

유방암을 동반한 제2형 다발성 내분비 선종증 1예

연세대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²병리학교실

노정민¹ · 이윤범¹ · 안혜림¹ · 심우호¹ · 이은혜¹ · 홍순원² · 조민호¹

A case of breast cancer in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2

Jung Min Roh, M.D.¹, Yoon Bum Lee, M.D.¹, Hye Rim An, M.D.¹, Woo Ho Shim, M.D.¹, Eun Hae Lee, M.D.¹,
Soon Won Hong, M.D.², and Min Ho Cho, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 (MEN2) is a rare hereditary complex disorder characterized by the presence of medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, and other hyperplasias or neoplasias of different endocrine tissues within a single patient. Simultaneous occurrence of MEN2 and other cancers that are derived from different origins is rare. In this report, we present a patient with known MEN2 who developed breast cancer as a result of invasive ductal carcinoma. The patient underwent total thyroidectomy and unilateral adrenalectomy due to medullary thyroid cancer and pheochromocytoma. Although patients with MEN2 may demonstrate a variety of neoplastic disorders, it is difficult to identify a case report of MEN2 with breast cancer. In addition, no etiological relationships between breast cancer and MEN2 have been reported to date. Thus, here we report a case of known MEN2 with breast cancer and present a review of the literature. (Korean J Med 79:432-437, 2010)

Key Words: Breast cancer; Multiple endocrine neoplasia type 2; Proto-oncogene protein RET

서 론

제2형 다발성 내분비 선종(multiple endocrine neoplasia type 2, MEN2)은 상염색체 우성으로 유전되는 악성 종양 증후군으로 한 환자에게서 갑상선수질암, 편측 혹은 양측 갈색세포종, 다른 내분비 조직의 과형성 혹은 종양 형성을 특징으로 하는 희귀한 질환이다¹⁾. MEN2는 세계적으로 대략 500에서 1,000예의 가족력이 보고되었고, 유병률은 2.5:100,000으로

평가되고 있다²⁾. MEN2는 갑상선수질암, 갈색세포종, 부갑상선 기능 항진증 등을 특징으로 하는 제 2A형 다발성 내분비 선종과, 부갑상선 기능 항진증은 드물면서 골격기형, 말판양 외모, 점막성 신경종, 장관의 신경절종 등을 특징으로 하는 제 2B형 다발성 내분비 선종과 가족성 갑상선수질암 등으로 구분된다^{2,3)}. MEN2가 다른 종양들과 병발한 예는 매우 드문 경우로, 저자들은 갑상선수질암, 갈색세포종으로 진단된 제2형 다발성 내분비 선종환자에게서 동반된 유방암 1예를 경

• Received: 2009. 8. 25

• Revised: 2009. 9. 23

• Accepted: 2009. 10. 26

• Correspondence to Min Ho Cho, M.D., Department of Internal Medicine, Endocrinology and Metabolism, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 146-92 Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea
E-mail: noemroem@yuhs.ac

험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 자: 변○희, 27세, 여자

주 소: 좌측 유방 및 우측 어깨의 종괴 촉진

현병력: 상기 여자 환자는 6개월 전부터 커지는 좌측 유방과 우측 어깨의 종괴로 내원하였다. 유방 초음파를 시행하면서 중심부 바늘 생검을 시행한 결과 유관상피내암으로 진단되었으며(그림 1), 우측 어깨의 편치 생검에서는 갑상선수질암의 림프절 전이로 진단되어 항암 치료를 위해 내원하였다.

과거력: 8년 전에 갑상선 수질암(그림 2)으로 타 병원에서 우측 갑상선 절제술을 받았다. 이후 경과관찰 중 시행한 갑

상선 초음파검사서 좌측 림프절 비대 및 결절이 발견되는 재발 소견이 있었으며, 3년 전 본원 내원하여 갑상선 전절제술과 중심구역 림프절 절제(cervicocentral neck dissection) 및 변형 근치적 경부 광칭술(modified radical neck dissection)을 시행받은 후 갑상선 호르몬제를 복용하며 외래 추적관찰 중이었다. 이후 2년 전 우측 부신에 2.5 cm 크기의 종괴가 발견되고 혈청 칼시토닌의 농도가 상승되어, 전이 의심하에 복강경하 우측 부신 절제술을 받았으나 조직검사에서 갈색세포종(그림 3)으로 진단되었다.

