

초미세 갑상샘 유두암종에서의 *BRAF* 돌연변이 검출

김태은 · 노지현 · 박희정 · 권지은
강소영 · 최윤라 · 오영륜

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 병리과

접 수 : 2009년 11월 10일
게재승인 : 2010년 2월 4일

책임저자 : 최 윤 라
우 135-710 서울시 강남구 일원동 50
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 병리과
전화: 02-3410-2797
Fax: 02-3410-6396
E-mail: ylachoi@skku.edu

*This work was supported by grant
(SBRI C-A9-317) from Samsung
Biomedical Research Institute.

The Frequency of *BRAF* Mutation in Very Small Papillary Thyroid Carcinomas

Tae-eun Kim · Ji-Hyun Roh · Hee-Jung Park · Jee Eun Kwon · So-Young Kang
Yoon-La Choi · Young Lyun Oh

Department of Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine,
Seoul, Korea

Background : Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common malignant tumor of the thyroid and *BRAF* (V600E) is the most frequent genetic alteration in PTCs. The aim of this study was to investigate the frequency of *BRAF* mutation, especially in very small PTCs. **Methods :** We analyzed the presence of the *BRAF* mutation in PTCs in subgroups defined by tumor size (0.5 cm intervals). **Results :** Of 140 patients, 85 (60.7%) showed a *BRAF* mutation. The frequency of *BRAF* mutation in the subgroup was: 45/70 (64.3%) in tumors less than 0.5 cm in size, 18/28 (64.3%) in 0.6-1 cm tumors, 10/22 (45.5%) in 1.1-1.5 cm tumors, and 12/20 (60.0%) in 1.6-2 cm tumors. There was no statistically significant association between *BRAF* mutation and tumor size ($p = 0.44$). Similarly, *BRAF* mutation was not statistically related to age, sex, stage, perithyroidal extension or lymph node metastasis. On multivariate logistic regression analysis, tumor sizes larger than 0.5 cm were associated with lymph node metastasis (odds ratio, 3.79; 95% confidence interval, 1.81 to 7.91; $p < 0.01$). **Conclusions :** The *BRAF* mutation is not related to tumor size even in very small PTCs. The similar frequency of *BRAF* mutation in very small PTCs suggests that the *BRAF* mutation is a very early event in the tumorigenesis of PTCs.

Key Words : Thyroid gland; *BRAF*; Carcinoma, papillary

갑상샘암의 발생률은 매년 증가하고 있어서, 2009년에 발표된 한국 국가암등록사업 연례보고서에 따르면 갑상샘암은 전체 암종의 13.1%를 차지하며 국내 암 발생에 있어 위암에 이어 두번째로 흔한 암종이 되었다.¹ 또한 갑상샘 유두암종은 조직학적으로 가장 빈번하게 발생하는 유형으로 한국 중앙암 등록본부의 2009년 12월 발표 자료에 따르면 전체 갑상샘암의 95.6%를 차지하고 있으며,² 본 연구 기관의 자료에서도 2009년 1년간 갑상샘암으로 절제술을 시행한 553예 중 유두암종이 508예로 91.8%를 차지하였다.

한편 최근 초음파 검사와 가는바늘흡인세포검사의 발달로 촉진되는 종괴나 증상 없이 갑상샘암이 발견되는 경우가 많아지면서 갑상샘 유두암종 중에도 크기가 작은 갑상샘암이 발견되는 빈도 또한 증가하고 있다. World Health Organization (WHO)은 특히 1 cm 이하의 갑상샘 유두암종을 미세 갑상샘 유두암종이라 정의하고 있는데, 문헌에 따르면 미세 갑상샘 유두암종이

전체 갑상샘 유두암종의 30%까지 차지하는 것으로 보고되고 있다.³ 이런 미세 갑상샘 유두암종은 대체로 양호한 예후를 보이며, 그 치료 방법 및 수술 범위의 결정에 있어 다양한 의견이 제시되고 있다. 광범위한 수술은 수술 후 합병증 발생률이 높고 그에 비해 국소 재발이나 사망률 개선 효과가 크지 않으므로 단순 경과 관찰 및 작은 범위의 수술이 낫다는 의견이 있는가 하면 재발 및 전이를 막고 추적 관찰을 용이하게 하기 위해서는 전 절제술을 해야 한다는 의견도 있다.⁴⁻⁶ 이처럼 종양의 크기가 수술의 범위를 결정하는 데 영향을 미치는 요인이 될 수 있는 지에 대한 논란이 있으며, 또한 기존 많은 연구에서 종양의 크기가 림프절 전이와 더불어 갑상샘 유두암종의 중요한 예후 인자가 될 것으로 보고되고 있다.^{7,8}

