

## 갑상선 유두암에서의 BRAF 변이와 예후인자와의 관계

충남대학교 의과대학 내과학교실

나소영 · 이준철 · 권기현 · 이효진 · 김군순 · 조영석 · 구본정 · 송민호 · 김영건 · 노흥규

### The Relationship between the BRAF Mutations in Thyroid Papillary Carcinomas and the Prognostic Factors

So-Young Rha, Jun-Chul Lee, Ki-Hyun Kwon, Hyo-Jin Lee, Koon-Soon Kim,  
Young-Suk Jo, Bon-Jeong Ku, Minho Shong, Young-Kun Kim, Heung-Kyu Ro

*Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine,  
Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Korea*

#### ABSTRACT

**Background:** Thyroid cancers account for about 1% of all human malignancies, with papillary thyroid carcinomas being the most common istotype. Several investigators have recently identified the most common BRAF mutation, the T1796A transversion mutation, in 29~69% of papillary thyroid cancers. The BRAF mutation has been demonstrated as a novel prognostic biomarker for the prediction of poor clinicopathological outcomes, such as increased incidence of extrathyroid invasion and distant metastasis of the tumor. In this study, we investigated the prevalence of the BRAF mutation of thyroid tissues obtained by a thyroidectomy, and its correlation with the clinicopathological outcomes.

**Methods:** We studied 36 thyroid tissues obtained from 24 women and 12 men by thyroidectomies, including 30 papillary carcinomas, 3 follicular carcinomas, 1 medullary carcinoma and 2 nodular hyperplasia. The mutation was sought in all specimens using DNA sequencing.

**Results:** We studied the BRAF exon 15 T1796A in these 36 thyroid tissues. The mean age at surgery was 46.6, ranging from 18 to 72 years, with a median tumor size of 2.79, ranging from 1.5 to 4.5 cm. At the time of diagnosis, 27 of the 34 patients presented with some kind of extrathyroidal invasion of the tumor, and 16 had lymph node metastases. 16, 2 and 16 patients were in stages I, II and III, respectively. There was no distant metastasis. A missense mutation was found at T1796A in exon 15 in 21 of the 30 papillary carcinomas (70%). The other thyroid diseases, including the 3 follicular carcinomas, 1 medullary carcinoma and 2 nodular hyperplasia show no exon 15 T1759A transversion mutation. No statistically significant association was found between the BRAF mutations and clinicopathological characteristics of papillary carcinomas.

**Conclusion:** The BRAF mutation is a important genetic alteration, with a high prevalence in papillary thyroid carcinomas. However, there was no significant association between the BRAF mutation and any of the clinicopathological factors. Further, large scale studies will be needed to evaluate the correlation between the BRAF mutation and the clinicopathological factors (J Kor Soc Endocrinol 20:224~229, 2005).

**Key Words:** Thyroid cancer, BRAF

접수일자: 2005년 1월 20일

통과일자: 2005년 3월 16일

책임저자: 조영석, 충남대학교병원 내과

## 서 론

갑상선암은 악성종양 중 약 1%를 차지한다. 조직학적으로 갑상선 상피세포에서 기원하여 다양한 조직학적 표현형을 지닌 유두암, 여포암 그리고 미분화암이 있고 칼시토닌을 분비하는 갑상선 부여세포에서 유래한 갑상선 수질암이 있다. 이들은 각각 갑상선암에서 약 80%, 15%, 2% 그리고 4%를 차지한다[1,2].

현재까지 갑상선 암의 발생 원인과 관련하여 다양한 유전자에 대한 연구 결과가 발표되었다. 갑상선 종양에서 DNA 메틸화 이상은 흔히 관찰되지만 선종양이나 갑상선종에서는 관찰되지 않아 갑상선 종양발생의 초기 단계에서 DNA의 메틸화 이상이 중요한 역할을 할 것으로 추정된다. 갑상선의 양성 및 악성 종양에서 ras 암유전자의 돌연변이는 비슷한 빈도로 나타나며 보고자에 따라 차이가 있지만 약 30% 정도에서 관찰되고 있으며 갑상선 종양 발생의 초기단계에 관여할 것으로 생각되고 있다. 갑상선 유두암에서는 RET/ PTC 돌연변이가 약 11~40%에서 관찰되며[3,4] met 암유전자의 과다표출이 70%에서 보이고 있다. 갑상선 여포암에서는 염색체 19q13의 염색체 전좌와 염색체 3번 단암의 결손이 관찰된다. 갑상선 수질암에서는 RET 암유전자의 돌연변이가 가족형과 산발형 갑상선 수질암에서 관찰된다. 갑상선 미분화 암에서 p53 종양억제유전자 점돌연변이의 빈도가 높은 반면 분화암에서의 빈도는 매우 드물어서 p53 종양억제유전자의 점돌연변이는 갑상선 분화암에서 역형성암으로 진행되는 과정에 관여할 것으로 생각된다.

