

갑상선 수질암의 종양 형성과 유전학적 선별 검사

연세대학교 의과대학 내분비내과학교실
신동엽 · 노태웅 · 이은직

Oncogenesis and Genetic Screening of Medullary Thyroid Carcinoma

Dong Yeob Shin, MD, Tae-Woong Noh, MD, Eun Jig Lee, MD

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Division of Endocrinology, Seoul, Korea

서 론

갑상선 수질암(medullary thyroid carcinoma, MTC)은 갑상선 내의 parafollicular C cell에서 기원하는 신경내분비종(neuroendocrine tumor)으로서 전체 갑상선암의 약 3~5%를 차지한다. 다른 갑상선암과 달리 수질암의 경우 calcitonin을 분비하는 특징을 갖고 있으며, 발생학적으로 embryonic neural crest에서 기원함에 따라 carcinoid, islet-cell tumor와 같은 다른 신경내분비종과 유사한 임상적, 조직학적 특징을 보이기도 한다. 갑상선 수질암의 대부분(75%)은 산발적(sporadic)으로 발생하나 약 25%의 경우에서 유전적인 양상을 보인다.¹⁾ 산발성 종양은 대부분 일측성(unilateral) 결절로 40~50대에 호발하며 유전성 종양의 경우는 대개 양측성(bilateral), 다발성(multicentric) 종양의 특징을 보인다.²⁾

갑상선 수질암의 유전적 특징

유전성 갑상선 수질암(hereditary MTC)은 임상적인 양상에 따라 뚜렷이 구분되는 세가지 형태로 발생하는데, 다발성내분비종양(multiple endocrine neoplasia, MEN)2A, MEN2B, 가족성 갑상선 수질암(familial medullary thyroid cancer, FMTC)이 그것이다. 이들은 모두 갑상선 수질암을 동반하며 상염색체 우성(Autosomal dominant)으로 유전되는 특징을 보인다. 먼저 가장 흔한 MEN2A는 유전성 갑

상선 수질암의 70~80%를 차지하며 갑상선 수질암, 크롬친화성종양(pheochromocytoma), 일차성 부갑상선 증식증과 연관된다. 갑상선 수질암은 MEN2A 환자의 거의 100%에서 발생하며 대부분의 경우 5세에서 25세 사이에 MEN2A의 첫 번째 증상으로 나타난다. 다음으로 약 5%를 차지하는 MEN2B의 경우 MEN2A와 같이 갑상선 수질암, 크롬친화성종양을 동반하되 부갑상선 증식이 없고 마르팡 양상의 신체적 특징(Marfanoid body habitus)과 함께 점막신경종(mucosal neuroma) 등을 동반한다. MEN2B의 갑상선 수질암 또한 거의 모든 환자에서 나타나며 MEN2A 환자에 비해 더욱 침습적인 임상 양상을 보인다. 마지막으로 FMTC는 MEN2A의 이형(variant)으로서 갑상선 종양만 발생하며 유전성 갑상선 수질암의 10~20%를 차지한다.³⁾

RET 유전자의 구조와 기능

1990년대 초반, RET(rearranged during transfection) 원형암 유전자의 돌연변이가 MEN2A, MEN2B, FMTC를 일으킨다는 사실이 알려졌으며 특정한 유전자형과 표현형의 연관성(genotype-phenotype correlation)도 밝혀짐에 따라 RET 원형암 유전자의 돌연변이 codon에 따른 갑상선 수질암의 침습성의 정도까지 연관지어 알아낼 수 있게 되었다.⁴⁾ RET 원형암 유전자는 10q11.2 염색체에 위치하며 21개의 exon으로 이루어져있는데 1985년 Takahashi 등이 유전자 재조합(genetic rearrangement)에 의해 활성화되는 이 원형암 유전자를 최초로 복제하였다.⁵⁾ RET 원형암 유전자는 3'-말단의 alternative splicing에 의해서 RET 9, RET 51, RET 43이라는 isoform 단백질을 encoding 하는 세 가지 splicing variants가 만들어진다. 이들 세 가지 isoform은 각각 C-말단 부위의 9개, 51개, 43개의 특징적

