

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.03.021

甲状腺癌中的基因突变及其在诊断治疗中应用的研究进展

Gene mutation and its application in diagnosis and treatment of thyroid carcinoma

袁耿彪^{*}(重庆医科大学附属第二医院核医学科,重庆 400010)

[摘要] 甲状腺癌(thyroid carcinoma, TC)是内分泌系统最常见的一类恶性肿瘤,约占人类全部恶性肿瘤的1%。常见的4种病理类型中,约80%的乳头状癌(thyroid papillary carcinoma, PTC)中有BRAF突变(45%)、RET/PTC重排(20%~80%)和RAS突变(10%~20%),但很少在同一个病灶中共存。约15%的滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)中,常见RAS突变(40%~50%)和PAX8-PPAR γ 点突变(35%),以及PI3K/AKT突变(6%~13%);胡尔特尔细胞(Hürthle cell, HC)瘤中存在RAS突变(5%~25%)。低分化和退行性甲状腺癌中(poorly and anaplastic differentiated thyroid carcinomas; pDTC, aDTC)中,TP53点突变分别为60%~80%、15%~30%,RAS点突变分别为18%~27%、50%~60%,BRAF突变分别为15%、20%。髓样癌(medulla thyroid carcinoma, MTC)进展期常见到RET点突变。大多数基因突变会导致促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号系统的激活。应用分子诊断技术检测这些基因突变,可应用于TC的病理诊断、预测TC的预后,针对突变基因的靶点抑制剂有可能成为临床治疗TC的手段之一。

[关键词] 甲状腺癌;基因突变;病理诊断

[中图分类号] R736.1; R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)03-0305-05

近20年来,中国的甲状腺癌(TC)发病率呈上升趋势,由约1/10万上升到约3~4/10万;但近几年,随着TC规范性诊断和指南的推广与应用,TC的复发/转移以及病死率呈下降趋势。TC患者经手术、放射性碘、甲状腺素替代治疗后,降低了TC的复发/转移率和病死率,提高了患者生存率,但对于部分的复发/转移或者失分化的TC,目前仍未有特异的诊断和治疗手段。应用分子生物学技术检测信号通路(如MAPK, PI3K/AKT)的基因突变位点和具有侵袭力TC的基因突变,既可以用于TC的诊断、确定TC的治疗方案,又可以预测TC的预后,且这些突变位点又为TC的靶向治疗提供潜在的分子作用位点。

1 乳头状甲状腺癌(thyroid papillary carcinoma, PTC)

生长因子、激素、细胞因子等与细胞表面的受体酪氨酸激酶(RTK)结合,主要通过MAPK信号级联反应,调节细胞生长、分化和生存^[1]。PTC中激活MAPK信号通路蛋白的编码基因常有突变,70%的PTC有BRAF、RET和RAS突变,MPAK的持续磷酸化或激活对细胞转化和肿瘤的发生是至关重要的,导致PTC细胞表型的改变^[2-6]。

1.1 BRAF突变

BRAF基因突变在PTC中较为常见,约有45%^[2]。其突变的位置于BRAF基因的第1799位核苷酸,导致了缬氨酸-谷氨酸600(V600E)残端的突变,持续激活BRAF激酶,引起MEK的持续磷酸化和下游MAPK信号通路反应^[7]。其他少见有K601E突变、600点插入、

删除和AKAP9-BRAF重排,常见于具有辐射接触史的PTC患者。

在典型病史和高柱状变异细胞PTC患者中,存在着BRAF V600E的高频突变,FTC中少见。大多数文献报道^[8-10],BRAF V600E突变与肿瘤的发生和肿瘤的失分化,以及肿瘤的侵袭性有关,常见于PTC及低分化和失分化的PTC,例如:肿瘤的浸润性生长、病理Ⅲ、Ⅳ期、肿瘤复发、淋巴结以及远处转移,即使I-II患者,也是肿瘤复发的独立影响因子。突变引起钠碘转运体(NIS)和调节碘代谢基因表达下降,病灶摄碘能力降低,导致复发灶¹³¹I治疗失败,是肿瘤侵袭力表达增强的标志物^[10]。BRAF V600E转基因鼠的研究显示,具备人PTC高外显性和微小病灶,以及血管、包膜、甲状腺软骨肌肉浸润等低分化的特点^[11]。通过直接序列分析、比色法、RT-PCR、ALL SYBR-PCR分子诊断技术方法,检测PTC FNA样本和不典型样本的基因突变,提高样本的阳性诊断率,且灵敏度高。

