

하시모토 갑상선염과 동반된 갑상선 유두암에서 BRAF^{V600E}의 발현과 임상적 특징

남성진 · 최영식 · 박요한 · 김정훈¹⁾

¹⁾고신대학교 의과대학 내과학교실, 외과학교실

Clinical Characteristics and Expression of BRAF^{V600E} in the Papillary Thyroid Carcinoma Coexisting Hashimoto's Thyroiditis

Sung-Jin Nam · Young-Sik Choi · Yo-Han Park · Jung-Hun Kim

¹⁾Department of Internal Medicine, Department of Surgery, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background: An association between Hashimoto's thyroiditis (HT) and papillary thyroid carcinoma (PTC) is still controversial. Studies to date established the coexistence of HT in 11% to 36% of PTC patients. BRAF^{V600E} mutation was presented 90% with no HT, 64% with HT in PTC patients. Therefore, BRAF^{V600E} mutation is associated with the pathogenesis of PTC arising in HT. The purpose of this study was to identify predictive factors for the coexistence of PTC and HT and to evaluate the association of the BRAF^{V600E} mutation with the clinicopathological features of coexistence of PTC and HT.

Methods: A total of 247 patients underwent surgery for thyroid disorders between January 2007 and April 2009. In all, 212 patients were diagnosed as thyroid papillary carcinoma only (PTC group), 33 had coexistence of PTC and HT (PTC+HT group), and 2 had been diagnosed with HT. DNA was extracted from paraffin embedded thyroid tumor specimens taken from 99 patients with PTC, 13 coexistence of PTC and HT, and 2 was HT. The presence of the BRAF^{V600E} mutation was determined by polymerase chain reaction amplification of exon 15 followed by direct sequencing.

Results: Among clinicopathological features sex, age, tumor size and capsule invasion was not significant between PTC group and PTC+HT group. Lymph node metastasis and stage was significantly lower in PTC+HT group than PTC group ($p=0.044$). BRAF^{V600E} mutation was found in 34 of the 99 PTC group (34.3%), 1 of the 13 PTC+HT group and 2 HT show no BRAF^{V600E} mutation.

Conclusion: These data demonstrated that the coexistence of PTC and HT was less aggressive than PTC only.

Key words : papillary thyroid carcinoma, Hashimoto's thyroiditis, BRAF^{V600E} mutation

서 론

하시모토 갑상선염은 림프구의 침윤 및 섬유화로 인해 갑상선 실질의 위축을 야기하는 자가면역 질환의 하나로써 전 인구의 1~2% 정도에서 나타나는 흔한 질환으

로 연령에 따라 발생빈도가 증가하여 60대 이상에서는 4~5% 정도에서 발견된다. 다른 자가면역성 갑상선 질환과 마찬가지로 여성에서 4~5배 더 발생한다.¹⁾ 갑상선 유두암은 갑상선암 중에서는 가장 흔하며 약 70~80% 정도를 차지하고, 여성에서 2.5~4배 정도 호발하는 것으로 알려져 있다.^{2,3)}

하시모토 갑상선염과 갑상선 유두암과의 연관성은 1955년 Dailey 등⁴⁾에 의해 처음으로 기술되었고 이후로

교신저자 : 최 영 식
주소 : 602-702 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대학교 의과대학 내과학교실
TEL : 051) 990-6102
Email : yschoi@Kosinmed.or.kr

두 질환의 연관성에 관해 여전히 논란이 많으며, 지금까지 연구들에 의하면 갑상선 유두암에 하시모토 갑상선염이 11-36% 정도 병발하는 것으로 알려져 있다.^{5,6)} Okayasu 등⁷⁾은 일본인, 백인, 미국의 흑인 등을 대상으로 한 연구에서 인종에 관계없이 여포선종, 선종양 증식 증의 환자보다 유두암에서 림프구 침윤이 더 심하고, 자가면역 갑상선 질환이 유두암의 전구인자(predisposing factor)임을 시사한다고 하였다. 일부의 연구에 의하면 유두선암에 림프구 침윤이 동반될 경우 예후가 더 양호하며, 재발율이 적고, 덜 진행된 병변을 보인다고 하였으나,^{8,9)} 반면 임상적으로 차이가 없다는 보고도 있다.¹⁰⁾