BRAF T1796A 돌연변이는 뉴클레오타이드 1,796번에서 thymine이 adenine으로 치환된 경우로서 결과적으로 아미노산 600번의 valine이 glutamate로 바뀌게 된다. 이 *BRAF* 돌연변이

는 양성 모반과 악성 흑색종에서 주로 관찰되며 대장암과 난소암 환자의 일부에서도 나타나는 것으로 알려진 유전적 변이인데,⁹ 이는 갑상샘 유두암종에서 보이는 가장 흔한 유전적 변이이고, *RET/PTC* 또는 *RAS* 변이와 비동시적으로 나타난다고 보고되고 있다.¹⁰

BRAF 돌연변이의 빈도는 29-69%로^{10,11} 알려져 있으며, 한국인의 갑상샘 유두암종에서는 83%에서 발현되는 것으로 보고되고 있어¹² 한국인에게 발생하는 갑상샘 유두암종을 진단하는데 *BRAF* 돌연변이를 이용하는 것이 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다. 또한 이를 수술 전 진단에 적용하는 것도 중요하다고 할 수 있겠다.

최근 종양의 크기와 관련하여 1 cm 이하의 미세 갑상샘 유두암종에서의 *BRAF* 돌연변이 빈도에 대한 연구는 몇몇 연구자에 의해 보고되고 있으나,^{13,14} 아직까지 0.5 cm 이하의 초미세 갑상샘 유두암종에서의 연구는 많지 않은 실정이다. 이에 본 저자들은 0.5 cm 이하의 초미세 갑상샘 유두암종에서 *BRAF* 돌연변이의 빈도를 조사하여 기존 결과와 비교하고 이와 더불어 수술한 환자들의 임상적, 병리적 특성을 분석하여 초미세 갑상샘 유두암종의 진단과 치료에 도움을 얻고자 하였다.

재료 및 방법

대상 환자

2008년 1월부터 12월까지 삼성서울병원에서 갑상샘암으로 진단받고 갑상샘 절제 수술을 받았던 환자 중에서 파라핀 조직이 보관되어 있으며, 병리조직검사상 그 크기가 2 cm 이하의 갑상샘 유두암종으로 진단된 140명의 환자를 대상으로 하였다. 이때 종괴의 크기는 초음파 검사와 상관없이 병리조직검사상의 결과를 기준으로 하였으며, 종양의 크기는 절제된 조직에서 가장 큰 장경을 측정하였다. 환자의 임상 조직학적 인자는 후향적으로 의무 기록을 검토하였으며, 병기는 제7판 American Joint Committee on Cancer Recommendations (AJCC) tumor, node and metastasis (TNM)¹⁵ 기준에 따랐다. 그리고 환자의 성별, 연령, 장기 및 진단을 제외한 개인 정보는 모두 익명으로 처리하였으며, 연구 계획은 기관윤리위원회의 심의 및 승인을 받았다.

방법

DNA는 파라핀 조직을 5 μ m 두께로 자른 후 종양 부분만을 microdissection으로 얻었으며, genomic DNA는 QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Crawley, West Sussex, UK)를 사용하여 분리하였다. Exon 15를 증폭시키기 위한 polymerase chain reaction (PCR) primer는 다음과 같다: forward 5'-tgc ttg ctc tga tag gaa aat g, reverse 3'- agc atc tca ggg cca aaa at.

