

한국인 갑상선 유두상암종 환자에서 *XPC-PAT* 유전자 다형

한양대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실, * 내과학교실**
태 경* · 이근영* · 김희옥* · 이용섭* · 이형석* · 안유현**

= Abstract =

XPC-PAT Polymorphism in Korean Thyroid Papillary Carcinoma

Kyung Tae, M.D.,* Keun Young Lee, M.D.,* Hee Ok Kim, M.D.,*
Yong Seop Lee, M.D.,* Hyung Seok Lee, M.D.,* You Hern Ahn, M.D.**

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, * Internal Medicine, **
College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Background and Objectives : Thyroid carcinoma is the sixth commonest cancer in Korea and the papillary carcinoma is the most common type (88%) of the malignant thyroid tumors. Bulky DNA adducts formed by the carcinogens are repaired by DNA repair process, but failure to repair this DNA damage can cause mutations in oncogenes and tumor suppressor genes resulting in tumor formation. The xeroderma pigmentosum group C (*XPC*) gene is essential for this repair procedure and the *XPC-PolyAT (PAT)* polymorphisms may alter DNA repair capacity (DRC) and genetic susceptibility to cancer.

Subjects and Methods : In a case-control study of 113 Korean patients with pathologically diagnosed thyroid papillary carcinoma and 65 control subjects, we investigated the association between the three *XPC-PAT* gene polymorphisms and thyroid papillary cancer susceptibility.

Results : The frequency of the variant *XPC-PAT* allele was lower in the cases (0.349) than in the controls (0.423), but the difference was not significant ($p=0.140$). Using logistic regression adjusting for age and sex, risk for thyroid papillary cancer was not increased in the *XPC-PAT* -/+ and *XPC-PAT* +/+ compared to *XPC-PAT* -/- (adjusted overall odds ratio [95% confidence intervals ; 95%CI] = 0.52 [0.26-1.03] and 0.62 [0.22-1.75], respectively; trend test, $p=0.167$).

Conclusion : There are no relationship between the *XPC-PAT* polymorphism and the risk of thyroid papillary carcinoma in Korean population. Based on our results, *XPC-PAT* polymorphism do not modulate genetic susceptibility to thyroid papillary cancer.

KEY WORDS : Thyroid cancer · Xeroderma pigmentosum group C (*XPC*) · Polymorphisms · *XPC-PAT*.

서 론

악성 종양의 발생에는 화학적 발암물질과 자외선, 방사선, 바이러스 등의 외부 환경인자는 물론 유전적 감수성이 많은 역할을 한다. 개인의 암 발생에 대한 유전적 감수성은 발암

물질을 대사하는 능력과 손상된 DNA를 복구하는 능력(DNA repair capacity ; DRC)에 의해 결정된다. 발암물질의 대사 과정은 복잡한 대사효소들에 의해 조절되고 대사효소의 활성도에 의해 개인의 유전적 감수성에 차이가 생기게 된다. 과거 저자들의 연구에서도 대사효소를 조절하는 CYP1A1 및 GSTM1 유전자에서 발견되는 유전자 다형에 따라 두경부 편평세포암종에 대한 유전적 감수성이 변화하는 것을 알 수 있었다¹⁾²⁾. 대사효소뿐 아니라 DNA 복구 유전자 또한 손상된 DNA 부산물을 복구하는 과정을 통해 유전적 감수성을 결정하는 것으로 알려져 있다.

교신저자 : 태 경, 471-701 경기도 구리시 교문동 249-1
한양대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
전화 : (031) 560-2363 · 전송 : (031) 566-4884
E-mail : kytae@hanyang.ac.kr

