

갑상선 세침흡인세포검사에서 소포병변 및 소포종양 진단의 딜레마

가톨릭대학교 의과대학 병원병리학교실

정찬권

Diagnostic Dilemma of a Follicular Lesions/Neoplasm in Thyroid Fine Needle Aspiration Cytology

Chan Kwon Jung

Department of Hospital Pathology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Fine needle aspiration cytology (FNAC) of thyroid nodules is the best screening test for the selection of patients that may require surgical management. However, the diagnosis of follicular neoplasm on FNAC remains a gray area and the main differential diagnosis of follicular neoplasm includes benign (nodular hyperplasia and follicular adenoma) and malignant (follicular carcinoma and follicular variant of papillary carcinoma) lesions. The cytologic diagnosis of follicular neoplasm is based on the high cellularity, microfollicular or trabecular pattern, overlapping follicular cells, and scanty or absent colloid. Histologically, the diagnosis of follicular carcinoma requires the presence of tumor capsular invasion or vascular invasion. In the follicular variant of papillary carcinoma, nuclear features of papillary carcinoma may be subtle and seen in only a small number of cells, and thus may not be readily appreciated. Analyses of *BRAF* and *RAS* point mutations and *RET/PTC* and *PAX8/PPAR γ* rearrangements have been reported to be a useful ancillary tool for diagnosing thyroid cancer in cytology specimens. The presence of *BRAF* or *RET/PTC* mutation is a strong indicator of papillary carcinoma. *PAX8/PPAR γ* rearrangement is exclusively found in follicular carcinoma. *RAS* mutations are found in follicular adenoma/carcinoma and follicular variant of papillary carcinoma. Therefore, molecular testing of FNAC samples can improve the accuracy of cytologic diagnosis.

Key Words: Thyroid neoplasm, Fine-needle aspiration, Differential diagnosis, Molecular diagnostic testing

갑상선결절의 세침흡인세포검사는 수술적 절제가 필요한 환자를 선별하는 검사이며 결절의 명확한 진단은 수술 검체에서 시행된 조직병리학적 검사를 통해 알 수 있다. 세침흡인세포검사는 불필요한 갑상선수술을 줄일 수 있는 가장 좋은 선별검사법으로 알려져 있다.^{1,2)} 갑상선 세침흡인세포검사의 병리 보고서는 그동안 매우 다양하게 보고되어 왔으나 현재는 Bethesda system으로 표준화되어 가고 있다.³⁾ 본 저자들의 연구

결과에 따르면 전체 갑상선 세침흡인세포검사의 68%는 양성으로, 13%는 악성으로, 1.1%는 소포종양(follicular neoplasm) 혹은 소포종양 의심으로 진단되었다.³⁾ 갑상선암의 대부분을 차지하는 유두암종의 경우 세침흡인세포검사의 진단 정확도는 아주 높은 반면, 소포종양에서는 질환의 특성상 세침흡인세포검사로 악성과 양성을 감별할 수 없다. 세침흡인세포검사서 소포종양으로 진단된 경우 악성을 감별하기 위해 수술

Received March 28, 2012 / Revised June 6, 2012 / Accepted June 25, 2012

Correspondence: Chan Kwon Jung, MD, PhD, Department of Hospital Pathology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpodaero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea
Tel: 82-2-2258-1622, Fax: 82-2-2258-1628, E-mail: ckjung@catholic.ac.kr