PCR을 위한 반응 화합물은 총 20 μ L로, 조성은 template 100 ng/ μ L, 각각 10 pmol의 primer에 premix를 이용하여 시행하였다. PCR은 95°C에서 15분간 denaturation시킨 후 35 cycle을 시행하였으며, 각 cycle은 95°C에서 30초 denaturation, 58°C에서 30초 annealing, 72°C에서 30초간 extension하였다. 그리고 72°C에서 10분간 final extension을 시행하였다. 이때 증폭된 PCR 검체는 QIAquick PCR purification kit (Qiagen)를 이용하여 정제하였으며, 증폭된 질량은 0.8% 아가로스겔에서 전기영동하고 ethidium bromide로 검사하였다.

염기서열은 forward primer와 reverse primer를 모두 이용하여 양방향으로 ABI PRISM DNA sequencer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)의 Big Dye terminator kit V.3.1 (Applied Biosystems)로 시행하였다. 또 DNA 염기서열은 ABI PRISM 3730 DNA Analyzer (Applied Biosystems)로 읽었으며, T1796A 변이를 관찰하였다.

Allele-specific PCR로 T1796A 돌연변이를 검출하기 위해 특이적인 reverse primer 5'-cca ctc cat cga gat ttc t-3를 제작하였다. 이 primer를 exon 15 증폭 primer와 같이 PCR하였는데, exon 15 forward primer와 mutant reverse primer의 농도는 10 pmol/ μ L, exon 15 reverse primer의 농도는 5 pmol/ μ L로 하였다. 이때 PCR은 94°C에서 15분간 denaturation시킨 후 35 cycle을 시행하였으며, 각 cycle은 94°C에서 30초 denaturation, 62°C에서 30초 annealing, 72°C에서 60초간 extension하고, 이후 72°C에서 10분간 final extension하였다. PCR 증폭된 산물은 8% non-denaturated acrylamide gel에서 200 V, 35분간 전기영동하고 1×SYBR Green I Nucleic Acid Gel stain (CAMBREX, Rockland, ME, USA)으로 염색하였다.

판독은 직접 염기서열과 allele-specific PCR 두 가지 방법에서 모두 분명하게 돌연변이가 검출된 경우를 양성으로 하였고, 한 가지 방법에서만 검출된 경우(sequencing 10예, allele-specific PCR 8예)는 반복 실험을 실행하여 반복적으로 일치된 결과를 보이는 경우만 양성으로 판독하였다.

통계학적 분석

통계학적 분석의 처리는 Stata ver. 10.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA) 통계 프로그램을 이용하였으며, 각 구간 단변량 변수는 chi-square test로 분석하였고, 보정한 다변량 변수는 logistic regression analysis으로 분석하였다. 이때 통계적 유의수준은 p값 0.05 미만으로 하였다.

결 과

연구에 포함된 총 140명 환자의 연령대는 21세에서 78세까지 분포하였고, 평균 연령은 48세였다. 성별 분포는 여자가 117명,

남자가 23명으로 여자가 5.09:1로 많았다. 또한 암종의 크기는 0.5 cm 이하인 환자가 70명, 0.6-1 cm인 환자가 28명, 1.1-1.5 cm인 환자가 22명 그리고 1.6-2 cm인 환자가 20명으로 평균 0.834 cm였다(Fig. 1). 갑상샘 외 침윤은 양성인 80명, 음성인 60명이었으며, 림프절 전이가 양성인 군은 54명, 음성인 군은 86명이었다. 병기는 제7판 AJCC TNM 병기 분류¹⁵에 의해 분류하였는데, 45세 미만의 53예 전체가 1기로 분류되었고, 45세 이상인 경우 1기가 39예(27.9%), 3기가 48예(34.3%)였으며 원격 전이는 없었다.

갑상샘암에서 *BRAF* 변이의 확인은 DNA 염기서열을 통해 exon 15의 1,796번 염기에서 thymine이 adenine으로의 치환을 확인하거나, allele-specific PCR을 통해 두 개의 PCR 밴드를 보이는 경우로 확인할 수 있었다(Fig. 2). 갑상샘 유두암종에서 *BRAF* 양성군은 140명 중 85명으로 60.7%에 해당하였는데, *BRAF* 돌연변이의 빈도는 환자의 나이, 성별, 병기, 암종의 크기, 갑상샘 외 침윤, 림프절 전이와 통계학적 유의성이 없었다

(Table 1).

