

·综述·

分化型甲状腺癌相关基因的研究进展

孙文杰 卢彦祺 牟兴宇 付巍

桂林医学院附属医院核医学科 541001

通信作者: 付巍, Email: 13977385850@126.com

【摘要】近年来,随着高分辨率超声和甲状腺细针抽吸细胞学检查技术的应用,甲状腺癌的检出率逐渐升高。虽然分化型甲状腺癌(DTC)患者多数预后较好,但也有部分患者易发生颈部淋巴结转移或肺、骨、脑等远处转移,甚至出现病灶的失分化,从而导致预后不良。目前,国内外许多研究结果表明,基因突变在DTC的发生、发展以及预后等方面发挥着重要的作用,且相关基因的抑制剂可以为一些病灶失分化的患者带来新希望,对临床医师的决策具有重大指导意义。笔者对目前DTC中常见的基因突变的机制及其临床意义进行综述。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 分化型甲状腺癌; 原癌基因蛋白质 B-raf; 末端转移酶端粒; 原癌基因蛋白质 c-ret

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202005009-00034](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202005009-00034)**Research progress of genes related to differentiated thyroid carcinoma**

Sun Wenjie, Lu Yanqi, Mu Xingyu, Fu Wei

Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, China

Corresponding author: Fu Wei, Email: 13977385850@126.com

【Abstract】 Over the recent years, the detection rate of thyroid cancer gradually increases due to the application of high resolution ultrasound and fine-needle aspiration cytology. Although most of the patients with differentiated thyroid cancer (DTC) have sound prognosis, some patients easily develop cervical lymph node metastasis or distant metastasis to lung, bone and brain. In worse cases, dedifferentiation of lesions will occur, leading to poor prognosis. At present, many studies at home and abroad have shown that gene mutation plays an important role in DTC occurring and developing process, as well as in its prognosis. Inhibitors of relevant genes are regarded as a new hope to patients with dedifferentiation of focus, and they are of great significance to the guidance of clinician's decision. The mechanism and clinical significance of common gene mutations in DTC are reviewed in this paper.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Differentiated thyroid cancer; Proto-oncogene proteins B-raf; Telomerase; Proto-oncogene proteins c-ret

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202005009-00034](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202005009-00034)

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤,占所有恶性肿瘤的1.1%^[1]。DTC约占所有类型甲状腺癌的90%,其中以甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)最为多见,约占80%,甲状腺滤泡癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)约占10%^[2]。PTC较易发生颈部淋巴结转移,预后较好;而FTC预后仅次于PTC;但也有部分DTC患者会发生肺、骨、脑等远处转移或失分化,预后较

差。近年来,随着对甲状腺癌的研究深入到基因层面,许多基因如V-raf鼠类肉瘤滤过性病毒致癌基因同源体B1(V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)、端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)、大鼠肉瘤(rat sarcoma, RAS)、受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RET)/PTC、配对盒基因8抗原(paired box 8, PAX8)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome

proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 等被发现与甲状腺癌的发生、发展以及预后有着密切的关系, 在甲状腺癌的诊断、治疗以及预后评估等方面起着重要作用^[3]。我们对在 DTC 病程中发挥重要作用的一些基因进行综述。

1 DTC 相关基因突变机制及其在诊疗中的作用

1.1 BRAF 基因

BRAF 基因为原癌基因, 可以编码细胞内的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 该激酶为丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号通路中的重要组成部分, 可对细胞的增殖和生长过程进行调节^[4]。T1799A 点突变是所有 BRAF 基因突变中最常发生和检测最多的突变, 它会导致催化中心附近的第 600 位氨基酸残基上的缬氨酸被谷氨酸所代替(BRAF^{V600E} 基因突变), 进而导致 MAPK 通路始终处于活化状态, 即会导致正常的细胞周期失控, 最终引发癌变^[5]。

