

## 갑상선암에서 BRAF 돌연변이의 임상적 의미

서울대학교 의과대학 내과학교실

홍아람 · 박영주

## Clinical Implication of BRAF Mutation in Thyroid Cancer

A Ram Hong, Young Joo Park

Department of Internal Medicine,  
Seoul National University College of  
Medicine, Seoul, Korea

The BRAF<sup>V600E</sup> mutation is the most common genetic alteration and presents in 40~80% of all papillary thyroid cancer (PTC), showing the highest prevalence in the Korean population, close to 80%. Previous studies published in the past 10 years showed a significant correlation between BRAF<sup>V600E</sup> mutation and poor prognostic outcomes of PTC, including recurrence and mortality. Therefore, its clinical application for the diagnosis of thyroid nodule or for decisions regarding the management policy by prediction of the prognosis of thyroid cancer has been proposed. However, some recent studies have reported conflict results, and there appear to be growing concerns regard to the cost-benefit of tests for detection of the BRAF<sup>V600E</sup> mutation. In this paper, we reviewed previous studies regarding the BRAF<sup>V600E</sup> mutation and attempted to evaluate the clinical implication of the BRAF<sup>V600E</sup> mutation in clinical practice.

Key Words: Thyroid cancer, BRAF mutation

중심 단어: 갑상선암, BRAF 돌연변이

Received August 19, 2014,  
Revised September 2, 2014,  
Accepted September 2, 2014  
Correspondence: Young Joo Park  
Department of Internal Medicine, Seoul  
National University College of Medicine, 101  
Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea  
Tel: +82-2-2072-4183  
Fax: +82-2-762-2199  
E-mail: yjparkmd@snu.ac.kr

## 서론

갑상선 유두암은 갑상선암의 80% 이상을 차지하는 가장 흔한 갑상선 암으로서, 10년 생존율이 90~95%으로 악성 종양 중에서도 비교적 양호한 예후를 보인다.(1) 그러나 갑상선 유두암의 8~23%에서 재발이 발생하며,(2) 이러한 환자들의 경우 높게는 70%까지도 사망률이 보고되고 있다.(3) 그러므로, 갑상선암의 발생과 예후를 예측할 수 있는 위험 인자, 특히 분자표지자를 발굴하고자 하는 노력이 지속되어 왔다.

최근 10년 간 갑상선암의 발생과 관련하여 밝혀진 여러 분자 표지자 중에서 가장 대표적인 것은 BRAF 유전자 돌연변이이다. Raf kinase 중 B type RAF (BRAF)는 염색체 7번에 위치하는데, MAP/ERK 신호경로에서 가장 강력한 활성도를 보이는 물질로 알려져 있다. BRAF 돌연변이 중 가장 흔한 돌연변이는 BRAF<sup>V600E</sup>이다. 이는 BRAF 유전자의 15번째 엑손의 뉴클레오타이드 1799

번에서 thymine이 adenine으로 치환되는 T1799A 점돌연변이로서, BRAF 유전자에서 발생하는 돌연변이의 90% 이상이 해당하며,(4) 갑상선 유두암의 40~80%에서 발견된다.(5-7) BRAF<sup>V600E</sup>는 갑상선 유두암 또는 유두암 기원의 역형성암에서만 발견되고 여포암을 포함한 다른 갑상선암에서는 나타나지 않는 것으로 알려져 있다.

BRAF<sup>V600E</sup>가 갑상선 유두암의 임상병리학적 고위험 인자, 재발 및 불량한 예후와 연관이 있다는 여러 연구들이 보고되었으나,(6,8,9) 그 결과가 일관적이지 않고, 적용 대상이 많은 반면 기존의 진단 방법에 비교한 진단능의 우월성 및 실제 임상 적용에 따른 비용-효과 등에 대한 근거가 부족하여, 아직까지는 실제 임상에서의 적용에 대한 권고안이 확실하게 마련되어 있지 않다. 본고에서는 갑상선암에서 BRAF 돌연변이가 가지는 의미와 임상적 유용성에 대한 문헌을 고찰하고, 국내 실정에 맞게 적용할 수 있는 방법에 대해 논하고자 한다.