1999년 Yu 등은 기존에 보고된 문헌 고찰을 통해 DNA 복구과정을 직접복구(direct repair), 염기 절제복구(base excision repair ; BER), 뉴클레오타이드 절제복구(nucleotide excision repair ; NER), mismatch repair(MMR), double-strand break(DSB) repair의 5가지로 분류하였다³⁾. 직접복구는 가장 단순한 과정으로 손상된 DNA를 제거하거나 역전사를 유발하여 원래의 상태로 복원시킨다. BER은 직접복구 보다는 다소 복잡한 과정으로, 염기의 메틸화, 산화, 환원, 분절 등에 의한 부피가 크지 않은 DNA 손상을 복구한다. 변형, 손상, 분절된 염기는 DNA 글라이코실레이스(glycosylase)에 의해 분리되고 그 공백은 DNA 중합효소와 DNA 결합효소 등의 작용을 통해 채워지게 된다. NER은 보다 부피가 큰 DNA 손상을 복원하는 과정으로 손상인지(damage recognition)/전절개(preincision), 절개(incision), gap-filling, ligation의 단계로 나뉘며 사람에서는 주로 색소성건피증(xeroderma pigmentosum, XP) 증후군에서 연구가 이루어지고 있다. MMR, DSB repair 과정 역시 NER과 비슷한 과정을 통해 손상되거나 변형된 DNA를 복원하게 된다.

최근 DNA 손상과 복구에 대한 기전이 활발히 연구되어 80 개 이상의 DNA 복구에 관련된 유전자가 알려졌다⁴⁾. 이들 DNA 복구 유전자에서 발견되는 유전자 다형에 의해 개인의 DRC의 변화와 암 발생에 대한 개인의 감수성 차이를 유발할 수 있다. 최근의 여러 연구에서 *ERCCI* (Excision repair complementing group 1), *XRCCI* (X-ray cross complementing group 1), *XRCC3*, *XPC* (XP group C), *XPD* 등의 DNA 복구 유전자에서 유전자 다형이 존재한다고 알려졌고 인간의 여러 암종에서 각각의 암 발생 위험도가 연구되었다⁵⁻⁸⁾. *XPC* 유전자의 다형은 인트론(intron) 9의 1,457~1,462에서 GTAAC의 5bp 결손과 83bp poly(A's and T's ; AT) 삽입에 의한 *XPC-PAT* 다형과 *XPC* 엑손(exon) 15의 단일염기 다형(Lys939 → Gln)의 두 가지 유형이 알려졌고 *in vitro* 연구에서 *XPC* 엑손 15의 단일염기다형은 *XPC*의 기능에는 영향을 미치지 않는 것으로 알려졌다⁸⁾.

2002년 한국중앙암 등록보고에 의하면 갑상선암종은 발생빈도에 있어 전체에서 6위(4.9%), 여성에서 4위(9.5%)를 차지하고 있으며 그 중 유두상암종이 88%로 가장 많은 부분을 차지하고 있다⁹⁾. 갑상선 유두상암종은 10년 생존율이 90%로 매우 양호한 예후를 보이는 악성 질환으로 남성에 비해 여성에서 약 3배 이상 많이 발생하며, 30~40대에 주로 발생한다. 요오드 섭취 정도와 방사선 조사가 갑상선 유두상암종의 발생과 밀접한 연관이 있는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾.

아직까지 한국인의 갑상선 유두상암종에서 *XPC-PAT* 유전자 다형을 분석한 연구는 없었다. 이에 본 연구에서는 갑상

선 유두상암종으로 진단된 환자의 말초 혈액에서 *XPC-PAT* 유전자 다형 분석을 통해 *XPC-PAT* 유전자 다형에 따른 갑상선암종의 발생위험도를 평가하여 갑상선 유두상암종의 발생에 있어 *XPC-PAT* 유전자 다형의 역할을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

환자군은 한양대학교 이비인후과에서 갑상선 수술 후 병리 조직검사에서 유두상암종으로 진단된 환자 113예를 대상으로 하였다. 환자의 연령 분포는 17세에서 70세로 평균 연령은 45.7세였고, 성별 분포는 남자가 20예(17.7%), 여자가 93예(82.3%)이었다.

대조군은 신체검사를 위해 병원을 방문하여 갑상선 초음파를 시행한 사람 중 과거에 악성 종양과 갑상선 질환 등의 병력이 없는 100예를 무작위로 선정하였고 이 중 우연히 갑상선 결절이 발견된 35예는 연구에서 제외되어 총 65예가 포함되었다. 연령은 32세에서 71세로 평균 46.7세였고, 남자가 43예(66.2%), 여자가 22예(33.8%)였다(Table 1).

