

문헌고찰을 통한 한국인 갑상선 수질암에서 *RET* 유전자 배선돌연변이의 특성

단국대학교 의과대학 외과학교실

신동준 · 민준원 · 장명철

Characteristics of the *RET* Oncogene Germline Mutations in Korean Medullary Thyroid Carcinoma: A Literature Review

Dong Jun Sin, M.D., Jun Won Min, M.D. and Myung-Chul Chang, M.D.

Purpose: Germline mutation of the *RET* oncogene results in multiple endocrine neoplasia (MEN) types 2A and 2B and familial medullary thyroid cancer (FMTC). We reviewed the literature to determine the mutation patterns of the *RET* oncogene in Koreans with MEN-2A, 2B and FMTC.

Methods: We retrieved the relevant literature using the PubMed (<http://www.pubmed.org/>) and KoreaMed (<http://www.koreamed.org/>) databases concerning the *RET* germline mutations in Korea from 1998 to 2010. We evaluated the pedigree of the patients to exclude the same, repeated families. We collected all the data on the types of mutations and the clinical syndromes.

Results: There were 21 studies with a total of 25 families. In the patients with MEN-2A and FMTC, there were 14 mutations (56%) in codon 634, 6 mutations (24%) in codon 618, 2 mutations (8%) in codon 631 and one mutation (4%) in codon 768. In the patients with MEN-2B, there were 2 mutations (8%) in codon 918. D631Y is an extremely rare mutation, but two families with such a mutation existed in Korea. The frequency of codon 634 mutations in the patients with MEN-2A was relatively lower than that of the previously reports from western countries and the frequency of codon 618 mutations was relatively higher than that in the western countries.

Conclusion: This study shows there are hot spots and genotype-phenotype correlations for the *RET* oncogene mutations in Koreans. (*Korean J Endocrine Surg* 2010;10:93-98)

Key Words: Medullary thyroid carcinoma, *RET*, Germline mutation

중심 단어: 갑상선 수질암, *RET*, 배선돌연변이

Department of Surgery, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

서론

갑상선 수질암은 분화 갑상선 유두암 또는 여포암과는 달리 C 세포에서 기원하여 칼시토닌을 분비하는 종양으로 약 20~25%에서 유전성으로 발생한다. 유전성 갑상선 수질암은 다발성 내분비 선종(multiple endocrine neoplasia, MEN) type 2A, 2B 및 가족성 갑상선 수질암(familial medullary thyroid cancer, FMTC)로 분류할 수 있다. 유전성 갑상선 수질암은 *RET* 유전자의 배선돌연변이로 발생하고 상염색체 우성으로 유전된다. *RET* 유전자 돌연변이는 호발부위(hot spot)가 존재하기 때문에 전체 유전자를 검사하지 않아도 돌연변이를 발견할 수 있어 검사가 용이하다. 또한 유전형과 표현형의 상관관계가 존재하여 특정 유전자의 돌연변이가 존재할 경우 향후 표현되는 임상상을 예측할 수 있으며, 반대로 특정한 임상상을 나타낼 경우 유전자 돌연변이 부위를 예측할 수 있다.(1) 따라서 유전성이 있는 갑상선 수질암 가계에서 *RET* 유전자의 돌연변이 호발부위를 검사함으로써 향후 갑상선 수질암의 발생을 예측할 수 있기 때문에 예방적 갑상선절제술을 시행하는 지표가 된다.

1998년 이후 국내에서는 *RET* 유전자 돌연변이에 대한 연구가 보고되고 있지만 대부분 증례보고에 국한 되어 있고 한국인에서 *RET* 유전자 돌연변이의 특성은 알려져 있지 않다. 본 연구는 국내에서 보고된 *RET* 유전자 돌연변이에 대한 증례를 문헌고찰을 통하여 분석함으로써 한국인의 *RET* 유전자 돌연변이 특성을 알아보고자 하였다.

