

RET 유전자의 G691S 단일염기다형성을 동반한 갑상선 수질암

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

강민규 · 이정민 · 김지현 · 이민영 · 김지현 · 문성대 · 한제호 · 장상아

A Case of Sporadic Medullary Thyroid Cancer with RET G691S Polymorphism

Min-Kyu Kang, Jung-Min Lee, Ji-Hyun Kim, Min-Young Lee,
Ji Hyun Kim, Sung Dae Moon, Je-Ho Han, Sang-Ah Chang

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine

ABSTRACT

Sporadic medullary thyroid carcinoma (MTC) is the most common form of MTC and somatic RET proto-oncogene mutations account for approximately 25% of the patients with sporadic MTC. However, other pathogeneses of sporadic MTC are still unclear. Not only RET mutation, but also polymorphisms of RET may have an association with sporadic MTC. We herein describe the association of MTC and RET proto-oncogene polymorphism. A 51-year-old man was diagnosed with MTC, which was incidentally found on a thyroid sonogram. The patient underwent total thyroidectomy and genetic mutational analysis of the RET gene. Genetic testing detected a polymorphism in codon 691 (G691S) on exon 11 of the RET proto-oncogene. His son and daughter had the same polymorphism. We report on this case along with a review of the related literature on RET gene polymorphism of sporadic MTC. (*J Korean Endocr Soc* 24:293~297, 2009)

Key Words: polymorphism, RET proto-oncogene, sporadic medullary thyroid carcinoma

서 론

갑상선 수질암은 드물게 발생하는 갑상선 악성 신생물로 소포결세포(parafollicular C cell)에서 기원하는 종양이며 RET 유전자의 배선 점 돌연변이를 동반한 제2형 다발성 내분비선종(multiple endocrine neoplasia type 2, MEN2)과 같은 유전성 종양 증후군의 형태로 나타나는 것이 특징이다[1]. 그러나 갑상선 수질암 전체의 75%는 가족력 및 유전성 특징이 없는 산발성 갑상선 수질암이며 RET 유전자의 체세포 점 돌연변이나 유전자 결손 등이 관찰되기는 하나 명확한 인과 관계가 밝혀지지는 않았다[1]. 최근 외국 보고에 따르면, 산발성 갑상선 수질암 환자의 RET 유전자를 분석한 결과, 몇몇 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism)의 빈도가 높아 이것이 산발성 갑상선 수질암과 연관성이

있다고 보고되어 있다[2~6]. 그러나 민족이나 대상자에 따라 단일염기다형성이 갑상선 수질암 발생과 관계없다는 보고도 있어 아직 논란의 여지가 있다[7~9].

국내에서는 갑상선 수질암에 대한 소규모 RET 유전자의 돌연변이에 대한 연구는 있으나, 단일염기다형성에 대한 연구는 아직 없으며, RET 유전자의 G691S 단일염기다형성에 대한 보고는 제2A형 다발성 내분비선종 가계에서 다른 RET 유전자의 돌연변이와 동반된 것이었다[10,11]. 저자들은 산발성 갑상선 수질암 환자에서 RET 유전자의 G691S 단일염기다형성이 발견되었기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 남자 51세

주 소: 우연히 발견된 좌측 경부 종물

현병력: 평소 특이 질환을 모르고 지내던 환자로 약 보름 전 우연하게 경부 초음파에서 발견된 좌측 경부 종물을 주

접수일자: 2009년 10월 14일

통과일자: 2009년 11월 2일

책임저자: 장상아, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

소로 인근 개인 병원에서 경부 초음파 및 세침흡인검사를 시행하였으며 악성 종양이 의심되어 추가적인 검사 및 치료 위해 본원으로 전원되었다.

과거력: 약 1년 전 고혈압 진단을 받았으나 치료받지 않고 지냈다.

신체검사: 입원 시 혈압은 120/66 mmHg, 맥박은 68회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 36.6℃이었다. 좌측 경부 촉진 시 종물이 만져졌으며 호흡음 및 심음에서 특이 소견은 없었다. 복부에서 만져지는 종물 및 압통은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 8,200/mm³, 혈색소 15.2 g/dL, 혈소판 269,000/mm³였고, 혈청 전해질검사에서 나트륨 141 mEq/L, 칼륨 4.1 mEq/L, 염소 101 mEq/L이었다. 혈청 생화학검사에서 총 단백 7.8 g/dL, 알부민 4.7 g/dL, 아스파르트산아미노전이효소 35 IU/L, 알라닌아미노전이효소 75 IU/L, 알칼리인산분해효소 185 IU/L, 혈액요소질소 14.2 mg/dL, 크레아티닌 1.1 mg/dL, 공복혈당 86 mg/dL이었다.