Raf kinase는 세포의 성장과 분화 그리고 악성화에 관여하는 Ras → MEK → MAP/ERK 신호경로의 중요 인자이다[5]. Raf kinase 중 B type RAF는 이 신호경로에 가장 강력한 활성화체이며 이 유전자는 염색체 7번에 위치한다. 최근에 BRAF gene의 exon 15의 1796 nucleotide가 thymine에서 adenine으로의 transversion 변이가 밝혀졌으며[6] 갑상선 유두암에서 BRAF 변이는 산발형 갑상선 유두암에서 가장 흔한 유전적이상으로 발견되고 있다[7~12]. 이 변이는 갑상선 유두암에 특이적인 것으로 보고되고 있어 갑상선 유두암을 진단하는 데 있어서 상대적으로 민감도가 좋은 분자표지자가 될 가능성이 있다. 또한 BRAF 변이는 갑상선의 침윤과 원격전이의 빈도가 높게 나오는 등 나쁜 임상조직학적 결과를 예측하는 인자로써 대두되고 있다[11,13].

이에 저자는 충남대학교 병원에서 갑상선 절제술로 얻은 갑상선 조직에서 추출한 DNA에서 BRAF 변이의 빈도와 예후인자와의 상관관계에 대해 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2003년 6월부터 2004년 6월까지 충남대학교 병원에서 갑상선 절제술을 받았던 환자 중에서 조직이 보관되어 있는 경우를 대상으로 하였다. 대상은 모두 36명이었으며 갑상선 유두암 30명, 여포암 3명, 수질암 1명, 결절성 과형성이 2명이었다.

### 2. 방법

갑상선 절제술로 검체가 보관된 36명의 환자에서 조직으로부터 DNA는 10 μm 두께로 자른 후 microdissection으로 얻었다. Genomic DNA는 G-DEX (iNtRON biotechnology co., Ltd, Korea)를 사용하여 분리하였다. exon 15을 증폭시키기 위한 intron-based PCR primer는 다음과 같다. BRAF exon 15, 5'-ATGTTGCTCTGATAGGAAA, 3'-GATTT-TTGTGAATA CTGGGAA. PCR은 표준 PCR 상태에서 시행되었다 (95℃ × 5 min; 94℃ × 30 sec, 53℃ × 30 sec, 72℃ × 30 sec, for 40 cycles; then 70℃ × 10 min). 증폭된 검체는 MinElute PCR Purification Kit (Qiagen, Chatworth, CA)로 정제하였고 BigDye terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA)을 사용하는 ABI PRISM 3100 automated capillary DNA sequencer에 의해 sequencing하였다.

환자의 임상조직학적 인자는 후향적으로 의무기록을 검토하였으며 병기는 AJCC (American Joint Committee on Cancer Recommendations) 기준에 따랐다[14].

### 3. 통계분석

통계처리는 SPSS 11.5 프로그램 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였으며 통계적 유의수준은 0.05미만으로 정의하였다.

## 결 과

갑상선 암에서 BRAF 변이의 확인은 DNA sequencing을 통하여 exon 15의 1796번 염기에서 thymine이 adenine으로의 치환을 확인할 수 있었다 (Fig. 1).