방 법

한국인에서 *RET* 유전자 배선돌연변이에 대한 논문을 검

책임저자 : 장명철, 충남 천안시 안서동 산 16-5
☎ 330-714, 단국대학교병원 외과
Tel: 041-550-3930, Fax: 041-556-3878
E-mail: changmc@dankook.ac.kr

게재승인일 : 2010년 6월 18일

색하기 위하여 KoreaMed (<http://www.koreamed.org/>) 및 PubMed (<http://www.pubmed.org/>)에서 ‘RET’ 및 ‘RET KOREAN’ 검색어를 이용하였다. 검색된 논문의 참고문헌 중 관련 논문을 함께 포함시켰다. 이전에 같은 기관에서 여러 번 보고한 동일한 증례는 가장 자세히 기술한 최근 논문을 참고하였으며, 검색된 문헌에서 가계도를 분석하여 서로 같은 가계가 아닌지 다시 한 번 확인하였다. 검색된 논문의 각 증례에서 임상 특성과 유전자 돌연변이 형태, 돌연변이 검사 방법

을 분석하였다.

결 과

1) 문헌 검색

총 21개의 논문이 검색 되었고,(2-22) 이 중에서 정확한 돌연변이 형태를 알 수 없었던 논문(21)은 제외하였다. 지금까지 한국인의 RET 유전자 돌연변이에 대한 보고된 가계

Table 1. RET oncogene mutations in Korean medullary thyroid cancer

Family No.	Age/Sex of proband	Phenotype	Exon	Mutation	Base change	Pedigree	No. of affected members	Reference
1	71/F	FMTC	10	C618S	TGC>AGC	Yes	8	(2)
2	29/M	MEN-2A	11	C634R	TGC>CGC		1	(3)
3	42/M	MEN-2A	11	C634R	TGC>CGC	Yes	1	(4)
4	40/M	MEN-2B	16	M918T	ATG>ACG	Yes	1	(5)
5	56/M	MEN-2A	10	C618R	TGC>CGC	Yes	4	(6)
6	46/F	MEN-2A	11	D631Y	GAC>TAC	Yes	5	(7,8)
7	54/F	MEN-2A	11	D631Y	GAC>TAC	Yes	2	(8)
8	42/M	FMTC	13	E768D	GAG>GAT	Yes	2	(9)
9	24/F	FMTC	10	C618R	TGC>CGC	Yes	4	(10)
10	20/F	MEN-2A	11	C634R	TGC>CGC	Yes	4	(11-14)
11	26/F	MEN-2A	11	C634Y	TGC>TAC		7	(13,14)
12	27/M	MEN-2A	11	C634Y	TGC>TAC	Yes	2	(12-14)
13	30/F	MEN-2A	11	C634Y	TGC>TAC		3	(13,14)
14	35/M	MEN-2A	11	C634R	TGC>CGC		5	(13,14)
15	47/F	MEN-2A	10	C618R	TGC>CGC	Yes	2	(12-14)
16	51/F	FMTC	11	C634W	TGC>TGG		2	(13,14)
17	29/M	Sporadic	11	C634S	TGC>AGC		1	(13,14)
18	35/F	Sporadic	11	C634Y	TGC>TAC		1	(13,14)
19	24/F	MEN-2B	16	M918T	ATG>ACG		1	(15)
20	47/F	MEN-2A	10	C618R	TGC>CGC		2	(16)
21		MEN-2A	11	C634W	TGC>TGG	Yes	5	(17-19)
22		MEN-2A	11	C634R	TGC>CGC		2	(18)
23		MEN-2A	11	C634R	TGC>CGC		2	(18)
24	38/F	MEN-2A	10	C618S	TGC>AGC	Yes	11	(18,20)
25		MEN-2A	11	C634Y	TGC>TAC		1	(18)