환자와 대조군 모두 방사선 조사의 과거력은 없었으며 모든 연구 대상자에게 연구의 목적과 방법에 대한 설명을 하고 동의를 구한 후 말초혈액을 채혈하였고 유전자 분석 전까지 -80℃에서 냉동 보관하였다.

2. *XPC-PAT* 유전자 다형분석

전혈 1mL를 원심분리하고 Wizard genomic DNA purification system(Promega, Madison, WI, U.S.A)을 이용하여 DNA를 추출하였다. *XPC-PAT* 유전자 다형 분석을 위해 중합효소연쇄반응(PCR)을 이용하였고 프라이머로는 5'-TAGCACCCAGCAGTCAAAG-3'과 5'-GTCGT-AATTCGTGTAAGTGT-3'를 사용하였다. 94℃에서 4분

Table 1. Frequency distribution of selected demographic factors and *XPC-PAT* genotype in the thyroid papillary carcinoma patients and normal controls

Factors	Cases (%)	Controls (%)	p
Age (years)	45.67±15.28	46.72±9.28	0.616 [†]
≤45 years	63 (55.8)	36 (55.4)	0.962 [‡]
≥46 years	50 (44.2)	29 (44.6)	
Sex			
Male	20 (17.7)	43 (66.2)	<0.001 [‡]
Female	93 (82.3)	22 (33.8)	
<i>XPC-PAT</i> genotype			
-/-	47 (41.6)	18 (27.7)	0.167 [‡]
-/+	53 (46.9)	39 (60.0)	
+/+	13 (11.5)	8 (12.3)	
<i>PAT</i> + allele frequency	0.349	0.423	0.140 [†]

† : two-tailed independent T-test, ‡ : two-sided chi-square

간 변성시키고 94°C에서 30초간, 68°C에서 90초간 30회 반응시킨 후 아가로오스-포름알데하이드(agarose-formaldehyde) 겔에 전기영동하여 브롬산 에티디움(ethidium bromide)로 염색하여 결과를 관찰하였다. *XPC-PAT* 유전자 다형에 의해 266bp 밴드(wild type, PAT- allele)과 344bp 밴드(variant type, PAT+ allele)의 두 가지 생성물로 나타나게 된다. 따라서 전기영동 결과에서 *XPC-PAT* -/-의 유전자형은 하나의 266bp 밴드로, *XPC-PAT* -/+의 유전자형은 266bp와 344bp의 두 개의 밴드로, *XPC-PAT* +/+의 유전자형은 하나의 344bp 밴드의 형태로 나타난다(Fig. 1).

3. 통계분석

환자군과 대조군에서 성별과 *XPC-PAT* allele의 빈도 차이를 알아보기 위해 교차분석과 chi-square 검사를 이용하였고 나이의 평균 분석을 위해 독립표본 T 검정을 이용하

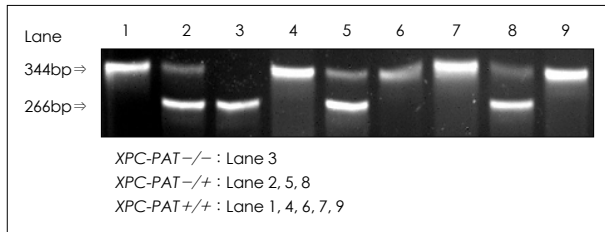


Fig. 1. PCR products of *XPC-PAT* alleles. PCR generated two fragments : a 344bp *XPC-PAT*+ and a 266bp *XPC-PAT*- fragment.

였다. *XPC-PAT* 다형에 따른 갑상선암종의 발생 위험도 분석을 위해 회귀분석을 이용하여 각 변수에 따라 상대적 위험도(odds ratio ; OR)와 95% 신뢰구간(95% confidence interval ; 95%CI)을 계산하였다. 모든 통계분석은 SPSS software(version 12.0.1 for windows)를 이용하였다.