## 본 론

### 1) BRAF 돌연변이 검사 방법

BRAF 돌연변이 검사법은 여러 방법이 보고되고 있는데, direct sequencing, polymerase chain reaction-restriction field length polymorphism (PCR-RFLP), dual-priming oligonucleotide PCR (DPO-PCR), real-time PCR, PCR single strand conformation polymorphism, pyrosequencing, mutant enrichment with 3'-modified oligonucleotide (MEMO) sequencing 등의 방법이 있다.(10) 그 중 PCR-RFLP 방법은 민감도 78.6%, 특이도 80.0%로 다른 검사 방법들과 비교하여 BRAF 돌연변이를 검출하는 정확도가 낮아 최근에는 더 이상 사용되지 않고 있다.(11) Direct sequencing은 실험실에서 가장 널리 사용되는 방법으로서, BRAF<sup>V600E</sup> 이외에도 다른 부위의 돌연변이를 발견할 수 있고, 민감도 83%, 특이도 96%로 검사의 정확도는 비교적 높으나, 비용이 비싸고 결과를 확인하기 까지 10시간 이상 소요되는 단점이 있다. DPO-PCR 검사법은 direct sequencing에 비해 가격이 저렴하면서 간단하고, 5시간 내에 결과를 확인할 수 있다는 장점이 있다. 각각의 검사 방법의 정확도를 비교한 결과를 살펴보면, DPO-PCR, direct sequencing, 그리고 pyrosequencing 세 검사의 정확도를 비교한 한 연구에서는 민감도가 각각 88.5%, 82.7%, 86.5%로 DPO-PCR에서 가장 높았고 특이도는 세 검사 모두 100%로 보고하고 있다.(12) 국내에서 발표한 한 연구에 따르면, real-time PCR이 민감도 99% 이상, 특이도 88%의 정확도로 BRAF<sup>V600E</sup>을 검출하여, direct sequencing과 DPO-PCR에 비해 우수한 성적을 보여주었다.(13) 최근에 개발된 MEMO sequencing을 direct sequencing, DPO-PCR과 비교한 연구에서는 민감도가 각각 84.7%, 63.0%, 78.4%로 MEMO sequencing이 가장 높았고, 위양성률도 0.08%로 세 검사 중 가장 낮게 보고하고 있다.(14) 이상의 보고를 종합하면, 각각의 방법에서 연구자들마다 보고하고 있는 민감도와 특이도가 다양하여, 검사 방법 사이의 명확한 우위를 구분하기는 어려우나, real time PCR을 기반으로 한 검사법의 민감도가 direct sequencing 보다 높고, 반대로 특이도는 direct sequencing이 조금 더 높은 경향을 보이고 있다. 또한, MEMO sequencing을 제외한 다른 방법은 direct sequencing과는 달리 BRAF<sup>V600E</sup> 이외의 다른 부위의 돌연변이는 발견할 수 없다.

그러므로, 이러한 여러 가지 방법 중에서, 임상에서 어떠한 진단법을 적용할 것인가는 각 기관에서 적용 가능한 진단기법의 민감도와 특이도를 확인한 후, 목적에 따라 결정하는 것이 필요하다. 즉, 갑상선 결절의 미세침흡인세포검사 결과가 비 진단적인 경우에 시행하는 검사로서 활용하는 경우에는 특이도가 높은 검

사법을 선택하는 것이 위양성 결과로 인한 불필요한 수술을 최소화하는데 적합할 수 있다. 그러나, 수술을 시행하기로 결정한 상태에서, 예후 인자로서 BRAF 돌연변이 상태를 파악하여 수술 범위를 결정하기 위한 경우나, 수술 후 치료 및 추적 검사에 대한 방침을 결정하기 위한 경우에는 검사의 간편성과 소요 시간, 비용 등을 고려하여 검사 방법을 선택할 수 있겠다.

최근 갑상선 유두암 환자의 수술 후 갑상선조직에서 BRAF<sup>V600E</sup> 특이 항체를 이용한 면역화학조직염색을 시행하여 BRAF<sup>V600E</sup> 검출률을 direct sequencing을 포함한 기존의 DNA-기반 검사법과 비교한 연구들이 보고되기 시작하였다. BRAF<sup>V600E</sup>에 대한 면역화학조직염색의 정확도는 민감도 97~98.7%, 특이도 98~100%, 양성예측률 98.6% 그리고 음성예측률은 99.1%로 보고되고 있는데, 이는 기존의 BRAF 돌연변이 검사법과 비슷한 수준이다.(15-17) 그러므로, 이 방법은 비용-효과적이고 수술 병리 조직 또는 침생검 조직에서 간편하게 시행할 수 있는 장점을 지니고 있어, 임상적인 활용이 기대되고 있다.