Table 2. Distribution of RET oncogene mutations according to the phenotype

Phenotype	Exon	Codon (risk level)	Frequency	Genotype
MEN-2A (17)	10	618 (2)	4	C618R (3), C618S (1)
	11	631 (2)	2	D631Y (2)
	11	634 (2)	11	C634R (6), C634Y (4), C634W (1)
FMTC (4)	10	618 (2)	2	C618R (1), C618S (1)
	11	634 (2)	1	C634W (1)
	13	768 (1)	1	E768D (1)
MEN-2B (2)	16	918 (3)	2	M918T (2)
Sporadic MTC (2)	11	634 (2)	2	C634S (1), C634Y (1)

는 총 25가게이었다(Table 1). 이 중 12가게는 두 가지 이상의 논문에서 반복되어 보고되었다.

2) 계보발단자(proband)의 성별 및 연령

산발성(sporadic) 갑상선 수질암 2예를 제외한 23가게 중 13가게에서 가계도를 확인할 수 있었다. 계보발단자의 성별 및 진단 시 연령은 19가게에서 알 수 있었다. 남성은 7명, 여성은 12명이었으며, 진단 시 연령은 평균 39.4세로 최소 20세에서 최대 71세이었다.

3) 돌연변이 검사 방법

초기 논문에서는 RFLP (restriction fragment length polymorphism) 방법을 이용하였고,(11,12) 일부에는 염기서열분석을 추가로 시행하였으나,(17,20) 이후에는 모두 자동염기서열분석법을 이용하였다.

4) 유전형과 표현형의 상관관계

표현형과 유전형 및 International RET mutation consortium(23)에서 제시하는 악성화 위험도(risk level)을 정리하면 Table 2와 같았다. MEN-2A는 17가게, MEN-2B는 2가게, FMTC는 4가게이었고, 산발성 갑상선 수질암이 2예있

었다.

산발성 갑상선 수질암에서 배선돌연변이는 두 개의 논문(13,14)에서 보고되었으며 26명의 산발성 갑상선 수질암 중 2예(7.7%)에서 코돈 634에서 돌연변이(C634S, C634Y)가 발견되었다.

MEN-2A는 17가게 중 11가게(64.7%)에서 코돈 634의 돌연변이가 있었으며, C634R 6가게, C634Y 4가게, C634W 1가게 이었다. 4가게(23.5%)에서 코돈 618의 돌연변이가 있었으며, C618R 3가게, C618S 1가게였다. 특징적으로 외국에서 드물다고 알려진 코돈 631의 D631Y 돌연변이가 2가게에서 있었다.

MEN-2B는 2가게 모두 엑손 16의 코돈 918에서 ATG가 ACG로 바뀐 돌연변이(M918T)이었다. 특징적으로 2가게 모두 가족력이 없었다.

4가게의 FMTC는 코돈 618의 C618R과 C618S가 각각 1가게, 코돈 634의 C634W 1가게, 코돈 768의 E768D 1가게 이었다.

5) 호발부위

돌연변이가 발견된 2예의 산발성 갑상선 수질암을 FMTC에 포함시켜, 25가게의 MEN-2A, MEN-2B 및 FMTC에서 돌연변이 위치에 따른 빈도를 Fig. 1에 나타내었다. MEN-2B는 2예 모두 코돈 918에서 돌연변이가 나타났으며, MEN-2A는 코돈 618, 631, 634에서 돌연변이가 나타났다. FMTC는 코돈 618, 634, 768에서 돌연변이가 나타났다. 전체적으로 엑손 11의 코돈 634에서 14가게(56%) 발생하여 외국의 보고(80~90%) 보다 낮았으며, 엑손 10의 코돈 618에서 6가게(24%) 발생하여 외국의 보고(3~5%) 보다 높았다. 전체적으로 25가게 중 20가게(80%)에서 두 개의 코돈에 국한되어 돌연변이가 나타났다(Table 3).

