

우리나라 갑상선암의 발생 현황 및 특징

서울대학교 의과대학 내과학교실

안화영 · 박영주

Incidence and clinical characteristics of thyroid cancer in Korea

Hwa Young Ahn, M.D., and Young Joo Park, M.D., Ph.D.

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

The incidence of thyroid cancer is steadily increasing in many countries including Korea. Especially in Korea, the incidence of thyroid cancer is very rapidly increasing during several decades; from 2005 Annual Report of the Korea Center Cancer Registry, thyroid cancer ranked the fifth among all cancers (incidence rate was 8.9%). Moreover the incidence of thyroid cancer was 16.7% in female and now thyroid cancer was reported the most common cancer in Korean female. Among several thyroid cancers, papillary thyroid cancer (PTC) is rapidly increasing due to the increased detection of papillary thyroid microcarcinoma (PMC). Until now, PMC showed little significant differences among clinical characteristics or prognosis compared with PTC, thus the optimal treatment strategy of PMC remains controversial. Therefore, to establish the optimal treatment and follow up program about thyroid cancer, we should investigate clinical characteristics, prognosis and predictive factors of PMC more closely. (Korean J Med 77: 537-542, 2009)

Key Words: Thyroid cancer; Korea; Incidence; Clinical characteristics

갑상선암은 내분비계에 발생하는 악성 종양 중 가장 흔하고, 주로 유두암 및 여포암이 대부분을 차지하며 여성에서 남성에게 비해 3배 정도 많이 발생하고, 다른 악성 종양에 비해 젊은 나이에 발병하는 것으로 알려져 있다¹⁾. 최근 전세계적으로 갑상선암의 발생률이 급증하고 있음이 보고되고 있는데¹⁻⁴⁾, 그 원인은 아직까지 불분명하나, 한 가지 중요한 요인으로는 고해상도 초음파를 이용한 갑상선 초음파 검사 기술의 발달로 인한 갑상선 우연종 발견의 증가와 초음파 유도하 세침흡입 세포 검사를 통한 미세 갑상선암의 진단율의 증가를 꼽을 수 있다⁵⁾. 이러한 사실은 임상적인 의미가 불분명한 “잠재성(occult) 갑상선암”의 발견과 이에 따른 불필요한 치료에 대한 논란을 야기하고 있는 실정이나, 지금까지 보고되고 있는 “우연히 발견된” 갑상선암이 “잠재적(occult)”인 임상상만을 보여주지 않고 있다는 점에서 진단율 즉, 발

견의 증가만으로 증가된 갑상선암의 발생률을 모두 설명하기도 어려운 실정이다. 더불어 아직까지는 갑상선암의 유병률 및 발생률이 증가된 정확한 원인과 이렇게 발견된 갑상선암, 특히 미세갑상선암의 임상적 의미에 대해서 명확하게 규명된 바가 없다. 그러므로 최근 진단되고 있는 갑상선암의 임상적 및 분자생물학적 특성을 규명하고, 경과를 추적관찰하여 갑상선암의 특징을 밝힘으로써 이의 의미를 규명하고자 하는 연구가 지속되고 있다.

특히 우리나라의 경우 갑상선 우연종의 발견과 갑상선암의 증가율이 매우 높아서⁶⁾, 2005년 현재 여성암 중 발생률 1위를 보이고 있으며, 이후에도 지속적인 발생률의 증가가 예상되고 있어, 매우 중요한 사회 경제적 이슈로 대두되고 있다. 그런데 우리나라에서 발견되는 갑상선암은 다른 나라에 비해 갑상선 유두암의 빈도가 높을 뿐더러, 매우 높은

BRAF^{V600E} 양성률을 보이고 있어서⁷⁾, 우리나라의 갑상선암 발생 증가와 임상적 의미를 규명함에 있어서 우리나라에서 발생한 갑상선암의 특징을 규명하는 것이 매우 중요함을 짐작할 수 있다. 이에 본고에서는 최근의 연구 결과들을 토대로 우리나라에서의 갑상선암의 발생 현황 및 특징에 대해 살펴보고자 한다.

