



카우덴 증후군

Cowden Syndrome: A Review

정예령¹ · 전지영¹ · 이시연² · 유금혜³ · 이동옥³ · 장윤정⁴ · 정소연² · 공선영^{1,5,6}

Ye-Ryeong Jung, R.N.¹, Ji-Young Jun, R.N.¹, Seeyoun Lee, M.D.², Kum Hei Ryu, M.D.³, Dong Ock Lee, M.D.³, Yoon-Jung Chang, M.D.⁴, So-Youn Jung, M.D.², Sun-Young Kong, M.D.^{1,5,6}

국립암센터 표적치료연구과¹, 유방암센터², 암예방검진센터³, 중앙암생존자통합지지센터⁴, 암의생명과학과⁵, 진단검사의학과⁶

Targeted Therapy Branch¹, Center for Breast Cancer², Center for Cancer Prevention and Detection³, National Cancer Survivorship Center⁴, Cancer Biomedical Science⁵ and Department of Laboratory Medicine⁶, National Cancer Center, Goyang, Korea

Cowden syndrome is a rare autosomal dominant genetic disease, with an estimated prevalence of 1/200,000 with majority of *PTEN* germline mutation. Diagnostic criteria of Cowden syndrome have been changed and several disease criteria were included. Herein, we described Cowden syndrome related disease, and it would be helpful to review this rare disease when the patients come for genetic counseling.

Key Words: Cowden syndrome, *PTEN*, *PTEN* hamartoma syndrome, Genetic counseling

서론

유전자 검사의 증가에 따라 드물게 관찰되는 유전성 암 관련 질환인 카우덴 증후군(Cowden syndrome)의 진단 방법, 관련 질환들의 분포를 정리하고자 한다. 카우덴 증후군 환자 관련 국내 문헌은 15건이 보고되어 있다[1-15].

카우덴 증후군은 상염색체 우성으로 유전되는 희귀한 유전 질환으로 1963년에 Lloyd와 Dennis에 의해 처음 기술되었고, 질환이 확인된 가족의 이름을 따서 명명되었다[16]. 카우덴 증후군은 종양 억제유전자인 *PTEN* (phosphatase and tensin homolog)의 생식세포(germline) 병원성 변이(pathogenic variant)로 유전되는 암 소인(cancer predisposition) 증후군이다. 카우덴 증후군은 여러 장기를 침범하는 과오종(hamartoma)이 특징이며, 여성 유방암(breast

cancer), 자궁내막암(endometrial cancer), 갑상선암(thyroid cancer), 대장암(colorectal cancer), 신장암(renal cell carcinoma) 등의 종양 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다[17, 18].

카우덴 증후군의 추정 유병률은 1/200,000~1/250,000으로 제시되고 있으며, 표현형이 다양하게 나타나므로 과소 추정되었을 가능성이 있다[17, 19, 20]. *PTEN* 유전자의 돌연변이가 질환의 주요 원인으로 밝혀지기 전까지는 1/1,000,000 발생률로 추정되었다[21, 22].

카우덴 증후군은 복잡한 증상과 진단 기준을 가진 질환으로 유전자 검사가 증가되면서 진단되는 환자도 증가될 것으로 예상되는 상황으로 본 종설이 질환의 이해에 도움이 될 수 있기를 바란다.

카우덴 증후군의 진단 기준

카우덴 증후군에 대한 임상 진단 기준은 1995년 국제 카우덴 컨소시엄(International Cowden Consortium)에 의해 최초로 제안되었고 세부 기준으로는 질병 특이 기준(pathognomonic criteria), 주요 기준(major criteria), 부진단 기준(minor criteria)으로 구분되며 각 기준마다 해당되는 질환이 제시되어 있다(Table 1) [21, 23].

