

RET 원종양유전자 배선 돌연변이(C634W)가 확인된 가족성 갑상선 수질암 환자에서 동시에 발견된 갑상선 유두암 1예

김지혜 · 박지현¹ · 박태선¹ · 백홍선¹ · 정명자² · 홍기환³

예수병원 내과, 전북대학교 의학전문대학원 내과학교실¹, 병리학교실², 이비인후과학교실³

A Case of Concurrent Papillary Thyroid Carcinoma in Familial Medullary Thyroid Microcarcinoma with a Germline C634W Mutation

Ji Hye Kim, Ji Hyun Park¹, Tae Sun Park¹, Hong Sun Baek¹, Myoung Ja Chung², Ki Hwan Hong³

Presbyterian Medical Center, Departments of Internal Medicine¹, Pathology² and Otolaryngology³, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

The origins of medullary carcinoma (MTC) and papillary carcinoma (PTC) of the thyroid are embryologically different. Tumors showing concurrent medullary and papillary features are rare and they represent less than 1% of all thyroid malignancies. Hereditary MTC is an autosomal dominantly inherited disease which is genetically determined as part of the MEN 2A, MEN 2B, or variants of MEN 2A such as familial MTC. Germline mutations of the *RET* gene are the underlying cause of the majority of cases of hereditary medullary carcinomas. The pathogenesis of concurrent PTC with familial MTC has rarely been known. Genetic analysis of the *RET* oncogene has so far provided conflicting results. Here we describe a family whose sibling was affected by both PTC & MTC, and the family carried a germ-line point mutation in the *RET* extracellular domain that converted cysteine 634 into tryptophan (C634W). (*Endocrinol Metab* 25:354-359, 2010)

Key Words: Concurrent, Medullary, Papillary

서 론

갑상선에 발생하는 원발성 암에는 내배엽에서 기원한 갑상선 여포세포에서 발생하는 갑상선 유두암, 여포암 및 역형성암과 신경릉에서 기원하는 부여포세포(C-세포)에서 발생하는 갑상선 수질암 등이 있다. 한국인 갑상선암의 병리학적 분류에 따르면 갑상선 유두암이 가장 흔하며 전체 갑상선암의 80-90%를 차지하고, 갑상선 수질암은 1-3%에 불과하지만 진단 당시에 림프성과 혈행성 전이가 흔하고 예후가 더 나쁜 것으로 알려져 있다[1-3].

갑상선 유두암과 갑상선 수질암은 서로 다른 발생기원을 갖기 때

문에 전혀 관계없는 별개의 암종임에도 불구하고 최근 이 암들이 동시성(concurrent) 혹은 혼합(mixed or combined) 종양의 형태로 발견되는 사례들이 보고되고 있다. 분자유전학적인 발생 원인에 대해서는 아직 불분명한 상태이나 서로 발생기원이 다른 갑상선 유두암과 갑상선 수질암 간의 연관성을 밝히기 위한 연구들이 진행 중이다.

드물지만 제2형 다발성 내분비 선종(multiple endocrine neoplasia, MEN)가계에서도 이들 두 가지 암종이 동시성 혹은 혼합 종양의 형태로 발생함이 보고되고 있으며, 이들의 병인은 제2형 다발성 내분비 선종과 관련된 *RET* 유전자가 분자유전학적 병인에 관련이 있을 것으로 보고되고 있다[4-9]. 저자들은 *RET* 유전자의 배선 점돌연변이(germline point mutation)를 가진 제2형 다발성 내분비 선종의 표현형을 보이지 않는 가족성 갑상선 수질암(familial medullary thyroid carcinoma, FMTC)환자에서 동시에 갑상선 유두암이 발견된 사례를 국내에서 처음으로 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received: 15 April 2010, Accepted: 7 October 2010

Corresponding author: Ji Hyun Park

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Hospital, Chonbuk National University Medical School, 634-18 Geumam-dong, Deokjin-gu, Jeonju 561-712, Korea