내분비검사 소견: 기저 혈장 부신피질자극호르몬은 5.71 pg/mL (정상범위: 10~60 pg/mL), 혈청 코티솔은 5.56 μ

g/dL (정상 범위: 5~25 μg/dL), 혈장 레닌은 0.17 ng/mL/hr (정상 범위: 2.5~25 ng/mL/hr)이었고, 혈장 알도스테론은 5.877 ng/dL (정상 범위: 1~16 ng/dL), 24시간 요중 바닐릴만델산은 2.0 mg/day (정상 범위: 10 mg/day 미만)으로 정상 범위에 속하였다. 갑상선자극호르몬 1.49 μIU/mL, 총 T4 10.90 μg/dL, 칼시토닌 60.58 pg/mL (정상 범위: 10 pg/mL 이하)로 증가되어 있었으며 부갑상선호르몬(intact PTH)은 19.61 pg/mL (정상 범위: 10~65 pg/mL)이었다.

영상학적 검사: 갑상선 초음파검사에서 좌측 경부에 석회화를 동반한 1.7 × 1.3 cm의 종물이 관찰되었으며 종물 좌외측으로 0.9 cm의 결절이 관찰되었다(Fig. 1). 흉부 전산화단층촬영에서 좌측에 석회화를 동반한 종물 및 림프절이 관찰되었으며(Fig. 2), 갑상선 스캔검사에서 광자 흡수율은 전반적으로 감소되어 있고 불균등하고 거친 양상을 보였다.

치료 및 경과: 내원 2병일째 환자는 외과로 전과되어 갑상선 전절제술 및 좌측 림프절 절제술을 시행하였다. 수술결과 종양의 크기는 약 1.5 × 1.5 cm이었고 종양의 표면은 불규칙하였으며 피막 침윤이 있었다. 병리 조직학적 검사를 통해 조직은 좌측 갑상선 수질암으로 확진되었으며 림프절 전

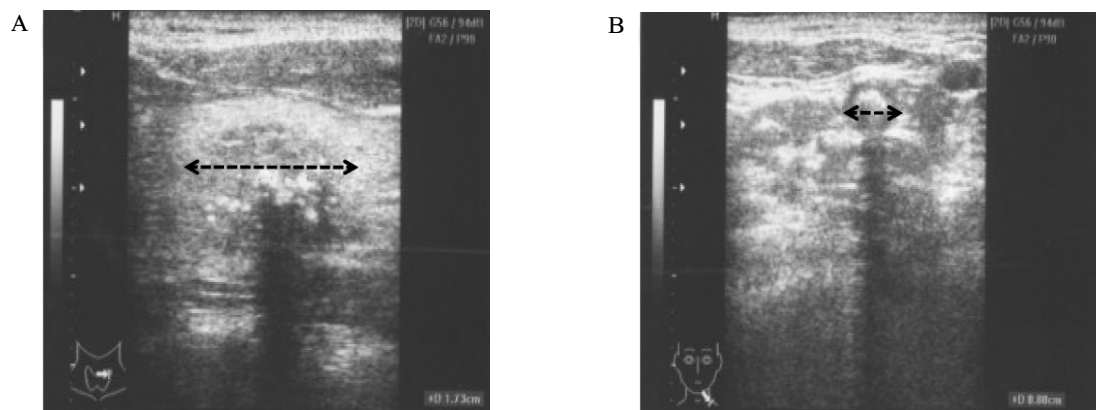


Fig. 1. Ultrasonogram shows 1.7 × 1.3 cm-sized dense calcified nodular lesion on left thyroid gland (A) and another 0.9 cm nodule found on lateral part of neck (B).