결 과

1. *XPC-PAT* 유전자 다형 분포

113명의 환자군에서 *XPC-PAT* -/-가 47예(41.6%), *XPC-PAT* -/+가 53예(46.9%), *XPC-PAT* +/+가 13예(11.5%), 65명의 대조군에서는 각각 18예(27.7%), 39예(60.0%), 8예(12.3%)로 나타났으나 통계적 차이는 없었다($p=0.167$). *XPC-PAT*+ allele는 환자군에서 79/226(34.9%), 대조군에서 55/130(42.3%)로 관찰되어 대조군에서 *XPC-PAT*+ allele의 빈도가 다소 높았으나 통계학적 유의성은 없는 것으로 나타났다($p=0.140$, Table 1).

2. *XPC-PAT* 다형에 따른 갑상선 유두상암종의 발생 위험도

XPC-PAT 다형에 따른 갑상선 유두상암종 발생의 상대적 위험도[95%CI]는 *XPC-PAT* -/-군에 비해 *XPC-PAT* +/-군과 *XPC-PAT* +/+군에서 각각 0.52[0.2-1.03], 0.62[0.22-1.75]로 낮은 것으로 나타났으나 통계적 유의성은 없었다($p=0.167$, Table 2).

Table 2. Analysis of *XPC-PAT* genotype frequencies, ORs, and 95%CI for thyroid papillary carcinoma

Genotypes	Numbers (%)		Total	Adjusted OR (95% CI) †	p
	Controls	Cases			
-/-	18 (27.7)	47 (41.6)	65	1.00	
-/+	39 (60.0)	53 (46.9)	92	0.52 (0.26-1.03)	0.167
+/+	8 (12.3)	13 (11.5)	21	0.62 (0.22-1.75)	
Total	65(100.0)	113(100.0)	178		

† : Adjusted for the other covariates presented in this table in a logistic regression model for each stratum

Table 3. Analysis of *XPC-PAT* genotype frequencies, ORs, and 95%CI for thyroid papillary carcinoma by gender

Genotypes	Numbers (%)		Total	Adjusted OR (95% CI) †	p
	Controls	Cases			
Male					
-/-	7 (16.3)	7 (35.0)	14	1.00	
-/+	30 (69.8)	10 (50.0)	40	0.33 (0.09-1.19)	0.223
+/+	6 (13.9)	3 (15.0)	9	0.50 (0.09-2.84)	
Total	43(100.0)	20(100.0)	63		
Female					
-/-	11 (50.0)	40 (43.0)	51	1.00	
-/+	9 (40.9)	43 (46.2)	52	1.31 (0.49-3.50)	0.837
+/+	2 (9.1)	10 (10.8)	12	1.38 (0.26-7.22)	
Total	22(100.0)	93(100.0)	115		

† : Adjusted for the other covariates presented in this table in a logistic regression model for each stratum

Table 4. Analysis of *XPC-PAT* genotype frequencies, ORs, and 95% CIs for thyroid papillary carcinoma by age

Genotypes	Numbers (%)		Total	Adjusted OR (95% CI) †	p
	Controls	Cases			
≤45yr					
-/-	10 (27.8)	26 (41.3)	36	1.00	0.349
-/+	22 (61.1)	33 (52.4)	55	0.58 (0.23–1.43)	
+/+	4 (11.1)	4 (6.3)	8	0.39 (0.08–1.84)	
Total	36 (100.0)	63 (100.0)	99		
≥46yr					
-/-	8 (27.6)	21 (42.0)	29	1.00	0.273
-/+	17 (58.6)	20 (40.0)	37	0.45 (0.16–1.27)	
+/+	4 (13.8)	9 (18.0)	13	0.86 (0.21–3.59)	
Total	29 (100.0)	50 (100.0)	79		

† : Adjusted for the other covariates presented in this table in a logistic regression model for each stratum