Tel: +82-63-250-1780, Fax: +82-63-254-1609, E-mail: parkjh@jbnu.ac.kr

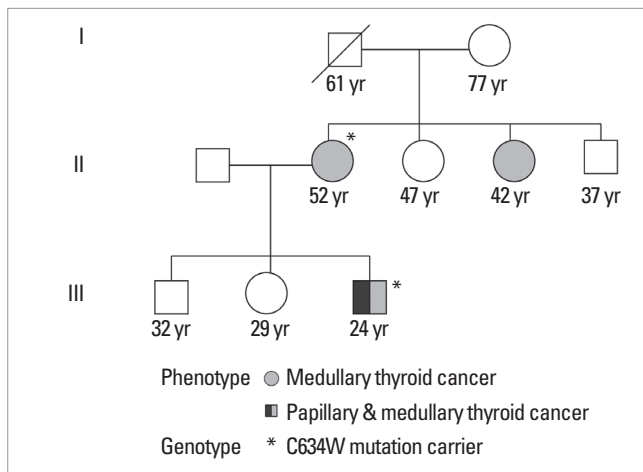


Fig. 1. Family pedigree.

증례

환자: 박○○, 남자 24세

주소: 갑상선 수질암의 선별검사를 위해 내원

과거력: 특이사항 없음

가족력: 환자는 2남 1녀 중 3째이며 어머니가 갑상선 수질암으로 1년 전(당시 51세) 수술하였으며 수술조직염색에서 갑상선 유두암의 증거는 보이지 않았다. 어머니는 1남 3녀 중 첫째였으며 둘째 여동생이 갑상선 수질암으로 수술하였다(당시 39세).

가계도: Fig. 1.

진찰소견: 의식상태는 명료하였으며, 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 68회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.4°C이었으며, 우측 갑상선 부위에 약 1.5 × 2 cm 크기의 딱딱하고 고정된 종괴가 촉진되었으며 경부 림프절은 뚜렷하게 만져지지 않았다. 흉부, 복부 및 사지 소견에서 특이 소견은 없었다.

일반검사소견: 갑상선 전절제술 전에 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 5,200/μL, 혈색소 15.9 g/dL, 혈소판 252,000/μL, 혈청 전해질 검사에서 나트륨 138 mEq/L, 칼륨 4.7 mEq/L, 염화물 102 mEq/L이었으며 혈액 화학 검사에서 혈액 요소 질소 8.9 mg/dL, 크레아티닌 0.93 mg/dL, 총단백 7.2 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, 총혈청 칼슘 8.5 mg/dL, 인 4.2 mg/dL로 정상이었다.

내분비검사소견: 갑상선호르몬은 유리 티록신 18.2 pmol/L (참고치 9.4-25 pmol/L), 갑상선자극호르몬 1.15 mIU/L (참고치 0.17-4.05 mIU/L)이었다. 수술 전 자극 없이 시행한 혈중 칼시토닌은 11.6 pg/mL (참고치 0-10 pg/mL), 암태아성항원(carcinoembryonic antigen, CEA)은 3.9 ng/mL (참고치 0-5 ng/mL)이었다. 부갑상선호르몬 15.9 pg/mL (참고치 11-62 pg/mL)이었다. 24시간 소변 검사에서는 vanillylmalic acid (VMA) 5.5 mg/day (참고치 0-8 mg/day), 메타네프린 1.0 mg/day (참고치 0-1 mg/day), 혈청 에피네프린 35.2 pg/mL (참고

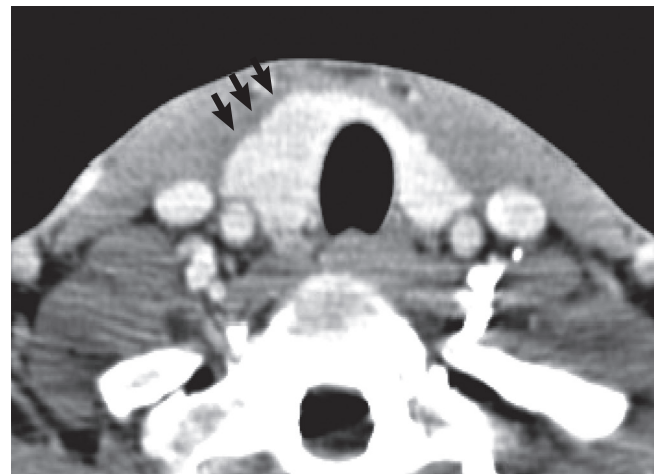


Fig. 2. Computed tomography scan showed 2.2 cm sized hypodense enhancing mass (arrows) in right lobe.