가족력: 환자의 언니, 어머니, 아버지 모두 특이 병력은 없었다.

진찰 소견: 환자는 만성 병색을 띄고 있었으며 의식은 명료하였고, 혈압은 113/55 mmHg, 맥박수는 80회/분, 호흡수는

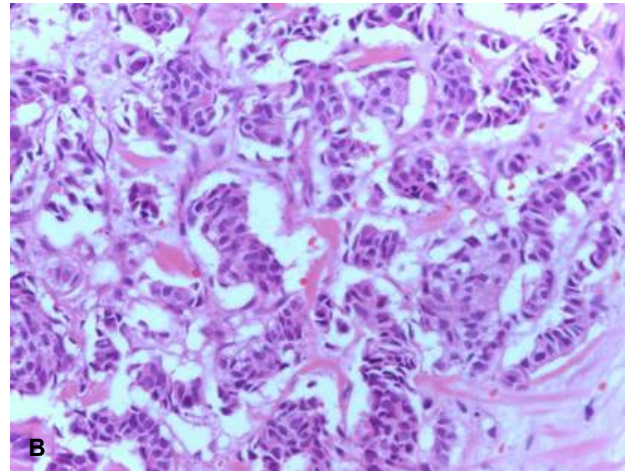
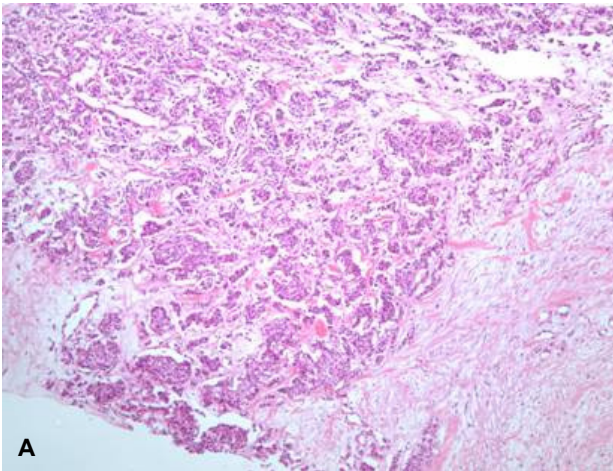


Figure 1. Microscopic findings of the breast. (A) Breast core biopsy reveals invasive ductal carcinoma (H&E stain,×100). (B) It composes of ductal epithelial cells with cord arrangement (H&E stain,×400).

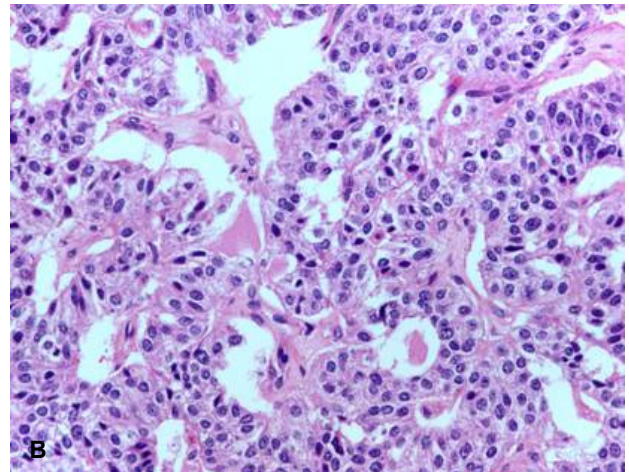
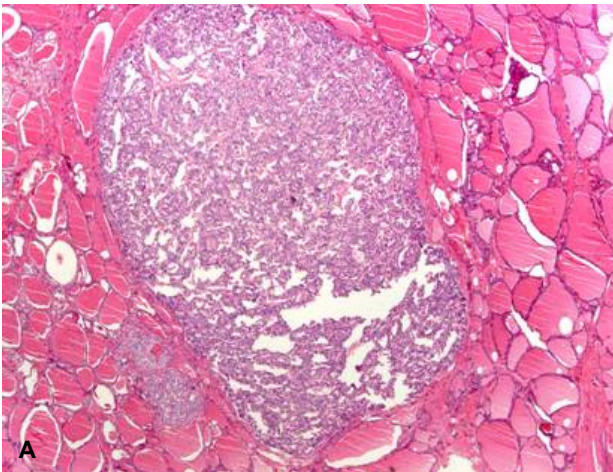