Xing 等^[6] 回顾性分析了 2099 例 PTC 患者中 BRAF^{V600E} 基因突变与肿瘤复发的关系, 研究结果显示, 48.5% 的 PTC 患者中存在 BRAF^{V600E} 基因突变, 且 BRAF^{V600E} 基因突变的 PTC 患者的肿瘤复发率为 20.9%, 无 BRAF^{V600E} 基因突变的 PTC 患者的肿瘤复发率为 11.6%, 这表明 BRAF^{V600E} 基因突变对 PTC 的复发有独立的预测价值, BRAF^{V600E} 基因突变往往提示 PTC 复发风险增加。有研究结果表明, BRAF^{V600E} 基因突变与甲状腺微小乳头状癌的原发灶大小、包膜浸润及淋巴结转移有关^[7]。Zhao 等^[8] 研究结果显示, 与单独使用甲状腺细针抽吸细胞学(fine-needle aspiration cytology, FNAC)检查相比, FNAC 结合术前 BRAF^{V600E} 基因突变分析可以显著提高甲状腺结节的诊断准确率和灵敏度。有研究结果表明, BRAF^{V600E} 基因突变的患者钠碘转运体(sodium-iodide symporter, NIS)蛋白的表达水平降低, 分化更差, 摄碘能力减弱^[9]。已有临床试验结果表明, 对于病灶摄碘能力差或不摄碘的患者, 采用 BRAF^{V600E} 抑制剂如维罗非尼和达拉非尼等治疗可以取得一定的效果^[10]。

综上所述, BRAF^{V600E} 基因突变对 PTC 患者的复发有着重要的预测作用, 并且与甲状腺微小乳头状癌的特征有关。其与 FNAC 联合应用对于诊断甲状腺结节的性质具有重要价值。另外,

BRAF^{V600E} 基因突变的患者往往肿瘤分化差, 摄碘能力弱, 对这部分患者采用 BRAF^{V600E} 抑制剂治疗有一定的效果。

1.2 TERT 基因

端粒在保持染色体的稳定性和 DNA 复制的完整性中意义重大。端粒酶是一种在细胞中起着端粒延长作用的酶。端粒酶组成部分之一的 TERT 有着催化逆转录的作用, TERT 基因突变主要包括 C288T 和 C250T 2 个位点的突变, 该突变可使端粒酶过度表达, 引起细胞无限复制, 从而导致癌症的发生^[3, 11]。

在各种类型的甲状腺癌中, TERT 基因突变总发生率约为 14%, 其在分化良好的 PTC 中发生率最低(10%~13%), 但在有被膜、邻近组织受累及远处转移等肿瘤侵袭性增强的患者中, 其发生率显著升高, 在未分化和间变性甲状腺癌中突变发生率达 40% 左右^[11]。Asaad 等^[12] 分析了 50 例甲状腺癌、5 例结节性增生和 5 例滤泡性腺瘤(follicular adenoma, FA)患者 TERT 基因的表达情况, 结果显示, 甲状腺癌患者中 TERT 基因的阳性表达率为 86%, 而在结节性增生和 FA 患者中均无 TERT 基因的表达, 这表明 TERT 基因突变对诊断甲状腺疾病的良恶性有着重要意义。有研究结果显示, 相比于 BRAF 基因突变, TERT 基因突变与患者病灶发生碘耐受的关系更加密切, 这表明 TERT 基因突变可作为一种预测放射性碘耐受的新方法^[13]。Jin 等^[14] 进行的一项荟萃分析结果显示, TERT 基因突变更易出现在年龄较大的患者中, 且与肿瘤大小、腺外侵犯、远处转移、晚期 TNM 分期、肿瘤复发及生存率降低等有关。

近年来, TERT 基因突变联合 BRAF 基因突变在甲状腺癌中的作用受到国内外许多研究者的关注。有研究者对 BRAF^{V600E} 与 TERT 启动子联合突变的研究进展进行综述, 在 PTC 中 BRAF^{V600E} 基因突变和 TERT 基因突变存在正相关关系, 且二者联合突变在 PTC 患者的恶性病理特征(高龄、更大的肿瘤长径、腺外侵犯、远处转移、高 TNM 分期)及不良预后(复发和死亡)中发挥着协同作用^[15]。有研究结果表明, BRAF 基因突变特别是其联合 TERT 基因突变与复发性 PTC 中放射性碘亲和力的丧失和碘代谢机制的破坏密切相关, 这显示出其对放射性碘治疗 PTC 失败的强有力的预测参考价值^[16]。

综上所述, TERT 基因突变在 DTC 的诊断中

具有重要的辅助诊断价值。TERT 基因突变的 DTC 患者更容易出现腺外侵袭、远处转移和肿瘤复发等预示肿瘤侵袭性增强的因素,从而导致患者生存率较低。另外, TERT 基因突变的患者更容易出现放射性碘亲和力的丧失,因而对此部分患者进行多次放射性碘治疗后可能更容易出现放射性碘耐受,这提示临床医师对其后续治疗方式的选择应该更加慎重。