3. 성별에 따른 *XPC-PAT* 다형과 갑상선 유두상암종의 발생 위험도

성별에 따라 *XPC-PAT* 다형과 갑상선 유두상암종의 발생 위험도를 평가하였다. 남자에서는 *XPC-PAT* -/- 군에 비해 *XPC-PAT* -/+ 군과 *XPC-PAT* +/+ 군에서 상대적 위험도 [95%CI]가 각각 0.33 [0.09–1.19]와 0.50 [0.09–2.84]로 나타나 갑상선 유두상암종의 발생 위험도가 감소하였고 여자에서는 *XPC-PAT* -/- 군에 비해 *XPC-PAT* -/+ 군과 *XPC-PAT* +/+ 군에서 상대적 위험도 [95%CI]가 각각 1.31 [0.49–3.50]과 1.38 [0.26–7.22]로 위험도가 증가하는 것으로 나타났다(남자 : $p=0.223$, 여자 : $p=0.837$, Table 3).

4. 연령에 따른 *XPC-PAT* 다형과 갑상선 유두상암종의 발생 위험도

연령에 따라 *XPC-PAT* 다형과 갑상선 유두상암종의 발생 위험도를 평가하였다. 45세 이하의 환자에서는 *XPC-PAT* -/- 군에 비해 *XPC-PAT* -/+ 군과 *XPC-PAT* +/+ 군의 상대적 위험도 [95%CI]가 각각 0.58 [0.23–1.27]과 0.39 [0.08–1.84]로 나타났고 46세 이상의 환자에서는 *XPC-PAT* -/- 군에 비해 *XPC-PAT* -/+ 군과 *XPC-PAT* +/+ 군의 상대적 위험도 [95%CI]가 각각 0.45 [0.16–1.27]과 0.86 [0.21–3.59]로 나타나 위험도가 감소되는 것으로 나타났으나 통계적 유의성은 없었다(45세 이하 : $p=0.349$, 46세 이상 : $p=0.273$, Table 4).

고 찰

이미 알려진 것과 같이 색소성건피증과 혈관확장성 운동실조증, 가족성 비용종성 대장암 등의 질환은 손상된 DNA 복구과정의 결손으로 인해 악성 종양의 발생이 증가한다. 여러

종류의 암유발인자와 유전자 독성인자(genotoxic agent)에 의해 정상적인 세포 기능의 유지에 중요한 기능을 하는 세포주기와 DRC의 변형이 유발되고 DNA 손상의 복구에는 DNA 복구유전자가 관여한다⁵⁾¹¹⁾. 지금까지 여러 종류의 DNA 복구 유전자가 알려져 있고 여러 암종에서의 연관성이 연구되고 있다. 그 중에 *XPC* 유전자가 폐암, 두경부 편평세포암 등의 발생 위험도를 증가 시키는지에 대한 연구가 있었으나 아직까지 갑상선 유두상암종을 포함한 갑상선의 악성 종양과 *XPC* 다형과의 연관성에 대한 연구는 없었다.

1971년 색소성건피증이 DNA 복구과정의 결손에 의한 유전 질환으로 보고되었고 색소성건피증 환자에서 나타나는 NER 과정의 결함이 피부암의 발생을 증가시키는 것으로 밝혀졌다¹²⁾¹³⁾. *XP* 유전자는 유전학적으로 서로 다른 8가지 다른 그룹(A–G)으로 복합적으로 구성되어 있다. 이 중 *XPC* 유전자는 *RAD23* 유전자와 복합체를 이루어 DNA 손상의 감지와 손상된 부위로 *XPA*를 유도하는 등의 기전으로 NER 과정을 시작하는데 중요한 역할을 한다⁴⁾. *XPC* 유전자에서 발견되는 유전자 다형 중 *XPC-PAT* 다형은 개인의 DRC를 감소시켜 폐와 두경부 영역의 암 발생에 대한 유전학적 감수성을 증가시킨다고 알려져 있다¹⁵⁾¹⁶⁾.