갑상선 결절의 빈도

고해상도 초음파의 발달로 갑상선 우연종의 발견이 증가하고 있는데, 전세계적으로 갑상선 우연종의 유병률은 19~67%로 다양하게 보고되었으며⁸⁾, 특히 여성 및 노인 인구에서 많이 발생하는 것으로 알려져 있다⁹⁾. 갑상선 우연종에서 악성 종양으로 진단되는 비율은 5~10% 정도로 알려져 있다^{8,10,11)}.

한국인을 대상으로 시행된 연구들 중 인구집단을 대상으로 한 연구는 없어 정확한 유병률은 알 수 없지만, 한 기관에서 일정한 기간 동안 시행한 건강검진 수진자를 대상으로 하여 보고한 갑상선 우연종의 빈도를 살펴보면(표 1), 석 등은 건강검진으로 갑상선 초음파 검사를 시행한 7,440명 중 3,040명(41%)에서 갑상선 결절이 발견되었고, 이 중 축지되지 않는 결절이 2,827명(38%)에서 발견되었다고 보고하였다. 성별에 따라서는 여성에서 42.2%, 남성에서 29%에서 갑상선 결절이 진단되었다¹²⁾. 김 등이 건강검진센터에서 갑상선 초음파를 시행한 4,832명 중 1,082명(22.4%)에서 갑상선 결절이 발견되었다고 보고하였으며, 성별에 따라서는 여성 중 28.3%, 남성 중 16.5%에서 갑상선 결절로 진단되었고, 1,082명 중 악성 결절이 의심되는 285명에서 세침흡입 검사를 시행하였고, 악성의 세포검사 소견을 보인 경우는 51명(17.9%)로 나타났다¹³⁾. 본 연구 기관의 조사에서는 건강검진으로 갑상선 혹은 경동맥 초음파를 시행한 6,647명 중 1,882명(28.3%)에서 갑상선 결절(순수 양성 결절 제외, 포함시 41.2%)이 발견되었으며, 세침 흡입 검사를 시행한 338명 중 74명(21.9%, 총 결절 환자 중 3.9%)에서 악성 세포검사 소견을 보였다

(비출간자료). 남궁 등이 발표한 우연히 발견된 갑상선결절에 대해 초음파 유도 세포검사를 시행하여 악성 비율을 조사한 연구에서는 세침흡입 세포 검사에서 악성이 의심되는 소견을 보인 경우가 총 결절 317예 중 44예(13.9%)였고, 이중 수술을 통해 악성으로 확진된 경우는 38예(12.0%)로 나타났다¹⁴⁾.

이상의 보고를 통해서 우리나라에서 갑상선 결절의 유병률이 매우 높을 뿐만 아니라, 이들 중에서 갑상선암의 빈도 또한 매우 높아, 우연히 발견된 갑상선결절의 임상적 의미를 규명하는 것이 매우 중요함을 다시 한 번 알 수 있다.

갑상선암의 발생률

1999년과 2002년 및 2005년 발표된 국가암등록사업 연례 보고서에 따르면, 갑상선암의 발생률은 1999년도에는 3.3%로 전체 암 중 발생률 7위였는데, 2002년에 4.6%로 6위로 증가하였으며, 2005년도에는 더욱 증가하여 8.9%로 전체 암 중 5위를 차지하였다. 특히 여성에서는 1999년도에는 6.5%로 7위, 2002년에 9.5%로 4위였던 것에 비해 발생률이 매우 큰 폭으로 증가해서 2005년에는 갑상선암 발생률이 16.7%로 여성에서 발생한 암 중 가장 높게 나타나 현저한 증가 양상을 보였다(그림 1, 출처: 중앙암등록사업 연례보고서). 남성에서도, 그 정도는 여성에 비하여 작지만, 역시 발생률의 큰 증가폭이 관찰되었는데, 1999년도에는 0.9%로 16위, 2002년에는 1.1%로 15위였던 것에 비해 2005년에는 2.3%로 증가하여 남성에서의 암 발생 순위 중 10위를 차지하였다.

갑상선암의 연령표준화발생률은 2005년에 인구 10만 명당 23.8명이었으며, 남성에서는 인구 10만 명당 6.8명, 여성에서는 40.8명으로 조사되었다. 1999년에는 인구 10만 명당 7.2명, 남성에서는 10만 명당 2.3명, 여성에서는 11.9명이었던 것과 비교하면 갑상선암은 1999년 대비 2005년에 전체적으로는 세 배 증가하였으며, 연간 24.8% 증가하였고, 여성에서는 연간 22.5% 증가하였고, 남성에서는 연간 21.6% 증가하였다(그림 2, 출처: 국가암정보센터 통계자료).