### 1. BRAF 변이의 빈도

36명의 환자를 대상으로 BRAF 변이를 보기 위해 DNA sequencing을 시행하였고 유두암이 30명, 여포암이 3명, 수질암이 1명 그리고 결절성 과형성이 2명이었다. 대상환자의 연령은 18세에서 72세였고 평균 연령은 46.6세였다. 성별분포는 여자 24명, 남자 12명으로 여자에서 2 : 1로 많았다. 암종의 크기는 평균 2.79 cm였고 1~4 cm인 환자가 31명, 4

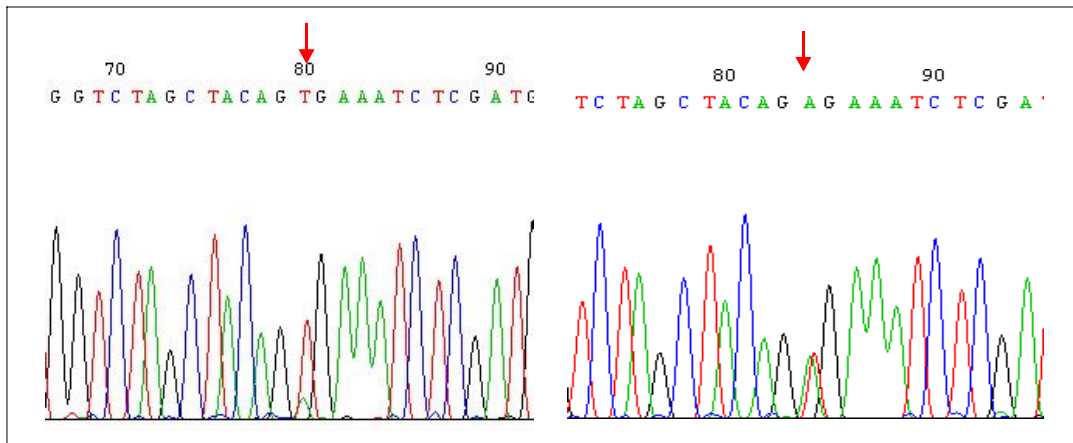


Fig. 1. T1796A in papillary thyroid carcinoma

Table 1. BRAF Mutations According to Tumor Type

Tumor type	No. of cases	Mutation of <i>BRAF</i>	
		Positive (%)	Negative (%)
Follicular carcinoma	3	0 (0)	3 (100)
Papillary carcinoma	30	21 (70)	9 (30)
Medullary carcinoma	1	0 (0)	1 (100)
Nodular hyperplasia	2	0 (0)	2 (100)

cm 초과인 환자가 3명이었다. 갑상선의 침윤은 양성인 27명, 음성인 7명이었다. 림프절 전이가 양성인 군은 16명, 음성인 군은 18명이었다. 병기는 I기가 16명, II기가 2명, III기가 16명이었고 원격전이는 없었다. 유두암에서는 BRAF 양성군이 30명중 21명으로 70%에 해당하였고 여포암, 수질암 그리고 결절성 과형성에서는 BRAF 변이를 볼 수 없었다 (Table 1).

## 2. BRAF 변이와 예후인자와의 관계

유두암에서 BRAF 양성군은 21명 (70%)이었고 BRAF 양성 군에서 45세 미만인 환자는 12명이었고 45세 이상인 환자는 9명이었으며 성별은 여성이 13명이었고 남성이 8명이었었다. 암종의 크기는 1~4 cm인 군이 19명이었고 4 cm 초과인 군이 2명이었으며 갑상선의 침윤이 있는 군이 17명이었고 없는 군이 4명이었었다. 림프절 전이가 없는 군이 11명이었고 림프절 전이가 있는 군이 10명이었었다. 병기는 I기가 12명, II기가 1명, 그리고 III기가 8명이었었다. BRAF 음성 군에서 45세 미만인 환자는 3명이었고 45세 이상인 환자는 6명이었으며 성별은 여성이 13명이었고 남성이 2명이었었다. 암종의 크기는 1~4 cm인 9명이었으나 4 cm 초과인 군은 없었다. 갑상선의 침윤이 있는 군이 9명이었고 없는 군은 1명이었었다. 림프절 전이는 없는 군이 3명이었고 있는 군이 6명이었었다. 병기는 I기가 3명이었고 III기는 6명이었었다. 양군 모두 원격전이는 없었다.

유두암에서 환자의 나이, 성별, 병기, 암종의 크기, 갑상선의 침윤, 림프절 전이와 BRAF 사이에는 통계학적인 유의성이 없었다 (Table 2).