Figure 2. Microscopic findings of the thyroid. (A) Thyroid reveals an ovoid well defined medullary carcinoma with satellite lesions (H&E stain,×40). (B) This tumor composes of polygonal shape cells with cord arrangement (H&E stain,×400).

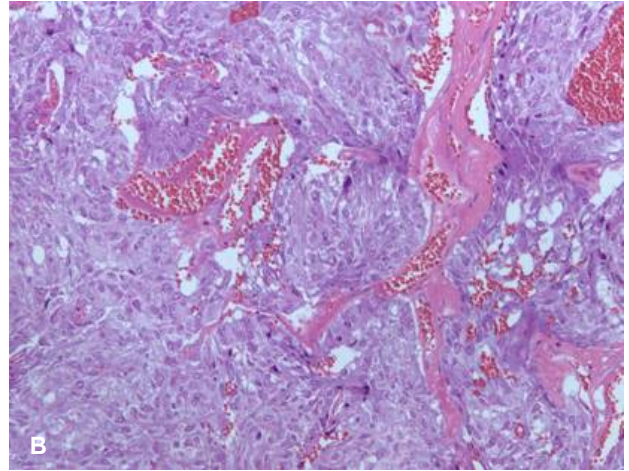
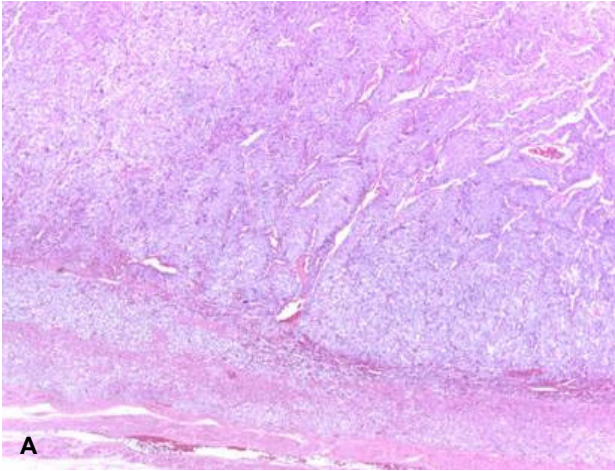


Figure 3. Microscopic findings of the adrenal gland. (A) Adrenal gland shows well defined pheochromocytoma (H&E stain,×40). (B)This tumor composes of zellballen structure with large bluish chromaffin cells and wedge shape sustentacular cells (H&E stain,×200).

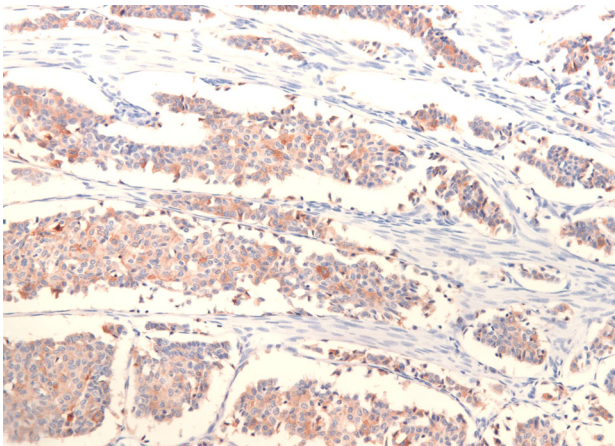


Figure 4. The positive result of immunohistochemical staining of RET. Thyroid, left lobe (×200).