Table 1. Prevalence and malignancy rate of thyroid incidentaloma in Korea

Author (Ref)	Study year	Study population	Prevalence of incidentaloma (%)	Malignancy (%)
Nam-Goong et al ¹¹⁾	2000.1-2001.12	267		13.9
Suk et al ⁹⁾	2002.1-2003.12	7440	41	
Kim et al ¹⁰⁾	2005.1-2008.3	4832	22.4	17.9
SNUBH (unpublished)	2003.1-2007.12	6647	28.3	21.9

Ref, reference; SNUBH, Seoul National University Bundang Hospital.

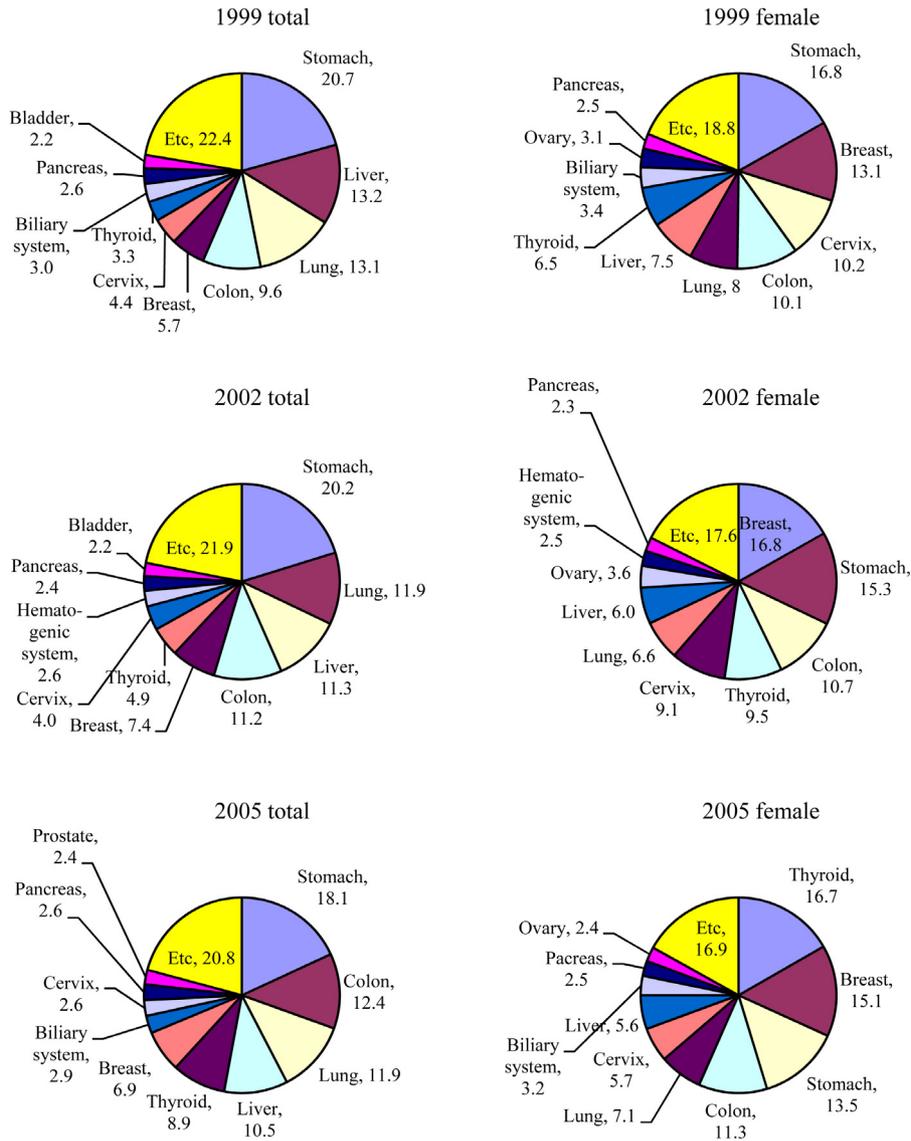


Figure 1. Major primary cancer sites (total and female) of 1999, 2002, 2005 (from 2005 Annual Report of the Korea Center Cancer Registry).