## 고 찰

지난 20년간 다양한 갑상선암에서 다수의 유전적 변이가 증명되었다. 초기 발견된 발암성 변화 가운데 RET/PTC 재배열이 갑상선 유두암과 관련이 되어있다. RET/PTC 재배열은 소아와 ionizing radiation-induced papillary thyroid carcinoma에서 높은 빈도로 나타난다. 성인에서 산발형 유두암에서 일부 예외를 제외하고는 RET/PTC 재배열은 많은 연구에서 30% 미만의 빈도를 보인다[15~18]. RET/PTC에 덧붙여 Ras 종양유전자의 점돌연변이는 성인에서 산발형 유두암에서 10~20%의 빈도로 적은 부분을 차지한다[24]. RET/PTC 재배열과 ras 종양유전자가 산발형 갑상선 유두암에서 30~40% 미만에서 암의 발생에 관여하는 유전적 이상이다 [25].

최근 BRAF 변이는 여러 종양에서 발견되고 있으며 악성 흑색종이 60% 이상의 빈도로 특기할 만하며[6] 대장암 [6,19], 난소암[6,20], 폐암[19,21] 그리고 간담도암[22]에서는 낮은 수준에서 나타난다. 또한 BRAF 변이는 갑상선 유두암에서 높은 빈도로 보고되고 있다. 알려진 BRAF mutation에는 exon 11과 15에서 변이가 있으나 갑상선 유두암에서

**Table 2.** BRAF Mutation (PTC) & Various Clinicopathological Parameters

	Mutation of BRAF				<i>P</i>
	Positive (%)		Negative (%)		
	N	%	N	%	
Ape					0.213
< 45 yr	12	57.1	3	33.3	
≥ 45 yr	9	42.9	6	66.7	
Gender					0.344
famale	13	61.9	7	77.8	
male	8	38.1	2	22.2	
Tumor size					0.483
10~40 mm	19	90.5	9	100	
> 40 mm	2	9.5	0	0	
Extratthyroid invasion					0.521
No	4	19	1	11.1	
Yes	17	81	9	88.9	
Nodal metastasis					0.29
No	11	52.4	3	33.3	
Yes	10	47.6	6	66.7	
Stage					0.325
I	12	57.1	3	33.3	
II	1	4.8	0	0	
III	8	68.1	6	66.7	
IV	0	0	0	0	
Distant metastasis					
No	21	100	9	100	
Yes	0	0	0	0	

는 exon 11의 변이는 없는 것으로 보고되고 있다. 또한 여러 보고에서 exon 15 T1796A 변이는 갑상선 여포암이나 양성 갑상선 선종에서는 발견되지 않았다[7~10]. BRAF 변이는 산발형 갑상선 유두암에서 가장 흔히 발견되는 유전적 이상소견이며 갑상선 유두암에서 29~69% 정도의 빈도로 보고되고 있다[7~10]. 본 연구에서도 갑상선 유두암이었던 30명중 21명 (70%)이 BRAF 변이가 있었으며 다른 연구에서와 마찬가지로 여포암, 수질암 그리고 결절성 과형성에서는 BRAF 변이가 없었다.

갑상선 유두암과 BRAF 변이 사이에서 관련이 있는 인자는 Nikiforva 등의 연구에서는 고령, 갑상선외 침윤 그리고 진행된 병기였고[13] Namba 등의 연구에서는 BRAF 변이와 갑상선 유두암에서 관련이 있는 인자는 병기와 원격전이였다[11]. 그러나 Puxeddu 등의 연구에서는 갑상선 유두암에서 나이, 성별, 암종의 크기, 갑상선의 침윤, 림프절 전이 그리고 병기와 BRAF 변이 사이에는 관련이 없는 것으로 나타났다[23]. 본 연구에서도 Puxeddu 등의 연구에서처럼 갑상선 유두암에서 BRAF 변이와 성별, 나이, 암종의 크기, 림프절 전이, 갑상선의 침윤, 병기 그리고 원격전이가 통계적 유의성이 없는 것으로 나타났다. 그러나 본

논문에서 대상이 되었던 환자군이 36명으로 그 수가 적어서 추후 BRAF 변이와 임상조직예후인자의 연관성에 관한 대규모 연구가 필요하다.

본 연구에서는 갑상선 유두암에서 BRAF 변이가 높은 빈도를 차지하고 있다는 것을 확인하였다. 또한 다른 연구에서와 마찬가지로 유두암을 제외한 여포암, 수질암 그리고 결절성 과형성에서는 BRAF 변이가 관찰되지 않았다. 유두암에서 BRAF 변이의 높은 빈도와 유두암에서 이 변이의 특이도는 암의 진단과 예후에 중요한 표지자로서의 가능성을 제시하고 있다.