以BRAF为治疗的靶向位点,应用BRAF抑制剂,可以有效地抑制RET和RAS调控的下游BRAF异常级联反应,以及BRAF突变的上调信号,抑制BRAF突变导致的肿瘤增殖、失分化、放射性碘抵抗。BAY 43-9006是RAF和其他蛋白激酶的多酶抑制剂,可以有效

[基金项目] 重庆市科学技术委员会自然科学基金(No. 2007BB5310)。Supported by the Natural Science Foundation of Chongqing Science and Technology Commission (No. 2007BB5310)

[作者简介] 袁耿彪(1963-),男,江苏省南通市人,医学博士、副主任医师、副教授,主要从事肿瘤诱导剂及肿瘤靶向药物的研究

*通讯作者(Corresponding author). E-mail: yuan_gb@126.com

地封闭野生型和突变的 BRAF^[12]。前期临床试验^[13]显示,抑制 BRAF 信号级联反应和突变导致的肿瘤细胞株的生长、消除裸鼠体内的甲状腺癌病灶。临床已经应用于人体多种肿瘤,包括甲状腺癌,对进展期 PTC 患者有一定的作用,但仍需做进一步的研究。

1.2 RET/PTC 重排

在 PTC 中另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]。有多种类型,常见的类型是 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^[15-16]。所有的嵌合基因保留了与 RET 受体结合酪氨酸激酶领域的完整性,使得 RET/PTC 原癌基因能够结合 SHC,且激活 RAS-RAF-MAPK 信号级联反应。根据不同研究者及所采用方法的敏感度的不同,RET/PTC 重排的发生率有所不同,散发性 PTC 是 20%,辐射接触史者高达 50%~80%,儿童是 40%~70%。RET/PTC 重排主要见于青年、淋巴结转移、典型的家族史和低分化,特别是有辐射史或接受放射性碘治疗的 PTC 患者,而 RET/PTC3 常见于实体肿瘤。从克隆的新生赘生物到非克隆的小部分肿瘤内,RET/PTC 重排的分布有很大的异质性,从良性腺瘤到良性甲状腺结节都有发现,RET/PTC 检测作为术前 PTC 的特异性标志物和进行良恶性肿瘤的鉴别,仍需要大规模的前瞻性的试验研究^[17-18]。另一个存在的主要问题是固定样本中 RNA 检测方法的稳定性,需要通过对 FNA 组织块直接进行核酸提取的办法解决。这些方法的改进有利于 RNA 定性和定量。

临床前期和临床药物试验中,RET 激酶抑制剂以 RET 激酶为靶点,例如 ZD6474,是一种口服的小分子量的 RTK 抑制剂^[19],抑制血管生长因子受体-2(VEGFR-2)和有效封闭 RET 的 TK,封闭 RET/PTC3 磷酸化位点和下调细胞信号,诱导 RET/PTC1 导致的人 PTC 细胞的凋亡,抑制 RET/PTC3 转基因裸鼠内成纤维细胞的生长;SU12248 多酶抑制剂在实验模型有效地抑制 RET/PTC 信号,正在进行放射性碘抵抗和无法手术的 DTC 患者临床 II 期试验^[20]。

1.3 RAS 突变

RAS (HRAS, KRAS, NRAS)基因编码同源性 G-蛋白,在细胞膜受体介导的信号传递中起着重要作用。静止状态下,RAS 蛋白与 GDP 结合,激活状态下,RAS 蛋白与 GTP 结合,依次激活 MAPK 和其他信号通路,例如 PI3K/AKT。正常情况下,RAS-GTP 蛋白很快被胞内 GTP 水解酶水解。RAS 点突变的热点是第 12、13、61 密码子,阻断 RAS 基因和 GTP 的相互作用,抑制