18회/분, 체온은 36.5°C였으며, 두경부 촉진에서 갑상선 수술을 받은 흉터는 있었으나 경부 림프절의 비대는 없었으며 압통도 촉진되지 않았다. 이외에 피부 및 골격계에 특이 병변은 관찰되지 않았다.

검사 소견: 입원 당시에 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 8,160/mm³, 헤모글로빈 10.7 g/dL, 혈소판 185,000/mm³이었고, 혈청 전해질검사에서 나트륨 138 mEq/L, 칼륨 4.5 mEq/L, 염소 105 mEq/L, 혈액요소질소 12.2 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL이었다. 생화학 검사결과, 공복혈당 77 mg/dL, 칼슘 7.9 mg/dL, 인 4.4 mg/dL이었다. 부갑상선 호르몬은 61.7 pg/mL (정상범위: 13~104 pg/mL)이었고, 갑상선 기능 검사는 T3

87.2 ng/dL, 유리 T4 1.4 ng/dL, TSH 22.64 μU/mL이었다. 자극없이 시행한 혈중 칼시토닌은 4,800.00 pg/mL (정상범위: 10 pg/mL 이하), 기저 혈장 ACTH 152.0 pmol/L (정상범위: 3.5~13.2 pmol/L), 코르티솔 16.6 ug/dL (정상범위: 6.2~19.4 μg/dL)이었다. 갑상선 조직에 대한 면역화학 검사에서 RET 양성 소견을 확인하였으며(그림 4), 그 밖에 시행한 면역화학 검사에서 칼시토닌 및 CEA 양성 소견을 보였으나 콩고레드, 아밀로이드에 대한 활성은 음성이었다. 종양표지자 검사에서 CEA 285 ng/mL (정상범위: 0.2~5 ng/mL), CA 15~3 21.4 U/mL (정상범위: 3.8~18.9 ng/mL)이었고, 유방 초음파검사에서 좌측에 1.15×10.0 cm 크기의 불규칙한 저에코의 종괴 음영이 관찰되었다. 흉부 전산화단층촬영에서도 양측 폐에 다수의 혈행성 림프절 전이가 관찰되었으며 복부 전산화단층촬영에서는 오른쪽 부신 절제술 시행받은 상태로 간에 다수의 종괴가 발견되어 원격 전이를 시사하였다. 전이 여부를 확인하기 위하여 시행한 전신 PET 컴퓨터 단층 촬영에서 좌측 유방, 양 폐하, 간의 오른쪽 엽, 꼬리뼈 등을 침범하는 다발성 원격 전이가 있었다(그림 5).

치료 및 경과: 유방암 및 갑상선수질암의 다발성 원격 전이로 3주 간격으로 두 번의 adriamycin과 cyclophosphamide 항암 화학 치료를 하였다. 이후에 시행한 컴퓨터단층촬영에서 유방의 종양 크기는 줄어들었으나 간전이 및 폐전이의 악화 소견을 보여 항암제를 교체하여 2번의 Taxol 단독 치료를 하였다. 다시 시행한 복부 컴퓨터단층촬영에서 폐전이와 림프절 전이의 악화 소견을 보여 항암제를 교체하고, 8번째