## 요 약

**연구배경:** 갑상선암은 악성종양 중 약 1%를 차지하며 이중 가장 흔한 조직형은 유두암이다. 최근 갑상선 암에서 BRAF 변이가 산발적인 갑상선 유두암에서 흔한 유전적 이상으로 발견되고 있으며 이환율은 보고자에 따라 26~69%에 이른다. 지금까지 유두암에서 BRAF 변이는 T1796A인 것으로 밝혀졌고 이는 갑상선의 침윤과 원격전이의 빈도가 높게 나오는 등 나쁜 임상조직학적 결과를 예측하는 인자로써 대

두되고 있다. 이에 저자는 충남대학교 병원에서 갑상선 조직의 BRAF 변이빈도와 이에 따른 다른 임상조직학적 변수와의 상관관계에 대해 알아보고자 하였다.

**방법:** 2003년 6월부터 2004년 6월까지 충남대학교 병원에서 갑상선 절제수술을 받았던 환자에서 조직이 보관되어 검사가 가능한 36명의 갑상선 조직에서 추출한 DNA를 표준 PCR방법을 사용하여 증폭후 DNA sequencing을 하였으며 다른 임상적인 자료는 차트를 후향적으로 조사하였다.

**결과:** 36명의 환자에서 BRAF exon 15 T1796A 유무를 검사하였고 유두암이 30명, 여포암이 3명, 수질암이 1명 그리고 결절성 과형성이 2명이었다. 대상환자의 연령은 18세에서 72세였고 평균 연령은 46.6세였다. 성별분포는 여자가 24명이었고 남자가 12명으로 여자에서 2:1로 많았다. 암종의 크기는 1~4 cm인 군이 31명이었고 4 cm 초과인 군이 3명이었다. 갑상선의 침윤은 양성이 27명이었고 음성이 7명이었다. 림프절 전이가 양성인 군은 16명이었고 음성인 군은 18명이었다. 병기는 I기가 16명, II기가 2명, 그리고 III기가 16명이었고 원격전이는 없었다. BRAF 양성인 군은 21명이었고 음성인 군은 15명이었다. 갑상선 여포암, 수질암, 그리고 결절성 과형성에서는 BRAF 변이는 없었다. 유두암에서 BRAF 양성군은 21명 (70%)이었고 BRAF 양성군에서 45세 미만인 환자는 12명이었고 45세 이상인 환자는 9명이었으며 성별은 여성이 13명이었고 남성이 8명이었다. 암종의 크기는 1~4 cm인 군이 19명이었고 4 cm 초과인 군이 2명이었으며 갑상선의 침윤이 있는 군이 17명이었고 없는 군이 4명이었다. 림프절 전이가 없는 군이 11명 그리고 있는 군이 10명이었다. 병기는 I기가 12명, II기가 1명 그리고 III기가 8명이었다. 환자의 나이, 성별, 병기, 암종의 크기, 갑상선의 침윤, 그리고 림프절 전이와 BRAF 사이에는 통계학적인 유의성이 없었다.

**결론:** BRAF 변이는 갑상선 유두암에서 높은 빈도를 보이는 유전적 변이이며 갑상선 유두암에 특이적이다. BRAF 변이와 임상조직예후인자의 연관성에 대해서는 연구 대상을 증가하여 고찰이 필요하다.

## 참 고 문 헌

1. Hundal SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR: A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 83:2638-2648, 1998
2. Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P, La Vecchia C, Burt AD, Kerr DJ, MacFarlane GJ: The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncog* 4:25-52, 1993
3. Fusco A, Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, Pillotti S, Pierotti MA, Della Porta G, Vecchio G: A new

*oncogene in human thyroid papillary carcinomas and their lymph-nodal metastases. Nature* 328:170-172, 1987