종양의 크기를 0.5 cm 기준으로 두 군으로 나누었을 때, 0.5

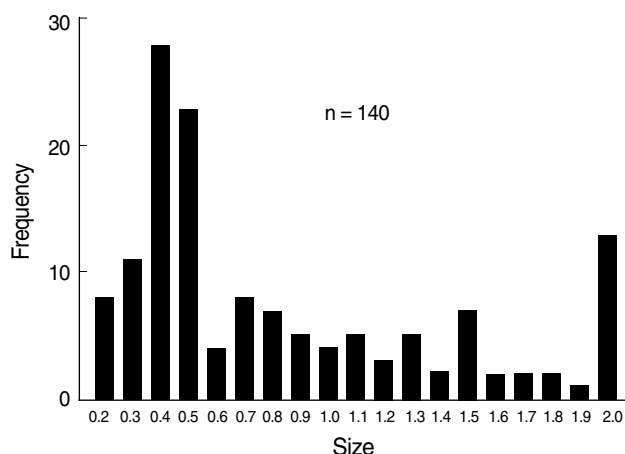


Fig. 1. Size distribution of 140 papillary thyroid carcinomas.

cm 초과된 군에서 통계적으로 유의하게 갑상샘 외 침윤이 많고 ($p<0.01$) 병기가 높았으며($p=0.02$), 림프절 전이($p<0.01$)가 빈번하였다(Table 2). 한편 림프절 전이 소견을 보였던 예들을 대상으로 성별, 나이별, 종양의 크기, 갑상샘 외 침윤과의 상관관계를 확인하였는데, Logistic regression analysis를 이용하여 종양의 크기, 나이, 성별, 갑상샘 외 침윤, *BRAF* 돌연변이 여부를 보정한 다변량 분석을 한 결과, 종양의 크기만이 림프절 전이와 상관관계가 있었다(odds ratio, 3.79; 95% confidence interval, 1.81 to 7.91; $p<0.01$).

원발 종양을 다시 크기에 따라 0.5 cm 이하, 0.6-1.0 cm, 1.1-1.5 cm, 1.5-2.0 cm로 나누어 분석한 결과, 역시 림프절 전이 빈도, 병기, 갑상샘 외 침윤 등은 크기가 커짐에 따라 증가되었

Table 1. Relationship between clinicopathologic parameters and *BRAF* mutation rate

	No. of patients	<i>BRAF</i> mutation		p-value
		No.	%	
Age (yr)				0.16
< 45	53	28	52.8	
≥ 45	87	57	65.5	
Gender				1.00
Male	23	14	60.9	
Female	117	71	60.7	
Tumor size (cm)				0.49
≤ 0.5	70	45	64.3	
> 0.5	70	40	57.1	
Perithyroidal extension				0.12
Negative	60	41	68.3	
Positive	80	44	55.0	
AJCC stage				0.59
I	92	54	58.7	
III	48	31	64.6	
LN metastasis				0.21
Negative	86	56	64.9	
Positive	54	29	50.0	

AJCC, American Joint Committee on Cancer Recommendations; LN, lymph node.

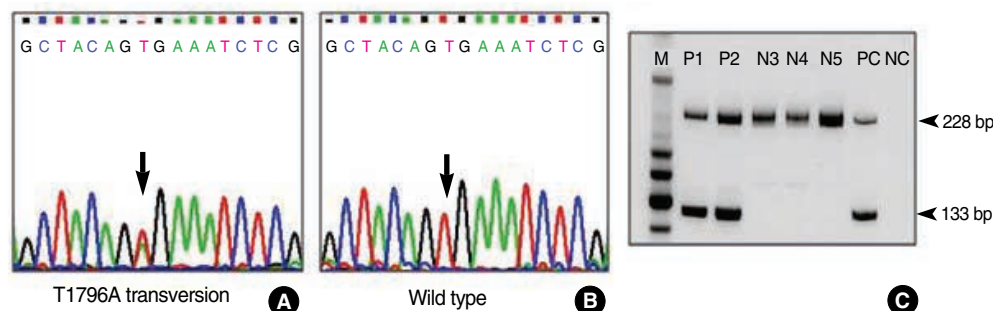


Fig. 2. Detection of *BRAF* mutations. (A) T1796A transversion mutation positive sample of a *BRAF* mutation in a papillary thyroid carcinoma on direct sequencing. (B) T1796A transversion mutation negative wild type sample of a *BRAF* mutation in a papillary thyroid carcinoma on direct sequencing. (C) The result of allele-specific polymerase chain reaction of positive (P1 and P2) and negative (N3, N4, N5) cases. PC, positive control; NC, negative control.

