

RET 原癌基因在甲状腺癌中的研究进展

焦佳媛, 邢久歌, 柴宝山*

沈阳化工研究院有限公司医药研究室, 沈阳 110021

摘要: 原癌基因 RET(rearranged during transfection)在 1985 年被鉴定,随后,在甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)中发现了不同类型的 RET/PTC 染色体重排。在遗传性和散发性的甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)中发现 RET 点突变基因。与 PTC 中 RET 的变化存在不同,MTC 中 RET 的活化主要通过激活点突变。RET 不同类型的重排活化与甲状腺癌的高发密切相关,RET 不同的活化机制需对应不同的治疗对策。讨论了 RET 原癌基因在甲状腺乳头状癌和甲状腺髓样癌中的致病、诊断和预后的作用,以期 RET 活化引起的甲状腺癌的治疗提供理论依据。

关键词: 原癌基因重排;甲状腺髓样癌;甲状腺乳头状癌;致病;诊断;预后

DOI:10.19586/j.2095-2341.2023.0002

中图分类号:Q279, R73 文献标志码:A

Research Progress on RET Oncogene in Thyroid Carcinoma

JIAO Jiayuan, XING Jiuge, CHAI Baoshan*

Pharmaceutical Research Laboratory, Shenyang Research Institute of Chemical Industry Co., Ltd., Shenyang 110021, China

Abstract: Proto-oncogene rearranged during transfection (RET) was identified in 1985, and then, the different types of RET/PTC rearrangement of chromosomes were discovered in papillary thyroid carcinoma (PTC). Activating point mutations in the RET proto-oncogene were discovered in both hereditary and sporadic forms of medullary thyroid carcinoma (MTC). Different from the change of RET in PTC, the activation of RET in MTC is mainly through the activation point mutation. Thus, the different types of rearrangement activation of RET are closely related to the high incidence of thyroid cancer. Different activation mechanisms of RET will lead to different treatment strategies. In this review, we discussed the role of RET proto-oncogenes in the pathogenesis, diagnosis and prognosis of PTC and MTC, which was expected to provide reference for the thyroid carcinoma caused by RET activation.

Key words: rearranged during transfection; medullary thyroid carcinoma; papillary thyroid carcinoma; pathogenesis; diagnosis; prognosis

甲状腺癌(thyroid carcinoma)是一种常见的内分泌腺恶性肿瘤,来源于甲状腺上皮细胞的恶性病变。甲状腺癌约占恶性肿瘤发病率的3%~4%,但在过去二十年中,甲状腺癌的发病率呈现快速增长趋势^[1]。甲状腺癌按照病理分型可分为乳头状癌(60%)、滤泡腺癌(20%)、未分化癌(15%)及髓样癌(7%)^[2-3]。随着甲状腺癌在临床和医学基础研究上的飞速发展,研究发现大多数甲状腺癌伴随基因突变,包含原癌基因的激活性突变和融合性表达,如 BRAF^{V600E} 突变、RAS 突变及 RET、

TRK 等基因融合;或抑癌基因的失活性突变或缺失,如 TP53、AXIN1、PTEN、APC 等基因的突变或缺失,以及 PAX8-PPAR 基因融合所致的 PPAR 功能失活。

在甲状腺肿瘤的发生过程中,RET(rearranged during transfection)备受瞩目,研究发现 RET 参与甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)和甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)的发生发展。实际上,RET 在两种癌症中具有不同的作用机制,在 PTC 中该基因通

收稿日期:2023-01-10; 接受日期:2023-09-21

基金项目:沈阳化工研究院资助项目(99000029)。

联系方式:焦佳媛 E-mail: jiaojiayuan@sinochem.com; *通信作者 柴宝山 E-mail: chaibaoshan@sinochem.com

常通过染色体重排(命名为RET/PTC)^[4]而激活,而在MTC中RET的激活由种系或体细胞的突变决定^[5-6]。在本综述中,我们进一步讨论了RET原癌基因在PTC和MTC患者中的致病、诊断和预后方面的作用,以期对RET活化引起的甲状腺癌的治疗提供理论依据。

