	232 (26.9%)	
No	745 (73.8%)	114 (78.1%)	631 (73.1%)	
Tumor extent				0.000
Intrathyroidal	537 (53.2%)	113 (77.4%)	424 (49.1%)	
Minimal extrathyroidal (T3)	460 (45.6%)	30 (20.5%)	430 (49.8%)	
Extrathyroidal invasion (T4a)	12 (1.2%)	3 (2.1%)	9 (1.0%)	
Central node metastasis				0.095
Yes	416 (41.2%)	51 (34.9%)	365 (42.3%)	
No	593 (58.8%)	95 (65.1%)	498 (57.7%)	
La teral node metastasis				0.139
Yes	51 (5.1%)	11 (7.5%)	40 (4.6%)	
No	958 (94.9%)	135 (92.5%)	823 (95.4%)	
TNM stage				0.000
I & II	647 (64.1%)	115 (78.8%)	532 (61.6%)	
III & IVa	362 (35.9%)	31 (21.2%)	331 (38.4%)	
Extent of surgery				0.563
Total thyroidectomy	395 (39.1%)	92 (63.0%)	522 (60.5%)	
Hemithyroidectomy	614 (60.9%)	54 (37.0%)	341 (39.5%)	
Hashimoto's thyroiditis				0.014
Yes	313 (31.0%)	58 (39.7%)	255 (29.5%)	
No	696 (69.0%)	88 (60.3%)	608 (70.5%)	

**Table 2.** Summary of logistic regression analysis between clinicopathologic characteristics and the BRAF<sup>V600E</sup> mutation

Variables	P value	Odds ratio	95% CI	
			Low	High
Histologic type, conventional	0.000	5.121	2.870	9.139
Extrathyroidal extension	0.000	3.266	1.976	5.398
Lymph node metastasis	0.676	2.133	0.061	74.595
Stage III & IV	0.108	1.624	0.898	2.936
Hashimoto's thyroiditis	0.003	0.548	0.367	0.818

로 하였다.

## 결 과

대상 환자의 임상병리학적 특성은 Table 1에 정리하였다. 대상 환자의 나이는 16세에서 80세까지 분포하였고, 평균 연령은  $47.18 \pm 11.62$ 세였다. 성별은 여자가 855예(84.7%), 남자가 154예(15.3%)으로 여자가 5.6:1로 많았다. 조직학적 형태는 전형적인 유두암이 944예(93.6%)로 가장 많았으며 여포 변형(follicular variant) 39예, 키큰세포형(tall cell variant) 23예, 미만성 경화형(diffuse sclerosing variant) 3예였다. 종양의 평균 크기는  $0.84 \pm 0.60$  cm (range 0.2~4.6 cm) 였으며 1 cm 미만의 미세유두암은 729예(72.2%)였다. 한쪽 엽에 다발성으로 존재하는 경우는 348예(34.5%), 이 중 intraglandular spread를 보이는 경우가 18예 있었고 양측성 유두암은 264예(26.2%) 였다. Intraglandular spread의 경우는 다발성 종양 중 육안적으로 크기 측정이 어려운 작은 foci가 원종양 주변 갑상선 엽에 국한하여 흩어져 있는 경우로 정의하였다. 갑상선의 침윤은 472예(46.8%)에서 확인되었으며, 이 중 기도나 식도 또는 되돌이후두 신경을 침범한 경우는 12예였다. 중앙 경부 림프절 전이는 416예(41.2%), 측경부 림프절 전이는 51예(5.1%)에서 확인되었으며 이 중 5예는 양측 측경부 림프절 전이가 있었다. 대상 환자 중 TNM 병기 1기는 645예(45세 미만, 430예 vs. 45세 이상, 215예), 3기는 327예(32.4%), 4a기는 35예(3.5%)였다. 수술 후 조직검사에서 하시모토 갑상선염이 확인된 경우는 313예(31.3%)였다. 전체 대상 환자 중 BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이 양성은 863예(85.5%)에서 확인되었으며 미세유두암의 BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이 빈도는 86.4% (630/729)였다.

BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이 유무와 대상 환자의 임상병리학적 특성 사이의 연관성에 대한 단변량 분석 결과, 기존 임상병리학적 예후 인자 중에서 조직학적 형태( $P < .001$ ), 갑상선의 침범( $P < .001$ ), TNM 병기( $P < .001$ )가 통계학적으로 유의한 연관성을 보였다. 전형적인 유두암은 87.6% (827/944), 여포 변형은 33.3% (13/39), 키큰세포형은 95.7% (22/23), 그리고 미만성 경화형은 33.3% (1/3)에서 BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이 양성을 보여 유두암의 아형에 따라

서 유의한 차이를 보였고, 종양의 갑상선의 침범과 진행된 병기의 경우에도 BRAF 변이의 빈도가 유의하게 높았다. 유두암의 크기, 다발성 혹은 양측성 유두암 및 림프절 전이는 통계학적 유의성을 보이지 않았다. 하시모토 갑상선염이 동반된 유두암은 동반되지 않은 경우에 비해 BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이 빈도가 통계학적으로 유의하게 낮게 관찰되었다( $P=.014$ ) (Table 1).

다변량 변수의 로지스틱 회귀분석 결과, 전형적인 갑상선 유두암, 갑상선의 침범이 통계학적으로 유의한 결과를 보였으며 진행된 병기는 통계학적 유의성은 없었으나 BRAF<sup>V600E</sup> 변이의 빈도가 높은 경향을 보였다. 또한, 하시모토 갑상선염을 동반한 경우 BRAF<sup>V600E</sup> 변이의 빈도가 유의하게 낮았다(Table 2).

## 고 찰

지금까지 다양한 형태의 갑상선암에서 다수의 유전적 변이가 보고되었고, 이러한 유전적 변이의 종양 형성 과정에서의 역할이나 임상적 중요성 등에 대한 여러 연구가 진행되어 왔다. 갑상선 유두암에서 발견되는 대표적인 유전적 변이는 염색체 재배열에 의한 RET, TRK 유전자 변이와 BRAF, RAS의 돌연변이 등이다.(12,13) 이들 유전자는 모두 성장 인자나 세포 표면 수용체의 신호전달에 관여하는 mitogen activated protein kinase (MAPK) 경로에 작용하며 상호 배타적이라 동일한 환자에서 중복되어 나타나지는 않는다.(13) 그러나 이러한 유전자 변이의 빈도는 지역에 따라 상당히 다양하게 보고되고 있다. 국내 보고에 의하면 우리나라 갑상선 유두암에서 RET/PTC 재배열 발현 빈도는 0~13%, RAS 변이는 0%로 서구에 비해 낮았으나, BRAF 변이는 63~87%로 상대적으로 높았다.(8) 본 연구에서 갑상선 유두암의 BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이 빈도는 85.5%로 국내의 다른 연구와 유사한 빈도를 보였다. 종양의 크기에 따른 빈도의 차이는 없었으며 종양의 크기가 1 cm 미만인 미세유두암에서도 86.4%로 높게 나타났다.

BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이의 빈도는 유두암의 아형에 따라서도 차이를 나타낸다. Xing (4)의 보고에 따르면, BRAF 변이의 빈도는 키큰세포형에서 77% (37/48)로 가장 높았으며 전형적인 유두암에서 60% (246/411)로 두 번째로 높게 나타났다. 여포 변형은 12%

(21/175)로 낮은 BRAF 변이 빈도를 보였다. 본 연구에서도 여포 변형은 BRAF 변이의 빈도가 33.3%로 낮은 반면, 전형적인 유두암과 키르세포형은 각각 87.6%와 95.6%로 빈도가 높아 아형에 따른 유의한 BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이 빈도의 차이를 보였다. 유두암의 아형 중에서도 전형적인 유두암과 유사하거나 좀 더 나은 예후를 보이는 여포 변형은 BRAF 변이의 빈도가 낮고, 상대적으로 예후가 좋지 않은 키르세포형은 빈도가 높은 것으로 보아, BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이가 종양의 공격성과 관련이 있을 것으로 생각되나 또 다른 공격적 아형인 미만성 경화형의 경우에는 BRAF 변이의 빈도가 33.3%로 낮아 결론 내리기 어렵다.(14) 미만성 경화형의 경우는 증례수가 너무 적어 더 많은 증례에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 참고로 Lim 등(15)의 갑상선 유두암 아형에 따른 BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이 빈도의 차이에 대한 우리나라 환자 대상의 보고에 따르면, 전형적인 유두암은 75.3% (n=2,947), 미만성 경화형은 61% (n=98), 여포 변형은 40% (n=85)에서 BRAF 변이가 있었으며, 미만성 경화형의 경우 본 연구에 비해 BRAF 변이의 빈도가 높았다.