Raf kinase는 세포의 성장과 분화 그리고 증식에 관여하는 Ras → Raf → MAPK kinase → ERK/MAPK 신호 경로의 중요 인자이다.¹¹⁾ Raf kinase의 여러 동종형 중 B type RAF (BRAF)는 MAPK 신호 경로의 가장 강력한 활성화체이며 이 유전자는 염색체 7번에 위치한다. BRAF 돌연변이 중 가장 흔한 BRAF^{V600E}은 BRAF 돌연변이의 90%를 차지하며, gene의 exon 15의 1799 nucleotide가 thymine에서 adenine으로의 transversion 되는 것이 밝혀졌다.¹²⁾ BRAF^{V600E} 변이는 갑상선 종양 중에는 갑상선 유두암에서 특히 흔하며, 유두암의 여러 아형 중 산발형 유두암에서 가장 흔히 발현된다. 여러 연구에서 BRAF^{V600E} 변이가 있는 경우 임상적으로 더 공격적인 것으로 알려져 있다. Namba 등¹³⁾과 Nikiforova 등¹⁴⁾은 BRAF^{V600E} 변이가 TMN 병기 분류시 3기와 4기의 갑상선 암과 연관이 있으며, Kim 등¹⁵⁾은 원격 전이와 관련이 있다고 하였으나, Puxeddu 등¹⁶⁾은 BRAF^{V600E} 변이와 종양의 병기, 국소침윤 및 림프절 전이와 연관성이 없다고 하였다. BRAF^{V600E} 변이는 하시모토 갑상선염이 동반되지 않는 유두암에서는 90% 발현되고, 하시모토 갑상선염이 동반된 경우에는 64% 정도 발현되어 BRAF^{V600E} 변이가 하시모토 갑상선염에서 유두암의 발생에도 관련이 있을 것이라고 한다.¹⁷⁾

본 연구는 갑상선 유두암에서 하시모토 갑상선염의 동반 유무에 따른 BRAF^{V600E}의 발현이 차이가 있는지와 임상병리학적 예후인자가 영향을 있는지를 알아보고자 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2007년 1월부터 2009년 4월까지 고신대학교 복음병원 외과에서 갑상선절제술을 받은 환자를 대상으로 연구를 시행하였다. 대상은 모두 247예였으며, 갑상선 유두암이 245예였고 하시모토 갑상선염은 2예였다. 유두암 245예 중 하시모토 갑상선염이 동반된 경우가 33예(PTC+HT군, 13.5%)였고, 동반되지 않은 경우(PTC군, 86.5%)가 212예였다. 환자의 임상조직학적 인자는 후향적으로 의무기록을 검토하였으며, 병기는 AJCC (American Joint Committee on Cancer Recommendations) 기준에 따랐다.

2. 방법

1) BRAF^{V600E} 변이 검사

(1) DNA 추출

갑상선절제술로 검체가 보관된 환자의 조직으로부터 DNA는 10 μm 두께로 자른 파라핀 포매된 종양조직에서 QIAamp DNA FFPE Tissue kit (Qiagen, Hilden, Germany)를 사용하여 추출하였다.

(2) 증폭

2 X concentrated HotStarTaq Master Mix (Qiagen, Hilden, Germany) 10 μl, MgCl₂ 3 mM, each primer pairs 0.3 μM, deoxynucleotide triphosphate 400 μM 혼합물에 DNA 50 ng을 첨가하여 증폭반응을 시행하였다. BRAF exon 15를 증폭시키기 위한 PCR primer는 다음과 같다. Exon 15, F: 5'-atgcttgctctgataggaaatga, R: 5'-agcagcatctcaggccca. PCR 반응은 94°C에서 30초, 58°C 30초, 72°C 45초간 35회 반복 수행하였고, 72°C 에서 10분간 마지막으로 extension을 하였다. 증폭된 검체는 QIAgen gel extraction kit (Qiagen, Hilden, Germany)로 정제하였다.