진단 기준은 가족 구성원 내 카우덴 증후군의 진단 유무에 따라 두 가지 경우로 나뉘어 다르게 적용된다. 카우덴 증후군으로 진단 받은 가족이 있는 개인의 경우에는 1개의 질병 특이 기준에 해당될 때, 부진단 기준 해당 유무와 관계없이 1개의 주요 기준에 해당될 때, 2개의 부진단 기준에 해당될 때 카우덴 증후군으로 진단한다. 가족 중 카우덴 증후군 환자가 없는 개인의 경우에는 다음의

Corresponding author: Sun-Young Kong, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0003-0620-4058>

Department of Laboratory Medicine, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10408, Korea

Tel: +82-31-920-1735, Fax: +82-31-920-1339, E-mail: ksy@ncc.re.kr

Received: March 27, 2023

Revision received: May 5, 2023

Accepted: May 10, 2023

This article is available from <https://www.labmedonline.org>

© 2023, Laboratory Medicine Online

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. International Cowden Consortium operational criteria for Cowden syndrome diagnosis, Ver 1995 [21, 23]

Pathognomonic criteria	Major criteria	Minor criteria
Mucocutaneous lesions	Breast carcinoma	Other thyroid lesions (e.g., goiter)
Trichilemmomas, facial	Thyroid carcinoma, especially follicular thyroid carcinoma	Mental retardation (say, IQ < 75)
Acral keratoses	Macrocephaly (e.g., > 95 centile)	GI hamartomas
Papillomatous lesions	Lhermitte-Duclos disease (LDD)	Fibrocystic disease of the breast
Mucosal lesions		Lipomas
		Fibromas
		GU tumors (e.g., uterine fibroids) or malformation
Operational diagnosis in a person		
(1) Mucocutaneous lesions alone if:		
(a) there are six or more facial papules, of which three or more must be trichilemmoma, or		
(b) cutaneous facial papules and oral mucosal papillomatosis, or		
(c) oral mucosal papillomatosis and acral keratoses, or		
(d) palmoplantar keratoses, six or more		
(2) Two major criteria but one must include macrocephaly or LDD		
(3) One major and six minor criteria		
(4) Four minor criteria		
Operational diagnosis in a family where one person is diagnosed with Cowden syndrome		
(1) The pathognomonic criterion/criteria		
(2) Any one major criterion with or without minor criteria		
(3) Two minor criteria		

Abbreviations: LDD, Lhermitte-Duclos disease; GI, gastrointestinal; GU, genitourinary.

Table 2. Clinical diagnostic criteria for Cowden syndrome/*PTEN* hamartoma tumor syndrome, NCCN guidelines Ver 3.2023 [24, 25]

Major criteria	Minor criteria
Breast cancer	Autism spectrum disorder
Endometrial cancer	Colon cancer
Follicular thyroid cancer	≥ 3 esophageal glycogenic acanthoses
Multiple gastrointestinal hamartomas or ganglioneuromas	Lipomas
Macrocephaly (megalcephaly) (i.e., ≥ 97%, 58 cm in adult female, 60 cm in adult male)	Intellectual disability (i.e., IQ ≤ 75)
Macular pigmentation of glans penis	Papillary or follicular variant of papillary thyroid cancer
Mucocutaneous lesions	Thyroid structural lesions (e.g., adenoma, nodule[s], goiter)
One biopsy-proven trichilemmoma	Renal cell carcinoma
Multiple palmoplantar keratoses	Single GI hamartoma or ganglioneuroma
Multifocal or extensive oral mucosal papillomatosis	Testicular lipomatosis
Multiple cutaneous facial papules (often verrucous)	Vascular anomalies (including multiple intracranial developmental venous anomalies)
Operational diagnosis in an individual (either of the following):	
1. Three or more major criteria, but one must include macrocephaly, Lhermitte-Duclos disease, or GI hamartomas; or	
2. Two major and three minor criteria.	
Operational diagnosis in a family where one individual meets revised <i>PTEN</i> hamartoma tumor syndrome clinical diagnostic criteria or has a <i>PTEN</i> /LP variant:	
1. Any two major criteria with or without minor criteria; or	
2. One major and two minor criteria; or	
3. Three minor criteria.	