Copyright © 2012, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

을 시행하지만 약 40-80%는 양성 병변으로 판명되기도 한다.^{3,4)}

세침흡인세포검사에서 소포병변(follicular lesion)에는 결절성 갑상선종(nodular goiter), 소포샘종(follicular adenoma), 소포암종(follicular carcinoma), 소포변이 유두암종(follicular variant of papillary carcinoma), Hürthle cell neoplasm, 소포변이 수질암종(follicular variant of medullary carcinoma) 등이 포함된다. 이러한 질환들은 세침흡인세포검사만으로는 악성과 양성의 감별이 어려운 경우가 많기 때문에 전체 갑상선 세침흡인세포검사의 10-20%는 미결정형(indeterminate)으로 분류된다.^{2,5)} 세침흡인세포검사에서 미결정형으로 진단된 환자들은 대부분 정확한 진단을 알기 위해 수술을 받게 되지만 이들 중 약 20%만이 악성으로 판명된다.^{6,7)} 소포종양은 양성인 소포샘종과 악성인 소포암종을 포함하여 함께 부르는 용어이며, 병리학적으로 진단하는 기준은 세침흡인세포검사와 조직병리검사에서 차이가 있다.^{3,8)} 소포샘종은 대부분 단일 결절로 발생하며, 섬유성 피막에 의해 주변 정상 조직과 완전히 구분되는 종양성 질환이다. 세침흡인세포검사에서 세포 밀도가 높고, 미세소포(microfollicle) 형성이 잘 보이며, 소포세포가 중첩되어 있고, 콜로이드가 잘 보이지 않으나 특징적인 유두암종의 세포핵 소견이 보이지 않을 경우 소포종양으로 진단된다.^{3,8)} 이러한 소포종양은 수술 후 병리조직학적 검사에서 종양 피막이나 혈관 침윤이 있을 경우 악성으로 최종 진단된다.⁹⁾ 소포암종은 침윤하는 정도에 따라 조직학적으로 미세침습성(minimally invasive)과 광범위 침습성(widely invasive)으로 구분되지만 종양을 구성하는 세포의 형태는 소포샘종의 세포와 모두 동일하기 때문에 세침흡인세포검사만으로는 양성과 악성의 판별이 불가능하다. 소포변이 유두암종은 현미경조건에서 유두상 구조는 보이지 않으며 종양의 대부분이 소포구조로 이루어져 있기 때문에 세침흡인세포검사에서 소포병변의 감별진단으로 항상 고려되어야 한다. 소포변이 유두암종은 전형적인 유두암종의 핵 모양을 잘 보이지 않을 수 있고, 특징적인 세포의 모양이 균일하게 분포하지 않는 경우가 많기 때문에 세침흡인세포검사에서 악성으로 진단되지 않고 비정형 혹은 미결정형이나 소포종양으로 진단되기도 한다.

세침흡인세포검사에서 소포종양을 악성과 양성을 감별하기 위해서 그 동안 많은 면역화학염색 및 분자표지자 검사법 등이 시도되었다. 면역화학염색은 유두암종의 진단에 유용성이 있었던 galectin-3, HBME-1, CITED1, TPO, CK19, fibronectin-1, S100A4, cyclin D1,

p27, CD44, CD56, E-cadherin 등이 시도되었으나 소포종양에서는 양성과 악성의 감별에 크게 유용하지 못하다.¹⁰⁾

갑상선암에서 발견되는 대부분의 돌연변이는 mitogen-activated protein kinase (MAPK)와 phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase (PI3K) 신호전달 경로를 활성화한다. 유두암종에서 주로 발견되는 돌연변이 유전자는 *BRAF*, *RET/PTC*, *RAS* (*HRAS*, *NRAS*, *KRAS*), *TRK*이며 발생빈도는 서양인 환자에서 각각 전체 유두암종의 40-45%, 10-20%, 10-20%, <5%에서 발생한다.¹¹⁾ 그러나 한국인은 서양인과 달리 전체 유두암종의 약 80%에서 *BRAF* 돌연변이가 관찰된다.¹²⁾ 유두암종의 조직학적 아형에 따라 이러한 돌연변이는 발생 양상에 차이가 있다. *BRAF* 돌연변이는 주로 전형적 유두변이(classic papillary variant)와 키 큰 세포변이(tall cell variant)에서 관찰되며, *RET/PTC* 돌연변이는 전형적 유두변이에서 주로 보이고, *RAS* 돌연변이는 대부분 소포변이에서 나타난다.¹¹⁾ 유두암종과는 달리 한국인을 대상으로 소포종양에서 유전자돌연변이 연구는 아직까지 많지 않으며 외국의 결과를 참고하면 소포암종에서 발생하는 유전자돌연변이는 *RAS*, *PAX8/PPAR γ* , *PIK3CA*, *PTEN*이며, 발생빈도는 각각 40-50%, 30-35%, <10%, <10%이다.¹¹⁾