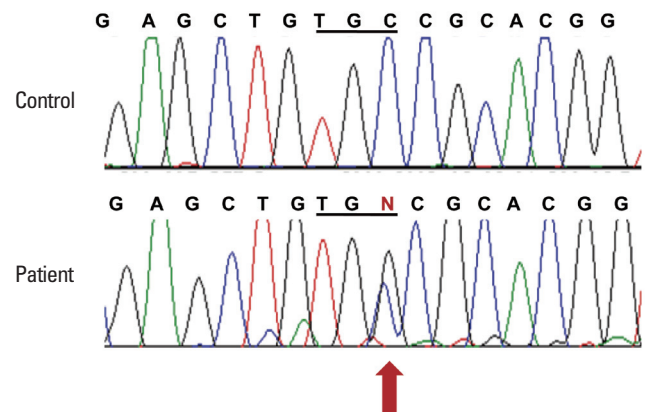


Fig. 3. Direct sequence analysis of the *RET* gene in the patient. A heterozygous missense mutation (c.1902C > G;p.Cys634Trp) was identified in the patient (arrow).

치 0-110 pg/mL), 노르에피네프린 161.5 mg/dL (참고치 70-750 mg/dL)로 정상이었다.

방사선검사소견: 경부 전산화단층촬영에서 갑상선 우엽에 2 × 1 cm의 종괴가 주변의 띠 근육(strap muscle)까지 침범한 소견을 보이고 있었다(Fig. 2).

유전자검사소견: 분자유전학적 확인을 위해 환자에게 유전자검사 동의를 얻은 뒤 환자의 말초혈액 백혈구에서 Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, Madison, WI, USA)를 이용하여 genomic DNA를 추출하였다. 다발성 내분비 선종 2A형과 연관이 있는 돌연변이의 호발부위로 알려져 있는 *RET* 유전자의 엑손 11번을 표적으로 직접염기서열분석을 하였다. 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)은 *RET* 유전자의 엑손 11번에 대해 특이적으로 고안된 한 쌍의 시발체인 엑손11-F (5'-ATACGCAGCCTGTACCCAGT-3')과 엑손11-R (5'-CACAGGATGGCCTCTGTCTC-3')