4. Santoro M, Carlomagno F, Hay ID, Herrmann MA, Grieco M, Melillo R, Pierotti MA, Bongarzone I, DellaPorta G, Berger N, Peix JL, Paulin C, Fabien N, Vecchi G, Jenkins RB, Fusco A: *RET oncogene activation in human thyroid neoplasm is restricted to the papillary cancer subtype. J Clin Invest* 89:1517-1522, 1992
5. Hilger RA, Scheulen ME, Strumberg D: *The RasRaf-MEK-ERK pathway in the treatment of cancer. Onkologie* 25:511-518, 2002
6. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S: *Mutations of the BRAF gene in human cancer Nature(Lond.)* 417:949-954, 2002
7. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA: *High prevalence of BRAF mutation in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. Cancer Res* 63:1454-1457, 2003
8. Cohen Y, Xing M, Mambo E, Guo Z, Wu Z, Trink B, Beller u, Westra WH, Ladenson PW, Sidransky D: *BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. J Natl Cancer Inst* 95:625-627, 2003
9. Soares P, Trovisco V, Rhosa AS, Lima J, Castro P, Preto A, Maximo V, Botelho T, Seruca R, Sobrinho-simoes M: *BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC. Oncogene* 22:4578-4580, 2003
10. Xu X, Quiros RM, Gattusso P, Ain KB: *Prinz RA High prevalence of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumor cell lines. Cancer Res* 63:4561-4567, 2003
11. Namba H, Nakashima M, Hayashi T, Maeda S, Rogounovitch TI, Ohtsuru A, Saeno VA, Kanematsu T, Yamashita S: *Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers, J Clin Endocrinol Metab* 88:4393-4397, 2003
12. Fukushima T, Suzuki S, Mashiko M, Ohtake T, Endo Y, Takebayash Y, Sekikawa K, Hagiwara K, Take-noshita S: *BRAF mutation in papillary carcinomas of the thyroid. Oncogene* 22:6455-6457, 2003
13. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, Zhu Z, Giannini R,

- Salvatore G, Fusco A, Santoro M, Fagin JA, Nikiforov YE: *BRAF mutation in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. J Clin Endocrinol Metab* 88:5399-5404, 2003
14. AJCC Cancer staging manual: 6th ed. New York, Springer-Verlag, 2002
15. Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, Fusco A, Vecchio G: *Molecular mechanisms of RET activation in human cancer. Ann NY Acad Sci* 963: 116-121, 2002
16. Vigiletto G, Chiappetta G, Martinez-Tello FJ, Fukunaga FH, Rallini G, Rigopoulou D, Visconti R, Mastro A, Santoro M, Fusco A: *RET/PTC oncogenic activation is an early event in thyroid carcinogenesis. Oncogene* 11:1207-1210, 1995
17. Zou M, Shi Y, Farid NR: *Low rate of ERt proto-oncogene activation (PTC/RET/PTC) in papillary thyroid carcinomas from Saudi Arabia. Cancer* 73: 176-180, 1994
18. Puxddu E, Moretti S, Giannico A, Martinelli M, Marino C, Avenia N, Cristofani R, Farabi R, Reboldi G, Ribacchi R: *Ret/PTC activation does not influence clinical and pathological features of adult papillary thyroid carcinomas. Eur J Endocrinol* 148:505-513, 2003
19. Brose MS, Volpe P, Feldman M, Kumar M, Rishi I, Guerrero R, Einhorn E: *BRAF and RAS mutation in human lung cancer and melanoma. Cancer Res* 62: 6997-7000, 2002
20. Singer G, Oldt 3rd R, Cohen Y, Wang BG, Sidransky D, Kurman RJ, ShihleM: *Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian setous carcinoma. J Natl Cancer Inst* 95: 484-486, 2003
21. Naoki K, Chen TH, Richards WG, Sugarbaker DJ, Meyerson M: *Missense mutation of the BRAF gene in human lung adenocarcinoma. Cancer Res* 62:7001-7003, 2002
22. Tannapfel A, Sommerer F, Benicke M, Katalinic A, Uhlmann D, Witzigmann H, Hauss J, Witterkind C: *Mutations of the BRAF gene in cholangiocarcinoma but not in hepatocellular carcinoma. Gut* 52:706-712, 2003
23. Puxeddu E, Moretti S, Elisei R, Romei C, Pascucci R, Martinelli M, Marino C: *BRAF(V599E) mutation is the leading genetic event in adult sporadic papillary thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab* 89: 2414-2420, 2004
24. Namba H, Rubin Sa, Fagin JA: *Point mutations of ras oncogenes are an early event in thyroid tumorigenesis. Mol Endocrinol* 4:1474-1479, 1990