으나, 성별, 나이, *BRAF* 돌연변이 여부는 크기와 관계가 없었다(Table 3). 또한 원발 종양의 크기를 나누는 기준을 0.2 cm 간격으로 하였을 때 *BRAF* mutation의 빈도는 0.2 cm 이하에서 6/8 (75%), 0.3-0.4 cm에서 22/39 (56.4%), 0.5-0.6 cm에서 21/27 (77.7%)로 종양의 크기와 *BRAF* 돌연변이의 빈도 사이에 통계적 유의성은 보이지 않았다.

Table 2. Relationship between clinicopathologic variables and tumor size

	Total	≤ 5 mm		> 5 mm		p-value
		No.	%	No.	%	
Age (yr)						0.16
< 45	53	22	41.5	31	55.2	
≥ 45	87	48	55.2	39	44.8	
Gender						1.00
Male	23	12	52.2	11	47.8	
Female	117	58	49.6	59	50.4	
Perithyroidal extension						< 0.01
Negative	60	43	71.7	17	28.3	
Positive	80	27	33.8	53	66.3	
AJCC stage						0.02
I	92	53	57.6	39	42.4	
III	48	17	35.4	31	64.6	
LN metastasis						< 0.01
Negative	86	54	62.8	32	37.2	
Positive	54	16	29.6	38	70.4	

AJCC, American Joint Committee on Cancer Recommendations; LN, lymph node.

고 찰

지난 20년간 다양한 갑상샘암에서 다수의 유전적 변이가 증명되었는데, 초기에 발견된 발암성 변화 가운데 *RET/PTC* 재배열이 갑상샘 유두암종과 관련이 있다는 것이 밝혀졌다. *RET/PTC* 재배열은 소아와 방사선 관련 갑상샘 유두암종에서 높은 빈도로 나타나는데,¹⁰ 성인에게서 발생하는 산발형 갑상샘 유두암종에서 *RET/PTC* 재배열은 일부 예외를 제외한 많은 연구에서 30% 미만의 빈도를 보였다.¹⁶⁻²⁰ 또한 *RAS* 종양 유전자의 점 돌연변이는 10-20%의 빈도를 보이는 것으로 보고되어 있으며,¹⁸⁻²⁰ 따라서 산발형 갑상샘 유두암종에서 *RET/PTC* 재배열과 *RAS* 종양 유전자는 30-40% 미만에서 암의 발생에 관여하는 유전적 이상이다.

BRAF 돌연변이는 최근 여러 종양에서 보고되고 있는 유전적 변이로, 대장암⁹, 난소암^{9,21}, 폐암^{9,22} 그리고 간 담도암²³에서는 낮은 수준에서 나타나지만, 악성 흑색종에서는 60% 이상의 빈도를 보인다.⁹ 이와 더불어 갑상샘 유두암종에서도 *BRAF* 돌연변이가 보고되고 있는데, 기존에 알려진 *BRAF* 돌연변이에는 exon 11과 15의 변이가 있으나, 갑상샘 유두암종에서는 exon 11의 변이는 없다고 알려져 있다.¹⁰ 산발형 갑상샘 유두암종에서 exon 15 T1796A 돌연변이는 가장 흔히 발견되는 유전적 이상이고 29-69%의 빈도로 보고되고 있으나,^{10,11} 갑상샘 소포암종이나 양성 갑상샘종에서는 이러한 돌연변이가 나타나지 않는다고 여러 논문에서 보고하고 있다.¹⁰