1.3 RET/PTC 融合基因

RET 原癌基因编码的 RET 蛋白属于受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)家族中的一种,它包括细胞外区、跨膜区及细胞内的酪氨酸激酶区 3 部分, RET 基因突变一般出现在跨膜区与酪氨酸激酶区域之间的内含子中, RET 基因在此处会发生断裂,只保留酪氨酸激酶区,而酪氨酸激酶区会与一个异源基因的 5'末端融合形成 RET/PTC 融合基因,目前已发现 10 余种 RET/PTC 基因重排,其中 RET/PTC1~3 最常见,它们的异源基因分别为 H4、RI α 、*elc1*^[17-18]。RET/PTC 重排会导致甲状腺滤泡细胞 RTK 激活,并最终导致 MAPK 通路始终处于活化状态,使正常的细胞周期失控,并抑制其凋亡^[19]。

Wang 等^[20]的研究结果显示, RET/PTC 基因重排在我国 PTC 患者中发生率较低,且随着患者年龄的增大而降低,另外,不同类型的重排与不同的临床病理特征有关,但与淋巴结转移无关。Ming 等^[21]进行的回顾性分析结果显示,约有 33% 的 PTC 患者发生 RET/PTC 基因重排,而且 >45 岁的患者 RET/PTC 基因重排率高于 <45 岁的患者。一项分析 48 例甲状腺肿瘤患者 RET/PTC 基因重排与临床病理关系的研究结果显示, RET/PTC3 基因重排与性别($P=0.04$)、TSH 水平升高($P=0.003$)、淋巴结转移($P=0.049$)等临床病理参数显著相关^[22]。张星等^[23]回顾性分析了 114 例 PTC 患者,其中,共有 74 例患者合并有结节性甲状腺肿或桥本甲状腺炎,而另外 40 例患者无合并疾病,最后发现排除这 2 种合并的疾病对 PTC 的影响后, RET/PTC 基因重排与甲状腺癌灶数量增多有着密切关系。RET/PTC 基因重排在 PTC 的 FNAC 穿刺物中阳性率为 5%~35%,因此,这种基因重排不适于单独筛查甲状腺癌^[24]。RET/PTC 基因重排可调节 RET/PTC-RAS-RAF-MEK-MAPK 信号转导通路(RAF

为 V-raf 鼠类肉瘤滤过性病毒致癌基因同源体; MEK 为丝裂原细胞外激酶),使酪氨酸激酶残基磷酸化,其与碘难治性甲状腺癌的发生和发展有着密切关系,酪氨酸激酶抑制剂如乐伐替尼、索拉非尼、卡博替尼和凡德他尼等均可用于碘难治性甲状腺癌的治疗^[25]。

综上所述,目前 RET/PTC 基因重排在不同地区的发病率及其与患者的年龄、淋巴结转移等因素的关系尚有争议,且由于 RET/PTC 基因重排在甲状腺良性病变中也可检出,因此,单独检测 RET/PTC 基因重排对 PTC 的诊断意义有限,但 RET/PTC 融合基因与其他基因的联合检测或许可为 PTC 的诊断及预后评估提供重要的参考价值。对于碘难治性甲状腺癌,RET 抑制剂或具有一定的疗效。

1.4 RAS 基因

RAS 基因家族包括 N-RAS、H-RAS 和 K-RAS 等成员,其中, N-RAS 是人神经母细胞瘤 DNA 感染 NIH3T3 细胞实验中发现的与 RAS 类似的基因; H-RAS 是从 Harvey 大鼠肉瘤病毒中克隆出来的转化基因; K-RAS 是从 Kirsten 大鼠肉瘤病毒中克隆出来的转化基因, K-RAS 基因突变常见于恶性肿瘤中。RAS 基因突变可见于约 81% 的胰腺癌患者中。RAS 基因的编码产物是一种 G 蛋白,正常状态下该蛋白与二磷酸鸟苷(GDP)结合处于失活状态,参与下游途径的信号转导。RAS 基因突变时会导致其三磷酸鸟苷(GTP)酶活性下降,即 RAS 始终以三磷酸鸟苷(GTP)结合形式存在,从而处于持续活化状态,激活下游 MAPK 级联反应,引起细胞过度增殖^[26]。