GTP 水解酶的自我催化作用,导致 RAS 的持续激活,持续作用于下游的靶基因。在 PTC 中,点突变的发生率是 10%~20%,隐匿性 RAS 突变较少见于 PTC,多见于包膜侵犯、淋巴结转移^[6]。一些研究表明 RAS 点突变和 PTC 侵袭性有关,例如远处转移^[21]。RAS 基因突变不仅见于 PTC,也见于其他良、恶性甲状腺结节和其他组织来源的肿瘤。

2 滤泡状甲状腺癌 (follicular thyroid carcinoma, FTC)

FTC 中,大多数常见的基因改变是 RAS 点突变和 PAX8-PPAR γ 重排,也发现编码 PI3K/AKT 基因突变,发生率较低,临床诊断价值需要进一步研究。RAS 点突变也见于滤泡状腺瘤,很可能说明 FTC 的亚型是由于滤泡状腺瘤演变成恶性肿瘤。

2.1 RAS 突变

RAS 突变常见于 FTC 和腺瘤,发生率分别是 40%~50% 和 20%~40%^[22]。突变常见于呈微小滤泡肿瘤样生长的腺瘤,位点多见于 NRAS 和 HRAS 的 61 密码子。胡尔特尔细胞(Hürthle cell, HC)腺瘤和癌发生率分别是 0~4%、5%~25%^[23]。FTC RAS 突变与肿瘤的失分化和进展有关,RAS 突变和滤泡状癌的转移性密切相关,尤其是骨转移^[24],染色体的不稳定性导致的 RAS 突变后的蛋白质表达是引起肿瘤细胞侵袭生物性表现的主要原因,导致恶性细胞表型的表达。

除了 FTC 和滤泡变异的 PTC, RAS 突变在良性滤泡腺瘤中有一定的发生率,因此诊断 FTC 无特异性,对良恶性的鉴别有一定困难。RAS 突变可以预测滤泡腺瘤演变成腺癌,以及可能进展为失分化肿瘤,提示 RAS 阳性的腺瘤要手术切除,以防恶变。前期的研究提示,甲状腺结节的术前 FNA 对不同突变类型的诊断具有重要作用,RAS 的检测对细胞学检测阴性的或者未能明确诊断的患者,可以提高诊断的准确性和肿瘤的阳性率。同时,在临床应用中,应强调多个突变位点的检测。

2.2 PAX8-PPAR γ 重排

PAX8-PPAR γ 重排是染色体 t(2;3)(q13;p25)异位的结果,是编码甲状腺特异转录因子的 PAX8 基因和编码过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的 PPAR γ 基因的嵌合物^[25]。PAX8-PPAR γ 在 FTC 约有 35% 发生率,HC 更低,隐匿性 PAX8-PPAR γ 常见于青年人、体积小的肿瘤和实体肿瘤,常伴有血管浸润^[26]。免疫组织化学法检测发现有核深染,提示 PAX8-PPAR γ 重排,且 2%~10% 滤泡状腺瘤有 PAX8-PPAR γ 重排,PAX8-PPAR γ 重排阳性提示腺瘤浸润前的 FTC 或 FTC 组化

检查被忽视。

由于 PAX8-PPAR γ 重排诱导细胞转化的机制仍未明了,一些研究说明,在野生型 PPAR γ ,通过显性负效应 PAX8-PPAR 蛋白的调节作用可以抑制正常 PAX8-PPAR 的表达;另一方面,肿瘤隐性 PAX8-PPAR 中 PPAR 靶基因的激活可以抵抗显性负效应;另一种可能是 PAX8 的反向负调节对甲状腺细胞的分化、野生型的 PPAR γ 和 PAX8 信号通路序列基因起着重要作用。目前,尽管维甲酸和四氢噻唑调节 PPAR 信号已用于临床,但由于缺乏对 PAX8-PPAR γ 作用机制的了解,妨碍了目前对 FTC 临床靶向基因治疗的应用^[27]。