한국인의 갑상샘 유두암종에서 나타나는 유전적 변이는 여타 다른 인구 집단과 비교하였을 때 차이가 있다. 우선 *RET/PTC*

Table 3. Relationship between *BRAF* mutation rate and tumor size

	Total	Tumor size (cm)				p-value
		≤ 0.5	0.6-1.0	1.1-1.5	1.6-2.0	
Age (yr)						0.23
< 45	53	22 (31.4)	10 (35.7)	12 (54.5)	9 (45.0)	
≥ 45	87	48 (68.6)	18 (64.3)	10 (45.5)	11 (55.0)	
Gender						0.95
Male	23	12 (15.7)	3 (14.3)	4 (18.2)	4 (20.0)	
Female	117	58 (84.3)	24 (85.7)	18 (81.8)	16 (80.0)	
Perithyroidal extension						< 0.01
Negative	60	43 (61.4)	12 (42.9)	4 (18.2)	1 (5.0)	
Positive	80	27 (38.6)	16 (57.1)	18 (81.8)	19 (95.0)	
AJCC stage						0.43
I	92	53 (75.7)	18 (64.3)	12 (54.5)	9 (45.0)	
III	48	17 (24.3)	10 (35.7)	10 (45.5)	11 (55.0)	
LN metastasis						< 0.01
Negative	86	54 (77.1)	20 (71.4)	11 (50.0)	1 (61.4)	
Positive	54	16 (22.9)	8 (28.6)	11 (50.0)	19 (95.0)	
<i>BRAF</i> mutation						0.44
Negative	55	25 (35.7)	10 (35.7)	12 (54.5)	8 (39.3)	
Positive	85	45 (64.3)	18 (64.3)	10 (45.5)	12 (60.7)	

Values are presented as number (%).

AJCC, American Joint Committee on Cancer Recommendations; LN, lymph node.

Table 4. Frequency of *BRAF* mutation in PTCs in the Korean population

Report	Frequency (mutation/total [%])	Cases	Reference
1	58/70 (82.8)		Kim <i>et al.</i> ¹²
2	21/30 (70.0)		Rha <i>et al.</i> ²⁴
3	31/60 (51.7)	60 PMC patients	Kim <i>et al.</i> ²⁵
4	64/79 (81.1)	PTC with no HT 46/51 (90) PTC with HT 18/28 (64)	Kim <i>et al.</i> ²⁶ Kim <i>et al.</i> ²⁷
5	149/203 (73.4)		Park <i>et al.</i> ²⁸
6	52/61 (86.9)	61 patients with multifocal PTCs	
	95/140 (67.9)	140 individual tumors	
7	12/21 (57.1)	21 FVPTCs	Min <i>et al.</i> ²⁹
8	213/339 (62.8)	339 PMC patients	Kwak <i>et al.</i> ¹³
9	88/101 (87.1)	PTC with no HT 61/64 (95.3) PTC with HT 27/37 (72.9)	Kim <i>et al.</i> ³⁰
10	153/230 (66.5)	PMC 62/92 (67.4) PTC 91/138 (65.9)	Park <i>et al.</i> ¹⁴
Total	936/1334 (70.1)		

PTC, papillary thyroid carcinoma; PMC, papillary microcarcinoma; HT, Hashimoto's thyroiditis; FVPTC, follicular variant of papillary thyroid carcinoma.

재배열은 상대적으로 적은 비율에서 나타나는(9.1-12.9%) 반면, *BRAF* 돌연변이는 훨씬 많은 수에서 나타난다. 현재까지 보고된 논문에 따르면, 한국인에게 나타난 *BRAF* 돌연변이는 70.1% (51.7-87.1%)이며(Table 4), 각 연구별 제한적인 상황을 고려하더라도 타 인구 집단에 비해 돌연변이의 빈도가 높다.

본 연구에서는 크기가 2 cm 이하인 갑상샘 유두암종을 대상으로 하였는데, 140명 중 85명(60.7%)에서 *BRAF* 돌연변이가 있었다. 갑상샘 유두암종에서 *BRAF* 돌연변이와 관련이 있는 인자는 Nikiforova 등³¹의 연구에서는 고령, 갑상샘 외 침윤 그리고 진행된 병기였고, Namba 등³²의 연구에서는 병기와 원격전이였다. 그러나 Puxeddu 등³³의 연구에서는 나이, 성별, 암종의 크기, 갑상샘 외 침윤, 림프절 전이 그리고 병기와 *BRAF* 돌연변이 사이에 관련이 없는 것으로 나타났다.