2001년 Shen 등은 598명(287명의 두경부 편평상피세포암종 환자와 311명의 정상 대조군)을 대상으로 *XPC-PAT* 유전자 다형과 두경부 편평세포암종의 발생 위험도를 연구하였다¹⁶⁾. 환자군에서 *XPC-PAT* + allele의 빈도가 0.409로 대조군의 0.333보다 높은 것으로 나타났고($p=0.007$) *XPC-PAT* -/+ 군과 *XPC-PAT* +/+ 군에서 상대적 위험도 [95%CI]이 각각 1.44 [1.01–2.05]와 1.85 [1.12–3.05]로 증가되어 있어 *XPC-PAT* 유전자 다형이 두경부 편평세포암종의 발생 위험도를 증가시킨다고 하였다. 2005년 양 등은 155명(두경부 편평세포암종 환자 73명과 82명의 정상 대

조군)을 대상으로 *XPC* 유전자와 두경부 편평세포암종의 연관성을 연구하였는데 *XPC* 유전자의 발현이 대조군에 비해 환자군에서 유의하게 낮고($p < 0.05$) *XPC-PAT* 유전자 다형은 환자군과 대조군에서 유의한 차이가 없어 *XPC* 유전자의 발현 감소가 두경부 편평세포암종의 발생을 증가시키지만 *XPC-PAT* 유전자 다형과는 연관이 없다고 하였다¹⁷⁾.

갑상선 유두상암종은 대부분 자연적으로 발생하지만, 부족한 요오드 섭취와 방사선 조사의 과거력이 중요한 원인으로 알려져 있다. 유전학적인 측면에서는 *ret* 종양 유전자가 갑상선 유두상암종의 발생과 연관이 있다고 보고되었다¹⁸⁾. Fugazzola 등은 체르노빌원전 사고 후 발생한 갑상선 유두상암종 환자에서 *ret* 유전자의 재배열이 약 60%로 높은 빈도로 증가하였다고 보고하였고 이러한 유전자의 변화는 방사선 조사에 의해 손상된 DNA 염색분체의 비정상적 복구로 인한 결과일 것이라고 제안하였다¹⁹⁾. 이러한 결과는 치료 목적의 방사선 조사 과거력이 있는 환자에서도 일치하였는데 자연발생의 갑상선 유두상암종에서 *ret* 유전자의 재배열은 약 15%에서 발견되었지만 방사선 조사 과거력이 있는 환자에서는 약 84%로 크게 증가되었다고 보고되었다²⁰⁾. 아직까지 *ret* 유전자 이외에 갑상선 유두상암종의 위험도를 증가시키는 유전자 이상은 잘 알려지지 않았다.

이번 연구는 한국인을 대상으로 *XPC-PAT* 유전자 다형에 의한 갑상선 유두상암종의 발생 위험도를 연구한 최초의 시도로서 *XPC-PAT* allele가 환자군과 대조군에서 유의한 차이는 없었다. *XPC-PAT* 유전자 다형에 의한 갑상선 유두상암종의 발생 위험도 역시 *XPC-PAT* -/- 군에 비해 *XPC-PAT* -/+ 군과 *XPC-PAT* +/+ 군에서 낮았지만 통계적 유의성은 없는 것으로 나타났다. 이러한 결과로 미루어 *XPC-PAT* 유전자 다형이 갑상선 유두상암종의 발생 위험도 증가와는 서로 직접적인 연관이 없을 것으로 생각된다.

결 론

본 연구는 한국인 갑상선 유두상암종 환자를 대상으로 *XPC-PAT* 유전자 다형을 연구한 최초의 시도로 분석결과 *XPC-PAT* -/- 군에 비해 *XPC-PAT* -/+ 군(OR[95%CI]=0.52 [0.26-1.03])과 *XPC-PAT* +/+ 군(OR[95%CI]=0.62 [0.22-1.75])에서 모두 갑상선 유두상암종의 발생 위험도가 낮았으나 통계적 유의성은 없었다($p=0.167$). 본 연구의 결과로 미루어 갑상선 유두상암종의 발생 위험도는 *XPC-PAT* 유전자 다형과는 연관성이 없을 것으로 사료된다.