연령과 성별로는 갑상선암은 여성에서 남성에 비해 5~6 배 정도 많이 발생하였으며 2003년부터 2005년까지의 연령 군별 발생률을 보면 30~60대에서 주로 많이 발생하는 소견을 보였다(그림 3, 출처: 국가암정보센터). 2003년부터 2005년까지 연령군별 암발생 순위는 남성에서는 15~34세군에서 갑상선암이 위암에 이어 2위로 나타났으며(10만 명당 3.1), 35~64세군에서는 위, 간, 대장, 폐암에 이어 5위로 나타났다(10만 명당 9.9). 여성의 경우에는 15~34세군에서 갑상선암이 1위였고(10만 명당 20.5), 35~64세군에서는 유방암에 이어 2위로 나타났다(10만 명당 66.1).

다른 나라의 갑상선암 발생률 변화 양상

1973년부터 2002년까지 5개 대륙의 19개 인종을 대상으로 갑상선암의 발생률에 대해 조사한 연구에서 갑상선암이 전체적으로 58.1%의 증가 소견을 보였고, 성별에 따라서는 남자에서는 48.0%, 여자에서는 66.7%의 증가율을 보였다. 1998년부터 2002년 사이에 인구 10만 명당 발생률은 미국의 백인 및 이스라엘의 유대인에서 가장 높게 나타났는데, 미국 백인은 남성에서 인구 10만 명당 3.5명, 여성에서는 10.0명에서 발생하였고, 이스라엘 유대인의 경우 남성에서 인구 10만 명당 3.5명, 여성에서는 12.1명이 발생하였다²⁾. 국내에서 발



Figure 2. Trends in age-standardized incidence rate of thyroid cancer according to sex for the time periods 1999~2005 (from National Cancer Information Center, <http://www.cancer.go.kr/cms/statics/incidence/index.html>).

표된 자료를 바탕으로 우리나라의 1999년부터 2002년까지 인구 10만 명당 갑상선암의 발생 건수를 환산해 보면 남성에서는 10만 명당 2.6명, 여성에서는 10만 명당 14.4명으로 나타나 비슷한 정도의 발생률을 보여주고 있다.

갑상선암의 임상적 및 분자생물학적 특성

갑상선암 중 조직학적으로 가장 많은 것은 갑상선 유두암인데, 최근에는 그 비율이 현저히 증가하여 1999년에는 남성에서 72.7%, 여성에서 85.2%였던 것에 비해 2005년에는 남성에서 90.7%, 여성에서 94.9%로 증가하였다. 갑상선 여포암이나 수질암, 미분화암의 경우 1999년에 비해 2005년에 감소하는 소견을 보였다(표 2 출처: 국가암정보센터). 이 등이 발표한 수술을 시행한 갑상선암 환자의 특성을 분석한 연구에서도 1995년부터 2006년까지 12년 동안 갑상선 유두암의 비율이 79.1%에서 94.7%까지 증가하였고, 특히 1 cm 이하의

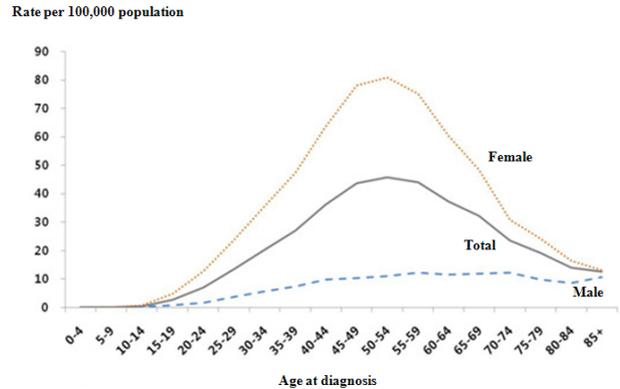


Figure 3. Incidence rates of thyroid cancer by 10-year age intervals according to sex from 2003 to 2005 (from National Cancer Information Center, <http://www.cancer.go.kr/cms/statics/incidence/index.html>).