检测 PAX8-PPAR γ 重排用以诊断 FTC 的方法有 RT-PCR,荧光原位杂交(FISH)或免疫组化,其中免疫组化因为抗体的商业性应用,限制了结果的可靠性。

2.3 PI3K/AKT 信号突变

上游的 RAS、RET/PTC 分子通过激活 PI3K/AKT 信号通路,调节细胞生长、增殖、和生存。RAS 或 RET/PTC 信号上调,引起编码信号通路的基因突变或扩增,导致抑制 PI3K 信号的 PTEN 蛋白功能的降低。PIK3Ca 基因,编码 PI3K 家族的催化亚单位,在 TC 中显示了隐匿性的突变,在 FTC 和滤泡状腺瘤分别有 6%~13% 和 0~6% 的比例,典型突变在编码 PIK3Ca 基因的外显子 20 和 19;PTEN 基因突变在 FTC 中占 7%,在腺瘤中没有发现^[28-29]。

2.4 杂合子(loss of heterozygosity, LOH)的丢失

在 FTC 和腺瘤中,染色体区域杂合子的丢失是不同肿瘤中抑制基因的另一种改变,最常见的染色体区域的删除位置在于 2p、3p、9q、9p、10q、11p、15q 和 17p。FTC 与腺瘤相比,靶基因的平均等位基因丢失率分别是 30%~50%、6%~15%^[30-31]。

研究提示 LOH 的发生率和 FTC 的进展演变密切相关。侵袭性弱的肿瘤与侵袭性强的肿瘤相比,LOH 的发生率分别是 30% 和 50%^[30]。除此之外,复发的肿瘤患者 LOH 发生率高。染色体 3p26 血管成细胞瘤等位基因(VHL)的丢失对 FTC 恶性程度和病死率有一定的意义,可作为靶基因的诊断,预测肿瘤的转归,但仍有待于临床的进一步研究。在 HC 中,LOH 的丢失率明显高于 FTC。最常见的染色体丢失区域在 1q、2p、3q、8q、14q 和 18q,其中 1q、2p 丢失率明显高于腺瘤,用以恶性肿瘤的诊断,其敏感度是 100%,特异性为 65%^[32]。

3 低分化和退行性甲状腺癌(poorly and anaplastic differentiated thyroid carcinomas; pDTC, aDTC)

由滤泡状细胞演变的低分化肿瘤是少见的 TC,其特点为 TC 的失分化,此种类型与高分化的 PTC 和 FTC

相比,侵袭性和恶性程度高,预后差。aDTC 是未分化甲状腺肿瘤的常见类型。手术切除的 pDTC 和未分化(undifferentiated thyroid carcinoma, uDTC)的 TC 样本,基本上看不到高分化的 PTC、FTC 和 HC。提示肿瘤的演变过程:滤泡状细胞→高分化的肿瘤→低分化肿瘤→退行性肿瘤。在甲状腺致癌作用和失分化过程中,RAS、BRAF 和 TP53 突变可作为分子诊断工具^[34]。

3.1 TP53 点突变

大多数肿瘤中,比较常见的 TP53 点突变导致抑癌基因的失活。在 pDTC 和 aDTC 中,TP53 点突变的发生率分别为 60%~80%、15%~30%,FTC 和 PTC 仅见于个别的病例^[35]。主要是基因外显子 5~8 和 DNA 结合蛋白的改变。甲状腺细胞 P53 的失活可促进肿瘤生长,可作为肿瘤失分化的标志。在失分化细胞中,恢复野生型 p53 的表达,可以降低细胞增殖速度,增加甲状腺特异基因 TPO、PAX-8、TSH 的表达,提示 P53 失活是甲状腺肿瘤演变成 pDTC, aDTC 的间接证据。TP53 功能的恢复可作为治疗高侵袭性肿瘤的手段,TP53 介导的基因疗法已经在临床开始了前期的试验,主要应用于 aDTC 患者^[36-37]。