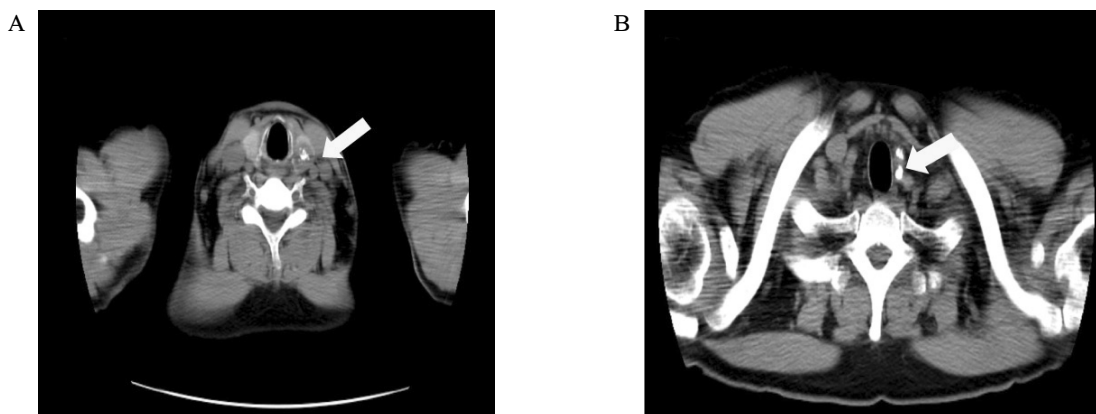


Fig. 2. Neck computed tomography shows a dense calcified nodule in thyroid (A) and enlarged lymph nodes (B).

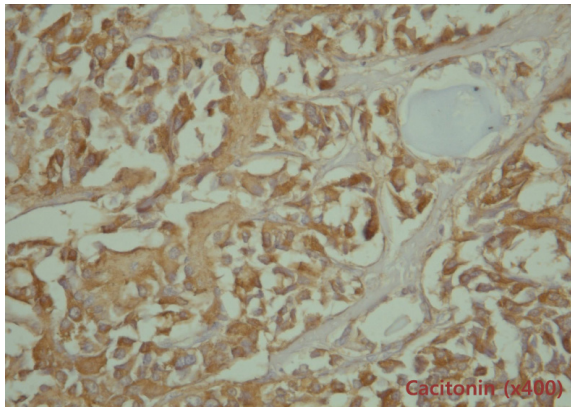


Fig. 3. Immunohistochemical stain of the medullary thyroid carcinoma (Calcitonin stain $\times 400$). The tumor cells are stained with calcitonin.

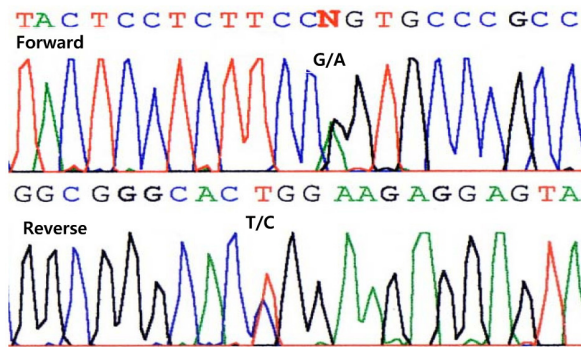


Fig. 4. *RET* proto-oncogene testing detected a polymorphism in codon 691 (G691S) on exon 11 of the *RET* proto-oncogene.

이가 동반되어 있었으나 혈관 침범은 없었다. 환자는 수술 후 합병증 없이 퇴원하였다. 이후 환자의 조직에 대해 면역학적 염색을 시행하였으며 calcitonin (Fig. 3), nonspecific esterase, chromogranin, amyloid A염색에 모두 양성 반응을 보였다. 갑상선 수질암으로 확진한 뒤 갑상선 진료 권고안에 따라 제2형 다발성 내분비선종에 대한 선별 검사 및 *RET* 유전자 돌연변이 검사를 시행하였으며 부신 및 부갑상선종에 대한 검사 결과 특이 소견은 관찰되지 않았다. 그러나 *RET* 유전자에 대한 자동염기서열분석에서 11번 엑손의 691 코돈에서 GGT가 AGT로 치환된 G691S 단일염기다형성이 확인되었다(Fig. 4). 가족 내 같은 단일염기다형성이 있는지 확인하기 위하여 환자의 아들과 딸에서 검사를 시행하였는데, 아들, 딸 모두에게 11번 엑손의 691번 단일염기다형성이 확인되었다(Fig. 5). 환자의 자녀에 대한 추가적인 호르몬검사를 권유하였으나 거절하여 본원에서 더 이상의 추가 검사를 시행하지 못하였다. 현재 환자는 갑상선호르몬을 복용하면서, 외래 추적 관찰 중이다.