점막과 피부 병변(mucocutaneous lesions)이 있을 때 카우덴 증후군으로 진단한다. 얼굴 구진(facial papules)이 6개 이상이며 3개 이상은 다발성 안면 털종(trichilemmoma)일 때 또는 얼굴 피부 구진(cutaneous facial papules)과 구강 점막 유두종증(oral mucosal papillomatosis)이 있을 때 또는 구강 점막 유두종증과 말단 각화

증(acral keratoses)이 있을 때 또는 손바닥과 발바닥의 각화증(palmoplantar keratoses)이 6개 이상인 경우이다. 그리고 2개의 주요 기준에 해당될 때 그 중 1개는 대두증(macrocephaly) 또는 레미트-두크로스병(Lhermitte-Duclos disease)이어야 하며, 1개의 주요 기준과 3개의 부진단 기준에 해당될 때 그리고 4개의 부진단 기준

Table 3. Testing criteria for Cowden/*PTEN* hamartoma tumor syndrome, NCCN guidelines Ver 3.2023 [24]

Testing is clinically indicated in the following scenarios
Individual from a family with a known <i>PTEN</i> P/LP variant
Individual with a personal history of Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome (BRRS)
Individual meeting clinical diagnostic criteria for CS/PHTS
Individual not meeting clinical diagnostic criteria for CS/PHTS with a personal history of:
Adult Lhermitte-Duclos disease (cerebellar tumors); or
Autism spectrum disorder and macrocephaly; or
Two or more biopsy-proven trichilemmomas; or
Two or more major criteria (one must be macrocephaly); or
Three major criteria, without macrocephaly; or
One major and ≥ 3 minor criteria; or
≥ 4 minor criteria
At-risk individual with a relative with a clinical diagnosis of CS/PHTS or BRRS for whom testing has not been conducted
The at-risk individual must have the following:
Any one major criterion or
Two minor criteria
<i>PTEN</i> P/LP variant detected by tumor genomic testing on any tumor type in the absence of germline analysis
Abbreviations: BRRS, Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome; CS, Cowden syndrome; PHTS, <i>PTEN</i> hamartoma tumor syndrome.

에 해당될 때 카우덴 증후군으로 진단하는 것으로 제시되었다[21].

최근 진단 기준은 미국국립종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network) 가이드라인 2023년 버전에서 정리되었으며 Pilarski 등의 진단기준 2013년 개정 버전에 따라 제시되었다 (Table 2) [24, 25]. 기존과 달라진 점은 진단 기준 적용 시 카우덴 증후군으로 진단된 가족 구성원의 유무에 근거하지 않고, 개정된 *PTEN* 과오종 종양 증후군(*PTEN* hamartoma tumor syndrome)의 임상 진단 기준을 충족하거나 *PTEN* 병원성 변이가 있는 가족 구성원의 유무를 기준으로 두 가지 경우로 나눈다는 점이다. 또한, 유방암과 갑상선암만이 주요 기준에서 언급되었던 것과 달리 자궁내막암이 주요 기준으로 추가되었고 대장암, 신장암이 부진단 기준으로 추가되었다[24]. 카우덴 증후군의 유전자 검사에 대한 기준은 가족력 혹은 임상적 소견 등에 근거한다(Table 3) [24].

카우덴 증후군 원인 유전자

카우덴 증후군은 상염색체 우성으로 부모로부터 유전되는 경우가 많지만 신생 *PTEN* 병원성 변이로부터 유발되는 것이 45%까지도 보고되었다[18, 26]. 1997년 처음 *PTEN* 돌연변이가 카우덴 증후군의 원인으로 밝혀진 연구들에서는 환자 중 약 80%가 10q23.3 염색체에 위치한 *PTEN* 유전자에서 식별 가능한 돌연변이가 확인되었다[27-29]. *PTEN* 유전자는 정상적인 세포 성장 조절에 중요한 모든 과정인 세포 증식, 이동 및 세포 사멸을 조절하는 여러 분자 경로에서 중요한 역할을 함으로써 종양 억제제(tumor suppressor)로서 기능한다[30-32]. 이러한 기능을 수행하는 *PTEN*에서의 생식

Table 4. Predisposition genes of Cowden syndrome and associated diseases [37-39]

Disease	Associated gene
Cowden syndrome	<i>PTEN, PIK3CA, SEC23B, AKT1, KLLN</i>
Lhermitte-Duclos disease	<i>PTEN</i>
Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome	<i>PTEN</i>
Proteus syndrome	<i>PTEN</i>
Proteus-like syndrome	<i>PTEN</i>

세포 돌연변이는 과오종이라고 알려진 양성 종양 및 악성 종양이 여러 장기에서 발병하며[31], 체세포(somatic) *PTEN* 돌연변이는 유방암, 자궁내막암, 흑색종을 포함한 다양한 암에서 발견되는 것으로 보고되었다[33-35].