3.2 CTNNB1 (β -catenin)

β -连环蛋白(β -catenin)是胞质内蛋白,编码 CTNNB1 基因,是 Wnt 信号系统的重要传递物。在甲状腺肿瘤,CTNNB1 点突变在 CTNNB1 基因密码子 3 的位置,在 pDTC 与 aDTC 中分别有 25% 和 66% 的发生率,未见高分化类型中显示^[38-39]。免疫组化显示大多数肿瘤突变导致的蛋白表达的紊乱。

3.3 RAS、BRAF、PI3K/Akt 信号突变

RAS 基因点突变在 pDTC 和 aDTC 中分别有 18%~27%、50%~60% 的发生率。RAS 基因突变造成有侵袭性倾向细胞的基因不稳定性,增加其他异常基因的累积效应,例如,TP53 基因的突变。在单个由高分化 FTC 演变成退行性 FTC 过程中,两者都发现了 RAS 和 TP53 基因突变,而在 aFTC 中,只发现了 TP53 突变^[40]。在 pDTC、aDTC 中,BRAF 突变分别有 15% 和 20%,典型的表现是肿瘤中有高分化的 PTC 区域。在高分化、低分化和退行性肿瘤中,都可以监测到 BRAF 突变,说明 BRAF 突变在肿瘤发生过程中的作用。在 aDTC 中,发现 PI3K/Akt 信号通路的点突变,PIK3Ca 和 PTEN 的突变分别近 20% 和近 15%。

4 甲状腺髓样癌(medulla thyroid carcinoma, MTC)

在 MTC 中,与 PTC 染色体重排激活相比,RET 异常由点突变造成。在 RET 特殊的功能区域,家系的突变几乎在家族式的 MTC 患者中都有发现。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。编码 MEN2A 的几乎 90% 基因影响单个密码子 634, 家族式的 MTC 几乎全部分布在富含半胱氨酸区域^[41-42]。在 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, 导致了胞内异常蛋白的持续磷酸化^[43]。

在散发性 MTC 中, 有 20% ~ 80% 的 RET 基因的体细胞突变, 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中或者转移淋巴的亚型中, 对于肿瘤的发生, 并不是最基本的。

在前期临床和临床观察中, RET 酶抑制剂已被作为靶向基因治疗的位点, 两种多酶抑制剂 ZD6474 和 SU12248 抑制 RET 突变, 已进入家族式和散发性 MTC 的临床 II 试验^[19-20]。

近年来, 不同类型甲状腺癌的基因突变的研究取得了较多的进展, 尽管这些研究还不足以改变手术的病理诊断, 但是对甲状腺结节的 FNA 细胞学诊断, 已经有了明显的改进。检测 BRAF 和 RET/PTC, 特别是对难以确定的和细胞学诊断困难的 FNA 样本, 它的作用非常重要。BRAF 的检测对所有样本来说, 检测相对简单, 且有很高的特异性。由于 RAS 在腺瘤中也有一定的发生率, 对于肿瘤的诊断并不是特异的。在 30% 的 PTC、20% 的 FTC、>50% 的 HC 中, 有目前所不知的隐匿性突变, 限制了基因诊断的应用。然而甲状腺 FNA 分子检测灵敏度的增加既需要发现其他基因的突变, 也需要分子诊断技术的改进。

特异性基因突变和 PTC 和 FTC 表型的持续磷酸化存有密切相关性, 提示肿瘤处于进展期。特别是 BRAF 突变被认为是 PTC 进展的标志。RET/PTC1 能否作为肿瘤的标志仍待进一步的研究。在 FTC 中, LOH 的丢失和特殊染色体区域的丢失也与肿瘤进展有关, 但仍需要进一步的研究和确定。

针对甲状腺肿瘤治疗的 BRAF 和 RET 基因靶向剂和其他分子靶向药物仍需进一步的研究和临床试验, 但针对 MTC、pDTC、aDTC 等进展期的甲状腺肿瘤, 靶向基因治疗提供了新的治疗方法。

[参 考 文 献]

[1] Robinson MJ, Cobb MH. Mitogen activated protein kinase pathways[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 1997, 9(2): 180-186.