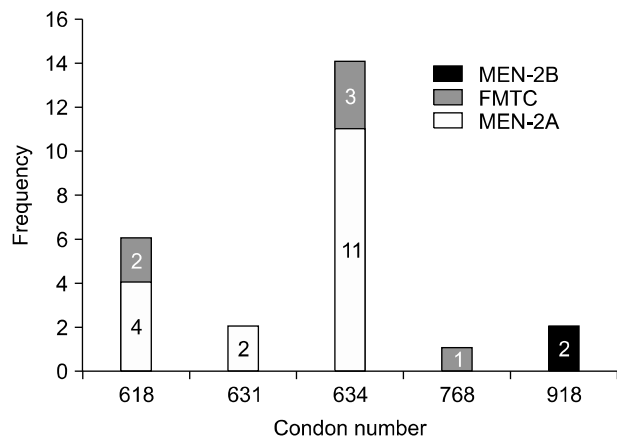


Fig. 1. The frequency of mutations according to the mutation site of MEN-2A, MEN-2B and FMTC.

고 찰

RET Proto-oncogene Database에 의하면 지금까지 73종류의 돌연변이가 보고되었으며, 그 중에서 대부분인 61종류가 과돌연변이(missense mutation)이다.(24) RET 유전자는 각각의 돌연변이에 따라 다른 표현형을 나타내는 유전형-

Table 3. Distribution of RET oncogene mutations according to the genotype

Exon	Codon	Known frequency*	Korean frequency	RET mutations in Korean patients (number)
10	618	3~5%	6 (24%)	C618R (4), C618S (2)
11	631	Rare	2 (8%)	D631Y (2)
	634	80~90%	14 (56%)	C634R (6), C634Y (5), C634W (2), C634S (1)
13	768	Rare	1 (4%)	E768D (1)
16	918	35%	2 (8%)	M918T (2)

*Reference: (28).

표현형 상관관계(genotype-phenotype correlation)를 특징으로 한다. 즉 특정 유전자의 돌연변이와 갑상선 수질암의 임상 양상이나 갈색세포종 및 부갑상선 과증식의 발생 정도와 연관이 있다. MEN-2A와 FMTC의 경우 타이로신 키나제의 리간드와의 결합부위인 엑손 10과 11의 세포외 시스테인이 많은 부분(extracellular cysteine-rich region)에서 돌연변이가 흔히 발생한다. MEN-2A의 97% 및 FMTC의 86%가 엑손 10의 코돈 609, 611, 618, 620 및 엑손 11의 코돈 634에서 발생한다.(25) 엑손 11의 코돈 634는 돌연변이가 가장 흔하게 나타나는 부위로 특히 MEN-2A의 80%, FMTC의 30%에서 관찰되며, 시스테인이 아르기닌으로 바뀌는 C634R이 가장 흔하다.(1)

본 연구에서도 MEN-2A에서 코돈 634의 돌연변이가 가장 많이 발견되었고 특히 C634R이 6가계로 가장 많았다. 하지만 17예의 MEN-2A 가계 중 11가계(64.7%)를 차지하여 서양의 보고보다는 낮았다. 반면 갈색세포종이 드물게 발견된다고 알려진 코돈 618의 돌연변이도 4가계 발견되었으며, 매우 드물다고 알려진 코돈 631의 돌연변이도 2가계에서 발견되었다. 이는 증례수가 많지 않기 때문일 가능성이 높지만 한국인에서 많은 개척자 돌연변이(founder mutation)일 가능성도 배제할 수 없었다.