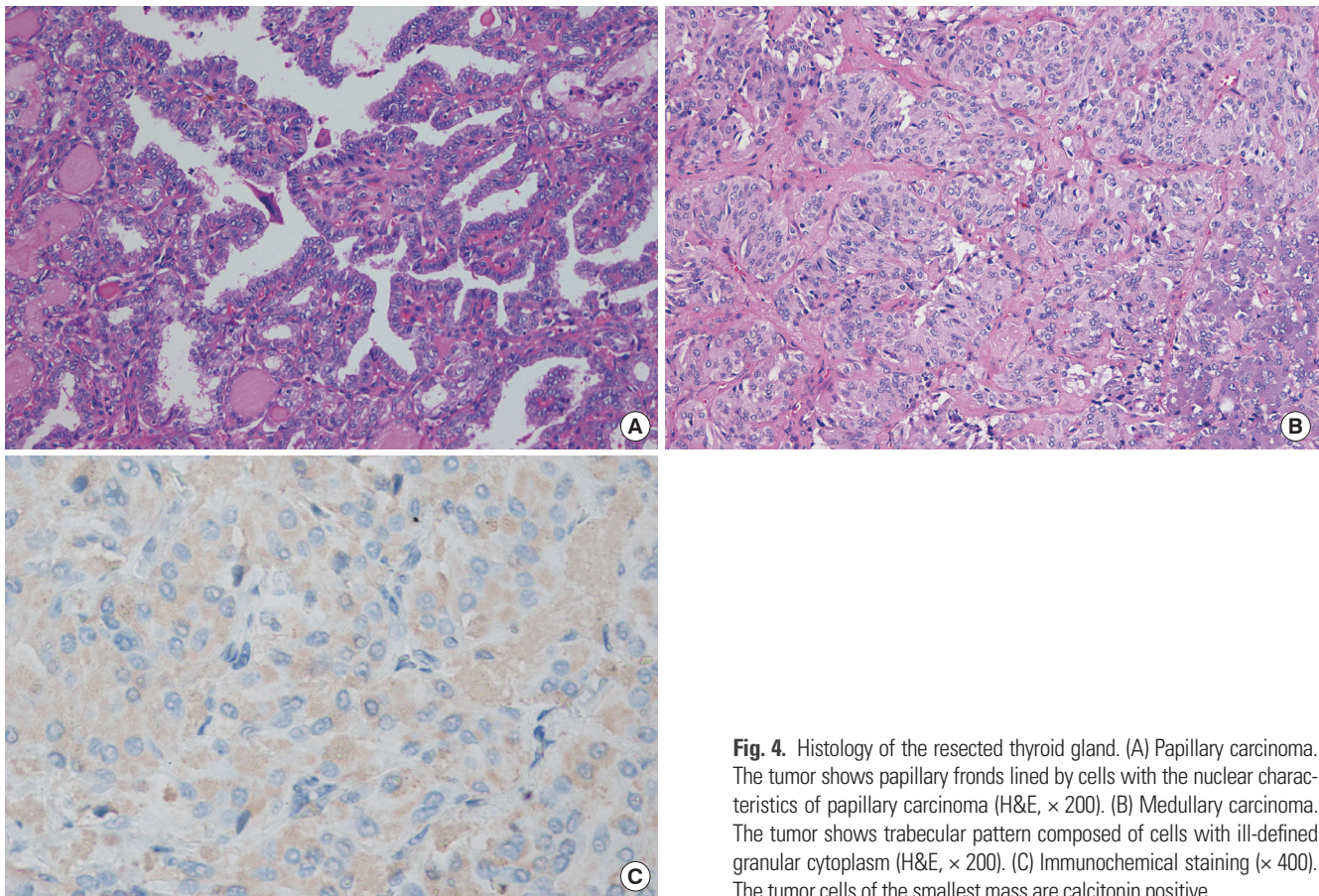


Fig. 4. Histology of the resected thyroid gland. (A) Papillary carcinoma. The tumor shows papillary fronds lined by cells with the nuclear characteristics of papillary carcinoma (H&E, $\times 200$). (B) Medullary carcinoma. The tumor shows trabecular pattern composed of cells with ill-defined granular cytoplasm (H&E, $\times 200$). (C) Immunohistochemical staining ($\times 400$). The tumor cells of the smallest mass are calcitonin positive.

을 이용하여 thermal cycler (Model 9700; Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)로 PCR 산물을 얻었다. ABI Prism 3130 genetic analyzer를 이용하여 직접염기서열분석을 시행한 후 Sequencer software (Gene Codes Corporation, Ann Arbor, MI, USA)를 이용하여 기준염기서열(GenBank accession number, NM_020975)과 비교하여 판독하였다. 그 결과 *RET* 유전자의 엑손 11의 1,902번 염기서열이 C에서 G로 바뀌면서 634번째 코돈이 TGC (Cysteine)에서 TGG (Tryptophan)로 치환되는 과오돌연변이가 이형접합자 형태로 관찰되었다(c.1902C > G;p.Cys634Trp) (Fig. 3).

미세침흡인세포검사: 수술 전 우측 갑상선 결절에서 시행한 미세침흡인세포검사에서 갑상선 유두암이 의심되었다.

치료 및 경과: 환자는 갑상선 전절제술과 좌측 변형근치적 경부림프절절제술을 시행받았다. 절제된 갑상선에는 우엽에 2.2×1.3 cm 크기의 결절과 좌엽에 각각 1.5×1.3 cm와 0.3×0.2 cm 결절들이 있었다. 병리조직 소견에서 우엽과 좌엽 각각의 큰 종괴는 경계가 불명확하고 고형의 단단한 결절이었고 특징적인 유두상을 보이면서 핵의 가운데에 고랑(groove)이 보이고 갑상선글로불린 염색에 양성 반응을 보이는 갑상선 유두암으로 확진되었다(Fig. 4A). 이 두 종괴는 크로모그라닌과 칼시토닌에는 면역 염색이 되지 않았다. 가장 작