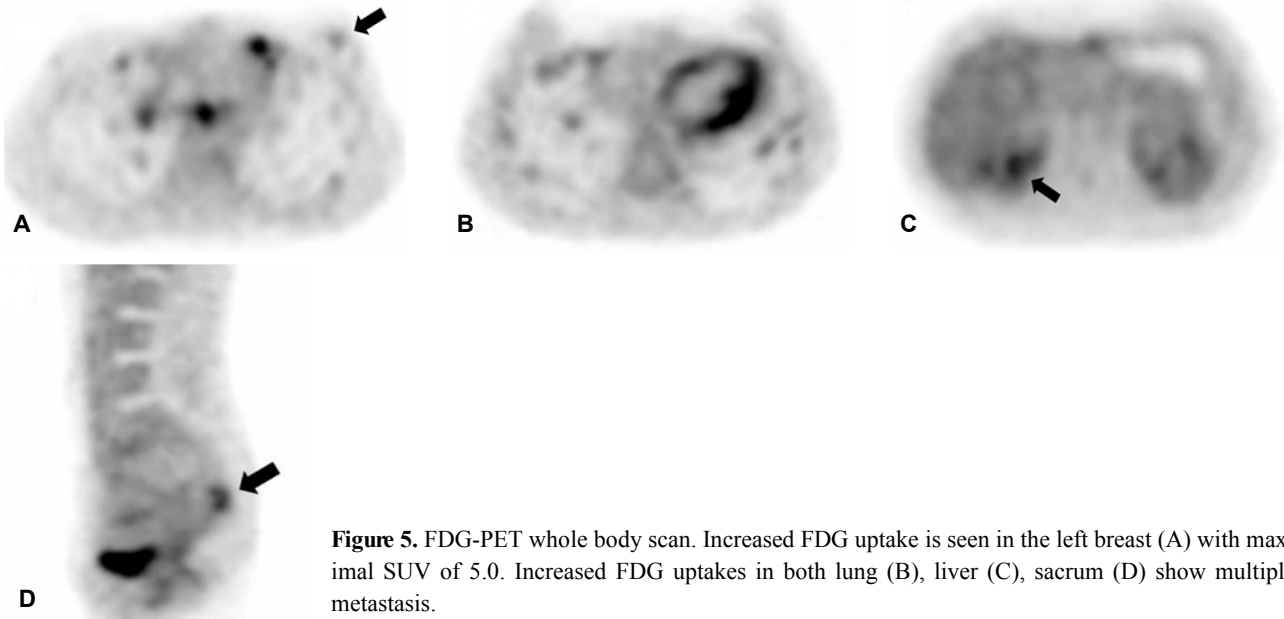


Figure 5. FDG-PET whole body scan. Increased FDG uptake is seen in the left breast (A) with maximal SUV of 5.0. Increased FDG uptakes in both lung (B), liver (C), sacrum (D) show multiple metastasis.

Xeloda와 Cisplatin 항암치료를 하였다. 또 이어서 시행한 컴퓨터단층촬영에서 간 전이, 폐 전이의 악화 소견을 보여 항암제를 교체하여 Gemzar 단독 치료를 하였으나 폐 전이의 악화로 인한 호흡부전으로 사망하였다.

고 찰

제2형 다발성 내분비 선종은 1961년 Sipple 등에 의해 최초로 기술된 희귀한 유전적 악성 종양 증후군으로 내분비계와 비내분비계에서 다양한 종양을 발생시킨다. 이 질환의 유전자 변형은 매우 젊은 나이에서도 다발성, 진행성, 원발성 종양을 발생시킬 수 있으며⁴⁾, 본 증례의 경우도 19세에 처음 갑상선수질암을 진단받았다. MEN2는 세 가지 아형을 가지는데, 이는 제 2A형 다발성 내분비 선종, 제 2B형 다발성 내분비 선종, 가족성 갑상선수질암 등으로 구성된다. MEN2A는 2형 중 가장 흔한 형태로 모든 MEN2의 80% 이상에 해당된다¹⁾. MEN2A의 임상 증후군에는 95% 이상에서 동반되는 양측성, 다중심성 갑상선수질암과, 30~50%에서 동반되는 편측 혹은 양측성 갈색세포종, 15~30%에서 동반되는 부갑상선 세포의 과증식 혹은 선종으로 인한 일차성 부갑상선 기능 항진증 등이 포함된다^{1,4,6)}. 갑상선수질암은 일반적으로 나타나는 MEN2A의 가장 첫 번째 특징이며 보통 5세에서 25세 사이에 갑상선수질암의 생화학적 특징이 나타난다²⁾. MEN2A의 드문 변형에서는 부종양증후군, 피부 태선 아밀로이드증,

과도한 부신피질자극호르몬의 생성 등이 발생하는 것으로 보고되었다¹⁾. MEN2A의 일부 환자에서는 Hirschsprung's 질병이 발생하며 이것은 원위결장 부교감 신경얼기의 자율 신경절 세포의 결함으로 거대결장과 만성 장 폐쇄를 유발한다¹⁾. 또한 MEN2A 환자의 20~30%에서 일차성 부갑상선 기능 항진증이 증상없이 발생한다⁷⁾. 진단은 생화학적으로 혈청내에 증가한 부갑상선 호르몬과 칼슘을 통해 선별할 수 있으며 본 증례에서는 부갑상선 기능의 이상은 관찰되지 않았다.