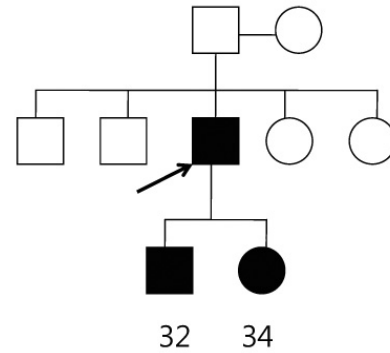


Fig. 5. The patient's pedigree shows 3 members with a polymorphism in codon 691 (G691S) of the *RET* proto-oncogene. The other members were not tested for the polymorphism. Arrow indicates proband.

고 찰

산발성 갑상선 수질암은 전체 갑상선 수질암의 약 75%를 차지하며, 유전성 갑상선 수질암보다는 임상경과가 양호한 것으로 알려져 있다. 또한 제2형 다발성 내분비선종과 같은 유전성 갑상선 수질암의 유전자를 분석할 경우, 거의 100%에서 *RET* 유전자의 배선 돌연변이를 관찰할 수 있지만 산발성 수질암은 *RET* 유전자의 체세포성 돌연변이 또는 결손 등이 25~50% 정도에서만 관찰되며, 이외의 경우에는 명확한 원인이 밝혀져 있지 않다[1,12,13]. 그러나 최근 몇몇 연구에서 산발성 갑상선 수질암 환자의 유전자를 조사한 결과, 일반인과 비교하여 *RET* 유전자의 몇몇 단일염기다형성 발생 빈도가 높다는 보고가 있으며, 이러한 단일염기다형성이 갑상선 수질암의 발생 위험을 높일 수 있다는 주장을 하고 있다.

다형성은 어떤 유전자의 염기 배열의 변이가 발생하여 이상 단백질을 만드는 것으로, 돌연변이와는 다르게 이상 단백질의 기능은 본래 표현형과 같이 유지되는 변화를 일컫는다. 단일염기다형성은 한 가지 염기의 배열이 변화한 것을 말하며, 인간의 *RET* 유전자 단일염기다형성은 일반인뿐만 아니라 내분비종양, 갑상선 유두암 및 수질암, Hirschsprung병 등에서 관찰되는 것으로 알려져 있다[14].

특히 산발성 갑상선 수질암과 관련된 *RET* 유전자 단일염기다형성은 인트론에서는 IVS1-126과 IVS14-24 다형성, 엑손에서는 11번의 G691S, 13번의 L769L, 14번의 S836S, 15번의 S904S 다형성 등이 보고되고 있다[5~7,15,16]. 이들 중, 본 증례와 같이 엑손 11번에 위치한 691 codon의 단일염기다형성(G691S)은 단백질이 glycine에서 serine으로 바뀌는 유일한 'nonsynonymous' 다형성이므로, *RET* 유전자의 기능 변화를 유발할 수 있을 것이라는 가정 하에 많은 연구가 진행되었다.

G691S 단일염기다형성이 산발성 갑상선 수질암의 발생과 관계가 있다는 연구들을 보면, Elisei 등[4]은 이탈리아인

을 대상으로 조사한 결과, G691S 단일염기다형성의 발생빈도가 산발성 갑상선 수질암 환자군(27.8%)에서 비교군(18.9%)보다 더 높다고 보고하였고, Robledo 등[6]도 산발성 갑상선 수질암 스페인 환자에서 이 단일염기다형성이 대조군보다 증가하는 것으로 보고하였다. 영국에서도 Cebrian 등[3]이 135명의 산발성 갑상선 수질암 환자의 단일염기다형성을 조사한 결과 G691S 단일염기다형성의 존재가 산발성 갑상선 수질암의 발생 위험을 높인다고 주장했다.

또한 G691S 단일염기다형성이 갑상선 수질암의 임상양상과 경과에 미치는 영향을 조사한 것으로는, Robledo 등[6]이 제2A형 다발성 내분비선종 환자들에서 G691S/S904S 단일염기다형성이 동종접합체(homozygote)일 경우 제2A형 다발성 내분비선종 증상 발현이 10세 정도 빠르다고 보고하였고, Cardot-Bauters 등[2]은 100명의 프랑스인 산발성 갑상선 수질암 환자를 대상으로 조사하여 RET G691S 다형성은 유전자 변형제로 작용하여 수질암의 발생 시기를 앞당기고, 기저 칼시토닌 수치가 높고, 림프선 전이도 빠르다고 보고했다.