MEN-2B의 경우 타이로신 키나제의 인산화 효소 부분인 엑손 16번의 코돈 918번에서 95% 이상의 돌연변이가 발생한다.(26) 특히 코돈 918번의 ATG가 ACG로 바뀌는 과오돌연변이가 흔하고 이외에 코돈 883번과 922번의 돌연변이가 보고되어 있다. 본 연구에서도 2예의 MEN-2B 모두 코돈 918번의 ATG가 ACG로 바뀌는 과오돌연변이였다. MEN-2B는 마판형 체형(marfanoid habitus)과 구강 내 신경종이 특징적이기 때문에 MEN-2에서 엑손 10, 11에서 돌연변이가 발견되지 않는 경우 구강 점진과 함께 엑손 16을 반드시 확인하여야 한다. 본 연구에서 MEN-2B의 2가계 모두 가족력이 없었다. 부모에서 돌연변이가 없이 부모의 생식세포의 돌연변이로 인하여 유전되는 경우를 신생 돌연변이(de novo mutation)이라 하고 MEN-2B의 반 정도는 신생 돌연변이로 인하여 발생한다.

산발성 갑상선 수질암에서도 2예(7.7%)에서 배선돌연변이가 발견되었다. 현재까지 산발성 갑상선 수질암에서 RET 유전자 배선돌연변이는 6~7%에서 발생한다고 알려져 있다. 이는 신생 돌연변이 때문일 수 있지만 가계도 조사가 불충분하였기 때문일 수도 있다. 갑상선암의 NCCN (national comprehensive cancer network) guideline이나 우리나라 갑상선암 진료권고안에서도 모든 갑상선 수질암에서 갈색세포종 및 부갑상선종에 대한 선별검사와 함께 RET 유전자 검사를 권고하고 있다. 따라서 산발성 갑상선 수질암에서 가족력에 대한 조사와 함께 RET 유전자 검사를 통하여 유전성에 대한 확인이 필요하고, 돌연변이가 있는 경우는 마찬가지로 자녀에 대한 유전자 선별검사가 필요하다.

RET 유전자 돌연변이 검사는 돌연변이가 호발 하는 순서로 시행하게 되며, 엑손 11에서 시작하여 10, 16, 13, 14, 15 순으로 순차적으로 시행한다. 호발부위가 있기 때문에 쉽게 검사할 수 있는 DNA microarray가 국내에서 개발되어 있으며(18), 현재 국내 많은 임상검사기관에서 염기서열분석법으로 시행 중이다.

RET 유전자 돌연변이 검사에서 돌연변이가 발견되었을 경우 무증상인 가계 구성원, 특히 자녀에서 유전자 검사가 필요하다. 갑상선 진료권고안에 따르면 코돈 883, 918, 922의 돌연변이가 있는 MEN-2B에서는 1세 전에 예방적 갑상선 전절제술을 시행하고, MEN-2A 및 FMTC에서는 5세 전에 수술을 권고하고 있다. 하지만 코돈 768, 790, 791, 804의 돌연변이는 다른 돌연변이에 비하여 치명률이 낮으므로 칼슘 유발 칼시토닌 검사가 정상인 경우 10세까지 수술을 연기할 수 있다.

International RET mutation consortium에서는 악성화 정도에 따라 위험도를 세 가지 단계로 분류하는 방법을 제시하였다.(23) MEN-2B로 진단된 어린이나 코돈 883, 918, 922의 돌연변이가 있는 경우는 최고위험군인 3단계 위험군으로 분류하여 생후 1개월 이내, 늦어도 6개월 이내에 갑상선전절제술을 권고하였다. 코돈 611, 618, 629, 634에 돌연변이가 있는 경우는 고위험군인 2단계 위험군으로 분류하여 5세 이전에 갑상선전절제술을 시행하도록 권고하였다. 코돈 609, 768, 790, 791, 804에 돌연변이가 있는 경우 1단계 위험군으로 분류하였다. 국내 보고 중 코돈 631에 대한 2예(8)는 이후 보고(27)에서 2단계 위험군에 속하였다.