교신저자 : 이은직, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 내분비내과학교실
전화 : (02) 2228-1983 · 전송 : (02) 393-6884
E-mail : shindongyi@yuhs.ac

인 아미노산 서열을 갖고 있으며 콩팥과 neural crest-derived cell의 성장에 각자 다른 역할을 하는 것으로 알려져 있다.⁶⁾ RET tyrosine kinase는 세 개의 functional domain (extracellular domain with four cadherin-like repeats, cysteine-rich region, intracellular tyrosine kinase)을 갖는 transmembrane 수용체인데, extracellular region에 GDNF (glial cell-line derived neurotrophic factor) family인 persepherin, artemin, neurturin 등의 ligand가 결합하게 되면 세포막에 인접한 cysteine-rich region이 활성화되어 receptor dimerization이 일어나게 되고, 이어서 intracellular tyrosine residue의 자가인산화 (autophosphorylation)를 통하여 세포 내 신호 전달 체계의 downstream pathway를 활성화시키게 된다 (Fig. 1).⁷⁾

RET 신호는 여러 가지 downstream pathway를 통해 전달되는데, RAS/MEK/ERK pathway는 cell cycle progression을 촉진하고 PI3K/AKT/NF- κ B 경로를 통하여 cell motility, survival, cell cycle progression 등을 증가

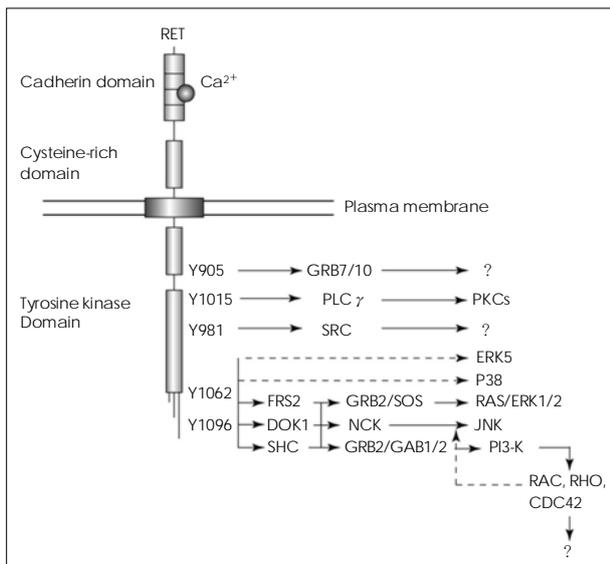


Fig. 1. RET signaling pathways. Activation of RET leads to autophosphorylation of tyrosine residues in the cytoplasmic tail of the receptor that act as docking sites for several signaling transducers. Tyr1096 is present only in the RET51 isoform. Unbroken arrows indicate a direct functional interaction; broken arrows indicate indirect functional interactions (Plaza-Menacho et al. Trends in Genetics. 2006;22(11): 627-636).

시키는 것으로 알려져 있다.⁸⁾ 이외에도 RET 원형암 유전자의 활성화는 p38, MAPK, JAK/STAT, protein kinase C의 발현을 촉진한다.⁹⁾ RET 유전자는 노르아드레날린, 도파민성 뉴론 (neuron)과 같은 neural crest-derived tissue와 갑상선의 C세포, 부신 수질과 같은 신경내분비 조직 등에서 폭넓게 발현되며 자율신경계의 하나인 장신경계 (enteric nervous system)와 콩팥의 발달에도 관여한다.¹⁰⁾

RET 원형암 유전자 돌연변이와 갑상선 수질암의 관계

1998년 Shirahama 등이 71명의 갑상선암 환자들에서 나타나는 RET 원형암 유전자 돌연변이의 범위를 연구한 이래로 RET 원형암 유전자가 갑상선 수질암의 발생에 어떠한 역할을 하는지에 대하여 많이 알려지게 되었다.¹¹⁾ RET 원형암 유전자를 활성화시키는 생식세포 돌연변이 (germ line mutation)는 모든 유전성 갑상선 수질암의 일차적인 원인으로 알려져 있으며 MEN2 환자의 98%, 산발성 갑상선 수질암 (sporadic MTC) 환자의 1/4-1/3에서 RET 원형암 유전자의 생식세포 돌연변이에 의해서 RET 수용체의 constitutive activation이 나타난다. 또한 RET 원형암 유전자의 체세포 돌연변이 (somatic mutation)은 산발성 갑상선 수질암의 나머지 1/4-1/2 정도의 발생에 관여한다고 알려져 있다.¹²⁾