은 좌엽의 종괴는 내부에 난형 또는 방추형 세포와 유사한 세포가 혈관섬유성 기질에 의해 나누어져 있었고 원형 둥지(nesting) 형태를 형성하며 둥근 단일한 핵상과 세포 내에서는 호산성 과립과 염색질이 풍부한 소견을 보였다(Fig. 4B). 갑상선 수질암의 특징적인 소견인 아밀로이드는 관찰되지 않았다. 면역조직화학검사에서 갑상선 글로불린에는 염색되지 않고 칼시토닌과 크로모그라닌에 염색되어 갑상선 수질암으로 진단되었다(Fig. 4C). 수술 중 육안 소견으로 우측 갑상선 종괴의 우측 띠근육 유착을 확인하였고 이로 인해 근육의 일부가 절제되었다. 갑상선 유두암 병소가 두 군데이면서 절제된 림프절 중 2개에 갑상선 유두암의 전이가 있었다. 따라서, 수술 후에 방사성요오드 잔여갑상선 제거술을 시행하였고 ^{131}I 추적스캔에서 갑상선의 잔여병소는 보이지 않고 있었다. 매년 시행한 부갑상선기능항진증과 갑색세포종에 대한 선별검사에서는 이상소견 보이지 않고 있다. 수술 7년 후 혈청 칼시토닌 농도는 < 1.0 pg/mL이며, 갑상선 자극호르몬 자극 후 측정된 갑상선글로불린 1.0 ng/mL, 항갑상선글로불린 항체 0.01 U/mL (참고치 $0-0.3$ U/mL)으로 경부 초음파에서도 재발 소견 없이 갑상선호르몬(levothyroxine sodium) 일일 200 μg 을 투여 받으며 외래에서 추적 관찰 중이다.

어머니의 치료 경과: 5×3 cm의 우측 갑상선 수질암으로 갑상선

전절제술을 받았다. 24시간 요중 VMA, 메타네프린, 에피네프린은 정상이고 말초혈액에서 분리한 유전자 검사에서 코돈 634의 배선 점돌연변이가 확인되었다. 매년 시행한 부갑상선기능항진증과 갑색 세포종에 대한 선별검사에서는 이상 소견이 보이고 있지 않고 수술 후 8년째 혈청 칼시토닌 농도는 6.5 pg/mL로 정상으로 유지되며 재발이 의심되는 소견은 없다.

고 찰

부여포세포에서 기원하는 갑상선 수질암은 산발형이 80%이고 가족형이 20%이다[10]. 가족형은 상염색체 우성유전을 하며 세 가지 형이 있는데, 가장 흔한 것은 다발성 내분비 선종 2A형(MEN 2A)으로 갑상선 수질암, 부신갈색세포종, 부갑상선기능항진증으로 나타나고, 다발성 내분비 선종 2B형은 갑상선 수질암, 부신갈색세포종, 점막 신경종으로 나타난다. 가장 드문 형태인 가족성 갑상선 수질암은 한 가계에서 갈색세포종이나 부갑상선기능항진증 등 다른 내분비질환의 병발 없이 갑상선 갑상선 수질암에 강한 유전적 소인을 보이는 다발성 내분비 선종의 변종이다. 그러나, 다발성 내분비 선종 2A형과 가족성 갑상선 수질암은 많은 경우에 동일 부위의 RET 돌연변이가 보고되고 있고 가계 구성원이 적은 경우 둘 사이의 감별이 어렵다. 또한 가족성 갑상선 수질암으로 알려진 가계에서 나중에 갈색세포종이 발견되는 위험때문에 가족성 갑상선 수질암 진단에 보다 엄격한 기준을 제시하기도 한다[11]. 이 기준에 따르면 한 가계 안에 10명 이상의 유전자 돌연변이 보인자가 있고 그중 적합한 임상 양상을 보이며 50세 이상인 구성원이 다수 있어야 한다. 본 증례의 가계는 가계 구성원수와 이환된 환자수가 적어서 이러한 진단 기준에 미치지 못하는 못하지만 다른 내분비질환의 동반없이 가계 안에 3명(환자, 환자의 어머니와 이모)이 갑상선 수질암으로 진단되었고 환자와 환자의 어머니가 동일한 부위의 RET 배선 돌연변이를 동반하고 있었으며 환자의 어머니(현재 58세)와 이모(현재 49세)가 10년 정도의 추적관찰에서 다른 내분비질환이 발견되지 않아 가족성 갑상선 수질암으로 추정된다. 그러나 RET 유전자 엑손 11의 코돈 634 변이는 갑상선 수질암 이외에 갈색세포종 또는 부갑상선기능항진증 발생과 의미있는 연관성이 이미 알려져 있고[12], 이 코돈 부위가 가족성 갑상선 수질암의 특이적 유전자 변이는 아니어서 향후 다발성 내분비 선종으로 진행될 가능성을 완전히 배제할 수 없으므로 지속적인 추적 검사가 요구된다.