본 연구에서는 하시모토 갑상선염이 동반된 갑상선 유두암에서 BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이의 빈도가 유의하게 낮게 나타났다(P=.014). 갑상선 유두암 환자에서 BRAF 변이의 빈도는 하시모토 갑상선염이 동반된 경우 81.4% 였고 하시모토 갑상선염이 동반되지 않은 경우는 87.4%로 차이를 보였다(OR: 0.55, 95% CI: 0.37~0.82). 이전의 국내 연구에서도 하시모토 갑상선염이 동반된 갑상선 유두암에서 BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이의 빈도가 유의하게 낮다고 보고하였다.(6,15,16) 하시모토 갑상선염이 동반된 유두암에서 BRAF 변이의 빈도가 낮은 이유는 아직 명확하지 않다. 그러나 하시모토 갑상선염과 갑상선 유두암의 연관성에 대해서는 여러 보고들이 있다. 최근 Lee 등(17)의 메타 분석에 의하면, 하시모토 갑상선염이 동반된 유두암은 여성 호발, 적은 갑상선의 침범과 낮은 림프절 전이 빈도를 보이며 재발이 적어 좋은 예후를 보인다고 하였다. Marotta 등(18)은 BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이 양성인 갑상선 유두암 환자에서 하시모토 갑상선염이 동반된 경우는 여전히 여성 호발, 적은 갑상선의 침범과 저등급의 TNM 병기와 관련되어 좋은 예후를 나타내어 하시모토 갑상선염이 BRAF 변이 유무와 관계없이 독립적인 양성(positive) 예후 예측 인자라고 하였다. 또한, 이러한 원인으로 하시모토 갑상선염의 염증성 미세환경(inflammatory microenvironment)에 의한 유두암 길항 작용이라는 가설을 제시하였다.

많은 연구들이 BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이와 갑상선 유두암의 공격적인 임상병리학적 특성과의 연관성에 대해 보고하였다. Xing 등(19)이 발표한 다기관 연구 보고에 따르면, 갑상선 유두암 환자에서 BRAF 돌연변이는 나쁜 예후를 보이는 임상병리학적 특성과 관련된 독립적 재발 예측 인자로 종양의 예후와 위험도 평가에 유용한 분자 표지자가 될 수 있다고 하였다. 여러 연구에서 갑상선의 침범,

림프절 전이와 진행된 병기가 BRAF<sup>V600E</sup> 변이와 지속적인 연관성을 보이는 인자임을 확인하였다.(15,19-23) 또한 일부 연구에서는 노령, 남성, 종양의 크기 및 공격적인 아형도 BRAF 변이와 유의한 연관성을 보인다고 보고하였다.(9,22) 그러나 BRAF 돌연변이가 공격적인 진행을 보일 것으로 기대되는 것보다 더 많은 수의 유두암 환자에서 발견되고 최근 일부 연구에서는 기존의 예후 관련 임상병리학적 인자들과의 통계학적 유의성을 입증할 수 없다고 하여 예후 예측 인자로서의 가치에는 아직까지 논란이 있다.(7,10,16,24) 다만 가장 최근에 보고된 메타 분석 결과에 따르면, BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이와 공격적인 임상병리학적 인자는 유의한 연관성을 보이며 이들 인자는 진행된 병기, 갑상선의 침범과 림프절 전이를 포함한다고 하였다. 이 메타 분석은 2003년부터 2011년까지 보고된 32개 연구의 6,372명의 환자를 대상으로 한 가장 큰 연구 보고이다.(25) 본 연구에서는 공격적 임상병리학적 인자인 갑상선외 침범과 진행된 병기가 단변량 분석에서 BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이와 통계학적 유의성이 있는 것으로 나타났다. 중앙구획 림프절 전이와 측정부 림프절 전이는 모두 유의성을 확인할 수 없었다. 다변량 분석에서는 갑상선외 침범만이 유의한 결과를 보였고 진행된 병기의 경우 통계학적 유의성은 없었으나 BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이 위험도를 증가시키는 경향을 보였다. 본 연구에서 림프절 전이는 통계학적으로 의미가 없었다.