[2] Kimura ET, Nikiforova MN, 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.

[3] Soares P, Trovisco V, Rocha AS, *et al.* BRAF mutations and

RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC[J]. *Oncogene*, 2003, 22(29): 4578-4580.

[4] Frattini M, Ferrario C, Bressan P, *et al.* Alternative mutations of BRAF, RET and NTRK1 are associated with similar but distinct gene expression patterns in papillary thyroid cancer[J]. *Oncogene*, 2004, 23(44): 7436-7440.

[5] Giordano TJ, Kuick R, Thomas DG, *et al.* Molecular classification of papillary thyroid carcinoma: distinct BRAF, RAS, and RET/PTC mutation-specific gene expression profiles discovered by DNA microarray analysis[J]. *Oncogene*, 2005, 24(44): 6646-6656.

[6] Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, *et al.* Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas[J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(2): 216-222.

[7] Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, *et al.* Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF[J]. *Cell*, 2004, 116(6): 855-867.

[8] Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, *et al.* BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(11): 5399-5404.

[9] Namba H, Nakashima M, Hayashi T, *et al.* Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(9): 4393-4397.

[10] Xing M, Westra WH, Tufano RP, *et al.* BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(12): 6373-6379.

[11] Knauf JA, Ma X, Smith EP, *et al.* Targeted expression of BRAFV600E in thyroid cells of transgenic mice results in papillary thyroid cancers that undergo dedifferentiation[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(10): 4238-4245.

[12] Wilhelm SM, Carter C, Tang L, *et al.* BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(19): 7099-7109.

[13] Salvatore G, De Falco V, Salerno P, *et al.* BRAF is a therapeutic target in aggressive thyroid carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(5): 1623-1629.

[14] Santoro M, Carlomagno F, Hay ID, *et al.* Ret oncogene activation in human thyroid neoplasms is restricted to the papillary cancer subtype[J]. *J Clin Invest*, 1992, 89(5): 1517-1522.

[15] 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.

[16] Saenko V, Rogounovitch T, Shimizu-Yoshida Y, *et al.* Novel tumorigenic rearrangement, RET/PTC in a papillary thyroid carcinoma from externally irradiated patient[J]. *Mutat Res*, 2003, 527(1-2): 81-90.