중심 단어 : 갑상선암종 · Xeroderma pigmentosum group C(*XPC*) · 유전자 다형 · *XPC-PAT*.

References

- 1) Shin CS, Ahn KS, Tae K, Lee HS, Kim HJ, Kong G: Genetic susceptibility of *CYP1A1* and *GSTM1* to the risk for Korean head and neck squamous cell carcinoma patients. *Korean J Otolaryngol.* 1999;42:202-208
- 2) Ko KM, Ahn KS, Tae K, Lee SH, Kong G: Genetic polymorphism of cytochrome P4501A1 exon 7 and glutathione S-transferase M1 in the head and neck squamous cell carcinoma patients. *Korean J Otolaryngol.* 1999;42:1405-1412
- 3) Yu Z, Chen J, Ford BN, Brackley ME, Glickman BW: Human DNA repair systems: An overview. *Environ Mol Mutagen.* 1999; 33:3-20
- 4) Ronen A, Glickman BW: Human DNA repair genes. *Environ Mol Mutagen.* 2001;37:241-283
- 5) Shen MR, Jones IM, Mohrenweiser H: Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans. *Cancer Res.* 1998;58:604-608
- 6) Tae K, Lee HS, Park BJ, et al: Association of DNA repair gene *XRCC1* polymorphisms with head and neck cancer in Korean population. *Int J Cancer.* 2004;111:805-808
- 7) Sturgis EM, Zheng R, Li L, et al: *XPD/ERCC2* polymorphisms and risk of head and neck cancer: a case-control analysis. *Carcinogenesis.* 2000;21:2219-2223
- 8) Khan SG, Metter EJ, Tarone RE, et al: A new xeroderma pigmentosum group C poly(AT) insertion/deletion polymorphism. *Carcinogenesis.* 2000;21:1821-1825
- 9) Korea central cancer registry: 2002 Annual report of Korean central cancer registry (Based on registered data from 139 hospitals). Jan. 1. 2002-Dec. 31. 2002. Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea, 2003
- 10) The Korean Society of Head and Neck Surgeons, ed. *Head and Neck Surgery.* 2nd ed. Seoul: Hankook Medical Publishing. 2005:932-936
- 11) Sancar A: DNA repair in human. *Annu Rev Genet.* 1995;29:69-105
- 12) Jung EG, Bantle K: Xeroderma pigmentosum and pigmented xerodermoid. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1971;7:125-128
- 13) Cleaver JE, Afzal V, Feeney L, et al: Increased ultraviolet sensitivity and chromosomal instability related to p53 function in the xeroderma pigmentosum variant. *Cancer Res.* 1999;59:1102-1108
- 14) Ronen A, Glickman BW: Human DNA repair genes. *Environ Mol Mutagen.* 2001;37:241-283
- 15) Lee GY, Jang JS, Lee SY, et al: *XPC* polymorphisms and lung cancer risk. *Int J Cancer.* 2005;115:807-813
- 16) Shen H, Sturgis EM, Khan SG, et al: An intronic poly(AT) polymorphism of the DNA repair gene *XPC* and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control study. *Cancer Res.* 2001;61:3321-3325
- 17) Yang M, Kang MJ, Choi Y, et al: Associations between *XPC* expression, genotype, and the risk of head and neck cancer.

Environ Mol Mutagen. 2005;45:374-379

- 18) Bongarzone I, Pierotti MA, Monzini N, et al: *High frequency of activation of tyrosine kinase oncogenes in human papillary thyroid carcinoma.* *Oncogene.* 1989;4:1457-1462.
- 19) Fugazzola L, Pilotti S, Pinchera A, et al: *Oncogenic rearrangements of the RET proto-oncogene in papillary thyroid carcinomas from children exposed to the Chernobyl nuclear accident.* *Cancer Res.* 1995;55:5617-5620
- 20) Bounacer A, Wicker R, Schlumberger M, Sarasin A, Suarez HG: *Oncogenic rearrangements of the ret proto-oncogene in thyroid tumors induced after exposure to ionizing radiation.* *Biochimie.* 1997;79:619-623