PTEN 과오종 종양 증후군에는 카우덴 증후군 외에도 바나안-릴리-루발카바 증후군(Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome), 프로테우스 증후군(Proteus syndrome), 프로테우스 유사 증후군(Proteus-like syndrome)이라는 질환이 포함되는 것으로 분류된다 [36]. 또한, 카우덴 증후군으로 진단받은 환자들에서 *PTEN* 외에도 *PIK3CA, SEC23B, AKT1, KLLN*이 질환 원인 유전자로 보고된 바 있다(Table 4) [37-39].

카우덴 증후군 관련 질환

카우덴 증후군은 다양한 양성 및 악성 질환이 발생하는 임상적 특징이 있다. 대두증, 레미트-두크로스병, 점막과 피부 병변, 발육 지연(developmental delay), 양성 갑상선 성장(benign thyroid growths),

양성 유방 성장(benign breast growths), 위장관의 과오종성 용종(hamartomatous polyps of the gastrointestinal tract), 자궁 근종(uterine fibroids), 혈관 기형(hemangiomas/vascular malformations)을 포함한 몇 가지 양성 질환이 있다[29]. 카우텐 증후군과 *PTEN* 과오종 증후군에서의 양성 질환의 추정 빈도는 기존의 논문에서 정리된 바에 따르면 Table 5와 같다[18].

악성 질환과 관련해서는 *PTEN* 생식세포 돌연변이로 인한 카우텐 증후군 환자는 일반 인구와 비교했을 때, 평생 암 위험도가 높고 특히 유방, 갑상선, 자궁내막, 신장에서의 악성 종양 위험도가 상당히 증가하며, 대장암과 흑색종의 위험도는 약간 증가하는 것으로 보고되었다(Table 6) [40-42].

1. 레미트-두크로스병

레미트-두크로스병은 소녀의 이형성 신경세포종(dysplastic gangliocytoma)으로 구성된 중추신경계의 희귀한 병리학적, 비악성

Table 5. Estimated frequency of nonmalignant manifestation in CS/PHTS [18]

Nonmalignant manifestation	Estimated frequency in CS/PHTS
Macrocephaly	Up to 94%
Lhermitte-Duclos disease	2%-15%
Cognitive impairment (DD/MR/ASD)	10%-20%
Thyroid goiter/nodules/adenomas/thyroiditis	50%-70%
Trichilemmomas	6%-38%*
Oral papillomas	Unclear*
Acral keratoses	Unclear*
Glans penis pigmentation	Up to 54%
Gastrointestinal polyps	Up to 93%
Glycogenic acanthosis	Up to 80%
Vascular anomalies	Up to 35%
Lipomas	30%-40%

*True frequency is obscure as not all reported cases have had histologic confirmation by biopsy.

Abbreviations: CS, Cowden syndrome; PHTS, *PTEN* hamartoma tumor syndrome; DD, developmental delay; MR, mental retardation; ASD, autism spectrum disorder.

질환이다. 카우텐 증후군의 주요 진단 기준에 해당한다. 일반적으로 30-40대에 진단되며 *PTEN* 돌연변이를 가지고 있으므로 돌연변이가 없는 소아 형태와는 구분된다. 임상적으로 두통, 소뇌 운동실조증(cerebellar ataxia), 시각적 문제가 나타난다. 이 병변은 두개 내 압력 증가로 이어질 수 있으며 생명을 위협할 수도 있다[17].