[17] Salvatore G, Giannini R, Faviana P, *et al.* Analysis of BRAF point

- mutation and RET/PTC rearrangement refines the fine-needle aspiration diagnosis of papillary thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(10): 5175-5180.
- [18] Cheung CC, Carydis B, Ezzat S, *et al.* Analysis of ret/PTC gene rearrangements refines the fine needle aspiration diagnosis of thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(5): 2187-2190.
- [19] Herbst RS, Heymach JV, O' Reilly MS, *et al.* Vandetanib (ZD6474): an orally available receptor tyrosine kinase inhibitor that selectively targets pathways critical for tumor growth and angiogenesis[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2007, 16(2): 239-249.
- [20] Kim DW, Jo YS, Jung HS, *et al.* An orally administered multitarget tyrosine kinase inhibitor, SU11248, is a novel potent inhibitor of thyroid oncogenic RET/papillary thyroid cancer kinases[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(10): 4070-4076.
- [21] Hara H, Fulton N, Yashiro T, *et al.* N-RAS mutation; an independent prognostic factor for aggressiveness of papillary thyroid carcinoma[J]. *Surgery*, 1994, 116(6): 1010-1016.
- [22] Esapa CT, Johnson SJ, Kendall-Taylor P, *et al.* Prevalence of RAS mutations in thyroid neoplasia[J]. *Clin Endocrinol*, 1999, 50(4): 529-535.
- [23] Tallini G, Hsueh A, Liu S, *et al.* Frequent chromosomal DNA imbalance in thyroid oncocytic (Hurthle cell) neoplasms detected by comparative genomic hybridization[J]. *Lab Invest*, 1999, 79(5): 547-555.
- [24] Basolo F, Pisaturo F, Pollina LE, *et al.* N-RAS mutation in poorly differentiated thyroid carcinomas: correlation with bone metastases and inverse correlation to thyroglobulin expression[J]. *Thyroid*, 2000, 10(1): 19-23.
- [25] Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, *et al.* PAX8-PPAR γ fusion oncogene in human thyroid carcinoma[J]. *Science*, 2000, 289(5483): 1357-1360.
- [26] French CA, Alexander EK, Cibas ES, *et al.* Genetic and biological subgroups of low-stage follicular thyroid cancer[J]. *Am J Pathol*, 2003, 162(4): 1053-1060.
- [27] Reddi HV, McIver B, Grebe SK, *et al.* The paired box-8/peroxisome proliferator-activated receptor oncogene in thyroid tumorigenesis[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(3): 932-935.
- [28] Hou P, Liu D, Shan Y, *et al.* Genetic alterations and their relationship in the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in thyroid cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(4): 1161-1170 .
- [29] Wang Y, Hou P, Yu H, *et al.* High prevalence and mutual exclusivity of genetic alterations in the phosphatidylinositol-3-kinase/akt pathway in thyroid tumors[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(6): 2387-239.
- [30] Hunt JL, Livolsi VA, Baloch ZW, *et al.* A novel microdissection and genotyping of follicular-derived thyroid tumors to predict aggressiveness[J]. *Hum Pathol*, 2003, 34(4): 375-380.
- [31] Rodrigues-Serpa A, Catarino A, Soares J. Loss of heterozygosity in follicular and papillary thyroid carcinomas[J]. *Cancer Genet Cytogen*, 2003, 141(1): 26-31.
- [32] Segev DL, Saji M, Phillips GS, *et al.* PolymeRAsE chain reaction-based microsatellite polymorphism analysis of follicular and Hurthle cell neoplasms of the thyroid[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(6): 2036-2042.
- [33] Maximo V, Botelho T, Capela J, *et al.* Somatic and germline mutation in GRIM-19, a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich (Hurthle cell) tumours of the thyroid[J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(10): 1892-1898.
- [34] Nikiforov YE. Genetic alterations involved in the transition from well-differentiated to poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas[J]. *Endocr Pathol*, 2004, 15(4): 319-327.
- [35] Donghi R, Longoni A, Pilotti S, *et al.* Gene p53 mutations are restricted to poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the thyroid gland[J]. *J Clin Invest*, 1993, 91(4): 1753-1760.
- [36] Gabrilovich DI. INGN 201 (advexin): adenoviral p53 gene therapy for cancer[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2006, 6(8): 823-832.
- [37] Spitzweg C, Morris JC. Gene therapy for thyroid cancer: current status and future prospects[J]. *Thyroid*, 2004, 14(6): 424-434.
- [38] Garcia-Rostan G, Camp RL, Herrero A, *et al.* β -catenin dysregulation in thyroid neoplasms: down-regulation, aberrant nuclear expression, and CTNNB1 exon 3 mutations are markers for aggressive tumor phenotypes and poor prognosis[J]. *Am J Pathol*, 2001, 158(3): 987-996.
- [39] Miyake N, Maeta H, Horie S, *et al.* Absence of mutations in the β -catenin and adenomatous polyposis coli genes in papillary and follicular thyroid carcinomas[J]. *Pathol Int*, 2001, 51(9): 680-685.
- [40] Asakawa H, Kobayashi T. Multistep carcinogenesis in anaplastic thyroid carcinoma: a case report[J]. *Pathology*, 2002, 34(1): 94-97.
- [41] Mulligan LM, Marsh DJ, Robinson BG, *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.
- [42] Hansford JR, Mulligan LM. Multiple endocrine neoplasia type 2 and RET: from neoplasia to neurogenesis[J]. *J Med Genet*, 2000, 37(11): 817-827.
- [43] Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, *et al.* Molecular biology of the MEN2 gene[J]. *J Intern Med*, 1998, 243(6): 505-508.

[收稿日期] 2009 - 02 - 20

[修回日期] 2009 - 05 - 18

[本文编辑] 韩 丹