수술 전 세침흡인세포검사에서 갑상선결절 진단을 향상을 위한 보조적인 방안으로 유전자 검사는 많은 연구에서 유용성이 입증되고 있다.¹³⁻¹⁶⁾ 한국인은 서양인에 비해 *BRAF* 돌연변이 발생률이 전체 유두암종에서 약 2배 높을 뿐만 아니라 상대적으로 돌연변이 빈도가 낮은 소포변이 유두암종에서도 여전히 약 2배 정도 높게 나타난다.¹²⁾ 따라서 한국인을 대상으로 수행된 여러 연구에서 세침흡인세포검사에서 *BRAF* 돌연변이 단일검사만으로도 양성과 악성을 선별하는 정확도가 유의하게 향상되는 것을 보고하고 있다(Table 1). 이러한 결과들은 한국인에서 새롭게 발생하는 전체 갑상선암의 95%가 유두암종이며, 유두암종의 80% 이상이 *BRAF* 돌연변이를 보이는 특성을 기반으로 모든 갑상선결절을 대상으로 하여 연구한 것이다. 그러나 세침흡인세포검사에서 종종 감별이 어려운 결절성 갑상선종(nodular goiter), 소포샘종(follicular adenoma), 소포암종(follicular carcinoma), 소포변이 유두암종과 같은 소포병변에 국한하여 악성과 양성을 감별하기 위해서는 *BRAF* 돌연변이 단일검사만으로는 한계가 있으며, 소포암종과 소포변이 유두암종에서 *BRAF* 돌연변이보다 더 흔히 발생하는 *RAS*와 *PAX8/PPAR γ* 돌연변이를

Table 1. The utility of *BRAF* mutation testing for diagnosis of malignancy in thyroid FNAC

Authors	Methods	Sensitivity		Specificity		PPV		NPV		Accuracy	
		FNAC	FNAC & <i>BRAF</i>	FNAC	FNAC & <i>BRAF</i>	FNA	FNAC & <i>BRAF</i>	FNAC	FNAC & <i>BRAF</i>	FNAC	FNAC & <i>BRAF</i>
Kim et al., 2010 ¹⁴⁾	DPO-based multiplex PCR	67.5%	89.6%	100%	99.3%*	100%	98.0%	88.8%	96.1%	90.9%	96.6%
Nam et al., 2010 ¹⁵⁾	Direct sequencing, allele specific PCR	79.1%	88.4%	100%	100%	100%	100%	89.8%	94.1%	92.6%	95.9%
Yeo et al., 2011 ¹⁶⁾	Pyrosequencing	71.2%	78.5%	100%	100%	100%	100%	92.8%	94.5%	93.9%	95.5%
Kim et al., 2011 ²⁷⁾	Pyrosequencing	100%	89.6%	36.4%	95.5%	92.9%	99.4%	100%	52.5%	93.3%	90.2%
Chung et al., 2006 ²⁸⁾	Direct sequencing, RFLP	100%	83.0%	16.0%	96.0%†	91.1%	98.9%	100%	55.8%	84.7%	85.4%

When calculating diagnostic values the indeterminate cytological diagnosis was considered negative cytology in the studies of Kim SW, Nam SY and Yeo MK, whereas the indeterminate was categorized as positive cytology in the studies of Kim SK and Chung KW. FNAC: fine needle aspiration cytology, NPV: negative predictive value, PPV: positive predictive value, RFLP: restriction fragment length polymorphism. *Histological diagnoses of five false positive results were follicular adenoma in one case and nodular hyperplasia in four cases. †One false positive case was histologically diagnosed as atypical nodular hyperplasia