1 RET原癌基因

1.1 RET基因

1985年,在重组DNA实验中,首次发现RET原癌基因^[7]。RET基因定位于常染色体10q11.2,编码两个分子量分别为175 kD和150 kD的蛋白,经糖基化修饰后,整合于细胞膜,RET蛋白的胞内区具备酪氨酸激酶功能,它的表达具有组织特异性。RET原癌基因编码的受体型酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)具有富含半胱氨酸的钙粘连素样细胞外区、跨膜区和催化酪氨酸激酶结构域(tyrosine kinase, TK)^[8-9]。受体与配体结合后胞内区的TK磷酸化,激活下游信号转导通路,调节细胞生存并诱导细胞增生^[10]。RET的配体是神经胶质细胞来源的神经营养因子(glial cell-line derived neurotrophic factor, GDNF)家族,能够激活C-RET(RET^{634w})胞内酪氨酸激酶结构域,募集诸多信号分子,如接头蛋白Grb2、Grb7、Grb10及PLC γ 、Shc、Enigma、Frs2、Gab、paxillin、IRS1、PKA等,RET激活会导致RAS/Raf/MAPK、PI3K/AKT及JNK/PLC/Src等信号通路的活化。

研究表明,RET通过与其配体GDNF等及其特异受体GFR α (GDNF receptor)形成复合物来传递信号^[11],所以RET基因重排产生的融合蛋白不仅能够激活TK区的激酶活性,还可能改变与其结合的蛋白复合物的组成,从而引起激酶活性及信号转导途径的变化;此外,融合蛋白失去了RET的胞外区、跨膜区,定位由原癌蛋白RET的细胞膜转移至细胞浆表达,这可能使其易于接近作用底物或RET原癌形式蛋白不能结合的蛋白,改变其正常情况下的信号转导途径,进而调节细胞的增殖、存活及迁移等情况。

1.2 RET基因的融合

RET原癌基因发生融合突变的分子机制类似于ALK融合^[12],如KIF5B(kinesin family member 5B)-RET通过第10号染色体上的一个臂间倒位产生,

而EML4-ALK作为最常见的ALK融合形式,通过在2号染色体的一个臂内倒位发生。RET基因通过本身断裂与其他基因接合的方式发生重组,成为一个新的融合基因,通过RET酪氨酸激酶的活化逃脱配体的调控,进一步自我磷酸化,从而增强信号转导功能,促使激酶的活化以及原癌基因的转化,诱发肿瘤生成^[13],因此,RET基因通过融合突变的方式驱动肿瘤的发生发展。RET基因发生融合突变的基因包括KIF5B(10p11.22)、CCDC6(10q21)、TRIM33(1p13.1)、NCOA4(10q11.2),其中在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中KIF5B-RET型最常见。

2 RET的致病机制

RET原癌基因的改变对于RET的激活已经在PTC及MTC中发现,然而对于特定类型的甲状腺癌中RET的激活机制是存在差异的。在MTC中,RET的激活机制通常为点突变或者基因的缺失及插入,而染色体重排的激活机制只在PTC中被发现。值得注意的是,这种原癌基因激活的双重机制也存在于与甲状腺癌相关的其他基因中。例如,BRAF基因是PTC发育中的另一个关键致癌基因,可以通过点突变^[14]和染色体重排来激活^[15],这表明不同的突变机制可能是导致甲状腺癌发生的不同病因。

2.1 MTC中的点突变

近十余年的研究发现,在染色体10q11.2区的RET原癌基因的突变与遗传性MTC的发病密切相关,尤其与多发性内分泌腺瘤(multiple endocrine neoplasia 2, MEN2)之间的关联已经被确认^[5,16]。在A型多发性内分泌腺瘤(MEN2A)和家族式的MTC中,典型突变位于胞外富含半胱氨酸区域。大多数MEN2A突变的位点位于密码子634,家族式的MTC几乎全部分布在富含半胱氨酸区域^[17-18]。B型多发性内分泌腺瘤(MEN2B)大多数种系突变位于918密码子,发生在胞内RET的TK区域,这些突变被认为改变了RET酶的底物特异性,导致胞内异常蛋白的持续磷酸化^[19]。

在散发性MTC中,有20%~80%的RET基因的体细胞会发生突变,大多数突变位于第918密码子。这些突变发生在肿瘤的变异体或者转移淋巴的亚型中,但对于肿瘤的发生并不是必须的。然