### 2) BRAF 돌연변이 빈도의 지역 및 시대적 변화

2010년에 Epidemiology and End Results (SEER) system에서 발표한 자료에 따르면 미국에서 2005~2006년 동안 갑상선 유두암의 연령 보정 유병률은 10만 명당 9.25명으로 20년 전에 비하여 3.2배정도 증가하였다.(18) 그러나, 최근 40년간의 미국 내 갑상선 유두암에서의 유전자 변이 빈도를 보고한 연구에서, RAS 돌연변이는 3%에서 25%로 크게 증가한 반면, BRAF 돌연변이의 유병률은 40년간 비슷한 46%정도로서 큰 변화가 없었다.(19)

우리나라에서도 갑상선암은 유병률과 발생률이 빠르게 증가하고 있는 암종으로서, 이 중 갑상선 유두암이 증가의 주된 부분으로 전체 갑상선암의 95%에 이르고 있다. 그런데, BRAF 돌연변이는 타국에 비하여 특히 한국에서 양성률이 높는데 (81% vs. 58%),(11,20) 아직 이에 대해 뚜렷이 밝혀진 이유는 없다. 최근 저자들은 우리나라 갑상선 유두암에서 BRAF<sup>V600E</sup> 양성률이 최근 20년 사이에 62.2%에서 73.7%로 통계적으로 유의미하게 증가함을 보고하였다(Endocrinology and Metabolism, 게재 예정). 이는 미국에서의 연구 결과와는 차이를 보이는 것으로, 우리나라의 갑상선암 발생의 증가가 검진에 의한 영향뿐만 아니라, 일부는 밝혀지지 않은 어떠한 환경적 요인의 영향에 의한 가능성을 시사하는 결과라고 하겠다.

우리나라의 갑상선 유두암에서 BRAF<sup>V600E</sup> 유병률이 높은 이유, 특히 최근 증가의 원인은 아직까지 밝혀져 있지 않다. 일부 우리나라의 높은 요오드 섭취량과 하시모토 갑상선염의 높은 유병률이 BRAF<sup>V600E</sup>와 같은 유전자 변이와 관련이 있을 것으로 보인

다는 연구가 보고되고 있다.(21) 실제로, 하시모토 갑상선염이 갑상선 유두암의 발생과 양의 상관관계를 보인 기존 연구들에 따르면,(22, 23) 하시모토 갑상선염의 유병률이 높은 한국에서 갑상선 유두암과 BRAF<sup>V600E</sup>의 발생율이 높을 것이라는 가정해 볼 수 있을 것이다. 그러나 오히려 하시모토 갑상선염과 BRAF<sup>V600E</sup>의 유병률에 차이가 없거나, BRAF 돌연변이 외에 RAS, ERK, 그리고 RET-PTC 재배열과 같은 다른 유전자변이와 더 높은 관련성이 있다는 보고들이 우세하여, 하시모토 갑상선염에 의한 BRAF<sup>V600E</sup> 발생의 가능성은 높게 기대되지 않으며, 다른 원인에 대한 추가적인 연구들이 필요한 실정이다.(24-26)

### 3) 갑상선 결절 진단에서의 BRAF 돌연변이 검사의 적용

#### (1) 비진단적(불확정)인 미세침흡인세포검사 결과를 보이는 갑상선 결절에서의 진단적 유용성

미세침흡인세포검사의 결과에서 악성 여부가 확실하지 않은 경우, 악성의 진단을 위하여 BRAF<sup>V600E</sup> 검사를 시행하는 것이 도움을 줄 수 있을 것으로 기대하고 있다. 이는, BRAF<sup>V600E</sup> 검사 결과에서 돌연변이가 발견되면, 악성 결절로 진단(rule-in)할 수 있기 때문이다. 그러나 BRAF<sup>V600E</sup> 검사 상 돌연변이가 발견되지 않은 경우에는 BRAF<sup>V600E</sup> 돌연변이가 없는 악성 결절을 배제할 수 없으므로 양성과 악성 여부를 판단할 수 없다. 즉, 이 경우 BRAF<sup>V600E</sup> 검사를 악성 진단을 배제를 위한 검사(rule-out test)로 해석하지 않도록 유의하여야 한다.

최근, Kleiman 등(27)이 갑상선 결절로 갑상선절제술을 받은 환자 910명을 대상으로 진행한 전향적 연구에서, 미세침흡인세포검사 상 불확정 결절(Bethesda III, IV, V)로 확인된 310명 중 BRAF<sup>V600E</sup>가 양성이었던 13명(4%)의 환자는 수술 후 모두 악성으로 확인되었다. 이는 Nikiforov 등(28)이 1,056명을 대상으로 보고했던 이전 연구 결과와 동일한 결과이다. 그런데, BRAF<sup>V600E</sup> 양성인 경우를 살펴보면, 미세침흡인세포검사서 대부분 Bethesda V에 속하면서 80% 이상에서 nuclear grove, nuclear pseudo-inclusion과 같은 세포 이형성을 보였고, 소수에서만 III 또는 IV으로 확인되고 있다. 다른 연구들에서도 Bethesda VI 결절에서는 70%에 가까운 반면, Bethesda III와 IV 결절에서는 BRAF<sup>V600E</sup> 양성이 5%이하에 불과한 것으로 보고되고 있다.(28-31) Bethesda III와 IV 결절에서 BRAF<sup>V600E</sup> 검출률이 낮은 이유로는 다음과 같은 가능성이 제시되고 있다. BRAF<sup>V600E</sup>는 여포변종 갑상선 유두암(follicular variant)에서는 빈도가 낮고, 전형적 갑상선유두암(classic PTC)에서 높는데, 악성으로 확인된 Bethesda III와 IV의 대부분이 여포변종 갑상선 유두암이고 이중 10~15%에서만 BRAF<sup>V600E</sup> 양성이므로, Bethesda III와 IV에 속하는 결절에 대해서는 수술 전 BRAF<sup>V600E</sup>의 양성률이 낮