MEN2B는 제2형 다발성 내분비 선종 중에서 가장 침습적인 유형으로 전체 MEN2의 5%에 해당된다. MEN2B는 MEN2A보다 10년 이상 조기에 발생하며 갑상선수질암, 갈색세포종과 다발 신경종(multiple neuromas) 등으로 진행하며 위장점막에 전반적인 신경절신경종증(ganglioneuromatosis)을 일으킨다(40%)^{1,8)}. 위장관의 신경절신경종증은 복부팽만, 거대결장, 변비 및 설사를 동반하며 MEN2B 환자들은 상체 대 하체의 비율 감소, 척추후측만증이나 척추전만증과 같은 골격계 기형, 관절이완(joint laxity), 말관양 외모와 각막신경의 수질화와 같은 기형을 동반하기도 한다¹⁾. 일반적으로는 부갑상선을 침범하지 않아 부갑상선 기능 항진증은 동반하지 않으나 드물게 침범한 보고가 있다⁹⁾. MEN2B 환자에게서는 MEN2A보다 갑상선수질암이 10년 이상 빨리 발생하므로 1년 이내에 갑상선 절제술을 시행하지 않으면 조기에 전이성 갑상선수질암으로 진행하여 이환율과 치사율이 높다^{1,4)}.

갑상선수질암은 대부분의 MEN2에서 처음 발생하는 임상

특징이며 조기에 전이된다는 특성을 가진다. 1970년대에는 칼슘이나 펜타가스트린 자극을 통한 칼시토닌 검사가 조기에 갑상선수질암을 찾는 데 많은 도움을 주었고, 이후 1993년에 RET 돌연변이와 MEN2의 연관성이 발견되어 DNA에 기초한 RET 유전자 검사를 시행하여 종양으로 발전하기 전에 예방적인 갑상선 절제술을 시행할 수 있게 되었다. MEN2A와 MEN2B의 모든 갑상선수질암에서 수술이 가장 좋은 치료이며 수술시에는 악성으로 진행하기 전에 갑상선 전절제술과 중심 림프절 광청술을 시행하여야 한다⁴⁾. MEN2와 다른 암이 동반되어 발생한 증례가 흔하지 않은 것은 조기에 전이되는 갑상선 수질암의 특성으로 인해 발병 전에 사망한 때문으로 생각된다. 본 증례의 경우 갑상선 조직에 대한 콩고 레드 염색에서 아밀로이드의 활성이 음성 소견을 보였는데, 이는 갑상선수질암에서 40-80%만이 아밀로이드 양성 소견을 보이는 것으로 알려져 있으며, 아밀로이드의 활성 여부와 예후와의 관련성은 명확하지 않다^{10,11)}.

1993년에 처음으로 MEN2의 유전적 중요성이 입증되면서 최근 10년간 많은 유전적 검사를 통해 염색체 10q12.2의 RET 원종양 유전자의 생식세포 돌연변이가 연관되어 있다고 보고되었다⁸⁾. RET 원종양 유전자는 신경능의 발달과 분화에 관여하는 티로신 인산화 수용체를 기호화하는 유전자이며, 이 수용체는 시스테인 아미노산이 풍부한 세포 외 분획, 세포막 통과 분획과 티로신 인산화효소인 세포 내 분획의 세 부분으로 구성된다^{8,12)}. RET 돌연변이는 신경능 세포에서 기원한 갑상선 C 세포, 부갑상선 세포, 부신의 크롬친화성 세포와 장의 부교감 자율신경총에 영향을 끼치며, 갑상선수질암, 갈색세포종, 부갑상선 선종, 점막 신경종, 장의 신경절종의 종양을 발생시킨다^{13,14)}. 제2형 다발성 내분비 선종은 매우 강한 유전자형-표현형 상관관계가 있다. MEN2 환자의 98%에서 RET의 생식세포 돌연변이를 확인하였으며, 이러한 돌연변이 중에서 RET의 시스테인이 풍부한 세포 외 영역의 6개의 시스테인 중 1개가 다른 아미노산으로 치환되는 과오 돌연변이가 가장 많이 일어나는 것으로 알려져 있다¹⁴⁻¹⁶⁾. 이러한 과오 돌연변이가 MEN2A에서는 93-98%, 가족성 갑상선수질암에서는 80-96%와 연관이 있다¹⁷⁾.