미세 갑상샘 유두암종에 국한하여 연구한 경우를 보면, Lee 등³⁴의 64예의 연구 결과 *BRAF* 돌연변이의 빈도는 병기, 갑상샘 외 침윤, 림프절 전이 등과 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 또 Kim 등²⁵은 1 cm 이하의 미세 갑상샘 유두암종 중 52% (60예 중 31예)에서 *BRAF* 돌연변이를 관찰하였고, 나이, 종양의 크기, 갑상샘 외 침윤, 다발성 및 병기와 *BRAF* 돌연변이 사이에 관련성이 없다고 보고하였다.

한편 최근 Park 등¹⁴의 연구에 의하면, *BRAF* 돌연변이의 빈도는 1 cm 이하와 이상의 종양에서 비슷하였는데(65.6% vs 67.2%) - 3/3 (0.3 cm), 3/3 (0.4 cm), 8/12 (0.5 cm) - 이러한 결과는 두 종양이 비슷한 종양 발생 기전에 의해 발생됨을 시사하는 것이다. Ugolini 등³⁵의 연구에서는 0.4 cm 이하의 종양 85개가 포함되었고, 그 중 15개에서 *BRAF* 돌연변이가 발

견되어(17.6%) 매우 작은 종양에서도 *BRAF* 돌연변이가 나타남을 증명하였다. 그러나 1 cm 이하의 미세 갑상샘 유두암종에서는 38.3% (18/48), 1 cm 이상의 종례에서는 45% (41/91)로 전반적인 *BRAF* 돌연변이의 빈도가 낮고, 돌연변이 검출법이 SPSS와 직접 염기 순서 분석으로 민감도가 높지 않음을 염두에 두어야 하겠다.

Nikiforova 등³¹의 연구에서는 104개의 종양 중 10예가 1 cm 이하였으며, 이 중 2예에서 *BRAF* 돌연변이가 있었고, Namba 등³²의 연구에서는 126예 중 16예가 1 cm 이하였는데 이 중 6예에서 *BRAF* 돌연변이가 관찰되었다. 또한 Puxeddu 등³³의 연구에서는 포함된 종양의 크기가 0.7-6.0 cm로 1 cm 이하의 종양에서의 변이를 기술하지 않았으며, Kwak 등¹³의 연구에서는 0.5 cm 이하의 갑상샘 유두암종에서는 *BRAF* 돌연변이가 81/161 (50.3%), 0.5 cm 이상에서는 132/178 (74.1%)가 발견되어 통계적으로 유의하게 종양의 크기에 따라 *BRAF* 돌연변이의 빈도 차이를 보인다고 보고하였다.

본 연구에서는 0.5 cm 이하의 초미세 갑상샘 유두암종이 성별, 나이, 암종의 크기, 갑상샘 외 침윤 그리고 병기와 통계적 유의성이 없는 것으로 나타났다. 또한 Park 등¹⁴의 연구에서와 마찬가지로 크기와 *BRAF* 돌연변이의 빈도 사이에 상관관계가 없음을 *BRAF* 돌연변이가 초기 병변에서부터 발생하는 것임을 시사한다고 하겠다.

이렇듯 미세 갑상샘 유두암종에서 *BRAF* 돌연변이 여부와 악성도와의 상관관계가 연구자마다 상이한 결과를 보이는 것은 포함된 샘플 수, 돌연변이 검출법, *BRAF* 돌연변이의 빈도 등에 의한 차이로 생각되며, 이는 앞으로 보다 면밀한 조사가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Ministry for Health, Welfare and Family Affairs. Annual report of cancer incidence (2007), cancer prevalence (2007) and survival (1993-2007) in Korea. Seoul: Ministry for Health, Welfare and Family Affairs, 2009.
2. Thyroid cancer: incidence and histological pattern in Korea. Goyang: National Cancer Information Center; 2009 [cited 2010 May 10]. Available from: http://www.cancer.go.kr/cms/cancer/cancer_is/04/1191182_1753.html.
3. Bramley MD, Harrison BJ. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Br J Surg* 1996; 83: 1674-83.
4. Ito Y, Uruno T, Nakano K, *et al.* An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003; 13: 381-7.
5. Sakorafas GH, Giotakis J, Stafyla V. Papillary thyroid microcarcinoma: a surgical perspective. *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 423-38.