RAS 基因突变常见于 30%~45% 的 FTC、30%~45% 的滤泡性变异型甲状腺乳头状癌(follicular variant papillary thyroid cancer, FVPTC)、20%~40% 的低分化型甲状腺癌以及 10%~20% 的间变性甲状腺癌中,少见于经典型 PTC 中, RAS 基因突变也见于 20%~25% 的良性 FA 中^[27]。一项 meta 分析结果显示,在 FNAC 不能确定 RAS 突变状态的情况下, RAS 基因突变诊断恶性肿瘤的灵敏度为 34.3%,特异度为 93.5%,这表明对任何 RAS 基因突变的检测均不太可能改变细胞学不确定的甲状腺结节的临床治疗^[28]。Jang 等^[29]的研究结果显示,在 FTC 中 RAS 基因突变,尤其是 N-RAS 第 61 位密码子突变与 FTC 发生远处转移显著相关($P=0.02$)。有

研究表明,即使组织病理学结果证实为恶性,而仅单独存在RAS基因突变的肿瘤其侵袭性也是有限的,这些肿瘤通常是没有如甲状腺外侵犯、淋巴结转移和远处转移等肿瘤侵袭性行为的FVPTC,其治愈率很高,预后良好^[30]。

目前,RAS基因突变在临床上已逐步用于诊断甲状腺结节的良恶性,但其灵敏度较低,单独检测即使为阴性时,甲状腺结节仍有恶性可能,需与TERT等基因联合检测进行判断。RAS基因突变对FTC及FVPTC的预后判断有着重要意义,但在其他类型PTC中的作用尚不清楚。

1.5 PAX8/PPAR γ 融合基因

PAX8是一种特异性转录因子,可以激活编码甲状腺球蛋白(Tg)、甲状腺过氧化物酶(TPO)、NIS和促甲状腺激素受体(TSHR)内源基因的表达,促进甲状腺细胞的分化^[31]。PPAR γ 基因位于染色体3p25,是一种细胞核内受体转录因子亚型的过氧化物酶体增殖物激活受体,在调节脂肪细胞分化、脂肪和碳水化合物的代谢、细胞增殖与分化等方面起着重要作用^[32]。PAX8/PPAR γ 基因重排是由于染色体t(2;3)(q13;p25)出现易位,导致PAX8的DNA结合域与PPAR γ 的A~F域融合,进而表达融合蛋白,诱发肿瘤的发生^[33]。

一项对24例日本FTC患者的PAX8/PPAR γ 基因重排情况的分析结果显示,只有1例(4%)患者检测到PAX8/PPAR γ 融合基因,这表明PAX8/PPAR γ 基因重排可能与地域分布以及人群种族有一定关系,日本人典型饮食中的高碘摄入量也可能影响FTC中PAX8/PPAR γ 基因重排的发生率^[34]。Castro等^[35]对40例FVPTC、27例FTC和12例FA患者临床资料的分析结果显示,PAX8/PPAR γ 基因重排在FVPTC中的发生率为37.5%,在FTC和FA中分别为45.5%和33.3%。有研究表明,PAX8/PPAR γ 基因重排的FTC患者多数年龄较小,肿瘤体积较小、有癌巢样生长结构且多伴有血管浸润^[36]。融合蛋白的表达可使PAX8表达水平降低,进而抑制NIS的表达,降低摄碘能力^[37]。有报道指出,PPAR γ 激动剂(噻唑烷酮类药物,如罗格列酮等)可以诱导失分化细胞上皮间充质转化的部分逆转,促进再分化,从而使NIS的表达水平升高,为恢复放射性碘敏感性提供可能,给部分具有侵袭性甚至出现失分化FTC患者的治疗带来帮助^[38]。

综上所述,PAX8/PPAR γ 基因重排可能与地域、种族和饮食等因素有关,由于其也可以见于部分FA患者中,所以尚不能单独用于FTC的诊断。另外,该基因重排可能与肿瘤的生长特点有一定关系,PPAR γ 激动剂也可以为部分碘难治性FTC的治疗提供帮助。