## 결론

결론적으로 갑상선 유두암에서 BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이는 높은 빈도를 보였으며 종양의 갑상선외 침범과 연관성을 보여 유두암의 공격성에 대한 예측 인자로서의 가능성을 확인하였다. 그러나, 본 연구의 경우 낮은 공격성과 좋은 예후를 보이는 미세유두암의 빈도가 높고 연구기간이 짧아 장기적인 추적 관찰에 따른 예후와 관련한 결과를 내지 못한 제한점이 있다. 따라서, 이에 대해서는 좀 더 많은 환자를 대상으로 BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이와 장기 예후와의 연관성에 대한 조사가 필요할 것으로 사료된다.

## REFERENCES

1. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* 2010;34: 28-35.
2. Han JJ, Hong KS. Review of molecular markers for thyroid cancer. *Ewha Med J* 2012;35:3-10.
3. Yi KH, Park YJ, Koong SS, Kim JH, Na DG, Ryu JS, et al. Revised Korean thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and thyroid cancer. *Endocrinol Metab* 2010;25:270-97.

4. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:245-62.
5. Cahill S, Smyth P, Denning K, Flavin R, Li J, Potratz A, et al. Effect of BRAFV600E mutation on transcription and post-transcriptional regulation in a papillary thyroid carcinoma model. *Mol Cancer* 2007;6:21.
6. Kim KH, Kang DW, Kim SH, Seong IO, Kang DY. Mutations of the BRAF gene in papillary thyroid carcinoma in a Korean population. *Yonsei Med J* 2004;45:818-21.
7. 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.
8. Kim KW. Clinical characteristics of papillary thyroid cancer in Korea. *J Korean Thyroid Assoc* 2010;3:111-5.
9. 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.
10. Fugazzola L, Mannavola D, Cirello V, Vannucchi G, Muzza M, Vicentini L, et al. BRAF mutations in an Italian cohort of thyroid cancers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:239-43.
11. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010.
12. 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.
13. DeLellis RA. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 2006;94:662-9.
14. Randolph GW. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. 2th ed. Philadelphia: Elsevier saunders; 2013.
15. Lim JY, Hong SW, Lee YS, Kim BW, Park CS, Chang HS, et al. Clinicopathologic implications of the BRAF(V600E) mutation in papillary thyroid cancer: a subgroup analysis of 3130 cases in a single center. *Thyroid* 2013;23:1423-30.
16. Kim YS, Kim JS, Bae JS, Park WC. Clinical implication of the BRAFV600E mutation in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg Oncol* 2013;11:99.
17. 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;168:343-9.
18. 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;79:733-8.
19. 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.
20. Lee X, Gao M, Ji Y, Yu Y, Feng Y, Li Y, et al. Analysis of differential BRAF(V600E) mutational status in high aggressive papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:240-5.
21. Kim JH, Choi JY. Relationship between BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas and clinicopathologic factors. *Korean J Endocrine Surg* 2010;10:147-51.
22. Gandolfi G, Sancisi V, Piana S, Ciarrocchi A. Time to re-consider the meaning of BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinoma. *Int J Cancer* 2014. [Epub ahead of print]
23. Lupi C, Giannini R, Ugolini C, Proietti A, Berti P, Minuto M, et al. Association of BRAF V600E mutation with poor clinicopathological outcomes in 500 consecutive cases of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4085-90.
24. Trovisco V, Soares P, Preto A, de Castro IV, Lima J, Castro P, et al. Type and prevalence of BRAF mutations are closely associated with papillary thyroid carcinoma histotype and patients' age but not with tumour aggressiveness. *Virchows Arch* 2005;446:589-95.
25. Li C, Lee KC, Schneider EB, Zeiger MA. BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4559-70.