(3) Direct sequencing

2% agarogel에 전기영동하여 그 절편을 QIAgen gel extraction kit (Qiagen)을 사용하여 정제하였다. 정제된 산물은 형광 표지된 ddNTP (BigDye3.1, applied

biosystems, Foster City, CA)를 사용하여 증폭하였으며 증폭 후 ethanol을 이용하여 정제하였다. 정제 산물을 HiDi-Formamide 10 μ l에 용해 후 ABI PRISM 3100 automated capillary DNA sequencer로 분석하였다.

3. 통계처리

자료의 분석은 SAS (version 9.1)를 이용하여, 교차분석을 하였으며, $p < 0.05$ 일 때 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 갑상선 유두암 환자의 임상적 특징

대상 환자 중 하시모토 갑상선염 2예를 제외한 유두암 245예의 연령은 17세에서 77세였고, 평균 연령은 46.6세였다. 남자 44예, 여자 201예로서 약 4.6:1로 여자가 많았다. PTC+HT군에서 남녀비는 10:1 이었고, PTC군은 4.2:1이었다. 종양의 크기는 0.2 cm에서 5 cm까지 다양하였으며 평균 1.10 ± 0.84 cm이었다.

2. BRAF^{V600E} 변이와 빈도

갑상선 암에서 BRAF^{V600E} 변이는 DNA sequencing을 통하여 exon 15의 1799번 염기에서 thymine이 adenine으로의 치환을 확인하였다(Fig. 1).

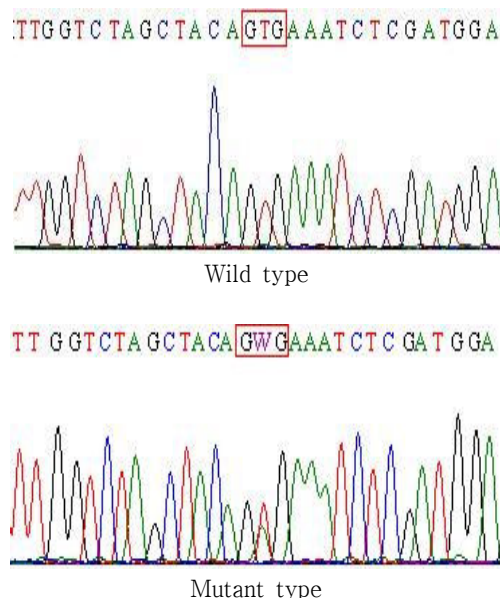


Fig. 1. Wild and mutant type sequences of codon 600 of the BRAF^{V600E} gene.

245명의 대상환자 중 114예에서 sequencing을 실시한 결과 PTC군은 99예 중 34예(34.3%)서, PTC+HT군은 13예 중 1예(7.6%)에서 BRAF^{V600E} 변이가 발현되었으나, 하시모토 갑상선염 2예에서는 BRAF^{V600E} 변이가 관찰되지 않았다(Table 1).

Table 1. BRAF^{V600E} mutations according to tumor type

Tumor type	No. of cases	Mutation of BRAF		p -value
		Positive(%)	Negative(%)	
Papillary carcinoma with HT*	13	1 (7.6)	12 (92.4)	
Papillary carcinoma without HT	99	34 (34.3)	65 (65.7)	0.135
HT	2	0 (0)	2 (100)	

*HT: Hashimoto's thyroiditis

Table 2. Clinicopathologic features of study patients

	PTC* with HT**		PTC without HT		χ^2	p -value
	N	%	N	%		
Age						
<45 yr	13	39.4	97	45.8	0.47	0.494
≥45 yr	20	60.6	115	54.2		
Gender						
male	3	9.1	41	19.3	2.04	0.154
female	30	90.9	171	80.7		
Tumor size						
<1 cm	18	54.6	118	55.7	0.01	0.905
≥1 cm	15	45.5	94	44.3		
Capsule invasion						
No	27	81.8	163	86.9	0.35	0.557
Yes	6	18.2	49	23.1		
Nodal metastasis						
No	24	72.7	115	54.3	4.06	0.044
Yes	9	27.3	97	45.7		
Stage						
stage I & II	24	72.7	115	54.3	4.06	0.044
stage III & IV	9	27.3	97	45.7		
BRAFV600E						
negative	12	92.4	65	65.7	2.23	0.135
positive	1	7.6	34	34.3		