而,无论激活哪种点突变类型,最终的效应均可导致MAPK及PI3K级联信号通路失调,致使细胞异常生长及分化^[20]。

尽管散发性MTC中最常见的RET体细胞改变是点突变,但缺失和插入也有报道^[16,21-22]。例如,在RET的不同密码子上发现了体细胞突变,外显子16的Met918Thr是最常报道的突变点^[23]。目前,只有紫外光照射可能为已经明确的RET点突变激活或超激活的诱导剂^[24-25]。

2.2 PTC中的染色体重排

在PTC中一种常见的基因改变是RET/PTC重排,是RET编码受体酪氨酸激酶基因(RTK)的3'末端序列和其他基因的5'末端序列并置而形成的嵌合基因^[14]。PTC中的染色体重排有多种类型,常见的有RET/PTC1和RET/PTC3臂内倒位,与H4或NCOA4(ELE1)嵌合基因同在10号染色体。RET/PTC2和其他9种类型属于染色体异位^[26-27]。所有的嵌合基因保留了与RET受体结合酪氨酸激酶区域的完整性,使得RET/PTC原癌基因能够结合SHC(Src homology 2 domain containing),且激活RAS-RAF-MAPK信号级联反应。

目前发现能与RET重排的基因多达10种^[28-30],包括PRKAR1A、NCOA4、KTN1、RFG9、HOOK3等,它们的启动子区及部分编码区与RET的TK区融合形成不同类型的融合基因,分别称为PTC1、PTC2、PTC3、PTC4、PTC5等。

PTC重排虽然罕见,但在低分化甲状腺癌中发现了RET/PTC重排^[31],主要发生在与分化成分相关的癌细胞中^[32],因为PTC与RET/PTC^[33]重排向去分化的方向发展。

3 RET在诊断中的作用

3.1 MTC中RET的诊断作用

RET原癌基因检测遗传性MTC与RET基因获得性功能突变有关,80种不同RET突变外显子5、8、10、11、12、16和19与遗传性MTC有关^[34]。大部分是单核苷酸错义突变,引起RET激酶和下游信号通路的激活,下游通路包括RAS/RAF/MAPK、PI3K/AKT和STAT3,致使细胞生存、增殖、迁徙和分化。

RET的基因筛查对于诊断早期MEN2患者具有重要作用。临床上一旦在1例MEN2家族患者

中发现RET种系突变,所有一级亲属都会被建议进行RET突变筛查,以识别是否携带相同的突变。这种方法的主要目的是识别RET基因突变的携带者,从而使这些患者能够得到早期治疗。RET基因未发生突变的家庭成员患MTC的风险类似于普通人群,无需进一步临床检测,RET的早期筛查使得MTC的恶化率大大降低^[35]。

3.2 PTC中RET的术前诊断作用

甲状腺肿瘤术前诊断常用细胞学检查的方法^[36]。然而,单纯通过细胞学检查的病例中,25%的甲状腺癌患者并未被明确诊断,只有通过手术切除的甲状腺结节的组织学检查能够提供明确的诊断^[37]。在过去的二十年,遗传基因的改变导致PTC的发生率逐渐增长,同时对于PTC的术前诊断方法也愈受关注。一些研究表明^[38],RET/PTC重排在肿瘤的发生以及肿瘤浸润中发挥作用,因此尽管术前对RET/PTC重排进行检测有假阳性的可能,但其仍有助于进一步优化手术方案、判断预后。对于RET/PTC重排,目前逆转录聚合酶链反应(reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR)、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)、Southern blot等技术都有较高的可信度^[39],也可以作为诊断的其他参考手段。

4 RET在预后中的作用

当前,遗传性MTC外科治疗方案与散发性MTC相似,首选手术完整切除,但是,近半数存在淋巴结转移,且仅有10%的病例有手术机会^[40]。因此,高风险家族成员RET基因突变筛查非常重要,在肿瘤恶变之前,可在临床上提前行预防性甲状腺切除,同时监测是否存在嗜铬细胞瘤和甲状旁腺功能亢进^[41]。与乳头状癌和滤泡癌比较,MTC临床行为更具有侵袭性,预后更差,致死率高,局限性患者10年生存率大于90%,但区域性浸润和远处转移患者,生存率分别降至78%和40%^[42]。