RET 단백질 내에서 돌연변이를 일으키는 특정 부위가 어디냐에 따라 이로 인한 유전성 갑상선 수질암 환자의 표현형에 차이를 보인다 (Table 1). MEN2A 환자들의 경우 특징적으로 10번 exon (609, 610, 611, 618, 620번 codons)과 11번 exon (634번 codon) 내에 missense 돌연변이가 나타난다. 이러한 돌연변이는 RET extracellular domain에 존재하는 6개의 cysteine residues에 변화를 일으켜 disulfide 결합을 통하여 수용체의 homodimerization을 유도하며 결과적으로 ligand의 존재와 상관없이 RET 수용체가 활성화되는 것이다.³⁾ MEN2B의 경우 95% 이상의 환자에서 16번 exon (918번 codon)의 돌연변이가 발견되는데 이는 RET 수용체 단백질의 tyrosine kinase domain에서 나타난다. 이 돌연변이를 통하여 RET 수용체가 monomer

Table 1. Subdivision of RET mutations*

MEN2 Phenotype	Codons mutated/position of the mutation	Consequences of the mutation
Level 1	C609, E768, L790, Y791, V804, S891	Mild activating RET mutations predisposing to FMTC
Level 2	C611, C618, C620, C634	Moderate activating RET mutations predisposing to FMTC or MEN2A
Level 3	A883, M918	Aggressive RET mutations predisposing to MEN2B

* : Mutations are subdivided according to the predisposing phenotype, the position in the coding sequence and the consequences of the mutations for the encoded proteins. The levels of the MEN2 mutations represent a scale of aggressiveness of the associated phenotype (level 1 represents the least aggressive and level 3 the most aggressive phenotype) (Plaza-Menacho et al. Trends in Genetics. 2006;22(11):627-636, modified).

상태에서도 활성화되게 되며 intracellular tyrosine residue의 인산화의 증가로 이어진다.¹³⁾ FMTC 환자의 경우는 10, 11, 13번 exon(768번 codon)과 14번 exon(804, 806 codons)에서의 돌연변이가 관찰된다.

갑상선 수질암에서의 Genetic Screening

RET 원형암 유전자와 갑상선 수질암 발생과의 관계가 밝혀짐에 따라 유전성 갑상선 수질암 환자의 가족을 대상으로 돌연변이 RET allele의 유전 여부를 검사할 수 있게 되었으며 돌연변이를 갖고 있는 경우 대부분에서 갑상선 수질암이 발생한다. RET 원형암 유전자의 생식세포 돌연변이에 대한 screening 검사를 시행하여 예방적인 갑상선 절제술을 시행함으로써 종양이 발생하기 이전에 조기 진단과 치료가 가능해진 것이다.¹⁴⁾ 갑상선 수질암은 일단 갑상선 조직 밖으로 전이가 일어나면 완치가 힘들기 때문에 현재 MEN2A, MEN2B, FMTC 환자의 가족들은 소아를 포함하여 모두 RET 유전자 돌연변이 보유 여부에 대한 screening 검사를 시행하는 것이 권장되고 있다.

유전성 갑상선 수질암 뿐 아니라 산발성 갑상선 수질암의 경우에도 일부의 환자화 그 가족 중에서 RET 원형암 유전자 돌연변이가 관찰된다.¹⁵⁾ 따라서 이들 환자에 대한 RET 원형암 유전자 돌연변이에 대한 screening 검사 또한 검사 비용을 고려하더라도 그 진단적 가치가 있다고 할 수 있다. 그러나 산발성 갑상선 수질암 환자에서 나타날 수 있는 후천적인 RET 원형암 유전자의 체세포 돌연변이의 경우, 종양 세포 안에만 존재하기 때문에 백혈구 DNA를 이용하는 일반적인 genetic screening 검사로는 밝혀내기 어렵다.