RET 돌연변이의 비신경내분비 기원 종양에 대해서는 알려진 바가 거의 없으나 RET를 통한 세포 신호전달 체계의 변화에 따른 것으로 생각되고 있다¹⁸⁾. 최근 Boulay 등은 RET 돌연변이가 *in vitro*에서 에스트로겐 수용체 신호와 연관하여 에스트로겐 유발성 유방 증식을 유도한다고 하여, RET 돌연변이와 유방암 발생의 연관성에 대해 새로운 가설을 제

시하였다¹⁸⁾. Essegir 등도 RET와 Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) receptor family alpha-1 (GFR alpha-1)이 에스트로겐 수용체 양성 종양에서 과발현되는 것을 보고하여, RET 돌연변이와 GFR alpha-1 수용체가 GDNF의 표현을 증가시켜 종양세포를 유발한다고 하였으며¹⁹⁾, 이는 RET 돌연변이가 유방암을 유발할 수 있는 가능성을 시사한다. 그러나 이러한 연구 결과들은 *in vitro* 연구로서, 임상적으로 RET 돌연변이가 유방암을 유발하는지에 대한 보고는 없다.

본 증례에서는 갑상선수질암으로 진단된 후에 편측 갑상선 절제술을 받았고, 5년 후에 갑상선수질암이 재발하여 갑상선 전절제술을 받았다. 수술 후에도 증가하는 칼시토닌을 평가하는 과정에서 복부 전산화단층촬영을 통해 우측 부신 증식증이 발견되었으며, 병리 소견에서 갈색 세포종으로 나타나 제2형 다발성 내분비 선종으로 진단되었다. 이후에 시행한 면역화학 검사에서 RET 양성 소견을 확인하였으며 환자에게서 위장관 침범 및 제 2B형의 특징이 나타나지 않아 제 2A형으로 진단하였다. 혈액 및 조직 DNA에서 RET 분석이 필요하였으나 환자 및 보호자가 강력히 거부하여 시행하지 못하였다. 향후에는 최근에 활발히 진행되고 있는 RET 돌연변이의 다른 종양 유발 기전 및 유방암에 대한 유전적 접근이 필요할 것으로 생각된다. 본 증례는 MEN2A 환자에서 유방암이 발생한 매우 드문 예로 생각되며 국내에서는 처음으로 문헌고찰과 함께 보고한다.

요 약

제2형 다발성 내분비 선종은 한 환자에게서 갑상선수질암, 갈색세포종과 다른 내분비 조직의 과형성 혹은 종양 형성을 특징으로 하는 희귀한 유전적 질환이다. MEN2는 여러 종류의 종양을 발생시키지만 유방암과 같이 다른 기원을 가지는 종양을 동반하는 경우는 매우 드문 일이며 아직까지 MEN2와 유방암 발생의 병태생리적인 관계는 잘 알려져 있지 않다. 저자들은 갑상선수질암과 갈색세포종으로 진단된 MEN2 환자에서 유방암이 병발된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