게 보고된 것으로 보인다.(32,33) 그러나, 한국인은 서양인에 비해 상대적으로 BRAF 돌연변이 빈도가 낮은 여포변종 갑상선 유두암에서도 BRAF<sup>V600E</sup> 발생률이 2배 정도 높게 나타나는 것으로 알려져 있다.(34,35) 그러므로 Bethesda III와 IV 결절에서의 낮은 BRAF<sup>V600E</sup> 양성률은, 이러한 불확정 결절의 진단에 대한 추가적인 검사로 미세침흡인세포검사 또는 침생검을 반복 시행하는 것과 비교하여 BRAF 돌연변이 검사를 시행하는 것이 실제로 진단적 효용성이 있는가에 대한 평가를 필요하게 한다.

Hyeon 등(36)은 Bethesda III 결절을 AUS (atypia of undetermined significance)와 FLUS (follicular lesion of undetermined significance)로 세부적으로 나누어 BRAF<sup>V600E</sup> 양성률을 확인하였다. 147명의 AUS/FLUS 결절 환자 중 87명의 AUS에서 BRAF<sup>V600E</sup> 양성을 보였고 이중 86명이 갑상선 유두암으로 확인된 반면 FLUS 결절에서는 오직 1명만이 BRAF 돌연변이 양성으로 확인되어 동일한 Bethesda III 범주 내에서도 AUS가 FLUS보다 악성 위험도 및 BRAF<sup>V600E</sup> 양성률이 더 높음을 보여주었다. 그러므로 동일한 범주의 Bethesda III라 하더라도, 세포병리학적 소견을 참고로 한 검사의 적용이 필요함이 시사된다.

그런데, 이 연구에서 보고한 Bethesda III의 BRAF<sup>V600E</sup> 양성률은 50% 이상으로 Jeong 등(37)이 보고한 결과와 유사하였으나, Lee 등(14)의 다른 국내 연구진들이 보고한 결과(10%) 및 앞선 외국 보고들 (<5%)과 비교하였을 때 매우 높은 수준이다. 이것은, Bethesda 분류에 따른 진단이 기관에 따라 차이가 크기 때문으로 여겨지고 있다.(38) 특히 우리나라의 경우 Bethesda III 진단 빈도가 매우 높고, 또 해당 범주에서의 악성도가 권고되고 있는 5~15% 보다 높게 보고되고 있어,(39) 다른 나라에서의 Bethesda 범주 혹은 미세침흡인세포검사 결과에 따른 BRAF 돌연변이 검사의 유용성 결과를 우리 나라의 임상 진료에 바로 적용하기에는 무리가 있다. 실제 임상 적용에서의 BRAF 돌연변이 검사 시행 여부를 결정하기 위해서는, 각 기관에서의 미세침흡인세포검사 결과 범주에 따른 BRAF 돌연변이 양성률과 이것이 재검으로 시행하는 미세침흡인세포검사 혹은 침생검에 부가하여 진단에 도움이 되는가에 대한 기초 결과에 따라 BRAF 돌연변이 검사의 적용 대상을 선정하는 것이 가장 이상적인 방법일 것이다. 또한 이와 더불어 시행되고 있는 BRAF 돌연변이 검사 결과에 대한 적절한 질 관리가 함께 이루어 져야 한다.