앞서 밝힌 대로 RET 원형암 유전자의 생식세포 돌연변이에 대한 분석을 통하여 유전자 돌연변이의 보유 여부뿐만 아니라 돌연변이를 갖고 있는 특정 codon의 분석을 통하여 종양의 침습성에 대한 예측도 가능하므로 genetic screening 검사의 결과를 토대로 예방적 갑상선 절제술의 적절한 시기와 수술 범위를 결정할 수 있다. 실제로 RET 원형암 유전자 돌연변이를 보유하고 있는 환자에서 예방적 갑상선 절제술을 시행한 경우 5년과 10년 생존율은 거의 100%에 가까운 것으로 보고되고 있다.¹⁶⁾

결 론

RET 원형암 유전자를 대상으로 한 표적 치료제 등의 연구가 진행되고 있지만 현재까지 갑상선 수질암을 완치할 수 있는 유일한 방법은 화학요법과 방사선 치료가 효과가 없는 것을 고려하면 종양이 갑상선 내에 국한 되어있을 때 조기에 갑상선전절제술을 시행하는 것 뿐이다. 따라서 갑상선

수질암 환자의 치료에 있어 환자 본인과 가족들을 대상으로 한 RET 원형암 유전자 돌연변이 검사 및 그 결과에 따른 예방적 갑상선 절제술의 시행이 필요하다.

중심 단어 : Multiple endocrine neoplasia · Oncogene · Medullary thyroid carcinoma.

References

- 1) Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, Cote GJ, Gagel RF, Hoff AO, et al. *RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. Thyroid. 2005;15:531-544.*
- 2) Block MA, Jackson CE, Greenawald KA, Yott JB, Tashjian AH, Jr. *Clinical characteristics distinguishing hereditary from sporadic medullary thyroid carcinoma. Treatment implications. Arch Surg. 1980;115:142-148.*
- 3) Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. *Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:5658-5671.*
- 4) Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, et al. *Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. Hum Mol Genet. 1993;2:851-856.*
- 5) Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. *Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. Cell. 1985;42:581-588.*
- 6) Carter MT, Yome JL, Marcil MN, Martin CA, Vanhorne JB, Mulligan LM. *Conservation of RET proto-oncogene splicing variants and implications for RET isoform function. Cytogenet Cell Genet. 2001;95:169-176.*
- 7) Arighi E, Borrello MG, Sariola H. *RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. Cytokine Growth Factor Rev. 2005;16:441-467.*
- 8) Ichihara M, Murakumo Y, Takahashi M. *RET and neuroendocrine tumors. Cancer Lett. 2004;204:197-211.*
- 9) Drosten M, Putzer BM. *Mechanisms of Disease: cancer targeting and the impact of oncogenic RET for medullary thyroid carcinoma therapy. Nat Clin Pract Oncol. 2006;3:564-574.*
- 10) Schuchardt A, D'Agati V, Larsson-Blomberg L, Costantini F, Pachnis V. *Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret. Nature. 1994;367:380-383.*
- 11) Shirahama S, Ogura K, Takami H, Ito K, Tohsen T, Miyauchi A, et al. *Mutational analysis of the RET proto-oncogene in 71 Japanese patients with medullary thyroid carcinoma. J Hum Genet. 1998;43:101-106.*
- 12) 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;276:1575-1579.*

- 13) Santoro M, Carlomagno F, Romano A, Bottaro DP, Dathan NA, Grieco M, et al. *Activation of RET as a dominant transforming gene by germline mutations of MEN2A and MEN2B. Science. 1995;267:381-383.*
- 14) Kebebew E, Tresler PA, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. *Normal thyroid pathology in patients undergoing thyroidectomy for finding a RET gene germline mutation: a report of three cases and review of the literature. Thyroid. 1999;9:127-131.*
- 15) Elisei R, Romei C, Cosci B, Agate L, Bottici V, Molinaro E, et al. *RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:4725-4729.*
- 16) Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, Debenedetti MK, Wells SA, Jr. *Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med. 2005;353:1105-1113.*