总之,临床诊治遗传性MTC,需要对整个家族进行长期随访,必要时全家族应行RET基因突变检测,做到早发现、早治疗。

RET点突变对MTC预后的生物学和临床意义已得到充分证实^[43],然而RET/PTC染色体重排作为PTC预后标志物仍存在争议。一些RET/PTC重排的患者似乎没有发展为去分化或未分化

癌^[44]。在前苏联切尔诺贝利核泄漏事故发生后发生RET/PTC3重排的儿童甲状腺癌病例中,证实了更具攻击性的表型与疾病晚期严重程度呈正相关^[45]。特别是,RET/PTC3重排经常存在于具有侵袭性的固体肿瘤中,而RET/PTC1重排在不具侵袭性的肿瘤中发生更为普遍^[38]。这种关系已在散发性PTC中得到证实,因为在诊断时存在RET/PTC3重排与肿瘤大小和疾病发生时间早晚存在相关性^[46]。RET重排的预后作用已在其他研究中得到证实,并强调了RET/PTC3在转移性扩散中起作用^[47]。综合以上结果,尽管具有RET/PTC重排的PTC发展为去分化癌或未分化癌的概率较低,但与具有其他突变的甲状腺癌相比,仍具有高度的局部扩展率、淋巴结转移率以及更低的生存率。

5 展望

RET原癌基因已被证实不但与甲状腺髓样癌(MTC)和乳头状癌(PTC)相关,在其他恶性肿瘤中也具有致癌驱动作用。虽然目前尚未发现针对RET基因突变阳性患者的特异性RET抑制剂,但一些多靶点酪氨酸激酶抑制剂已被应用于临床,如凡德他尼(vandetanib)、卡博替尼(cabozantinib)、索拉菲尼(sorafenib)等,它们可抑制RET和VEGFR2等肿瘤相关靶点。虽然RET抑制剂的开发是研究热点,但随着RET多突变的发生,开发能够克服突变点的抑制剂至关重要。鉴于该研发领域的快速增长,发掘有效的RET抑制策略以及这些策略在RET驱动的甲状腺癌和非甲状腺癌中的潜在优势迫在眉睫。