6. Küçük NO, Tari P, Tokmak E, Aras G. Treatment for microcarcinoma of the thyroid: clinical experience. *Clin Nucl Med* 2007; 32: 279-81.
7. Roti E, Rossi R, Trasforini G, *et al.* Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2171-8.
8. Besic N, Pilko G, Petric R, Hocevar M, Zgajnar J. Papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and treatment. *J Surg Oncol* 2008; 97: 221-5.
9. Davies H, Bignell GR, Cox C, *et al.* Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949-54.
10. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 245-62.
11. Cahill S, Smyth P, Denning K, *et al.* Effect of BRAFV600E mutation on transcription and post-transcriptional regulation in a papillary thyroid carcinoma model. *Mol Cancer* 2007; 6: 21.
12. 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.
13. 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.
14. Park YJ, Kim YA, Lee YJ, *et al.* Papillary microcarcinoma in comparison with larger papillary thyroid carcinoma in BRAF(V600E) mutation, clinicopathological features, and immunohistochemical findings. *Head Neck* 2010; 32: 38-45.
15. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer-Verlag, 2010.
16. Bongarzone I, Vigneri P, Mariani L, Collini P, Pilotti S, Pierotti MA. RET/NTRK1 rearrangements in thyroid gland tumors of the papillary carcinoma family: correlation with clinicopathological features. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 223-8.
17. Soares P, Fonseca E, Wynford-Thomas D, Sobrinho-Simões M. Sporadic ret-rearranged papillary carcinoma of the thyroid: a subset of slow growing, less aggressive thyroid neoplasms? *J Pathol* 1998; 185: 71-8.
18. 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.
19. Soares P, Trovisco V, Rocha AS, *et al.* BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC. *Oncogene* 2003; 22: 4578-80.
20. Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, *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.
21. Mayr D, Hirschmann A, Löhns U, Diebold J. KRAS and BRAF mutations in ovarian tumors: a comprehensive study of invasive carcinomas, borderline tumors and extraovarian implants. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 883-7.
22. Brose MS, Volpe P, Feldman M, *et al.* BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. *Cancer Res* 2002; 62: 6997-7000.
23. Goldenberg D, Rosenbaum E, Argani P, *et al.* The V599E BRAF mutation is uncommon in biliary tract cancers. *Mod Pathol* 2004; 17: 1386-91.
24. Rha SY, Lee JC, Kwon KH, *et al.* The relationship between the BRAF mutations in thyroid papillary carcinomas and the prognostic factors. *J Korean Soc Endocrinol* 2005; 20: 224-9.
25. Kim TY, Kim WB, Song JY, *et al.* The BRAF mutation is not associated with poor prognostic factors in Korean patients with conventional papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 588-93.
26. 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: 540-5.
27. Kim TY, Kim WB, Rhee YS, *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.
28. Park SY, Park YJ, Lee YJ, *et al.* Analysis of differential BRAF(V600E) mutational status in multifocal papillary thyroid carcinoma: evidence of independent clonal origin in distinct tumor foci. *Cancer* 2006; 107: 1831-8.
29. Min HS, Choe G, Cho NY, Kang GH, Park SH, Park SY. Immunohistochemical and molecular characteristics of follicular patterned thyroid nodules with incomplete nuclear features of papillary thyroid carcinoma. *Korean J Pathol* 2009; 43: 495-502.
30. Kim SK, Song KH, Lim SD, *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: 137-41.
31. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, *et al.* BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5399-404.
32. Namba H, Nakashima M, Hayashi T, *et al.* Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4393-7.
33. Puxeddu E, Moretti S, Elisei R, *et al.* BRAF(V599E) mutation is the leading genetic event in adult sporadic papillary thyroid carcinomas.

J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2414-20.

34. Lee X, Gao M, Ji Y, *et al.* Analysis of differential BRAF(V600E) mutational status in high aggressive papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 240-5.
35. Ugolini C, Giannini R, Lupi C, *et al.* Presence of BRAF V600E in very early stages of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2007; 17: 381-8.