갑상선 미세유두암이 차지하는 비율이 14%에서 56%까지 증가하였다¹⁵⁾. 갑상선 미세유두암의 증가는 미국 인구를 대상으로 시행한 연구에서도 동일하게 관찰되는데, 2002년에 조사 결과에서 1 cm 이하의 갑상선 미세유두암이 갑상선암의 49%를 차지하였다⁹⁾. 이러한 갑상선 미세유두암의 진단이 증가한 것이 갑상선 유두암의 비율을 증가시킨 중요한 요인임을 짐작할 수 있다.

갑상선암 증가의 많은 부분이 갑상선 미세유두암의 증가에 의한 것임으로 이에 대한 예후를 규명하고자 하는 연구가 진행되어 왔는데, 이 등이 한국인에서의 갑상선 미세유두암의 특성을 조사한 연구를 보면 26%가 다발성이고, 16.3%가 양측성이며, 28%에서 갑상선 외 침범 소견을 보이고, 29.7%에서 림프절 전이 소견을 보였고, 2.3%에서 병기가 3기 혹은 4기로 나타났다¹⁶⁾. 이러한 소견은 갑상선 미세유두암에서도 불량한 예후인자가 나타날 수 있음을 시사한다. 박 등이

Table 2. Histologic classification of thyroid cancer in 1999 and 2005

Histologic diagnosis	1999		2005	
	Male	Female	Male	Female
Follicular carcinoma	49 (9.5%)	186 (6.6%)	73 (4.1%)	322 (3.0%)
Papillary carcinoma	376 (72.7%)	2,393 (85.2%)	1,600 (90.7%)	10,324 (94.9%)
Medullary carcinoma	13 (2.5%)	24 (0.9%)	32 (1.8%)	44 (0.4%)
Anaplastic carcinoma	15 (2.9%)	27 (1.0%)	8 (0.5%)	28 (0.3%)
Other specified carcinoma	10 (1.9%)	18 (0.6%)	13 (0.7%)	37 (0.3%)
Unspecified carcinoma	10 (1.9%)	20 (0.7%)	7 (0.4%)	10 (0.1%)
Sarcoma	0 (0.0%)	1 (0.0%)	3 (0.2%)	1 (0.0%)
Other specified malignant neoplasm	7 (1.4%)	18 (0.6%)	11 (0.6%)	33 (0.3%)
Unspecified malignant neoplasm	37 (7.2%)	121 (4.3%)	18 (1.1%)	85 (0.8%)

from National Cancer Information Center, <http://www.cancer.go.kr/cms/data/notice/index.html>.

1983년부터 2004년까지 갑상선 유두암으로 진단받은 환자를 대상으로 갑상선 미세유두암 환자와 갑상선 유두암 환자의 임상적 특성 및 분자 생물학적 특성, 장기 예후를 비교해 본 결과 갑상선 외 침범 및 림프절 전이, 다발성 등에서 차이가 없는 소견을 보였고, BRAF^{V600E}의 경우도 미세유두암 및 현성유두암에서 각각 67.4%와 65.9%로 나타나 차이가 없는 소견을 보였다. Galectin-3, HMWK, CK-19, p27 loss, cyclin D1, HBME-1에 대한 면역조직화학 염색을 시행하였을 때에도 미세유두암 및 현성유두암 사이에 차이가 없는 소견을 보였다¹⁷⁾. BRAF^{V600E}는 갑상선 유두암에서 흔하게 발견되는 유전자 변이로 외국의 경우 적게는 29%에서 많게는 69%까지 보고되고 있고¹⁸⁾, 높은 재발률 및 갑상선 외 침범, 림프절 전이 등 나쁜 임상적 특성과 관련되어 있다¹⁹⁾. 한국인에서의 BRAF^{V600E} 변이는 52~83%로 다른 나라에 비해 좀 더 높게 보고되고 있다^{7,17,20-23)}. 한국인에서의 BRAF^{V600E} 변이 및 갑상선의 침범 및 임파선 전이, 진행된 병기의 비율을 정리한 표는 다음과 같다(표 3). 이상의 결과들은 갑상선 미세유두암도 예후가 1 cm 이상의 갑상선암과 동일한 임상경과를 보일 수 있음을 보여주는 것으로 갑상선 미세유두암의 임상적 중요성을 시사하고 있다.