중심 단어: 제2형 다발성 내분비 선종, 유방암, RET 원종양 유전자

REFERENCES

- 1) Marini F, Falchetti A, Del Monte F, Carbonell Sala S, Tognarini I,

- Luzi E, Brandi ML. *Multiple endocrine neoplasia type 2. Orphanet J Rare Dis* 1:45, 2006
- 2) Raue F, Frank-Raue K. *Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 update. Horm Res* 68(Suppl 5):101-104, 2007
 - 3) 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 Clin Otolaryngol* 18:79-85, 2007
 - 4) Callender GG, Rich TA, Perrier ND. *Multiple endocrine neoplasia syndromes. Surg Clin North Am* 88:863-895, 2008
 - 5) Quayle FJ, Fialkowski EA, Benveniste R, Moley JF. *Pheochromocytoma penetrance varies by RET mutation in MEN2A. Surgery* 142:800-805, 2007
 - 6) Rodriguez JM, Balsalobre M, Ponce JL, Rios A, Torregrosa NM, Tebar J, Parrilla P. *Pheochromocytoma in MEN2A syndrome: study of 54 patients. World J Surg* 32:2520-2526, 2008
 - 7) Philip M, Guerrero MA, Evans DB, Hunter GJ, Edeiken-Monroe BS, Vu T, Perrier ND. *Efficacy of 4D-CT preoperative localization in 2 patients with MEN2A. J Surg Educ* 65:182-185, 2008
 - 8) Lodish MB, Stratakis CA. *RET oncogene in MEN2, MEN2B, MTC and other forms of thyroid cancer. Expert Rev Anticancer Ther* 8:625-632, 2008
 - 9) Menko FH, van der Luijt RB, De Valk IA, Toorians AW, Sepers JM, van Diest PJ, Lips CJ. *Atypical MEN type 2B associated with two germline RET mutations on the same allele not involving codon 918. J Clin Endocrinol Metab* 87:393-397, 2002
 - 10) Forrest CH, Frost FA, de Boer WB, Spagnolo DV, Whitaker D, Sterrett BF. *Medullary carcinoma of the thyroid: accuracy of diagnosis by fine-needle aspiration cytology. Cancer* 84:295-302, 1998
 - 11) Pyke CM, Hay ID, Goellner JR, Berqstralh EJ, van Heerden JA, Grant CS. *Prognostic significance of calcitonin immunoreactivity, amyloid staining, and flow cytometric DNA measurements in medullary thyroid carcinoma. Surgery* 110:964-971, 1991
 - 12) Mijatovic J, Patrikainen O, Yavich L, Airavaara M, Ahtee L, Saarna M, Piepponen TP. *Characterization of the striatal dopaminergic neurotransmission in MEN2B mice with elevated cerebral tissue dopamine. J Neurochem* 105:1716-1725, 2008
 - 13) Fialkowski EA, DeBenedetti MK, Moley JF, Bachrach B. *RET proto-oncogene testing in infants presenting with Hirschsprung disease identifies 2 new multiple endocrine neoplasia 2A kindreds. J Pediatr Surg* 43:188-190, 2008
 - 14) Kim NH, Kim JH, Nam JH, Park JP, Park JE, Choi YS, Park YH. *A family of multiple endocrine neoplasia type 2A associated with a C618R mutation in RET proto-oncogene. Korean J Med* 70:448-454, 2006
 - 15) 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
 - 16) Machens A, Dralle H. *Multiple endocrine neoplasia type 2 and the RET protooncogene: from bedside to bench to bedside. Mol Cell Endocrinol* 247:34-40, 2006
 - 17) Kim JH, Jeon EK, Kim KH, Maeng LS, Yoo SJ, Han JH, Moon SD. *Two cases of RET proto-oncogene mutation in multiple endocrine neoplasia type 2a. Korean J Med* 73(Suppl):S994-S1002, 2007
 - 18) Boulay A, Breuleux M, Stephan C, Fux C, Brisken C, Fiche M, Wartmann M, Stumm M, Lane HA, Hynes NE. *The RET receptor tyrosine kinase pathway functionally interacts with the ERalpha pathway in breast cancer. Cancer Res* 68:3743-3751, 2008
 - 19) Essegir S, Todd SK, Hunt T, Poulosom R, Plaza-Menacho I, Reis-Filho JS, Isacke CM. *A role for glial cell derived neurotrophic factor induced expression by inflammatory cytokines and RET/GFR alpha 1 receptor up-regulation in breast cancer. Cancer Res* 67:11732-11741, 2007