무증상 보인자에 대한 예방적 수술은 3예에서 보고되었는데, C634R 돌연변이가 있는 19세 보인자에 대한 예방적 수술 후 0.4 cm의 수질암이 발견되었고,(11) C618S 돌연변이가 있는 16세 보인자에 대한 예방적 수술 후 조직검사서 0.2 cm의 수질암이 발견되었다.(20) 13개월의 MEN-2B 환자의 예방적 수술에서는 조직검사상 정상소견이었다.(21) 전체적으로 가계구성원에 대한 유전자 검사 시행과 유전자 검사상 돌연변이가 있는 경우 예방적 수술 시행이 적었으며, 예방적 수술 연령이 높아 아직까지 국내에서는 유전자 검사와 예방적 수술이 활성화되지 못하였음을 나타내었다.

본 연구에서는 25가계 중에서 13가계에서만 가계도를 확인할 수 있었기 때문에 같은 가계 구성원이 중복되어 보고되었을 가능성이 있다. 향후 12가계에 대한 가계도 확인을 통한 중복 배제가 필요하다.

결론

26가계의 국내 갑상선 수질암의 RET 유전자 배선돌연변이 검사에서 엑손 11번 코돈 634에서 호발 하였으며, MEN-2B에서는 M918T 돌연변이가 관찰되어, 외국의 보고와 유

사한 호발부위 및 유전형-표현형 상관관계를 확인 할 수 있었다. 하지만 외국에 비하여 코돈 634 돌연변이 빈도가 낮았으며, 코돈 618의 돌연변이 빈도가 높았다. 전체적으로 가계구성원에 대한 유전자 검사 및 돌연변이 보인자에 대한 예방적 수술에 대한 보고가 드물었다. 산발성 수질암을 포함하여 유전자 검사의 활성화와 가족력에 대한 조사 및 돌연변이 보인자에 대한 예방적 수술의 활성화가 필요하리라 생각한다.