2. 점막과 피부 병변

카우텐 증후군 환자가 가장 지속적으로 영향을 받는 기관은 피부이다. 카우텐 증후군 환자는 초기에 피부와 점막에서 징후가 나타나기 시작한다[43]. 점막과 피부 병변은 주로 20대에 나타나는 것으로 보고되었다[44]. 특정 점막과 피부 병변은 일반 인구에서 드문 반면, 다발성 안면 털종(multiple trichilemmomas), 구강 유두종(oral papilloma), 말단 각화증(acral keratosis)을 포함한 특정 피부 부와 소견은 종종 피부과 의사가 카우텐 증후군의 고위험 유전학적 평가를 찾는 초기 지표이다[45]. 이러한 병변은 초기 유병률 추정치가 카우텐 증후군에 대한 진단 검사에서 피부과적 징후에 대해 초점을 두기 때문에 부풀려질 수 있지만 생식세포 *PTEN* 돌연변이를 가진 많은 환자에서 확인된다[46].

3. 혈관 기형

동맥, 정맥 기형과 혈관종을 포함한 비특이적 혈관 기형은 일반 인구보다 카우텐 증후군 환자에서 더 흔하게 보고되었다. 카우텐 증후군 환자 집단에서 혈관 기형의 비율은 18-34%로 보고되고 있고, 일반 인구 집단에서는 5-10%로 보고되고 있다[17, 29]. 이 집단에서 혈관 병변은 혈관 내피 성장 인자와 관련된 혈관 신생을 조절하는 *PTEN*의 역할과 관련이 있는 것으로 보고되었다. 임상적으로 이러한 혈관 병변은 다초점, 근육 내, 고위동 병변 또는 두개 내 발달 이상으로 나타나는 경향이 있다[29].

4. 유방암

유방암은 카우텐 증후군에서 가장 흔한 암이다. 카우텐 증후군

Table 6. Comparison of lifetime cancer risks in patients with germline *PTEN* mutations and general population [40-42]

Cancer	Lifetime cancer risks in germline <i>PTEN</i> mutations (N=368)*	Cancer	Lifetime risk of developing from cancer in the US (2017-2019)
Breast (female)	85%	Breast (female)	12.9%
Thyroid	35%	Thyroid	0.6% (male), 1.7% (female)
Renal	34%	Kidney and renal pelvis	2.3% (male), 1.3% (female)
Endometrial	28%	Uterus	3.1%
Colorectal	9%	Colon and rectum	4.3% (male), 3.9% (female)
Melanoma	6%	Skin melanoma	3.5% (male), 2.4% (female)

*Lifetime risks computed to age 70 by Tan et al [40]. Median age is 39 years.

Abbreviations: CS, Cowden syndrome; PHTS, *PTEN* hamartoma tumor syndrome.

여성은 유방암 발병 위험이 일반 인구의 12%에 비해 25-50%에 이른다고 보고되었다. 카우덴 증후군에 영향받은 남성 유방암 환자는 매우 드물며 문헌에 보고된 사례는 2건에 불과하다. 카우덴 증후군 환자의 유방암 평균 진단 연령은 38세에서 46세 사이이다[29].

5. 갑상선암

갑상선암은 카우덴 증후군에서 두 번째로 흔한 암이다. 상피에서 유래한 갑상선 암은 임상적인 카우덴 증후군 혹은 *PTEN* 돌연변이를 가진 환자의 1/3에서 발견된다. 카우덴 증후군 환자의 갑상선암 발병 위험은 3-10%인 반면 일반인의 갑상선암 발병 위험은 1% 미만인 것으로 알려졌다[29]. 카우덴 증후군에서의 갑상선암의 평생 위험은 35%로 추정된다[40]. 카우덴 증후군 환자의 갑상선암 진단 평균 연령은 32세이다[47].

6. 자궁내막암

자궁내막암의 평생 발병 위험도는 일반 인구에서 약 2.6%이고, 카우덴 증후군 여성의 경우 28%로, 자궁내막암에 대한 위험은 약 25세부터 시작되는 것으로 나타난다[29, 40].

7. 신장암

신장암은 카우덴 증후군의 진단을 위해 확립된 부진단 기준 중 하나이다. 최근까지 카우덴 증후군에서 신장암의 위험성은 알려지지 않았지만, 최근의 연구는 *PTEN* 돌연변이의 설정에서 평생 위험성을 34%까지 높게 보고 있다. 카우덴 증후군 환자 집단에서 신장암의 발병 연령은 약 40세이다[40].