1.6 TP53 基因

人类的TP53基因位于染色体17p13,其编码产物p53拥有转录因子活性。TP53基因突变被认为是癌症中最常见的基因改变之一,在约50%的人类恶性肿瘤中可以检测到^[39]。当DNA发生损伤时,p53会发挥转录因子活性作用,使细胞停滞于G1期,并参与DNA的复制和修复,若损伤未能成功修复,p53则会启动凋亡程序使细胞程序性死亡,防止细胞癌变。TP53基因突变时,一方面会使野生型p53失去抑制细胞过度增殖的作用,另一方面,突变的TP53基因具有致癌作用,进而导致肿瘤发生。

TP53抑癌基因突变广泛发生于各种肿瘤中,有研究报道,p53在低分化型甲状腺癌和未分化型甲状腺癌中的发生率似乎明显高于高分化型甲状腺癌,这表明TP53基因突变可能会触发肿瘤去分化,在肿瘤向低分化和未分化癌发展中起直接作用^[40]。国外的研究表明,p53阳性是PTC患者局部淋巴结转移复发的重要危险因素^[41]。最近有研究者指出,p53修复剂CP-31398与索拉非尼具有协同作用,而p53异常的未分化甲状腺癌患者通常对索拉非尼单独治疗的反应很差,因此,CP-31398对这部分患者具有潜在的临床应用价值^[42]。

综上所述,TP53基因突变通常提示着肿瘤的失分化,可以辅助我们诊断甲状腺癌以及评估患者的预后情况。其修复剂对于未分化甲状腺癌患者的治疗也有一定的临床价值。

2 小结与展望

如何对甲状腺癌进行早期诊断和预后评估,从而选择合理的治疗方式是临床医师急需解决的问题,多种基因的突变使我们可以从分子生物学水平检测相关基因的变化,从而解决这个问题,但单一基因的检测往往具有局限性,如何联合多种基因检测应用于甲状腺癌的诊断、预后评估、治疗和疗效监测等方面仍是临床实践中面临的重要问题。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 孙文杰负责文献的检索、综述的撰写;卢彦祺、牟兴宇负责综述的修改;付巍负责综述的审阅。