갑상선암의 생존율

갑상선암의 5년 생존율은 전체적으로 1996년에서 2000년 사이에는 94.9%였고, 2001년부터 2005년까지는 98.1%로

3.9% 증가한 소견을 보였다. 갑상선암의 5년 생존율은 미국이나 일본에서도 90% 이상으로 보고되고 있다(표 4). 그러나 갑상선암의 높은 장기생존율을 고려하면, 최근 급증하고 있는 갑상선암이 생존율에 미치는 영향을 판단하기 위해서는 장기적인 경과관찰이 진행되어야 할 것이다.

결론

갑상선암은 최근 전세계적으로 발생률이 증가하고 있으며, 우리나라에서도 여성에서 발생하는 암의 1위를 차지할 정도로 급격히 발생률이 증가하였다. 이러한 발생률의 증가는 초음파 기술의 발달과 검사의 보편화에 따른 갑상선 우연종과 미세 갑상선 유두암의 진단의 증가가 중요한 요인으로 생각되어지나, 정확한 원인의 규명과 예방법의 개발을 위해서 환경인자 등 다른 가능한 원인인자에 대한 연구가 시행되어야 할 것으로 생각된다. 지금까지의 연구 결과를 종합하면 갑상선 미세유두암은 갑상선 유두암과 비교하였을 때 임상적 특성이나 분자생물학적 특성에서 뚜렷한 차이를 보이지 않아, 적어도 갑상선 미세유두암의 상당한 부분은 잠재성(occult) 암이라기보다는 임상적인 의미가 있는 암으로 생각된다. 그러므로 갑상선 미세유두암의 예후를 예측할 수 있는 방법이나 역학적 증거들이 확립되기 전까지는 갑상선 미세유두암도 갑상선절제술을 시행하고 수술 후 병리조직 소견에 따른 적절한 치료를 시행하여야 할 것으로 생각된다. 즉, 매우 큰 증가속도를 보이면서 상승하는 갑상선암의

Table 3. Rate of BRAF mutation and clinical characteristics of individual studies

Author (Ref)	Diagnosis	BRAF ^{V600E} mutation No. (%)	Extrathyroidal invasion (%)	Lymph node metastasis (%)	Stage III, IV (%)
Kim et al ⁷⁾	Papillary thyroid carcinoma	58 (83)	50	61	Not available
Jo et al ¹⁹⁾	Papillary thyroid carcinoma	102 (63)	61	47	21
Lee et al ²⁰⁾	Papillary thyroid carcinoma	58 (58)	46	24	26
Kim et al ²¹⁾	Papillary thyroid microcarcinoma	31 (52)	43	60	40
Kim et al ²²⁾	Papillary thyroid carcinoma	149 (73)	68	75	39

Ref, reference.

Table 4. Comparison of 5 year survival rate of thyroid cancer

	South Korea* 96~00	South Korea* 01~05	USA† 99~05	Japan‡ 97~99	Europe‡ 95~99
5 year survival rate	94.9	98.1	97.3	92.4	86.5

*National Cancer Information Center, <http://www.cancer.go.kr/cms/statics/incidence/index.html>.

†Ries LAG et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975~2005. National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/, based on November 2007 SEER data submission, posted to SEER web site, 2008.

‡ National Cancer Center in Japan, Cancer Statistics in Japan, 2008.

발생률과 이에 따른 사회 경제적 문제 그리고 이에 반해 상대적으로 낮은 사망률을 고려한다면 갑상선암, 특히 갑상선 미세유두암의 특성과 예후를 규명하고 이를 예측할 수 있는 방법을 개발하여 진단 및 치료에 대한 적절한 지침을 마련하는 것이 절실하게 필요하며, 이에 대한 국가적인 차원의 연구가 시행되어야 할 것으로 생각된다.