*PTC: Papillary carcinoma, **HT: Hashimoto's thyroiditis,

N: Number of patient

3. 갑상선 유두암에서 하시모토 갑상선염 동반 유무와 예후 인자와의 관계

PTC+HT군과 PTC군을 연령을 45세를 기준으로 나누어 비교해 볼 때 양군간에 유의한 차이가 없었다. 성별은 양군 모두 여성에서 남성보다 더 많이 발생하였으나 양군간에 차이가 없었다. 또한 종양의 크기와 피막 침범 여부도 양군간에 유의하지 않았다. 림프절 전이는

PTC+HT군 33예 중 9예(27.3%)에서 관찰되어 PTC군의 212예 중 97예(45.7%)에 비해 유의하게 전이가 낮았다 ($p=0.044$) (Table 3). 임상병기를 병기 1-2기 군과 3-4기 군으로 나누어 비교해 볼 때 PTC+HT군 33예 중 9예 (27.3%)에서 병기 3-4기 군이어서 PTC군에 비해 하시모토 갑상선염이 동반된 경우 유의하게 전이가 낮았다 ($p=0.044$) (Table 3). 유두암 중 112예 가운데 하시모토 갑상선염이 동반된 예는 13예였으며, 이중 1예(7.6%)에 서만 BRAF^{V600E} 변이가 양성을 보였으며, 하시모토 갑상선염이 동반되지 않은 경우는 99예 중 34예 (34.3%)에서 양성으로 양군간에 차이가 없었다.

고 찰

갑상선 암은 모든 내분비계 악성종양 중 가장 흔하며, 전체 악성종양으로 인한 사망의 약 0.5%를 차지한다. 갑상선 유두암은 다른 조직에서 발생한 암에 비해 비교적 천천히 자라며, 예후가 양호한 것으로 알려져 있으나, 유두암의 30-50%는 진단 당시에 경부 및 림프절의 전이가 있으며, 5%에서는 원격 전이가 동반된다고 한다.^{18,19)} 진단 당시의 나이, 유두암의 병기, 종양크기, 림프절 전이, 원격 전이, 갑상선의 침범 등이 예후에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 하시모토 갑상선염은 주로 중년 여성에서 호발하는 만성 림프구성 갑상선염으로 1912년 하시모토에 의해 처음 기술되었다. 하시모토 갑상선염의 매년 유병율은 전체 인구의 5% 정도이며, 연령이 증가함에 따라 유병율이 증가하고 대부분 비가역적으로 진행된다.

하시모토 갑상선염과 유두암과의 연관성은 1950년대 부터 보고되어 왔으며, 메타분석에서 유두암 환자에서 하시모토 갑상선염이 다른 양성 갑상선 질환 보다 2.77배 더 높다고 한다.²⁰⁾ 또한 갑상선 암에서 하시모토 갑상선염은 다른 갑상선 암보다 유두암에 1.99배 더 동반된다고 한다.⁶⁾ 보고자에 따라 차이가 있으나 지금까지 연구들에 의하면 갑상선 유두암에 하시모토 갑상선염이 11-36% 정도 병발하는 것으로 알려져 있다.^{5,6)} 본 연구에서는 13.5% 동반되었다.