#### (2) 수술범위 결정에의 역할

수술 예정인 갑상선 결절에서 BRAF<sup>V600E</sup> 양성 여부는 갑상선 절제 범위와 림프절 절제 범위를 결정하는 데에 도움을 줄 수 있을 것으로 기대되고 있다. 이는 BRAF<sup>V600E</sup>가 갑상선 유두암의 불량한 예후와 연관이 있다는 보고에 근거한다. 이러한 주장을 하는 연구자들은 BRAF<sup>V600E</sup>가 있을 때 피막 침범과 림프절 전이가

호발하는 것으로 알려져 있고, (40) 방사성요오드(131-I) 치료에 저항성을 보이는 비율이 높기 때문에, (41) 많은 경우 BRAF<sup>V600E</sup> 양성인 결절에 대해 갑상선전절제술을 권고하고 있다. BRAF 돌연변이의 존재가 다발성 갑상선암의 비율을 높이지 않고, (42) 크기가 작은 종양의 경우에는 피막 및 림프절 전이의 비율이 낮기 때문에 저위험도의 환자에서는 BRAF<sup>V600E</sup>가 양성이라고 하더라도 열절제술 시행을 주장하는 연구자들도 있으나, (43) 추후 완결 갑상선전절제술이 필요한 경우 이로 인한 이환율이 증가하게 되므로 불필요한 완결갑상선전절제술을 줄이기 위해서는 갑상선전절제술을 고려할 수 있다는 것이다.

수술 전 경부 초음파를 통해 민감도 76~83%, 특이도 65~93%의 정확도로 경부림프절 전이를 진단할 수 있어 초음파 상에서 확인된 경부림프절 전이에 대해서는 림프절 절제술 시행이 가능하다. (44-47) 최근 초음파 검사에서 발견되지 않은 경부 림프절에 대한 예방적 중앙경부림프절 절제는 권고 적응증이 감소되고 있는 추세이다. 그런데, BRAF<sup>V600E</sup> 존재 자체가 중앙경부림프절 전이에 대한 독립적 위험 인자라는 결과를 보고들은 (48, 49), BRAF<sup>V600E</sup> 양성인 상당수의 환자에서 재수술이 필요할 가능성을 시사하고 있다. 그러나 해당 연구들이 Bethesda VI 범주에 속하는 결절만을 대상으로 하여 상대적으로 림프절 전이의 비율이 높게 보고되었기 때문에, BRAF<sup>V600E</sup> 양성인 모든 환자에서 예방적 중앙경부림프절을 시행해야 하는지에 대해서는 아직까지 논란의 여지가 있다. 그러나, 수술전 BRAF<sup>V600E</sup> 양성으로 확인된 경우에는 반드시 수술 전에 측경부를 포함한 림프절 전이 여부를 세심하게 확인하는 것이 필요하겠다.

### (3) 갑상선암의 분자 분류(molecular classification)에서의 역할

여포변종 유두암의 경우, 수술 후 병리학적 검사에서도 갑상선 여포암과 유두암의 구별이 쉽지 않은 경우가 드물지 않게 있다. 최근 The Cancer Genome Atlas (TCGA) 프로젝트의 일환으로 시행된 TCGA 갑상선암 분석에서, BRAF 돌연변이 및 Ras 돌연변이를 근간으로 한 분자 분류가 병리학적 분류보다, 분자생물학적인 특성을 더 분명하게 할 수 있다는 결과를 보고하고 있다(Cell 게재 예정). 향후 이러한 분자 분류가 예후 감별과 이를 통한 치료 및 추적 방침의 결정에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 연구 결과에 따라, 이 분류의 임상적 적용 가능성이 기대되고 있다.

### 4) BRAF 돌연변이와 예후

BRAF 돌연변이가 불량한 예후를 시사하는 갑상선 유두암의 임상병리학적 고 위험인자와 연관되어 있음은 기존 연구들과 메타분석을 통하여 잘 알려져 있다. (6, 50) 이와 연관된 인자에는 연구들마다 차이가 있으나 고령, 남성, 종양의 크기, 림프절 전

이, 갑상선 주변 조직으로의 침윤, 진행된 TNM 병기, 방사성요오드(131-I) 치료에 대한 저항성 그리고 원격 전이가 대표적이다. BRAF<sup>V600E</sup>는 종양의 공격적 성향뿐만 아니라 재발 및 질환 관련 사망률을 증가시킬 수 있다고 보고되고 있다. (9, 51) 이러한 결과들은 BRAF<sup>V600E</sup> 양성인 갑상선암은 조금 더 적극적인 수술 및 방사성요오드치료를 고려하고, 보다 주의 깊은 추적 관찰이 필요할 가능성을 제시하고 있다.

한국인 갑상선 유두암 환자를 대상으로 현재까지 보고된 연구들은 국외 연구결과와 달리 갑상선 유두암의 공격성이나 불량한 예후와의 연관성에 있어 상반된 결과를 보여주고 있다. (8, 52-54) 이러한 상반된 결과의 원인은 밝혀진 바 없으나, BRAF 돌연변이 검사법의 차이가 결과에 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각된다. 그러나, 더 중요하게는 우리나라에는 BRAF 돌연변이 양성률이 매우 높으므로, 조기 진단을 통해서 발견된 갑상선 유두암도 상당수가 BRAF<sup>V600E</sup> 양성으로 종양의 공격성과 관련된 임상병리학적 인자들의 연관성이 희석되어 뚜렷하게 밝혀지지 않았을 가능성이 있다. 갑상선 유두암의 재발과 사망률의 경우에는 국내에서 장기적으로 추적한 연구가 드물고 대부분의 연구들이 소규모로 진행되었기 때문에 아직은 정확한 연관성을 결론 짓기 어려울 것으로 보이며, 대규모 환자를 대상으로 한 장기적 추적 관찰 연구가 시행되어야겠다.