参 考 文 献

- [1] PELLEGRITI G, FRASCA F, REGALBUTO C, *et al.* World-wide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors[J/OL]. J. Cancer Epidemiol., 2013, 2013: 965212[2013-02-20]. <https://doi.org/10.1155/2013/965212>.
- [2] ELISEI R, PINCHERA A. Advances in the follow-up of differentiated or medullary thyroid cancer[J]. Nat. Rev. Endocrinol., 2012, 8(8): 466-475.
- [3] SAK S D. Variants of papillary thyroid carcinoma: multiple faces of a familiar tumor[J]. Turk. Patoloji. Derg., 2015, 31(S1): 34-47.
- [4] GRIECO M, SANTORO M, BERLINGIERI M T, *et al.* PTC is a novel rearranged form of the ret proto-oncogene and is frequently detected *in vivo* in human thyroid papillary carcinomas[J]. Cell, 1990, 60(4): 557-563.
- [5] MULLIGAN L M, KWOK J B, HEALEY C S, *et al.* Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A[J]. Nature, 1993, 363(6428): 458-460.
- [6] ENG C, SMITH D P, MULLIGAN L M, *et al.* Point mutation within the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumours[J]. Hum. Mol. Genet., 1994, 3(2): 237-241.
- [7] TAKAHASHI M, RITZ J, COOPER G M. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement[J]. Cell, 1985, 42(2): 581-588.
- [8] ARIGHI E, BORRELLO M G, SARIOLA H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer[J]. Cytokine Growth Factor Rev., 2005, 16(4-5): 441-467.
- [9] ANDERS J, KJAR S, IBÁÑEZ C F. Molecular modeling of the extracellular domain of the RET receptor tyrosine kinase reveals multiple cadherin-like domains and a calcium-binding site[J]. J. Biol. Chem., 2001, 276(38): 35808-35817.
- [10] FRANK-RAUE K, RONDOT S, RAUE F. Molecular genetics and phenomics of RET mutations: impact on prognosis of MTC[J]. Mol. Cell. Endocrinol., 2010, 322(1-2): 2-7.
- [11] BALOH R H, ENOMOTO H, JOHNSON E M JR, *et al.* The GDNF family ligands and receptors-implications for neural development[J]. Curr. Opin. Neurobiol., 2000, 10(1): 103-110.
- [12] RAUE F, FRANK-RAUE K. Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management[J]. Hormones, 2009, 8(1): 23-28.
- [13] HIROKAWA N, NODA Y, TANAKA Y, *et al.* Kinesin superfamily motor proteins and intracellular transport[J]. Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 2009, 10(10): 682-696.
- [14] KIMURA E T, NIKIFOROVA M N, ZHU Z, *et al.* High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma[J]. Cancer Res., 2003, 63(7): 1454-1457.
- [15] CIAMPI R, KNAUF J A, KERLER R, *et al.* Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer[J]. J. Clin. Invest., 2005, 115(1): 94-101.
- [16] UCHINO S, NOGUCHI S, YAMASHITA H, *et al.* Somatic mutations in RET exons 12 and 15 in sporadic medullary thyroid carcinomas: different spectrum of mutations in sporadic type from hereditary type[J]. Jpn J. Cancer Res., 1999, 90(11): 1231-1237.
- [17] MULLIGAN L M, MARSH D J, ROBINSON B G, *et al.* Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2: report of the international RET mutation consortium[J]. J. Intern. Med., 1995, 238(4): 343-346.
- [18] HANSFORD J R, MULLIGAN L M. Multiple endocrine neoplasia type 2 and RET: from neoplasia to neurogenesis[J]. J. Med. Genet., 2000, 37(11): 817-827.
- [19] VITA D. Molecular biology of the MEN2 gene[J]. J. Intern. Med., 1998, 243(6): 505-508.
- [20] CERRATO A, DE FALCO V, SANTORO M. Molecular genetics of medullary thyroid carcinoma: the quest for novel therapeutic targets[J]. J. Mol. Endocrinol., 2009, 43(4): 143-155.