갑상선 수질암은 갑상선 종양이 발견될 당시 50% 이상에서 경부 림프절 전이가 동반되며, 수술 이외에는 적절한 치료법이 없고, 예후도 갑상선 분화암보다는 불량하므로 조기 진단이 필요하다. 따라서, 다발성 내분비 선종 2A형이나 가족성 갑상선 수질암 표현형의 가족형 갑상선 수질암 환자에서는 그 가족원을 대상으로 갑상선 수질암에 대한 선별검사를 시행해야 한다. 근래에는 RET 원종양유전자의

점돌연변이가 발견된 갑상선 수질암 환자의 가족 구성원에서 말초혈액을 채취하여 유전자검사를 시행하는 선별검사로 갑상선 수질암이 발현하기 전에 조기진단을 할 수 있게 되었다. RET 원종양유전자의 보인자에 대한 예방적 갑상선 절제술의 시기와 범위 등 치료전략도 RET 원종양유전자의 종류에 따른 갑상선 수질암의 악성화 정도와 위험도를 분류를 통해 결정하는 방법이 제시되고는 있으나[11], 한국인에서 보고된 RET 원종양유전자 돌연변이는 아직 그 수가 많지 않으며 주로 코돈 618과 634에 집중적으로 분포하고 있어 RET 변이와 연관된 임상상을 규명하기에는 부족한 면이 많다[12]. 다발성 내분비 선종 2A의 표현형을 가진 갑상선 수질암 환자의 가족 중 엑손 11의 C634W 돌연변이는 5세 이전에 예방적 수술을 한다. 그러나 가족성 갑상선 수질암의 경우 언제 수술할지 아직 일치된 견해가 없다. 본 증례의 경우 측정되는 우측 갑상선절제에 대해 갑상선 수질암을 일차적으로 의심하였으나 혈액 내 칼시토닌 수치의 경미한 상승과 미세흡인 세침검사에서는 갑상선 유두암을 시사하는 소견이 보였다. 이러한 이유로 수술을 하게 되었고 절제한 좌엽 조직의 일부에서 장경이 0.3 cm의 작은 미소 갑상선 수질암이 우연히 발견되었다. 증례 환자의 가계에서도 갑상선 수질암 진단 당시 연령이 다발성 내분비 선종 2A의 표현형에 비해 늦어 예방적 절제술의 시기를 다발성 내분비 선종 2A형과 동일하게 5세 이전으로 적용해야 하는지에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다.

갑상선 수질암과 갑상선 유두암의 동시발생을 보고한 사례들을 고찰해 보면, 하나의 종양세포군이 구조적, 면역화학적으로 다른 두 가지 요소를 모두 갖고 있을 때 혼합종양(mixed tumor)이라 칭하였고[13], 좀 더 세분하여 부여포세포와 여포세포 두 가지 세포군이 뒤섞인 형태를 복합종양(composite tumor) [14], 서로 관련성이 없는 두 가지의 암이 같이 존재할 때 동시성 종양(concurrent tumor)이라고 하였다[15]. 본 증례의 경우 면역학적, 형태학적 분명한 대비를 이루면서 각각 다른 엽에 고유한 특성을 지닌 채 존재하였고 좌엽에 두 암종 사이에는 비종양성 갑상선 실질에 의해 구분되어 있었으므로 동시성 종양에 속한다고 할 수 있겠다.

동시성 갑상선 수질암과 갑상선 유두암의 원인은 다음과 같은 가설로 설명되고 있다. 첫 번째는 1983년 Ljungberg 등[16]에 의해 제시된 것으로, 갑상선글로불린과 칼시토닌에 같은 면역반응성을 보이는 아가미끝소체(ultimobranchial body)가 공통의 미분화된 줄기세포로서, 암으로 발생하면서 부여포세포와 여포상피세포(follicular epithelial cell)로 모두 분화가 가능하다는 것이다. 두 번째 가설은 하나의 발암성 자극이 두 종류의 암의 분화에 모두 영향을 끼칠 수 있다는 것이었다. 방사선 조사, 자외선 노출이 두 종류의 암 분화에 발암성 자극으로 알려져 있으며 갑상선자극호르몬도 여포상피세포의 증식만이 아니라 부여포세포의 성장도 촉진한다고 보고되어 이들이 공통의 종양유발자극으로 추측되고 있다. 세 번째로 인질가설(hostage hypothesis)이 제시되었다[17]. 부여포세포에서 유래한 신