### 5) BRAF 돌연변이 검사의 국내 임상적 적용

검사법의 차이는 있으나 국내 보고들에 따르면 미세침흡인세 포검사에서 Bethesda VI (malignant)나 Bethesda V (suspicious malignant)로 보고된 결절의 경우에는 BRAF 돌연변이 유병률이 각각 85% 이상, 62~85% 정도로 높고 이러한 병변에서 BRAF<sup>V600E</sup>를 보조적으로 검사하였을 때 갑상선 유두암의 진단율이 증가하는 것으로 알려져 있다. (14, 55) Bethesda III (AUS/FLUS) 결절의 경우 국내 연구기관마다 차이가 있으나 BRAF 돌연변이 양성률이 10~50% 정도로 높게 보고된 반면 Bethesda IV (follicular neoplasm/Hürthle cell) 결절에서는 1~10%로 보고되고 있다. (14, 36, 39) 최근 개발된 민감도 높은 BRAF 돌연변이 검사법을 이용한 연구에서는 Bethesda III, IV 병변에 대해서도 보조적으로 BRAF<sup>V600E</sup> 검사를 시행하였을 때 갑상선 유두암의 진단율을 높일 수 있다고 보고하고 있으나, 유용성을 확인하기 위한 추가 연구가 필요하다.

BRAF<sup>V600E</sup> 진단법의 적절한 임상 적용 대상을 결정하기 위해서는 앞서 기술한 바와 같이, 각 기관의 Bethesda 분류 범주에 따른 BRAF<sup>V600E</sup> 양성률의 파악과, 재검으로 시행한 미세침흡인세 포검사 또는 침생검의 진단율을 파악하는 것이 중요하다.

한편, 현재 우리나라에서 BRAF 돌연변이 검출 유전자 검사법

의 적용이 미세침흡인세포검체에 한하여 인정비급여로 제한되어 있으므로, 침생검 조직이나 수술 병리 조직에 대해서는 최근 보고되고 있는 BRAF<sup>V600E</sup> 특이 면역화학조직염색법의 적용을 고려하여 볼 수 있겠다. 특히, DNA 분석 기반 BRAF<sup>V600E</sup> 검사 방법의 비용을 고려했을 때에, 향후 이 검사 방법의 정확도가 검증된다면 비용-효과 측면에서 유용하게 적용될 수 있는 검사법으로 기대된다.

