

갑상선암 진단을 위한 BRAF 유전자 돌연변이 검사

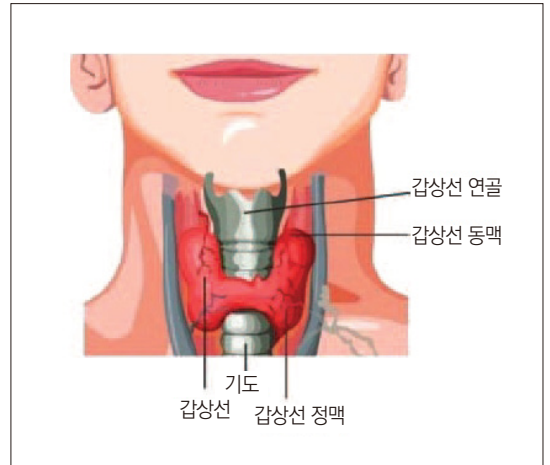
갑상선

갑상선 위치 및 구조

갑상선은 목의 앞부분에 있으며, 목 앞쪽 중앙의 튀어나온 부분(갑상선 연골)을 기준으로 2~3cm 아래에 위치하고 길이는 4~5cm입니다. 나비모양 형태로 2개의 엽(좌엽, 우엽)과 각 엽을 연결하는 협부로 구성되어 있습니다.

갑상선의 기능

갑상선은 내분비 기관 중 하나로 갑상선호르몬을 생산, 저장해 두었다가 필요할 때마다 혈액으로 내보내는 일을 합니다. 갑상선호르몬은 인체의 대사 과정을 촉진하여 모든 기관의 기능을 적절히 유지시키는 매우 중요한 역할을 하므로 반드시 필요한 호르몬입니다.



<그림 1> 갑상선의 구조

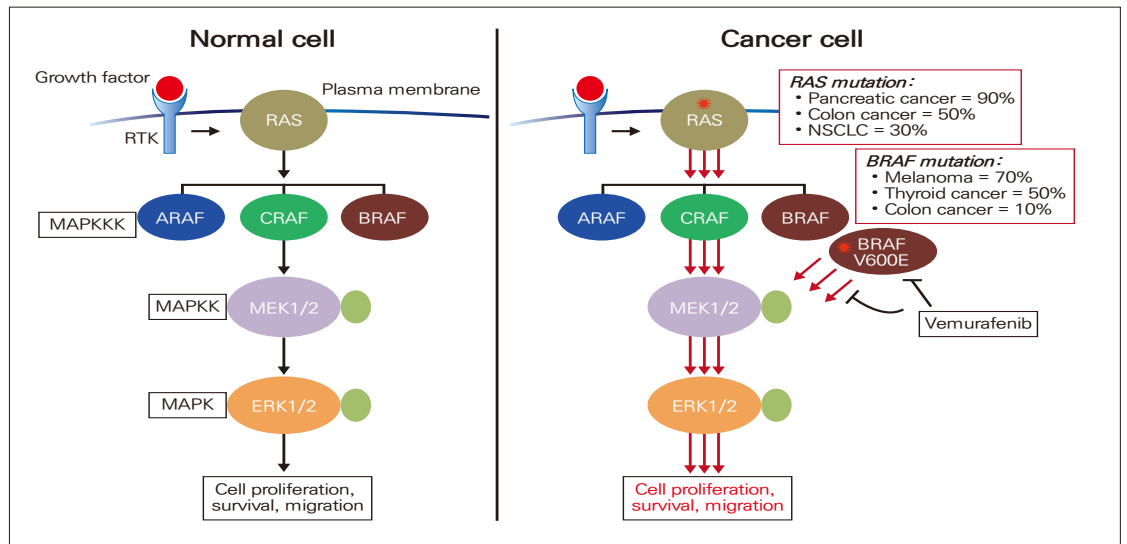
임상적 의의

갑상선암은 결정, 덩어리의 형태로 나타나지만 증상을 나타내지 않는 경우도 많습니다. 갑상선암은 두경부에 방사선 노출이 있었던 경우 (특히 소아기), 갑상선암의 가족력이 있는 경우, 40세 이상의 연령에서 많이 발생합니다. 가족중에 갑상선암 이력이 있어 가족력으로 발생하는 경우 BRAF 유전자 검사를 통해 예방, 조기 진단하는 것이 중요합니다.