参 考 文 献

- [1] 胡珊,杜芬,白涛,等. SPECT/CT在cN0期甲状腺乳头状癌前哨淋巴结定位中的应用价值[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2020, 44(1): 45-51. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2020.01.010.
- Hu S, Du F, Bai T, et al. Assessment of SPECT/CT in sentinel lymph node location in cN0 papillary thyroid carcinoma[J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2020, 44(1): 45-51. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2020.01.010.
- [2] Argyropoulou M, Veskokouk AS, Karanatsiou PM, et al. Low prevalence of *TERT* promoter, *BRAF* and *RAS* mutations in papillary thyroid cancer in the Greek population[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(1): 347-354. DOI: 10.1007/s12253-018-0497-2.
- [3] 邵飞, 张晓文, 沈山梅. *BRAF*、*TERT*、*RAS*、*RET/PTC*、*PAX8/PPAR*在甲状腺癌中的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(7): 1318-1323. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2018.07.014.
- Shao F, Zhang XW, Shen SM. Research progress of *BRAF*, *TERT*, *RAS*, *RET/PTC*, *PAX8/PPAR* in thyroid cancer[J]. Med Recapit, 2018, 24(7): 1318-1323. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2018.07.014.
- [4] 张英杰, 林岩松, 梁军. 甲状腺癌失分化机制的研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(4): 327-330. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.016.
- Zhang YJ, Lin YS, Liang J. Mechanism of dedifferentiation in differentiated thyroid cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 34(4): 327-330. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.016.
- [5] Czarniecka A, Oczko-Wojciechowska M, Barczyński M. *BRAF* V600E mutation in prognostication of papillary thyroid cancer (PTC) recurrence[J]. Gland Surg, 2016, 5(5): 495-505. DOI: 10.21037/gs.2016.09.09.
- [6] Xing MZ, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between *BRAF* V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(1): 42-50. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.8253.
- [7] Zhou CX, Li JB, Wang Y, et al. Association of *BRAF* gene and TSHR with cervical lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma[J]. Oncol Lett, 2019, 17(1): 183-194. DOI: 10.3892/ol.2018.9572.
- [8] Zhao CK, Zheng JY, Sun LP, et al. *BRAF*^{V600E} mutation analysis in fine-needle aspiration cytology specimens for diagnosis of thyroid nodules: the influence of false-positive and false-negative results[J/OL]. Cancer Med, 2019, 8(12): 5577-5589 [2020-05-06]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cam4.2478>. DOI: 10.1002/cam4.2478.
- [9] 崔邦平, 代文莉, 胡涛, 等. 甲状腺乳头状癌 NIS 蛋白表达对¹³¹I 疗效的预测及与 *BRAF* 基因突变的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(4): 746-748. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2013.04.21.
- Cui BP, Dai WL, Hu T, et al. The correlation between expression of NIS and *BRAF* mutation, clinicopathological parameters and results of ¹³¹I treatment in papillary thyroid cancer[J]. Mod Oncol, 2013, 21(4): 746-748. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2013.04.21.
- [10] 王智颖, 耿良. 碘难治性甲状腺癌靶向药物的研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59(10): 103-106. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.10.030.
- Wang ZY, Geng L. Research progress of targeted drugs for iodine-refractory thyroid cancer[J]. Shandong Med J, 2019, 59(10): 103-106. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.10.030.
- [11] Alzahrani AS, Alsaadi R, Murugan AK, et al. *TERT* promoter mutations in thyroid cancer[J]. Horm Cancer, 2016, 7(3): 165-177. DOI: 10.1007/s12672-016-0256-3.
- [12] Asaad NY, El-Wahed MMA, Mohammed AG. Human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene expression in thyroid carcinoma: diagnostic and prognostic role[J]. J Egypt Natl Canc Inst, 2006, 18(1): 8-16.
- [13] Yang X, Li J, Li XY, et al. *TERT* promoter mutation predicts radioiodine-refractory character in distant metastatic differentiated thyroid cancer[J]. J Nucl Med, 2017, 58(2): 258-265. DOI: 10.2967/jnumed.116.180240.
- [14] Jin AQ, Xu JH, Wang Y. The role of *TERT* promoter mutations in postoperative and preoperative diagnosis and prognosis in thyroid cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(29): e11548. DOI: 10.1097/MD.00000000000011548.
- [15] 刘英, 李敏, 钱秋琴, 等. 甲状腺乳头状癌中 *BRAF*^{V600E} 与 *TERT* 启动子联合突变的研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(10): 627-631. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.013.
- Liu Y, Li M, Qian QQ, et al. Research progress of *BRAF*^{V600E} and *TERT* promoter mutations coexistence in papillary thyroid cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(10): 627-631. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.013.
- [16] Liu JJ, Liu RY, Shen XP, et al. The genetic duet of *BRAF* V600E and *TERT* promoter mutations robustly predicts loss of radioiodine avidity in recurrent papillary thyroid cancer[J]. J Nucl Med, 2020, 61(2): 177-182. DOI: 10.2967/jnumed.119.227652.
- [17] 郑荣秀, 方佩华, 吕枚. 甲状腺乳头状癌患者 *ret* 基因重排突变[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(2): 106-109. DOI: 10.