## 결론

갑상선 유두암은 매우 예후가 좋은 것으로 잘 알려져 있는 질환이나, 일부의 환자에서는 공격적인 성향을 보여 재발과 사망을 초래하기도 한다. 현재까지 많은 연구자들이 진단과 갑상선 유두암의 공격적인 성향과 관련된 분자표지자를 찾기 위해 연구를 해왔고, BRAF<sup>V600E</sup>는 그 중에서도 최근 10년간 가장 많은 연구가 진행되고 있는 유전자 돌연변이이다. BRAF<sup>V600E</sup>는 갑상선 초음파에서 발견된 결절에서 조기에 갑상선 유두암을 진단하고 향후 질병의 위험도와 예후를 예측하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 기대되어 왔다. 특히, 우리나라의 경우 서양인보다 BRAF 돌연변이 유병률이 높아 갑상선 유두암의 80%에서 BRAF<sup>V600E</sup>가 발견되기 때문에 임상적 유용성이 더 기대되고 있다. BRAF<sup>V600E</sup> 검사의 효과적인 임상 적용을 위해서는 각 기관의 Bethesda 분류 범주에 따른 BRAF<sup>V600E</sup> 양성률의 파악과, 재검으로 시행한 미세침흡인세포검사 또는 침생검의 진단율을 파악하는 것이 필요하다. 또한 BRAF 돌연변이가 갑상선 유두암의 예후에 미치는 영향과 이에 따른 치료 및 추적 방침을 결정하기 위해서는 우리나라 환자들을 대상으로 한 장기적인 대규모 추적 관찰 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. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:245-62.
5. Cohen Y, Xing M, Mambo E, Guo Z, Wu G, Trink B, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:625-7.
6. Kim TH, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, Lee YJ, et al. The association of the BRAF(V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Cancer* 2012;118:1764-73.
7. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:1454-7.
8. Yim JH, Kim WG, Jeon MJ, Han JM, Kim TY, Yoon JH, et al. Association between expression of X-linked inhibitor of apoptosis protein and the clinical outcome in a BRAF V600E-prevalent papillary thyroid cancer population. *Thyroid* 2014;24:689-94.
9. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA* 2013;309:1493-501.
10. Kwak JY, Kim EK, Kim JK, Han JH, Hong SW, Park TS, et al. Dual priming oligonucleotide-based multiplex PCR analysis for detection of BRAFV600E mutation in FNAB samples of thyroid nodules in BRAFV600E mutation-prevalent area. *Head Neck* 2010;32:490-8.
11. 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.
12. 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;133:802-8.
13. Ahn S, Lee J, Sung JY, Kang SY, Ha SY, Jang KT, et al. Comparison of Three BRAF Mutation Tests in Formalin-Fixed Paraffin Embedded Clinical Samples. *Korean J Pathol* 2013;47:348-54.
14. Lee ST, Kim SW, Ki CS, Jang JH, Shin JH, Oh YL, et al. Clinical implication of highly sensitive detection of the BRAF V600E mutation in fine-needle aspirations of thyroid nodules: a comparative analysis of three molecular assays in 4585 consecutive cases in a BRAF V600E mutation-prevalent area. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2299-306.
15. Dvorak K, Aggeler B, Palting J, McKelvie P, Ruzskiewicz A, Waring P. Immunohistochemistry with the anti-BRAF V600E (VE1) antibody: impact of pre-analytical conditions and concordance with DNA sequencing in colorectal and papillary thyroid carcinoma. *Pathology* 2014. [Epub ahead of print]
16. Ilie MI, Lassalle S, Long-Mira E, Bonnetaud C, Bordone O, Lespinet V, et al. Diagnostic value of immunohistochemistry for the detection of the BRAF(V600E) mutation in papillary thyroid carcinoma: comparative analysis with three DNA-based assays. *Thyroid* 2014;24:858-66.
17. Ihle MA, Fassunke J, König K, Grünwald I, Schlaak M, Kreuzberg N, et al. Comparison of high resolution melting analysis, pyrosequencing, next generation sequencing and immunohistochemistry to conventional Sanger sequencing for the detection of p.V600E and non-p.V600E BRAF mutations. *BMC Cancer* 2014;14:13.