8. *PTEN* 과오종 종양 증후군

PTEN 과오종 종양 증후군은 *PTEN* 유전자의 돌연변이에 의해 발생하는 장애의 스펙트럼을 의미한다. 큰 특징으로는 신체의 다양한 부위에 영향을 미칠 수 있는 과오종이 있다. 증상은 개인마다 큰 차이가 있으며, 나이에 관계없이 발생할 수 있다. 네 가지 주요 임상증후군으로는 카우덴 증후군, 바나얀-릴리-루발

카바 증후군, 프로테우스 증후군, 프로테우스 유사 증후군이 포함된다.

바나얀-릴리-루발카바 증후군은 대두증, 장의 과오종성 용종증(intestinal hamartomatous polyposis), 지방종(lipoma), 음경 귀두의 색소성 황반(pigmented macules)을 특징으로 하는 선천성 질환이다. 프로테우스 증후군은 다수의 조직의 선천성 기형과 과오종성 과다증식 뿐만 아니라 결합조직 모반, 표피 모반 및 골비대증과 연관된 복잡하고 매우 가변적인 질환이다. 프로테우스 유사 증후군은 정의되지 않았지만 *PTEN* 관련 프로테우스 증후군의 진단 기준을 충족하지 못하는 *PTEN* 관련 프로테우스 증후군의 주요 임상적 특징을 가진 사람들을 지칭한다[48].

카우덴 증후군의 진단 및 관리

카우덴 증후군 환자의 진단과 관리 시에는 질환의 희귀성과 병원마다 진료 환경의 차이가 있으므로 진단검사의학과, 소화기내과, 피부과, 신경과 전문의의 소견과 판단을 바탕으로 다학제 진료를 하는 것이 추천된다. 임상 평가에는 유전 상담, 병력 및 가족력 검토 그리고 신체 검진이 포함되는 것이 권고된다[18].

18세부터 갑상선 검사에 특히 주의하여 매년 종합신체검사를 시행할 것이 권장되고, 만약 암 가족력이 있다면 가족 내 최연소 진단 연령보다 5년 이른 시점부터 신체검사를 시작하도록 권장된다. 또한, 암의 징후와 증상에 대한 교육을 시행하도록 각 암 종류마다의 위험 관리 가이드라인은 미국국립종합암네트워크에 의하여 제시되었다(Table 7) [24].

요 약

카우덴 증후군은 *PTEN* 생식세포 돌연변이와 연관되어 상염색체 우성으로 유전되는 희귀한 유전 질환으로, 유병률은 1/200,000로 추정된다. 카우덴 증후군의 진단 기준은 변경되어 왔으며 몇 가지 질병 기준이 포함되었다. 본 종설에서는 카우덴 증후군 관련 질환

Table 7. Cancer risk management proposed by NCCN 2023 guidelines [24]

Cancer type	Management
Breast	Clinical breast exam, every 6–12 months, starting at age 25 years or 5–10 years before the earliest known breast cancer in the family
Thyroid	Annual thyroid ultrasound starting at 7-year-old
Colon	Colonoscopy starting at age 35 years unless symptomatic or if close relative with colon cancer before age 40 y, then start 5–10 years before the earliest known colon cancer in the family
Endometrial	Screening has not proven benefit in CS Screening via endometrial biopsy every 1 to 2 years can be considered Discuss option of hysterectomy
Renal	Renal ultrasound starting at age 40 years and every 1–2 years
Melanoma	Annual dermatologist visit

에 대해 설명하였고 이는 환자가 유전 상담을 받을 때 이러한 희귀한 질병을 검토함에 있어 도움이 될 것이다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

감사의 글

이 논문은 국립암센터 공익적암연구사업에서 지원받아 작성되었습니다(grant number NCC-2110181).