- 3760/j.issn:1000-6699.2005.02.004.
Zheng RX, Fang PH, Lyu M. Ret rearrangement mutation in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2005, 21(2): 106–109. DOI: 10.3760/j.issn:1000-6699.2005.02.004.
- [18] Nikiforov YE. *RET/PTC* rearrangement in thyroid tumors[J]. *Endocr Pathol*, 2002, 13(1): 3–16. DOI: 10.1385/ep:13:1:03.
- [19] 刘颖, 姚定国. 分子标志物在分化型甲状腺癌诊断中的研究进展[J]. *浙江临床医学*, 2019, 21(10): 1439–1441.
Liu Y, Yao DG. Research progress of molecular markers in the diagnosis of differentiated thyroid cancer[J]. *Zhejiang Clin Med J*, 2019, 21(10): 1439–1441.
- [20] Wang YL, Zhang RM, Luo ZW, et al. High frequency of level II-V lymph node involvement in *RET/PTC* positive papillary thyroid carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34(1): 77–81. DOI: 10.1016/j.ejso.2007.08.012.
- [21] Ming J, Liu ZM, Zeng W, et al. Association between *BRAF* and *RAS* mutations, and *RET* rearrangements and the clinical features of papillary thyroid cancer[J/OL]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 15155–15162[2020-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26823860>.
- [22] Khan MS, Qadri Q, Makhdoomi MJ, et al. *RET/PTC* gene rearrangements in thyroid carcinogenesis: assessment and clinico-pathological correlations[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(1): 507–513. DOI: 10.1007/s12253-018-0540-3.
- [23] 张星, 苏旋, 陈伟超, 等. *RET/PTC* 基因重排对甲状腺乳头状癌多灶性形成的影响[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 52(6): 435–439. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.06.008.
Zhang X, Su X, Chen WC, et al. *RET/PTC* rearrangement affects multifocal formation of papillary thyroid carcinoma[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 52(6): 435–439. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.06.008.
- [24] Suh I, Kebebew E. The biology of thyroid oncogenesis[J]. *Cancer Treat Res*, 2010, 153: 3–21. DOI: 10.1007/978-1-4419-0857-5_1.
- [25] 田迅, 戴晨阳, 苏瑞, 等. 酪氨酸激酶靶向药物在难治性甲状腺癌治疗中的应用研究进展[J]. *山东医药*, 2019, 59(6): 99–102. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.06.028.
Tian X, Dai CY, Su R, et al. Research progress of tyrosine kinase targeted drugs in the treatment of refractory thyroid cancer[J]. *Shandong Med J*, 2019, 59(6): 99–102. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.06.028.
- [26] 吴远昊, 张守鹏. *RAS* 基因突变在甲状腺癌中的研究进展[J]. *中国医学工程*, 2012, 20(8): 185–186.
Wu YH, Zhang SP. Research progress of *RAS* gene mutation in thyroid cancer[J]. *Chin Med Eng*, 2012, 20(8): 185–186.
- [27] Xing MZ. Clinical utility of *RAS* mutations in thyroid cancer: a blurred picture now emerging clearer[J/OL]. *BMC Med*, 2016, 14: 12[2020-05-06]. <https://bmcmecicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-016-0559-9>. DOI: 10.1186/s12916-016-0559-9.
- [28] Clinkscales W, Ong A, Nguyen S, et al. Diagnostic value of *RAS* mutations in indeterminate thyroid nodules: systematic review and meta-analysis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 156(3): 472–479. DOI: 10.1177/0194599816685697.
- [29] Jang EK, Song DE, Sim SY, et al. *NRAS* codon 61 mutation is associated with distant metastasis in patients with follicular thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2014, 24(8): 1275–1281. DOI: 10.1089/thy.2014.0053.
- [30] Medici M, Kwong N, Angell TE, et al. The variable phenotype and low-risk nature of *RAS*-positive thyroid nodules[J/OL]. *BMC Med*, 2015, 13: 184[2020-05-06]. <https://bmcmecicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-015-0419-z>. DOI: 10.1186/s12916-015-0419-z.
- [31] Pasca di Magliano M, di Lauro R, Zannini M. Pax8 has a key role in thyroid cell differentiation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(24): 13144–13149. DOI: 10.1073/pnas.240336397.
- [32] 蒋华锋. Pax8-PPAR γ 1 与甲状腺滤泡状癌的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2008, 14(9): 763–766.
Jiang HF. Research progress in Pax8-PPAR γ 1 and follicular thyroid carcinoma[J]. *J Oncol*, 2008, 14(9): 763–766.
- [33] Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, et al. *PAX8-PPAR γ 1* fusion in oncogene human thyroid carcinoma[J]. *Science*, 2000, 289(5483): 1357–1360. DOI: 10.1126/science.289.5483.1357.
- [34] Mochizuki K, Kondo T, Oishi N, et al. Low frequency of *PAX8-PPAR γ* rearrangement in follicular thyroid carcinomas in Japanese patients[J]. *Pathol Int*, 2015, 65(5): 250–253. DOI: 10.1111/pin.12270.
- [35] Castro P, Rebocho AP, Soares RJ, et al. *PAX8-PPAR γ* rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(1): 213–220. DOI: 10.1210/jc.2005-1336.
- [36] 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. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63902-8.
- [37] 上官琳珏, 赵春雷. 分化型甲状腺癌及其失分化机制的研究进展[J]. *癌症进展*, 2019, 17(16): 1861–1865, 1888. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.16.01.
Shangguan LJ, Zhao CL. Research progress of differentiated thyroid carcinoma and its dedifferentiation mechanism[J]. *Oncol Prog*, 2019, 17(16): 1861–1865, 1888. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.16.01.
- [38] Aiello A, Pandini G, Frasca F, et al. Peroxisomal proliferator-activated receptor- γ agonists induce partial reversion of epithelial-mesenchymal transition in anaplastic thyroid cancer

cells[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(9): 4463-4475. DOI: 10.1210/en.2005-1610.