18. Cramer JD, Fu P, Harth KC, Margevicius S, Wilhelm SM. Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results national cancer data registry. *Surgery* 2010;148:1147-52.
19. Jung CK, Little MP, Lubin JH, Brenner AV, Wells SA Jr, Sigurdson AJ, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E276-85.
20. 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.
21. 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.
22. Kim KW, Park YJ, Kim EH, Park SY, Park do J, Ahn SH, et al. Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis. *Head Neck* 2011;33:691-5.
23. 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.
24. Sadow PM, Heinrich MC, Corless CL, Fletcher JA, Nosé V. Absence of BRAF, NRAS, KRAS, HRAS mutations, and RET/PTC gene rearrangements distinguishes dominant nodules in Hashimoto thyroiditis from papillary thyroid carcinomas. *Endocr Pathol* 2010;21:73-9.
25. Kang DY, Kim KH, Kim JM, Kim SH, Kim JY, Baik HW, et al. High prevalence of RET, RAS, and ERK expression in Hashimoto's thyroiditis and in papillary thyroid carcinoma in the Korean population. *Thyroid* 2007;17:1031-8.
26. 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.
27. Kleiman DA, Sporn MJ, Beninato T, Crowley MJ, Nguyen A, Uccelli A, et al. Preoperative BRAF(V600E) mutation screening is unlikely to alter initial surgical treatment of patients with indeterminate thyroid nodules: a prospective case series of 960 patients. *Cancer* 2013;119:1495-502.
28. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3390-7.
29. Cañadas-Garre M, Becerra-Massare P, López de la Torre-Casares M, Villar-del Moral J, Céspedes-Mas S, Vilchez-Joya R, et al. Reduction of false-negative papillary thyroid carcinomas by the routine analysis of BRAF(T1799A) mutation on fine-needle aspiration biopsy specimens: a prospective study of 814 thyroid FNAB patients. *Ann Surg* 2012;255:986-92.
30. Colanta A, Lin O, Tafe L, Ghossein R, Nafa K, Mitchell T, et al. BRAF mutation analysis of fine-needle aspiration biopsies of papillary thyroid carcinoma: impact on diagnosis and prognosis. *Acta Cytol* 2011;55:563-9.
31. Marchetti I, Lessi F, Mazzanti CM, Bertacca G, Elisei R, Coscio GD, et al. A morpho-molecular diagnosis of papillary thyroid carcinoma: BRAF V600E detection as an important tool in pre-operative evaluation of fine-needle aspirates. *Thyroid* 2009;19:837-42.
32. Salvatore G, Giannini R, Faviana P, Caleo A, Migliaccio I, Fagin JA, et al. Analysis of BRAF point mutation and RET/PTC rearrangement refines the fine-needle aspiration diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5175-80.
33. 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.
34. Jung CK, Im SY, Kang YJ, Lee H, Jung ES, Kang CS, et al. Mutational patterns and novel mutations of the BRAF gene in a large cohort of Korean patients with papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2012;22:791-7.
35. Park JY, Kim WY, Hwang TS, Lee SS, Kim H, Han HS, et al. BRAF and RAS mutations in follicular variants of papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol* 2013;24:69-76.
36. Hyeon J, Ahn S, Shin JH, Oh YL. The prediction of malignant risk in the category "atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance" of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology using subcategorization and BRAF mutation results. *Cancer Cytopathol* 2014;122:368-76.
37. Jeong SH, Hong HS, Lee EH, Cha JG, Park JS, Kwak JJ. Outcome of thyroid nodules characterized as atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance and correlation with Ultrasound features and BRAF(V600E) mutation analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:W854-60.
38. Wang CC, Friedman L, Kennedy GC, Wang H, Kebebew E, Steward DL, et al. A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. *Thyroid* 2011;21:243-51.
39. Kim SK, Hwang TS, Yoo YB, Han HS, Kim DL, Song KH, et al. Surgical results of thyroid nodules according to a management guideline based on the BRAF(V600E) mutation status. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:658-64.
40. Miccoli P, Basolo F. BRAF mutation status in papillary thyroid carcinoma: significance for surgical strategy. *Langenbecks Arch Surg* 2014;399:225-8.
41. Yang K, Wang H, Liang Z, Liang J, Li F, Lin Y. BRAFV600E mutation associated with non-radioiodine-avid status in distant metastatic papillary thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 2014;39:675-9.
42. Basolo F, Torregrossa L, Giannini R, Miccoli M, Lupi C, Sensi E, et al. Correlation between the BRAF V600E mutation and tumor invasiveness in papillary thyroid carcinomas smaller than 20 millimeters: analysis of 1060 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4197-205.
43. Spinelli C, Bertocchini A, Antonelli A, Miccoli P. Surgical therapy of the thyroid papillary carcinoma in children: experience with 56 patients < or =16 years old. *J Pediatr Surg* 2004;39:1500-5.
44. Antonelli A, Miccoli P, Fallahi P, Grosso M, Nesti C, Spinelli C, et al. Role of neck ultrasonography in the follow-up of children

- operated on for thyroid papillary cancer. *Thyroid* 2003;13:479-84.
45. Yip L, Nikiforova MN, Carty SE, Yim JH, Stang MT, Tublin MJ, et al. Optimizing surgical treatment of papillary thyroid carcinoma associated with BRAF mutation. *Surgery* 2009;146:1215-23.
  46. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery* 2003;134:946-54.
  47. Antonelli A, Miccoli P, Fallahi P, Ferrari SM, Grosso M, Boni G, et al. Thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma in children. *Surgery* 2006;140:1035-41.
  48. Howell GM, Nikiforova MN, Carty SE, Armstrong MJ, Hodak SP, Stang MT, et al. BRAF V600E mutation independently predicts central compartment lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20:47-52.
  49. Joo JY, Park JY, Yoon YH, Choi B, Kim JM, Jo YS, et al. Prediction of occult central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma by preoperative BRAF analysis using fine-needle aspiration biopsy: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3996-4003.
  50. Lee JH, Lee ES, Kim YS. Clinicopathologic significance of BRAF V600E mutation in papillary carcinomas of the thyroid: a meta-analysis. *Cancer* 2007;110:38-46.
  51. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev* 2007;28:742-62.
  52. Ahn D, Park JS, Sohn JH, Kim JH, Park SK, Seo AN, et al. BRAFV600E mutation does not serve as a prognostic factor in Korean patients with papillary thyroid carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 2012;39:198-203.
  53. Choi SY, Park H, Kang MK, Lee DK, Lee KD, Lee HS, et al. The relationship between the BRAF(V600E) mutation in papillary thyroid microcarcinoma and clinicopathologic factors. *World J Surg Oncol* 2013;11:291.
  54. 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.
  55. Kim SW, Lee JI, Kim JW, Ki CS, Oh YL, Choi YL, et al. BRAFV600E mutation analysis in fine-needle aspiration cytology specimens for evaluation of thyroid nodule: a large series in a BRAFV600E-prevalent population. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3693-700.