포함한 패널 검사가 고려되어야 한다. 최근 미국인을 대상으로 Nikiforov 등¹⁷⁾은 *BRAF*, *RET/PTC*, *RAS*, *PAX8/PPAR γ* 의 패널 검사법을 이용한 갑상선 세침흡인세포검사의 진단을 향상을 보고하였다. 저자들은 세침흡인세포검사에서 미결정형으로 분류되면 유전자 패널 검사를 시행하여 이들 유전자 중 어느 하나라도 돌연변이가 발견되면 악성을 시사하는 소견으로 판정하였다. 세침흡인세포검사만으로 소포종양을 진단하여 수술하게 되면 27%만이 악성으로 판명되는 반면 이에 유전자 검사를 추가하면 악성의 진단에 대한 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 정확도는 각각 57%, 97%, 87%, 86%, 86%이었기 때문에 저자들은 세침흡인세포검사에서의 진단된 소포종양에서 유전자돌연변이가 발견될 경우 처음부터 갑상선전적출술을 시행할 것을 권장한다. 따라서 세침흡인세포검사에서의 소포종양으로 진단되는 경우 *BRAF* 및 *RAS* 돌연변이와 *PAX8/PPAR γ* 유전자재배열 검사법을 잘 활용하면 양성과 악성을 감별하는데 유용할 것으로 생각된다. 세침흡인세포검사의 진단이 비정형의 소포병변 및 소포종양인 경우 *BRAF* 돌연변이를 검사하여 양성 나오면, 비록 위양성이 일부 보고되긴 하였지만, 그 결절은 유두암종의 가능성이 아주 높다.^{14,18)} *PAX8/PPAR γ* 유전자재배열은 유두암종과 소포샘종에서는 거의 발견되지 않고 소포암종에서만 주로 발견되기 때문에 세침흡인세포검사 결과가 소포종양인 경우 이와 같은 검사를 시행함으로써 소포암종을 진단하는데 도움을 받을 수 있다.^{17,19,20)} 또한 세침흡인세포검사에서의 *PAX8/PPAR γ*

유전자재배열을 보인 결절은 수술 후 병리의사가 조직 검사를 할 때 악성의 가능성을 염두에 두고 보다 더 철저히 종양의 피막과 혈관 침윤을 찾으려 하는 계기가 된다. *PAX8/PPAR γ* 유전자재배열이 있는 소포종양은 *PPAR γ* 단백질에 대한 면역염색에서 강하고 미만성으로 양성을 보이기 때문에 세침흡인세포검사에서 *PPAR γ* 면역염색을 통해서도 소포암종을 진단하는데 도움을 받을 수 있다.²¹⁾ *RAS* 유전자돌연변이는 *NRAS* codon 61, *HRAS* codon 61, *KRAS* codon 12, 13에서 대부분 나타나며 갑상선 소포세포에 유래한 종양의 모든 유형에서 발견될 수 있다.^{19,20)} 유두암종의 10-20%에서 *RAS* 돌연변이가 발견되며, 이러한 경우는 거의 대부분이 소포변이형이다. 또한 *RAS* 돌연변이는 소포암종의 40-50%에서, 소포샘종의 20-40%에서 관찰된다. 그러나 증식결절(hyperplastic nodule)에서는 거의 발견되지 않는다.²⁰⁾ 소포암종에서 *RAS* 돌연변이가 있는 경우 광범위 침습성 소포암종으로 잘 진행되고 원격전이를 잘 일으켜 나쁜 예후와 관련성이 있다는 보고도 있다.²²⁻²⁴⁾ 따라서 갑상선결절에서 *RAS* 돌연변이를 검출하는 것이 비록 양성과 악성을 감별하기에는 도움이 되지 못하더라도 *RAS* 돌연변이가 있다는 것은 종양성 병변임을 의미할 뿐만 아니라 *RAS* 돌연변이가 있는 소포샘종은 소포암종이나 소포변이 유두암종으로 진행할 가능성이 높은 암전구병변이기 때문에 수술 전에 *RAS* 돌연변이 유무를 아는 것은 수술적 치료를 결정하는데 도움이 된다.