생물은 갑상선 수질암으로 분화되고, 그 변연부에서 정상 여포세포들의 분화를 유도하여 여포세포의 증식은 물론 여포암까지도 분화시켰다는 가정을 할 수 있을 것이다. 그러나 이를 증명하기 위해서는 알려지지 않은 성장인자에 대한 연구와 전형적인 갑상선 수질암에서는 이러한 인자가 존재하지 않는다는 것을 증명해야만 한다. 또한 잠재성 갑상선 갑상선 유두암은 부검에서 문헌에 따라 약 3-36%까지 발견될 정도로 빈도가 매우 높기 때문에, 갑상선 수질암이 발생한 갑상선에 잠재성 갑상선 유두암이 발견되었을 가능성도 충분히 고려해 볼 수가 있다. 끝으로, *RET* 유전자 변이는 유전되는 종양 증후군인 제2형 다발성 내분비 선종, 가족성 갑상선 수질암 등과 관련이 깊은데, 바로 *RET* 원발암유전자의 전위(rearrangement)가 갑상선 유두암에서 발견될 수 있는 가장 흔한 유전변형의 형태라는 점에서 두 종양의 발생에 대한 공통적 연관성을 찾을 수 있다. 본 증례의 경우 *RET* 점돌연변이가 있는 환자에서 1 cm가 넘는 갑상선 유두암종이 양측엽에 모두 발생하여서 우연의 일치보다는 분자유전학적인 연관성이 있을 것으로 고려해 볼 수 있다.

저자들의 문헌 고찰에 의하면 *RET* 배선 점돌연변이 - K603Q, M918T, V804T, C634S, A891S, A631Y - 를 가지는 가족형 갑상선 수질암 환자에서 갑상선 유두암이 동시 발생한 증례들이 드물게 보고되었다[4-9, 18]. MEN2/PTC가계에서 체세포 *RET* 재배열에 대한 보고는 없었으며 *RET* 점돌연변이가 *RET*/PTC 재배열보다는 약하지만 여포세포의 유사분열 촉진과 키나아제 활성을 가지고 있음을 확인하였다[4-8]. 따라서, 동반된 갑상선 유두암을 여포세포의 *RET* 점돌연변이에 의한 형질전환 효과로 고려해 볼 수 있겠다. C634R 형질전환 생쥐에서 C-세포와 상피성 갑상선 종양이 둘 다 발생하였고[19], *RET* 단백질이 *RET* 재배열에 관계없이 갑상선 수질암뿐만 아니라 갑상선 유두암에서도 낮은 수준으로 발현된다는 보고가 이를 뒷받침한다[20]. 그러나 몇 가지 의문점이 남아 있다. Fugazzola 등[9]은 A891S 배선 돌연변이에 의한 가족성 갑상선 수질암 환자의 동반된 갑상선 유두암 조직에서 체세포 V600E BRAF 변이를 발견하여 동시성 종양이 각기 다른 유전적 기원을 가질 수 있다는 상반된 결과를 보고하기도 하였다. 또한 *RET* 점돌연변이가 갑상선 유두암의 동시 발생에 관련한다면 갑상선 수질암과 동반된 갑상선 유두암의 발생 빈도가 왜 적은지에 대해서도 의문이다. 따라서, *RET*가 우성 종양 유전자로서의 형질전환 효과에 의해 갑상선 수질암에 동반된 갑상선 유두암이 발생한다는 가설은 추후 연구가 필요하다.

요 약

갑상선 갑상선 수질암과 갑상선 유두암은 태생학적으로 기원이 다르기 때문에 갑상선 수질암과 갑상선 유두암이 동시에 발견되는 경우는 모든 갑상선암의 1% 미만으로 드물다. 가족형 갑상선 수질암의 상염색체 우성으로 유전되며 저자들은 엑손 11번의 C634W 배