갑상선 유두암에 하시모토 갑상선염의 동반 여부가

예후에는 영향을 미치지 않는다고 한다. Eisenberg 등²¹⁾은 하시모토 갑상선염이 동반된 경우가 더 공격적이지 않을 뿐만 아니라 림프절에 전이된 예도 없었다고 하였다. Kurukahvecioglu 등²²⁾은 종양의 공격성을 시사하는 원격 전이가 하시모토 갑상선염이 동반된 경우 유의한 차이를 보이지 않았다고 하였다. 본 연구에서는 종양의 크기와 피막침범 유무는 양군간에 유의하지 않았다. 반면 림프절 전이와 임상병기가 PTC+HT군에서 유의하게 낮아 PTC+HT군이 덜 공격적임을 알 수 있었다. Kurukahvecioglu 등²²⁾의 연구에서 나이와 성별이 유의한 차이를 보였다. 하시모토 갑상선염의 동반이 진단 당시의 나이를 40세로 기준하였을 때 40세 이하에서 유의하게 높았으며, 성별은 여성에서 유의하게 높았다. 본 연구에서는 연령을 45세를 기준으로 나누어 비교하였으며, 양군간에 유의한 차이가 없었다. 성별 또한 양군 모두 여성에서 남성보다 더 많이 발생하였으나 양군간에 차이가 없었다.

최근 갑상선 암의 발생과 관련된 종양유전자와 유전자 재배열들이 밝혀졌다. Ras 암유전자 돌연변이는 갑상선 종양 발생 초기에 관여하며, 악성 종양과 양성 종양 모두 비슷한 빈도로 발생하는 것으로 보고되고 있다.²³⁾ RET/PTC 재배열 유전자를 쥐에 주사하면 갑상선 유두암이 발생하고, 실험실에서 세포주에 방사선을 조사하면 RET/PTC 재배열이 발생하며, 갑상선 유두암에서 RET/PTC 재배열이 발견되어 RET/PTC 재배열은 갑상선 유두암의 종양유전자로 밝혀졌으며, 갑상선 유두암의 11-40%에서 관찰되는 것으로 알려져 있다.²⁴⁾ 최근 연구에 의하면 유두암과 연관이 높은 RET/PTC1과 RET/PTC3 재배열이 유두암이 동반되지 않은 하시모토 갑상선염에도 관찰되었으며,²⁵⁾ P63 유전자가 하시모토 갑상선염이 동반된 경우에 88.2%, 동반되지 않은 경우에 75% 발현되어 유두암과 하시모토 갑상선염의 분자 유전학적 관심이 높아지고 있다.²⁶⁾ BRAF^{V600E} 변이는 암의 15%에서 발현되며, 흑색종에는 약 60% 이상 발현되고, 갑상선종양 중에는 갑상선 유두암에서 36-69% 정도 흔히 발현되며 암특이적인 종양유전자이다. BRAF^{V600E} 변이는 하시모토 갑상선염이 동반되지 않은 유두암에서는 90%, 하시모토 갑상선염이 동반된 경우 64%로 높게 발현되어 유두암과 유두암에 동반된 하시

모토 갑상선염의 종양발생에도 관여할 것으로 추측하고 있다. 본 연구에서는 BRAF^{V600E} 변이가 PTC군에서는 34.3%, PTC+HT군은 7.6%로 다른 연구에 비해 낮은 발현율을 보였다. 본 연구에서 다른 연구보다 BRAF^{V600E} 변이의 발현이 낮은 이유는 파라핀 포매된 검체, 검사기법의 차이에 의한 것으로 추정되며 향후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 갑상선 유두암과 BRAF^{V600E} 변이 사이에서 관련이 있는 인자는 Nikiforova 등¹⁴⁾의 연구에서는 고령, 갑상선의 침윤 그리고 진행된 병기였고, Namba 등¹³⁾의 연구에서는 BRAF^{V600E} 변이와 갑상선 유두암에서 관련이 있는 인자는 병기와 원격전이였다. 임상에서 세침흡인 세포검사서 갑상선 유두암과 하시모토 갑상선염이 감별하기가 어려워 술전에는 유두암으로 진단되었으나 술 후에는 하시모토 갑상선염으로 오진되는 경우를 종종 경험하게 되어 수술 전 이들 질환을 감별하는 것이 중요하다. 그러므로 수술 전 시행한 세포검사서 하시모토 갑상선과 유두암의 감별이 필요한 경우는 세침검사서 얻어진 표본을 대상으로 BRAF^{V600E} 변이 검사를 시행해보는 것도 유용할 것으로 생각된다.