분자병리검사를 위해서는 검체 채취 후 적절히 취급

되어야 한다. 신선한 검체를 초저온 냉동 보관하는 것이 가장 좋지만 검체를 고정하여야 할 경우에는 알코올이나 포르말린을 사용하는 것이 좋다. *BRAF*나 *RAS*와 같은 유전자돌연변이검사는 고정된 검체에서도 비교적 쉽게 검사가 가능하다. 그러나 *RET/PTC*나 *PAX8/PPAR γ* 와 같은 유전자재배열을 검출하기 위해서는 검체의 보관 방법에 따라 다른 방법을 사용하여야 한다. 신선검체를 초저온에서 냉동 보관하였거나 RNA 보존제를 이용하여 보관하였을 경우 역전사중합연쇄반응(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)법으로 검사가 가능하지만 포르말린에 고정된 검체인 경우에는 RNA의 변성이 심해 RT-PCR은 결과의 신빙성이 떨어지며, 형광제자리부합법(fluorescence in situ hybridization)이 가장 추천된다.²⁰⁾

다른 모든 검사와 마찬가지로 유전자돌연변이검사도 검출 방법에 따라 민감도와 특이도에 차이가 있기 때문에 항상 위양성과 위음성이 발생할 수 있어 주의가 필요하다. 세침흡인세포 검체에서 극히 미량의 *BRAF* 유전자돌연변이를 검출하기 위해 민감도가 높은 검사 방법을 사용한 경우 위양성이 발생한 연구 결과도 있다.^{14,18)} 세침흡인세포검사서 미결정형으로 분류된 절절에 대해 진단 보조 수단으로 *RET/PTC*와 *PAX8/PPAR γ* 유전자재배열검사를 시행하고자 할 때에도 지나치게 민감도가 높은 검사는 위양성을 유발하기 때문에 RT-PCR 방법으로 검출할 경우 돌연변이 판정기준은 돌연변이를 가진 세포의 1% 미만으로는 잡지 않는 것이 좋으며 형광제자리부합법을 시행할 경우에는 8-12%의 기준을 삼는 것이 좋다.^{20,25)}

체성돌연변이를 제외한 다른 분자유전표지자로 microRNA에 대한 연구가 최근 많이 보고되고 있지만 현재까지는 이에 대한 진단적 유용성에 관해 대규모의 연구집단에서 검증되어야 하며 추가 연구가 필요한 실정이다. 또한 대규모의 유전자발현(mRNA expression) 정보를 이용한 유전자 검사법(Afirma Gene Expression Classifier; Veracyte, South San Francisco, CA, USA)이 현재 미국에서 상용화되어 있으나 비용효율 측면에서 한국에서는 아직 현실성이 떨어지며 임상적 적용에서 더 많은 검증이 필요하다.²⁶⁾

결론적으로 유두암종은 한국인에서 발생하는 전체 갑상선암 중 95%를 차지하며 유두암종의 80% 이상에서 *BRAF* 돌연변이가 발견되기 때문에 세침흡인세포 검사에서 진단 보조 수단으로 분자표지자검사를 시행한다면 비용 효율적인 면에서 *BRAF* 돌연변이만 검사하더라도 진단을 향상에 도움을 받을 수 있다. 세침흡

인세포검사서 세포의 형태학적 소견만으로는 소포종양을 양성과 악성으로 감별하는 것은 불가능하지만, 보조적으로 분자표지자검사를 통해 종양성 병변의 진단율을 향상시키고, 악성을 감별하거나, 양성 결절이라도 수술적 절제가 필요한 종양을 선별하는데 도움을 받을 수 있다. 또한 세침흡인세포검사서 분자표지자검사는 세포학적 진단에 대한 보조적인 수단으로서만 의미가 있으며 엄격한 정도 관리가 요구된다.

중심 단어: 갑상선 종양, 세침흡인세포검사, 감별진단, 분자진단검사.