- [21] ORIOLA J, HALPERIN I, RIVERA-FILLAT F, *et al.* The finding of a somatic deletion in RET exon 15 clarified the sporadic nature of medullary thyroid carcinoma suspected to be familial[J]. *J. Endocrinol. Invest.*, 2002, 25(1): 25-31.
- [22] CECCHERINI I, PASINI B, PACINI F, *et al.* Somatic in frame deletions not involving juxtamembranous cysteine residues strongly activate the RET proto-oncogene[J]. *Oncogene*, 1997, 14(21): 2609-2612.
- [23] MARSH D J, LEAROYD D L, ANDREW S D, *et al.* Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma[J]. *Clin. Endocrinol.*, 1996, 44(3): 249-257.
- [24] KATO M, IWASHITA T, AKHAND A A, *et al.* Molecular mechanism of activation and superactivation of Ret tyrosine kinases by ultraviolet light irradiation[J]. *Antioxid. Redox Signal.*, 2000, 2(4): 841-849.
- [25] KATO M, IWASHITA T, TAKEDA K, *et al.* Ultraviolet light induces redox reaction-mediated dimerization and superactivation of oncogenic Ret tyrosine kinases[J]. *Mol. Biol. Cell*, 2000, 11(1): 93-101.
- [26] SAENKO V, ROGOUNOVITCH T, SHIMIZU-YOSHIDA Y, *et al.* Novel tumorigenic rearrangement, Delta rfp/ret, in a papillary thyroid carcinoma from externally irradiated patient[J]. *Mutat. Res.*, 2003, 527(1-2): 81-90.
- [27] SALASSIDIS K, BRUCH J, ZITZELSBERGER H, *et al.* Translocation t(10;14)(q11.2: Q22.1) fusing the kinetin to the RET gene creates a novel rearranged form (PTC8) of the RET proto-oncogene in radiation-induced childhood papillary thyroid carcinoma[J]. *Cancer Res.*, 2000, 60(11): 2786-2789.
- [28] CORVI R, BERGER N, BALCZON R, *et al.* RET/PCM-1: a novel fusion gene in papillary thyroid carcinoma[J]. *Oncogene*, 2000, 19(37): 4236-4242.
- [29] CIAMPI R, GIORDANO T J, WIKENHEISER-BROKAMP K, *et al.* HOOK₃-RET: a novel type of RET/PTC rearrangement in papillary thyroid carcinoma[J]. *Endocr. Relat. Cancer*, 2007, 14(2): 445-452.
- [30] NETWORK C G A R, AGRAWAL N, AKBANI R, *et al.* Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma[J]. *Cell*, 2014, 159(3): 676-690.
- [31] KHAN M S, QADRI Q, MAKHDOOMI M J, *et al.* RET/PTC gene rearrangements in thyroid carcinogenesis: assessment and clinico-pathological correlations[J]. *Pathol. Oncol. Res.*, 2020, 26(1): 507-513.
- [32] SANTORO M, MOCCIA M, FEDERICO G, *et al.* RET gene fusions in malignancies of the thyroid and other tissues[J/OL]. *Genes*, 2020, 11(4): 424[2023-02-20]. <https://doi.org/10.3390/genes11040424>.
- [33] STAUBITZ J I, SCHAD A, SPRINGER E, *et al.* Novel rearrangements involving the RET gene in papillary thyroid carcinoma[J]. *Cancer Genet.*, 2019, 230: 13-20.
- [34] MARGRAF R L, CROCKETT D K, KRAUTSCHEID P M F, *et al.* Multiple endocrine neoplasia type 2 RET protooncogene database: repository of MEN2-associated RET sequence variation and reference for genotype/phenotype correlations[J]. *Hum. Mutat.*, 2009, 30(4): 548-556.
- [35] ELISEI R, ROMEI C, RENZINI G, *et al.* The timing of total thyroidectomy in RET gene mutation carriers could be personalized and safely planned on the basis of serum calcitonin: 18 years experience at one single center[J]. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012, 97(2): 426-435.
- [36] BALOCH Z W, LIVOLSI V A. Fine-needle aspiration of the thyroid: today and tomorrow[J]. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 22(6): 929-939.
- [37] COOPER D S, DOHERTY G M, HAUGEN B R, *et al.* Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association (ATA) guidelines task-force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2009, 19(11): 1167-1214.
- [38] NIKIFOROV Y E. Molecular analysis of thyroid tumors[J]. *Mod. Pathol.*, 2011, 24(S2): 34-43.
- [39] MOSES W, WENG J, SANSANO I, *et al.* Molecular testing for somatic mutations improves the accuracy of thyroid fine-needle aspiration biopsy[J]. *World J. Surg.*, 2010, 34(11): 2589-2594.
- [40] KIM B H, KIM I J. Recent updates on the management of medullary thyroid carcinoma[J]. *Endocrinol. Metab.*, 2016, 31(3): 392-399.
- [41] KLOOS R T, ENG C, EVANS D B, *et al.* Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association[J]. *Thyroid*, 2009, 19(6): 565-612.
- [42] ROMAN S, LIN R, SOSA J A. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases[J]. *Cancer*, 2006, 107(9): 2134-2142.
- [43] 刘方舟. 循环 BRAF 突变基因联合其它检测在甲状腺乳头状癌诊断及预后作用的实验研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2010.
- [44] BALLERINI P, STRUSKI S, CRESSON C, *et al.* RET fusion genes are associated with chronic myelomonocytic leukemia and enhance monocytic differentiation[J]. *Leukemia*, 2012, 26(11): 2384-2389.
- [45] NIKIFOROV Y E, ROWLAND J M, BOVE K E, *et al.* Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children[J]. *Cancer Res.*, 1997, 57(9): 1690-1694.
- [46] ROMEI C, CIAMPI R, FAVIANA P, *et al.* BRAFV600E mutation, but not RET/PTC rearrangements, is correlated with a lower expression of both thyroperoxidase and sodium iodide symporter genes in papillary thyroid cancer[J]. *Endocr. Relat. Cancer*, 2008, 15(2): 511-520.
- [47] JARGIN S V. RET/PTC3 rearrangement in papillary thyroid carcinoma: possible marker of tumor progression[J]. *Ann. Surg.*, 2017, 266(6): e120-e121.