REFERENCES

- Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2: International RET Mutation Consortium analysis. *JAMA* 1996;276:1575-9.
- Jung J, Uchino S, Lee Y, Park H. A Korean family of familial medullary thyroid cancer with Cys618Ser RET germline mutation. *J Korean Med Sci* 2010;25:226-9.
- Moon JM, Kim YJ, Seo YJ, Choi HY, Kim JH, Park JR, et al. Ectopic ACTH syndrome with bilateral pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Korean Soc Endocrinol* 2009;24:265-71.
- Yun SW, Yoo WS, Hong KH, Kim BH, Kang MH, Choo YK, et al. A family of multiple endocrine neoplasia type 2A with a C634R mutation and a G691S polymorphism in RET proto-oncogene. *J Korean Soc Endocrinol* 2007;22:453-9.
- Kim SW, Lee BJ, Kim JY, Lee KD, Lee BJ, Kim IJ. Analysis of RET gene point mutation with multiple endocrine neoplasia type 2B. *J Clinical Otolaryngol* 2007;18:79-85.
- Kim NH, Kim JH, Nam JH, Park JP, Park JE, Choi YS, et al. A family of multiple endocrine neoplasia type 2A associated with a C618R mutation in RET proto-oncogene. *Korean J Med* 2006;70:448-54.
- Kim JK, Chung HW, Seo HS, Kim DJ, Chung SS, Song YD, et al. A case of papillary thyroid carcinoma combined with multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Korean Soc Endocrinol* 2002;17:730-8.
- Bae SJ, Kim DJ, Kim JY, Park SY, Choi SH, Song YD, et al. A rare extracellular D631Y germline mutation of the RET proto-oncogene in two Korean families with multiple endocrine neoplasia 2A. *Thyroid* 2006;16:609-14.
- Kim YK, Kim JW, Ahn SM, Song KE, Jung SH, Kim DJ, et al. A case of familial medullary thyroid carcinoma with a E768D mutation in RET proto-oncogene. *J Korean Soc Endocrinol* 2005;20:375-80.
- Lee KD, Mun HS, Kim JY, Chung H, Choi SH, Ha NW, et al. Analysis of RET gene point mutation in a family with familial medullary thyroid carcinoma. *Korean J Otolaryngol - Head Neck Surg* 2004;47:904-10.
- Chung JH, Kim KW, Kim JE, Kim BJ, Kim SH, Kim KA, et al. Small medullary thyroid cancer detected by genetic mutation screening in men IIa family. *J Korean Soc Endocrinol* 1998;13:230-9.
- Lee MS, Hwang DY, Kim YH, Chung JH, Oh YS, Lee MK, et al. Mutations of RET proto-oncogene in 3 Korean families with MEN 2A: clinical use of new restriction sites for genetic diagnosis. *Endocr J* 1998;45-61:555.
- Kim HH, Kim HJ, Chung YJ, Min YK, Lee MS, Lee MK, et al. Analysis of RET proto-oncogene mutation in Korean patients with medullary thyroid carcinomas. *J Korean Soc Endocrinol* 2003;18:360-70.
- Chung YJ, Kim HH, Kim HJ, Min YK, Lee MS, Lee MK, et al. RET proto-oncogene mutations are restricted to codon 634 and 618 in Korean families with multiple endocrine neoplasia 2A. *Thyroid* 2004;14:813-8.
- Kim TY, Hwang JK, Moon MK, Park YJ, Park DJ, Kim SY, et al. A case of multiple endocrine neoplasia type 2B associated with a M918T mutation in RET proto-oncogene. *J Korean Soc Endocrinol* 2003;18:85-93.
- Kim HY, Lee JY, Kim SB, Lee KW, Seo JA, Oh JH, et al. A case of multiple endocrine neoplasia 2A with germline mutation of RET gene. *J Korean Soc Endocrinol* 2003;18:481-8.
- Yang HY, Park YJ, Kwon HJ, Cho KJ, Park JG. Germline mutations of RET gene in a multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN2A) family. *J Korean Cancer Assoc* 1999;31:867-75.
- Kim IJ, Kang HC, Park JH, Ku JL, Lee JS, Kwon HJ, et al. RET oligonucleotide microarray for the detection of RET mutations in multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Clin Cancer Res* 2002;8:457.
- Kim SW, Lee KD, Kim JY, Moon HS, Kim YR, Park YH, et al. Analysis of RET gene point mutation in a family with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2007;50:529-36.
- Kim SW, Kim TY, Park YJ, Kim WB, Shin CS, Park DJ, et al. Early detection of medullary thyroid cancer by screening of the RET proto-oncogene germ line point mutation in family members affected with hereditary medullary thyroid cancer. *J Korean Soc Endocrinol* 2001;16:54-64.
- Kim BS, Rhie YJ, Koh H, Kim DH, Choi SH. A case of multiple endocrine neoplasia type 2B early diagnosis by RET proto-oncogene analysis and prophylactic total thyroidectomy. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2006;11:104-9.
- Kang MK, Lee JM, Kim JH, Lee MY, Moon SD, Han JH, et al. A case of sporadic medullary thyroid cancer with RET G691S polymorphism. *J Korean Soc Endocrinol* 2009;24:293-7.
- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordini C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658-71.
- Margraf RL, Crockett DK, Krautscheid PMF, Seamons R,

- Calderon FRO, Wittwer CT, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 RET protooncogene database: repository of MEN2-associated RET sequence variation and reference for genotype/phenotype correlations. *Hum Mutat* 2009;30:548-56.
- 25) Mulligan LM, Eng C, Healey CS, Clayton D, Kwok JBJ, Gardner E, et al. Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nat Genet* 1994;6:70-4.
- 26) Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994;367:375-6.
- 27) Raue F, Frank-Raue K. Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management. *Hormones (Athens)* 2009;8:23-8.
- 28) Hoff AO, Cote GJ, Gagel RF. Multiple endocrine neoplasias. *Annu Rev Physiol* 2000;62:377-411.
-