References

- 1) Yi KH, Park YJ, Koong SS, Kim JH, Na DG, Ryu JS, et al. Revised Korean Thyroid Association Management Guidelines for patients with thyroid nodules and thyroid cancer. *Endocrinol Metab* 2010;25(4):270-97.
- 2) Ferraz C, Eszlinger M, Paschke R. Current state and future perspective of molecular diagnosis of fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):2016-26.
- 3) Lee K, Jung CK, Lee KY, Bae JS, Lim DJ, Jung SL. Application of Bethesda system for reporting thyroid aspiration cytology. *Korean J Pathol* 2010;44(5):521-7.
- 4) Monzani F, Caraccio N, Iacconi P, Faviana P, Dardano A, Basolo F, et al. Prevalence of cancer in follicular thyroid nodules: is there still a role for intraoperative frozen section analysis? *Thyroid* 2003;13(4):389-94.
- 5) Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract* 2010;16 Suppl 1:1-43.
- 6) Kapur U, Wojcik EM. Follicular neoplasm of the thyroid--vanishing cytologic diagnosis? *Diagn Cytopathol* 2007;35(8):525-8.
- 7) Piana S, Frasoldati A, Ferrari M, Valcavi R, Froio E, Barbieri V, et al. Is a five-category reporting scheme for thyroid fine needle aspiration cytology accurate? Experience of over 18,000 FNAs reported at the same institution during 1998-2007. *Cytopathology* 2011;22(3):164-73.
- 8) Henry MR, DeMay RM, Berezowski K. Follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm. In: Ali SZ, Cibas ES, editors. *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology*. New York, NY: Springer; 2010. p.51-8.
- 9) Sobrinho-Simoes M, Asa SL, Kroll TG, Nikiforov YE, DeLellis RA, Farid P, et al. Follicular carcinoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics: Tumours of endocrine organs*. 2nd ed. Lyon, France: IARC Press; 2004. p.67-76.

- 10) Paunovic I, Isic T, Havelka M, Tatic S, Cvejic D, Savin S. Combined immunohistochemistry for thyroid peroxidase, galectin-3, CK19 and HBME-1 in differential diagnosis of thyroid tumors. *APMIS* 2012;120(5):368-79.
- 11) Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(10):569-80.
- 12) 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(8):791-7.
- 13) Eszlinger M, Paschke R. Molecular fine-needle aspiration biopsy diagnosis of thyroid nodules by tumor specific mutations and gene expression patterns. *Mol Cell Endocrinol* 2010;322(1-2):29-37.
- 14) 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(8):3693-700.
- 15) Nam SY, Han BK, Ko EY, Kang SS, Hahn SY, Hwang JY, et al. BRAF V600E mutation analysis of thyroid nodules needle aspirates in relation to their ultrasonographic classification: a potential guide for selection of samples for molecular analysis. *Thyroid* 2010;20(3):273-9.
- 16) Yeo MK, Liang ZL, Oh T, Moon Y, An S, Kim MK, et al. Pyrosequencing cut-off value identifying BRAFV600E mutation in fine needle aspiration samples of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(4):555-60.
- 17) 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(11):3390-7.
- 18) 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(7):2299-306.
- 19) Nikiforov YE. Molecular analysis of thyroid tumors. *Mod Pathol* 2011;24 Suppl 2:S34-43.
- 20) Nikiforov YE. Molecular diagnostics of thyroid tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135(5):569-77.
- 21) Nikiforov YE, Ohori NP. Follicular carcinoma. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR, editors. *Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid*. Baltimore, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.132-59.
- 22) Garcia-Rostan G, Zhao H, Camp RL, Pollan M, Herrero A, Pardo J, et al. ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3226-35.
- 23) Manenti G, Pilotti S, Re FC, Della Porta G, Pierotti MA. Selective activation of ras oncogenes in follicular and undifferentiated thyroid carcinomas. *Eur J Cancer* 1994;30A(7):987-93.
- 24) Basolo F, Pisaturo F, Pollina LE, Fontanini G, Elisei R, Molinaro E, et al. N-ras mutation in poorly differentiated thyroid carcinomas: correlation with bone metastases and inverse correlation to thyroglobulin expression. *Thyroid* 2000;10(1):19-23.
- 25) Marotta V, Guerra A, Sapio MR, Vitale M. RET/PTC rearrangement in benign and malignant thyroid diseases: a clinical standpoint. *Eur J Endocrinol* 2011;165(4):499-507.
- 26) Chudova D, Wilde JI, Wang ET, Wang H, Rabbee N, Egidio CM, et al. Molecular classification of thyroid nodules using high-dimensionality genomic data. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(12):5296-304.
- 27) 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(3):658-64.
- 28) 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(5):660-6.