REFERENCES

- Chang IK, Lee Y, Seo YJ, Kim CD, Lee JH, Im M. Treatment of multiple trichilemmomas with the pinhole method using a carbon dioxide laser in a patient with Cowden syndrome. *Dermatol Ther* 2015;28:71-3.
- Cho MY, Kim HS, Eng C, Kim DS, Kang SJ, Eom M, et al. First report of ovarian dysgerminoma in Cowden syndrome with germline *PTEN* mutation and *PTEN*-related 10q loss of tumor heterozygosity. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1258-64.
- Fielding CG. Multiple hamartoma syndrome (Cowden's disease): a case report. *Compendium* 1993;14:234, 236, 238 passim.
- Ha JW. Autosomal dominant inherited Cowden's disease in a family. *Clin Endosc* 2013;46:85-90.
- Ha M, Chung JW, Hahm KB, Kim YJ, Lee W, An J, et al. A case of Cowden syndrome diagnosed from multiple gastric polyposis. *World J Gastroenterol* 2012;18:861-4.
- Jang HN, Kim SH, Cho YM, Park DJ. Bariatric surgery for Cowden syndrome with *PTEN* mutation: a case report. *Obes Surg* 2021;31:2316-8.
- Kang YH, Lee HK, Park G. Cowden syndrome detected by FDG PET/CT in an endometrial cancer patient. *Nucl Med Mol Imaging* 2016;50:255-7.
- Lee HR, Moon YS, Yeom CH, Kim KW, Chun JY, Kim HK, et al. Cowden's disease--a report on the first case in Korea and literature review. *J Korean Med Sci* 1997;12:570-5.
- Lee J, Shin DM, Oh SJ, Park JH, Lee D. A case of Cowden syndrome presenting with diverse cutaneous manifestations. *Ann Dermatol* 2023;35:146-50.
- Lee KM, Choi SJ, Choi JH, Yoo BM, Hahm KB, Kim JH. Cowden disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:151.
- Oh JG, Yoon CH, Lee CW. Case of Cowden syndrome associated with eccrine angiomatous hamartoma. *J Dermatol* 2007;34:135-7.
- Seo JA, Kim KJ, Shin EK, Lee EM, Moon W, Park MI, et al. A case of Cowden's disease associated with breast cancer. *Korean J Gastroenterol* 2007;49:183-6.
- Seo M, Cho N, Ahn HS, Moon HG. Cowden syndrome presenting as breast cancer: imaging and clinical features. *Korean J Radiol* 2014;15:586-90.
- Seol JE, Park IH, Lee W, Kim H, Seo JK, Oh SH. Cowden syndrome with a novel germline *PTEN* mutation and an unusual clinical course. *Ann Dermatol* 2015;27:306-9.
- Son JH, Chung BY, Jung MJ, Choi YW, Kim HO, Park CW. Cowden disease: Case report and review of the literature. *Ann Dermatol* 2019;31:325-30.
- Lloyd KM, 2nd and Dennis M. Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med* 1963;58:136-42.
- Dragoo DD, Taher A, Wong VK, Elsaiey A, Consul N, Mahmoud HS, et al. *PTEN* hamartoma tumor syndrome/Cowden syndrome: genomics, oncogenesis, and imaging review for associated lesions and malignancy. *Cancers (Basel)* 2021;13:3120.
- Gammon A, Jaspersen K, Champine M. Genetic basis of Cowden syndrome and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet* 2016;9:83-92.
- Lim A and Ngeow J. The skin in Cowden syndrome. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:658842.
- Nelen MR, Kremer H, Konings IB, Schoute F, van Essen AJ, Koch R, et al. Novel *PTEN* mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet* 1999;7:267-73.
- Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, Lin AY, van den Helm B, Frants RR, et al. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet* 1996;13:114-6.
- Yakubov E, Ghoochani A, Buslei R, Buchfelder M, Eyüpoglu IY, Savaskan N. Hidden association of Cowden syndrome, *PTEN* mutation and meningioma frequency. *Oncoscience* 2016;3:149-55.
- Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000;37:828-30.
- National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic Version 3.2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf (Last accessed on May 2023).
- Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden

- syndrome and the *PTEN* hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1607-16.
26. Mester J and Eng C. Estimate of *de novo* mutation frequency in probands with *PTEN* hamartoma tumor syndrome. *Genet Med* 2012;14:819-22.
 27. Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z, et al. Germline mutations of the *PTEN* gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet* 1997;16:64-7.
 28. Nelen MR, van Staveren WC, Peeters EA, Hassel MB, Gorlin RJ, Hamm H, et al. Germline mutations in the *PTEN/MMAC1* gene in patients with Cowden disease. *Hum Mol Genet* 1997;6:1383-7.
 29. Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *J Genet Couns* 2009;18:13-27.
 30. Myers MP, Stolarov JP, Eng C, Li J, Wang SI, Wigler MH, et al. P-TEN, the tumor suppressor from human chromosome 10q23, is a dual-specificity phosphatase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:9052-7.
 31. Squarize CH, Castilho RM, Gutkind JS. Chemoprevention and treatment of experimental Cowden's disease by mTOR inhibition with rapamycin. *Cancer Res* 2008;68:7066-72.
 32. Tamguney T and Stokoe D. New insights into *PTEN*. *J Cell Sci* 2007;120:4071-9.
 33. Tashiro H, Blazes MS, Wu R, Cho KR, Bose S, Wang SI, et al. Mutations in *PTEN* are frequent in endometrial carcinoma but rare in other common gynecological malignancies. *Cancer Res* 1997;57:3935-40.
 34. Kurose K, Gilley K, Matsumoto S, Watson PH, Zhou XP, Eng C. Frequent somatic mutations in *PTEN* and *TP53* are mutually exclusive in the stroma of breast carcinomas. *Nat Genet* 2002;32:355-7.
 35. Gast A, Scherer D, Chen B, Bloethner S, Melchert S, Sucker A, et al. Somatic alterations in the melanoma genome: a high-resolution array-based comparative genomic hybridization study. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49:733-45.
 36. Pilarski R and Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the *PTEN* hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet* 2004;41:323-6.
 37. Orloff MS, He X, Peterson C, Chen F, Chen JL, Mester JL, et al. Germline *PIK3CA* and *AKT1* mutations in Cowden and Cowden-like syndromes. *Am J Hum Genet* 2013;92:76-80.
 38. Yehia L, Niazi F, Ni Y, Ngeow J, Sankunni M, Liu Z, et al. Germline heterozygous variants in *SEC23B* are associated with Cowden syndrome and enriched in apparently sporadic thyroid cancer. *Am J Hum Genet* 2015;97:661-76.
 39. Nizialek EA, Mester JL, Dhiman VK, Smiraglia DJ, Eng C. KLLN epigenotype-phenotype associations in Cowden syndrome. *Eur J Hum Genet* 2015;23:1538-43.
 40. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline *PTEN* mutations. *Clin Cancer Res* 2012;18:400-7.
 41. Mester J and Eng C. Cowden syndrome: recognizing and managing a not-so-rare hereditary cancer syndrome. *J Surg Oncol* 2015;111:125-30.
 42. American Cancer Society. Lifetime probability of developing and dying from cancer, 2017-2019 (Cancer Facts & Figures 2023 Supplemental Data). <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2023/sd4-lifetime-probability-2023-cff.pdf> (Last accessed on May 2023).
 43. Magaña M, Landeta-Sa AP, López-Flores Y. Cowden disease: a review. *Am J Dermatopathol* 2022;44:705-17.
 44. Starink TM, van der Veen JP, Arwert F, de Waal LP, de Lange GG, Gille JJ, et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet* 1986;29:222-33.
 45. Meotti CD, Pulga RF, Fernandes Kde A, Gusmão PR, Fernandes Kde A, Rocha AR. Do you know this syndrome? *An Bras Dermatol* 2013;88:832-4.
 46. Shah KR, Boland CR, Patel M, Thrash B, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part I. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:189.e1-21.
 47. Smerdel MP, Skytte AB, Jelsig AM, Ebbenhøj E, Stochholm K. Revised Danish guidelines for the cancer surveillance of patients with Cowden Syndrome. *Eur J Med Genet* 2020;63:103873.
 48. Hobert JA and Eng C. *PTEN* hamartoma tumor syndrome: an overview. *Genet Med* 2009;11:687-94.