선 점돌연변이를 가진 가족성 갑상선 수질암 환자에서 동시에 갑상선 유두암이 발견된 사례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Lee MH, Koh CS, Lee MC, Cho BY, Moon DH, Choi CW, Oh SK, Choe KJ, Park SH, Kim YI: Clinical study on thyroid cancer (The 3rd Report). Korean J Nucl Med 20:59-65, 1986
2. Hong EK, Lee JD: A national study on biopsy-confirmed thyroid diseases among Koreans: an analysis of 7758 cases. J Korean Med Sci 5:1-12, 1990
3. Jeon JS, Kim WB, Chung HK, Cho BY, Lee HK, Koh CS, Park DJ, Kim SW: Analysis of prognostic factors determining the recurrences in patients with papillary thyroid cancer after surgical treatment. J Korean Soc Endocrinol 12:421-432, 1997
4. Rey JM, Brouillet JP, Fonteneau-Allaire J, Boneu A, Bastie D, Maude-londe T, Pujol P: Novel germline *RET* mutation segregating with papillary thyroid carcinomas. Genes Chromosomes Cancer 32:390-391, 2001
5. McIver B, Goellner JR, Hay ID: Mixed medullary-papillary thyroid carcinoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B (MEN 2B). Thyroid 6(Suppl 1):16, 1996
6. Orlandi F, Chiefari E, Caraci P, Mussa A, Gonzatto I, De Giulio P, Giuffrida D, Angeli A, Filetti S: *RET* proto-oncogene mutation in a mixed medullary-follicular thyroid carcinoma. J Endocrinol Invest 24:51-55, 2001
7. Papi G, Corrado S, Pomponi MG, Carapezzi C, Cesinaro A, LiVolsi VA: Concurrent lymph node metastases of medullary and papillary thyroid carcinoma in a case with *RET* oncogene germline mutation. Endocr Pathol 14:269-276, 2003
8. Melillo RM, Cirafici AM, De Falco V, Bellantoni M, Chiappetta G, Fusco A, Carlomagno F, Picascia A, Tramontano D, Tallini G, Santoro M: The oncogenic activity of *RET* point mutants for follicular thyroid cells may account for the occurrence of papillary thyroid carcinoma in patients affected by familial medullary thyroid carcinoma. Am J Pathol 165:511-521, 2004
9. Fugazzola L, Cerutti N, Mannavola D, Ghilardi G, Alberti L, Romoli R, Beck-Peccoz P: Multigenerational familial medullary thyroid cancer (FMTC): evidence for FMTC phenocopies and association with papillary thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) 56:53-63, 2002
10. Modigliani E, Franc B, Niccoli-sire P: Diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 14: 631-649, 2000
11. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordini C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 86:5658-5671, 2001
12. Kim HH, Kim HJ, Chung YJ, Min YK, Lee MS, Lee MK, Kim KW, Ki CS, Kim JW, Chung JH: Analysis of *RET* proto-oncogene mutation in Korean patients with medullary thyroid carcinomas. J Korean Soc Endocrinol 18:360-370, 2003
13. Shiroko T, Yokoo N, Okamoto K, Kitakado Y, Azuma H, Fukui T, Tanaka C: Mixed medullary-papillary carcinoma of the thyroid with lymph node

- metastases: report of a case. *Surg Today* 31:317-321, 2001
14. Apel RL, Alpert LC, Rizzo A, LiVolsi VA, Asa SL: A metastasizing composite carcinoma of the thyroid with distinct medullary and papillary components. *Arch Pathol Lab Med* 118:1143-1147, 1994
 15. Tseleni-Balafouta S, Grigorakis SI, Alevizaki M, Karaikos C, Davaris P, Koutras DA: Simultaneous occurrence of a medullary and papillary thyroid carcinoma in the same patient. *Gen Diagn Pathol* 142:371-374, 1997
 16. Ljungberg O, Ericsson UB, Bondeson L, Thorell J: A compound follicular-parafollicular cell carcinoma of the thyroid: a new tumor entity? *Cancer* 52:1053-1061, 1983
 17. Volante M, Papotti M, Roth J, Saremaslani P, Speel EJ, Lloyd RV, Carney JA, Heitz PU, Bussolati G, Komminoth P: Mixed medullary-follicular thyroid carcinoma. Molecular evidence for a dual origin of tumor components. *Am J Pathol* 155:1499-1509, 1999
 18. Kim JK, Chung HW, Seo HS, Kim DJ, Chung SS, Song YD, Kwon KH, Jin YM, Lee MK, Lim SK, Kim IJ, Kang HC, Park JH, Park JG: A case of papillary thyroid carcinoma combined with multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Korean Soc Endocrinol* 17:730-738, 2002
 19. Reynolds L, Jones K, Winton DJ, Cranston A, Houghton C, Howard L, Ponder BA, Smith DP: C-cell and thyroid epithelial tumours and altered follicular development in transgenic mice expressing the long isoform of MEN 2A RET. *Oncogene* 20:3986-3994, 2001
 20. Bunone G, Uggeri M, Mondellini P, Pierotti MA, Bongarzone I: RET receptor expression in thyroid follicular epithelial cell-derived tumors. *Cancer Res* 60:2845-2849, 2000