결 론

BRAF^{V600E} 변이는 하시모토 갑상선염의 동반 여부와 관계없이 유두암에서만 발현되고, 하시모토 갑상선염이 동반된 유두암의 경우 림프절전이와 임상병기가 낮아 하시모토 갑상선염이 동반되지 않은 경우보다 덜 공격적임을 알 수 있었다.

참고문헌

- 1) Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP : Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma : impact on presentation, management, and outcome. *Surgery* 126(6):1070-1076, 1999
- 2) Cheema Y, Olson S, Elson D, Chen H : What is the biology and optimal treatment for papillary microcarcinoma of the thyroid? *J Surg Res* 134(2):160-162, 2006
- 3) Cheema Y, Repplinger D, Elson D, Chen H : Is tumor size

- the best predictor of outcome for papillary thyroid cancer? *Ann Surg Oncol* 13(11):1524-1528, 2006
- 4) Dailey ME, Lindsay S, Skahen R : Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg* 70(2):291-297, 1955
 - 5) Boi F, Lai ML, Marziani B, Minerba L, Faa G, Mariotti S : High prevalence of suspicious cytology in thyroid nodules associated with positive thyroid autoantibodies. *Eur J Endocrinol* 153(5):637-642, 2005
 - 6) Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, Fricano S, Torcivia A, Vieni S, Latteri S, Latteri MA : Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg* 71(10):874-878, 2005
 - 7) Okayasu I, Fujiwara M, Hara Y, Tanaka Y, Rose NR : Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. A study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans. *Cancer* 76(11):2312-2318, 1995
 - 8) Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PP : Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 84(2):458-463, 1999
 - 9) Kebebew E, Treseler PA, Ituarte PH, Clark OH : Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. *World J Surg* 25(5):632-637, 2001
 - 10) Kashima K, Yokoyama S, Noguchi S, Murakami N, Yamashita H, Watanabe S, Uchino S, Toda M, Sasaki A, Daa T, Nakayama I : Chronic thyroiditis as a favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 8(3):197-202, 1998
 - 11) Hilger RA, Scheulen ME, Strumberg D : The Ras Raf-MEK-ERK pathway in the treatment of cancer. *Onkologie* 25:511-518, 2002
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 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

- 16) 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
- 17) Kim KH, Suh KS, Kang DW, Kang DY : Mutations of the BRAF gene in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis. *Pathol Int* 55(9):540–545, 2005
- 18) Donohue JH, Goldfien SD, Miller TR, Clark OH : Do the prognosis of papillary and follicular thyroid cancer differ? *Am J Surg* 148:168–173, 1984
- 19) Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA: Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma : a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 67:501–508, 1988
- 20) Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP : Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome *Surgery* 126(6):1070–1076, 1999
- 21) Eisenberg BL, Hensley SD : Thyroid cancer with coexistent Hashimoto's thyroiditis. Clinical assessment and management. *Arch Surg* 124(9):1045–1047, 1989
- 22) Kurukahvecioglu O, Taneri F, Yüksel O, Aydin A, Tezel E, Onuk E : Total thyroidectomy for the treatment of Hashimoto's thyroiditis coexisting with papillary thyroid carcinoma. *Adv Ther* 24(3):510–516, 2007
- 23) Hamacher C, Studer H, Zbaeren J, Schatz H, Derwahl M : Expression of functional stimulatory guanine nucleotide binding protein in nonfunctioning thyroid adenomas is not correlated to adenylate cyclase activity and growth of these tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 80(5):1724–1732, 1995
- 24) Fusco A, Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, Pilotti 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
- 25) Wirtschafter A, Schmidt R, Rosen D, Kundu N, Santoro M, Fusco A, Mulhaupt H, Atkins JP, Rosen MR, Keane WM, Rothstein JL : Expression of the RET/PTC fusion gene as a marker for papillary carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Laryngoscope* 107(1):95–100, 1997
- 26) Unger P, Ewart M, Wang BY, Gan L, Kohtz DS, Burstein DE : Expression of p63 in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis: a pathobiologic link? *Hum Pathol* 34(8):764–769, 2003