중심 단어: 갑상선암, 발생률, 한국, 임상적 특징

REFERENCES

- 1) Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y. *Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996: time trends and age-period-cohort effects.* *Br J Cancer* 85:1335-1339, 2001
- 2) Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, Zhang Y, Bai Y, Zhu C, Guo GL, Rothman N. *International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002.* *Cancer Causes Control* 20:525-531, 2009
- 3) Leenhardt L, Grosclaude P, Cherie-Challine L. *Increased incidence of thyroid carcinoma in france: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee.* *Thyroid* 14:1056-1060, 2004
- 4) Reynolds RM, Weir J, Stockton DL, Brewster DH, Sandeep TC, Strachan MW. *Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in Scotland.* *Clin Endocrinol* 62:156-162, 2005
- 5) Davies L, Welch HG. *Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002.* *JAMA* 295:2164-2167, 2006
- 6) 국가암등록사업 연례 보고서 (2005년 암발생, 1993~2005년 암생존 현황). 2008
- 7) 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* 45:818-821, 2004
- 8) Tan GH, Gharib H. *Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging.* *Ann Intern Med* 126:226-231, 1997
- 9) Dean DS, Gharib H. *Epidemiology of thyroid nodules.* *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 22:901-911, 2008
- 10) Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM. *Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features.* *J Clin Endocrinol Metab* 87:1941-1946, 2002
- 11) Hagag P, Strauss S, Weiss M. *Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules.* *Thyroid* 8:989-995, 1998
- 12) 석지혜, 김태용, 김미경, 김원배, 김홍규, 전성훈, 송영기. 갑상선 질환의 기왕력이 없는 성인에서 갑상선 초음파 선별검사로 발견된 갑상선 결절의 유병률. *대한내분비학회지* 21:389-393, 2006
- 13) 김원준, 김주형, 박동원, 이창범, 박용수, 김동선, 최용환, 김태화, 안유현. 건강검진 수신 성인에서 초음파로 발견된 갑상선 결절 유병률과 미세침흡인세포검사 결과. *대한내분비학회지* 23:413-419, 2008
- 14) Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. *Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings.* *Clin Endocrinol* 60:21-28, 2004
- 15) 이승훈, 김태용, 류진숙, 공경엽, 김원배, 김성철, 홍석준, 송영기. 1개 병원 갑상선 암환자 특성의 추이 분석. *대한내분비학회지* 23:35-43, 2008
- 16) Lee J, Rhee Y, Lee S, Ahn CW, Cha BS, Kim KR, Lee HC, Kim SI, Park CS, Lim SK. *Frequent, aggressive behaviors of thyroid microcarcinomas in Korean patients.* *Endocr J* 53:627-632, 2006
- 17) Park YJ, Kim YA, Lee YJ, Kim SH, Park SY, Kim KW, Chung JK, Youn YK, Kim KH, Park DJ, Cho BY. *Papillary microcarcinoma in comparison with larger papillary thyroid carcinoma in BRAF (V600E) mutation, clinicopathological features, and immunohistochemical findings.* *Head Neck* 2009 [Epub ahead of print]
- 18) Xing M. *BRAF mutation in thyroid cancer.* *Endocr Relat Cancer* 12:245-262, 2005
- 19) Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, Carson KA, Vasko V, Larin A, Tallini G, Tolaney S, Holt EH, Hui P, Umbricht CB, Basaria S, Ewertz M, Tufano AP, Califano JA, Ringel MD, Zeiger MA, Sidransky D, Ladenson PW. *BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer.* *J Clin Endocrinol Metab* 90:6373-6379, 2005
- 20) Jo YS, Li S, Song JH, Kwon KH, Lee JC, Rha SY, Lee HJ, Sul JY, Kweon GR, Ro HK, Kim JM, Shong M. *Influence of the BRAF V600E mutation on expression of vascular endothelial growth factor in papillary thyroid cancer.* *J Clin Endocrinol Metab* 91:3667-3670, 2006
- 21) Lee JH, Lee ES, Kim YS, Won NH, Chae YS. *BRAF mutation and AKAP9 expression in sporadic papillary thyroid carcinomas.* *Pathology* 38:201-204, 2006
- 22) Kim TY, Kim WB, Song JY, Rhee YS, Gong G, Cho YM, Kim SY, Kim SC, Hong SJ, Shong YK. *The BRAF mutation is not associated with poor prognostic factors in Korean patients with conventional papillary thyroid microcarcinoma.* *Clin Endocrinol* 63:588-593, 2005
- 23) Kim TY, Kim WB, Rhee YS, Song JY, Kim JM, Gong G, Lee S, Kim SY, Kim SC, Hong SJ, Shong YK. *The BRAF mutation is useful for prediction of clinical recurrence in low-risk patients with conventional papillary thyroid carcinoma.* *Clin Endocrinol* 65:364-368, 2006