[39] Slee EA, O'Connor DJ, Lu X. To die or not to die: how does p53 decide?[J]. *Oncogene*, 2004, 23(16): 2809-2818. DOI: 10.1038/sj.onc.1207516.

[40] 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. DOI: 10.1385/ep:15:4:319.

[41] Ali KM, Awny S, Ibrahim DA, et al. Role of p53, E-cadherin and BRAF as predictors of regional nodal recurrence for papillary thyroid cancer[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2019, 40: 59-65. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2019.04.005.

[42] Wu JT, Lin CL, Huang CJ, et al. Potential synergistic effects of sorafenib and CP-31398 for treating anaplastic thyroid cancer with p53 mutations[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(4): 3021-3026. DOI: 10.3892/ol.2020.11377.

(收稿日期: 2020-05-07)

《国际放射医学核医学杂志》第六届编辑委员会成员名单

顾问	柴之芳	程天民	樊飞跃	刘昌孝	潘自强	詹启敏	张永学				
总编辑	樊赛军										
副总编辑	黄钢	李宝生	李方	李思进	李亚明	刘强	孙全富	谭建	王军平	王铁	
	赵军										
编辑委员	(含总编辑、副总编辑)										
	蔡露(美国)	陈明	陈文新	陈跃	程震	邓大平	董秀玥	樊赛军	樊卫		
	方伟	冯彦林	傅志超	高再荣	顾永清	官键	韩星敏	何玲	贺小红	胡步荣	
	黄钢	贾强	姜炜	金顺子	鞠永健	兰晓莉	李宝生	李彪	李方	李剑明	
	李洁清	李林	李林法	李思进	李险峰	李小东	李亚明	李幼忱	梁琰	林岩松	
	刘鉴峰	刘建军	刘建香	刘强	刘兴党	刘玉龙	龙鼎新	吕玉民	吕中伟	马云川	
	缪蔚冰	邵春林	沈婕	沈强(美国)	石峰	石洪成	宋娜玲	宋少莉	孙全富		
	谭建	唐亚梅	王冰(日本)	王春祥	王凡	王海潮(美国)	王辉	王军平	王志芳		
	王平	王全师	王铁	王雪梅	王跃涛	王云华	王振光	吴华	吴李君	武志芳	
	肖国有	徐白莹	徐浩	徐文贵	徐志勇	阎紫宸(中国台湾)		杨国仁	杨辉		
	杨吉刚	杨卫东	杨志	姚稚明	于丽娟	查金顺	章英剑	章真	张宏	张锦明	
	张舒羽	张遵城	赵长久	赵晋华	赵军	赵路军	赵新明	郑飞波	周美娟	周平坤	
	周宗玖	朱朝晖	朱茂祥	朱小华	左长京	Hiroshi Toyama(日本)					
	Hongming Zhuang(美国)	Li shuren(奥地利)									
通讯编委	边艳珠	卜丽红	陈薇	陈志军	程兵	程祝忠	戴东	邓智勇	董华	董孟杰	
	段东	冯学民	傅鹏	付鹏	付巍	管樑	何玉林	何之彦	黄建敏	黄琦	
	霍力	金刚	康飞	李百龙	李贵平	李素平	李昕	梁婷	林端瑜	林志春	
	刘斌	刘雪辉	龙再颖	卢洁	陆克义	罗全勇	马超	孟召伟	穆晓峰	农天雷	
	秦永德	史文杰	宋其韬	苏新辉	孙凯	谭丽玲	王攀	王任飞	王伟	王雪鹃	
	王玉君	王治国	韦智晓	吴彩兰	吴巍	夏伟	徐荣	徐文清	徐颖	杨爱民	
	杨忠毅	姚树展	尹雅芙	于海鹏	余飞	袁耿彪	袁建伟	岳殿超	章斌	张春银	
	张金赫	张金山	张凯秀	张一帆	张照辉	赵倩	郑红宾	朱高红	朱国英	朱玉春	
	周友俊	邹仲敏	左传涛								

(以上按姓氏汉语拼音排序)