BRAF 유전자 변이가 있으면 갑상선 유두상암을 유발하며 암 발생, 진행 및 전이 모든 과정에 관여를 하게 됩니다.

갑상선 유두상암(Papillary Carcinoma of Thyroid)

갑상선 유두상암은 갑상선 암 중에서 가장 흔한 종류로 전체 갑상선암 중 70%정도를 차지합니다. 중년 여성에게 많이 발생하고 비교적 치료에 잘 반응하여 예후가 좋습니다. 증상은 갑상선이 전반적으로 부어있거나 한 쪽으로 치우쳐 보일 수 있습니다. 잘 움직이지 않으면서 단단하고 아프지 않은 덩어리가 만져지며 암의 크기가 큰 경우에는 목의 다른 구조물을 눌러서 음식을 삼키기 힘들거나 호흡이 곤란하거나 쉼 목소리가 나기도 합니다.



〈그림 2〉 정상적인 MAPK pathway와 BRAF V600E 돌연변이에 의한 비정상적인 MAPK pathway

BRAF 유전자는 세포의 성장과 분화, 사멸에 관여하는 MAPK(Mitogen Activated Protein Kinase) pathway (RET/PTC → Ras → Raf → mitogen extracellular kinase(MEK) → MAPK/ERK)의 중요인자입니다.

Growth factor가 Receptor에 붙으면 GRB2와 SOS가 결합해 RAS를 활성화시키고 활성화된 RAS는 GTP를 소모하며 RAF를 활성화 시킵니다. 활성화된 RAF는 여러가지 MAPK 단백질들을 단계적으로 활성화 시켜 최종적으로 ERK 단백질을 활성화 하여 핵 내부로 진입할 수 있게 합니다.

RAF는 ARAF, BRAF, CRAF 세 종류로 나뉘어지는데 그 중 BRAF유전자에 돌연변이가 생기면 돌연변이에 의해 여러 가지 종양 억제 유전자를 메틸화시키며 발현을 억제하게 되어 갑상선 세포의 비정상적 증식 및 암 발생을 일으키게 됩니다[그림2].

BRAF 유전자에서는 40개 이상의 돌연변이가 보고되어 있으나 15번 엑손의 V600E 돌연변이가 95% 이상을 차지하는 것으로 알려져 있습니다. 갑상선암에서 관찰되는 BRAF 돌연변이 대부분이 V600E 점돌연변이를 보입니다.

이 돌연변이를 T1799A BRAF 혹은 BRAF V600E라고 하며, 엑손 1799번째 염기가 thymine에서 adenine으로 바뀌어 600번째 아미노산이 valine에서 glutamic acid로 바뀌게 됩니다.

[Real Time PCR]

Real time PCR방법을 통해 돌연변이 유무를 확인합니다. BRAF 돌연변이는 림프절 외 침범, 림프절전이, 국소재발 등과 관련된 것으로 보고되어 불량한 예후인자이므로 외과적 수술방법의 결정 및 내과적 치료를 할 지 결정하는데 도움이 됩니다. 또한 유두상암으로 진단되어 수술할 경우, 전 절제술 및 엽전제술을 시행할 지 및 림프절 박리를 할 것인지 등에 대한 판단에도 도움이 되고 재발 시, 요오드치료에 대한 반응성도 예측할 수 있습니다.

검사 정보

이원 코드	검사명	검체	검사일정	검사방법	참고치	보험정보
A6615	BRAF V600E Mutation	Other (갑상선전자흡인세포 적당량) / 냉장	월,수,금 / 2일	Real time PCR	별지결과지참조	N583N(1) C583117KZ

참고문헌

1. 이은직. 갑상선 결절_세침흡인 시 발암유전자(BRAF)의 돌연변이 검사가 필요한 이유. 영동세브란스병원 내분비내과
2. 안순현. 갑상선암의 유전자 이상. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2008;51:502-7 DOI 10.3342/kjorl-hns.2008.51.6.502.
3. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. Nature Rev Cancer 2006;6(4):292-306.
4. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. Endocr Relat Cancer 2005;12(2):245-62.
5. Namba H, Nakashima M, Hayashi T, Hayashida N, Maeda S, Rogounovitch TI, et al. Clinical implication of hot spot BRAF mutation,V599E, in papillary thyroid cancers. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(9):4393-7.
6. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(11):5399-404.