그러나 G691S의 단일염기다형성이 RET 유전자의 기능에 어떠한 변화를 일으키게 되어 병의 발생과 임상양상에 영향을 미치는지는 아직 정확하게 밝혀져 있지 않다. Robledo 등[6]은 glycine이 serine염기로 치환된 염기서열의 변화가 RET 복합체의 신호전달 체계를 변화시켰을 것이라는 가설을 제시하였고, Cebrian 등[3]은 중성을 띠는 glycine이 극성을 띠는 serine으로 치환되면서 RET 단백질의 형태학적 변화를 유발했을 것이라고 추측했다. 또한 Sawai 등[17]은 췌장암세포에 대한 실험실 연구를 통해 RET G691S 단일염기다형성이 mitogen-activated protein kinase 신호전달 체계를 활성화시켜 암의 침습도를 증가시켰으며 이는 단일염기다형성이 형질 표현에도 관여할 수 있다고 보고했다.

그러나 최근 Weinhaeusel 등[8]이 오스트리아인을 대상으로 한 대규모 연구에서 산발성 갑상선 수질암 환자의 G691S 단일염기다형성 및 다른 연관 있다는 다형성의 발생빈도가 정상인에 비해 높지 않다고 보고하였으며, 터키나 스페인에서 시행한 소규모 연구에서도 G691S 다형성의 빈도가 정상인과 비교하였을 때 높지 않다고 발표하였다[7,15]. 이와 같이 G691S 단일염기다형성의 발생빈도와 관련된 보고는 지역 및 민족 국가에 따라 다른 결과를 보여주고 있어 RET G691S 단일염기다형성과 산발성 갑상선 수질암과의 관계에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

국내에서는 Kim 등[10]이 29명의 갑상선 수질암에서 RET 유전자 돌연변이에 대한 연구를 하였으며 이 중 9명, 31%에서 RET 유전자 돌연변이가 있음을 밝혀내었다. 이중 3명은 산발성 갑상선 수질암이었는데, 모두 코돈 634에서 일어났다. 그러나 우리나라에서 RET 유전자 단일염기 다형성에 대한 연구는 아직 없다. 앞으로 우리나라에서도 갑상선

수질암에서 RET 유전자 단일염기다형성의 발생빈도와, 과연 정상인에 비하여 발생빈도가 높은지, 갑상선 수질암의 임상적 특징과 관련이 있는가에 대한 연구를 시행하여, 이 단일염기다형성의 의미를 밝혀낼 필요가 있겠다.

G691S 단일염기다형성은 국내에서 Yun 등[11]이 유전성 갑상선 수질암인 MEN 2A형에서 RET 유전자 돌연변이와 동반된 경우를 보고하였다. 그러나 본 증례와 같이 산발성 갑상선 수질암에서 보고된 경우는 없다. 본 증례는 RET 유전자 돌연변이가 아닌 단일염기다형성만 나타내었으므로, 산발성 갑상선 수질암에서 가장 많은 돌연변이를 보이면서 예후가 좋지 않은 체세포형 돌연변이인 RET M918T에 의한 것보다 임상 양상은 양호할 것으로 생각되나, 앞으로 추적 관찰과 이 단일염기다형성을 같이 공유하고 있는 자녀들의 발병 유무를 추적함으로써 간접적으로 알 수 있겠다[12,18].

결론적으로 본 환자는 고혈압 외 기저 질환이 없었으며, 부모 및 형제 중 갑상선 및 다발성 내분비선종과 관련된 질환이 없었고, 유전자검사서 RET 유전자의 배선 돌연변이는 없었으나 G691S 단일염기다형성이 관찰되어, G691S 단일염기다형성을 동반한 산발성 갑상선 수질암으로 진단하였다. 환자의 두 자녀 또한 유전자 선별검사를 통해 RET 유전자의 G691S 단일염기다형성이 확인되었다. 다만 두 자녀는 갑상선 및 다발성 내분비선종에 대해 다른 검사를 시행하지 못하여 다른 질환 유무는 확인할 수 없었다.

요 약

저자들은 갑상선 종물을 주소로 내원한 환자에서 산발성 갑상선 수질암 진단 후 RET proto-oncogene 검사를 시행하여, RET G691S 단일염기다형성을 발견하였고, 두 자녀의 유전자 선별검사를 통해 같은 단일염기다형성을 발견하여, 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Jimenez C, Hu MI, Gagel RF: Management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:481-496, 2008
2. Cardot-Bauters C, Leteurtre E, Leclerc L, Vantyghem MC, Do Cao C, Wemeau JL, d'Herbomez M, Carnaille B, Barbu V, Pinson S, Pigny P; Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines (GTE): Does the RET variant G691S influence the features of sporadic medullary thyroid carcinoma? *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:506-510, 2008
3. Cebrian A, Lesueur F, Martin S, Leyland J, Ahmed S, Luccarini C, Smith PL, Luben R, Whittaker J, Pharoah

- PD, Dunning AM, Ponder BA: Polymorphisms in the initiators of RET (rearranged during transfection) signaling pathway and susceptibility to sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6268-6274, 2005
4. Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Sculli M, Lari R, Barale R, Pacini F, Pinchera A: RET exon 11 (G691S) polymorphism is significantly more frequent in sporadic medullary thyroid carcinoma than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3579-3584, 2004
 5. Fugazzola L, Muzza M, Mian C, Cordella D, Barollo S, Alberti L, Cirello V, Dazzi D, Girelli ME, Opocher G, Beck-Peccoz P, Persani L: RET genotypes in sporadic medullary thyroid cancer: studies in a large Italian series. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:418-425, 2008
 6. Robledo M, Gil L, Pollan M, Cebrian A, Ruiz S, Azanedo M, Benitez J, Menarguez J, Rojas JM: Polymorphisms G691S/S904S of RET as genetic modifiers of MEN 2A. *Cancer Res* 63:1814-1817, 2003
 7. Fernandez RM, Pecina A, Antinolo G, Navarro E, Borrego S: Analysis of RET polymorphisms and haplotypes in the context of sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 16:411-417, 2006
 8. Weinhaeusel A, Scheuba C, Lauss M, Kriegner A, Kaserer K, Vielinger K, Haas OA, Niederle B: The influence of gender, age, and RET polymorphisms on C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 18:1269-1276, 2008
 9. Wohllk G N, Soto C E, Bravo A M, Becker C P: G691S, L769L and S836S ret proto-oncogene polymorphisms are not associated with higher risk to sporadic medullary thyroid carcinoma in Chilean patients. *Rev Med Chil* 133:397-402, 2005
 10. 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
 11. Yun SW, Yoo WS, Hong KH, Kim BH, Kang MH, Choo YK, Park HY, Kim DH, Chung HK, Chang MC, Kwon MS, Kim HJ: A family of multiple endocrine neoplasia type 2A with a C634R mutation and a G691S polymorphism in RET proto-oncogene. *J Korean Soc Endocrinol* 22:453-459, 2007
 12. Schilling T, Bürck J, Sinn HP, Clemens A, Otto HF, Höppner W, Herfarth C, Ziegler R, Schwab M, Raue F: Prognostic value of codon 918 (ATG->ACG) RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Int J Cancer* 95:62-66, 2001
 13. Wohllk N, Cote GJ, Bugalho MM, Ordóñez N, Evans DB, Goepfert H, Khorana S, Schultz P, Richards CS, Gagel RF: Relevance of RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3740-3745, 1996
 14. Borrego S, Wright FA, Fernandez RM, Williams N, Lopez-Alonso M, Davuluri R, Antinolo G, Eng C: A founding locus within the RET proto-oncogene may account for a large proportion of apparently sporadic Hirschprung disease and a subset of cases of sporadic medullary thyroid carcinoma. *Am J Hum Genet* 72:88-100, 2003
 15. Gursoy A, Erdogan MF, Erdogan G: Significance of the RET proto-oncogene polymorphisms in Turkish sporadic medullary thyroid carcinoma patients. *J Endocrinol Invest* 29:858-862, 2006
 16. Ruiz A, Antinolo G, Fernandez RM, Eng C, Marcos I, Borrego S: Germline sequence variant S836S in the RET proto-oncogene is associated with low level predisposition to sporadic medullary thyroid carcinoma in the Spanish population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 55:399-402, 2001
 17. Sawai H, Okada Y, Kazanjian K, Kim J, Hasan S, Hines OJ, Reber HA, Hoon DS, Eibl G: The G691S RET polymorphism increases glial cell line-derived neurotrophic factor-induced pancreatic cancer cell invasion by amplifying mitogen-activated protein kinase signaling. *Cancer Res* 65:11536-11544, 2005
 18. Uchino S, Noguchi S, Adachi M, Sato M, Yamashita H, Watanabe S, Murakami T, Toda M, Murakami N, Yamashita H: Novel point mutations and allele loss at the RET locus in sporadic medullary thyroid carcinomas. *Jpn J cancer Res* 89:411-418, 1998