

· 综 述 ·

甲状腺髓样癌遗传学研究进展

徐洪波¹, 虢毅^{2*}, 邓昊^{1*}

(1. 中南大学 湘雅三医院 医学实验中心, 中国湖南 长沙 410013;
2. 中南大学 湘雅医学院 生理系, 中国湖南 长沙 410078)

摘 要: 甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)是起源于甲状腺 C 细胞或滤泡旁细胞的恶性肿瘤, 分遗传型髓样癌和散发型髓样癌两种. MTC 主要由 *RET* 原癌基因突变引起, 对患者进行基因测序分析能在基因水平诊断 MTC, 从而为患者早期行预防性手术治疗提供依据. 从甲状腺髓样癌临床分型、分子遗传基础及动物模型不同层面进行综述, 有利于进一步了解疾病致病机制和开展药物实验性治疗研究.

关键词: 甲状腺髓样癌; *RET* 原癌基因; 遗传; 动物模型

中图分类号: Q754

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2012)01-0074-05

Genetic Research Advances of Medullary Thyroid Carcinoma

XU Hong-bo¹, GUO Yi^{2*}, DENG Hao^{1*}

(1. Center of Experimental Medicine, The Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, Hunan, China;
2. Department of Physiology, Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410078, Hunan, China)

Abstract: Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a malignancy that originates from parafollicular C cells of the thyroid gland, which is divided into two types, including hereditary and sporadic forms. MTC is mainly caused by germline mutations in the *RET* proto-oncogene. The direct gene sequencing analysis for patients can diagnose MTC at gene level, thereby providing the basis for early preventive surgery treatment. Different angles including the clinical types, basic of molecular genetics and animal models of medullary thyroid carcinoma are reviewed, which will contribute to further understanding the pathogenic mechanism and would help to carry out drug experimental treatments of this disease.

Key words: medullary thyroid carcinoma(MTC); the *RET* proto-oncogene; genetics; animal models

(*Life Science Research*, 2012, 16(1): 074~078)

甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)是起源于甲状腺 C 细胞或滤泡旁细胞的肿瘤, 约占甲状腺恶性肿瘤的 5%~10%, 其恶性程度介于乳头状癌和未分化癌之间, 属中等恶性肿瘤. 1959 年 Hazard 等首次描述该病^[1], MTC 患者女性多于男性, 常见于中、青年发病, 且具有局部浸润生长及较早出现血道淋巴道转移特征. MTC 在

临床上分为遗传型髓样癌(hereditary MTC)和散发型髓样癌(sporadic MTC)两种, 其中遗传型髓样癌约占 MTC 的 25%~30%, 遗传型髓样癌又分为 3 种亚型, 即多发性内分泌瘤 2A 型(multiple endocrine neoplasia type IIa, MEN 2A)、多发性内分泌瘤 2B 型(multiple endocrine neoplasia type IIb, MEN2B)和家族性 MTC(familial medullary thyroid

收稿日期: 2011-11-17; 修回日期: 2012-01-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81101339); 教育部新世纪优秀人才支持计划项目(NCET-080563); 中南大学“升华学者计划”特聘教授岗位项目(邓昊); 中央高校基础研究基金项目(2011JQ014); 教育部高等学校博士学科点专项科研基金课题(20110162110026); 中南大学湘雅三医院重点培育学科基金项目(临床检验诊断学); 2011 年大学生创新训练立项资助项目(CLI1280, DL11446, DL11447).

作者简介: 徐洪波(1980-), 女, 湖南岳阳人, 助理研究员, 硕士, 主要从事神经遗传学研究; * 通讯作者: 邓昊(1973-), 男, 湖南长沙人, 中南大学湘雅三医院医学实验中心和神经内科教授, 博士, 主要从事神经遗传学研究, E-mail: denghao0008@hotmail.com; 虢毅(1976-), 女, 湖南长沙人, 讲师, 博士研究生, 主要从事生物信息学研究, E-mail: yigu0816@yahoo.com.

carcinoma, FMTC)^[2]. 1962 年 Friedell 等率先报道 1 例家族遗传型髓样癌^[3], 该疾患主要表现为常染色体显性遗传. 1977 年 Norman 报道少数遗传型髓样癌可表现为隐性遗传^[4]. 95% 遗传型 MTC 和 70% 散发型 MTC 是由 *RET* (rearranged during transfection) 原癌基因的种系突变引起, 因此基因筛查对早期诊断和预防性手术治疗有重要意义.

本文就 MTC 的临床分型、分子遗传基础、动物模型及展望作一综述.

1 临床分型

1.1 遗传型髓样癌

分为 MEN2A、MEN2B 和 FMTC 三种亚型, 病灶通常为双侧多灶性(表 1).

1.1.1 MEN2A

约占遗传型髓样癌的 56%, 常合并有嗜铬细胞瘤 (50% 患者) 和原发性甲状旁腺功能亢进症 (25% 患者)^[5]. Sipple 首先报道了 MTC 与嗜铬细胞瘤存在相关. 最早在 5 岁发病, C 细胞增生可发

生于更小的年龄段. MEN2A 患者的原发性甲状旁腺功能亢进症可能是由单一的甲状腺瘤或者是甲状旁腺增生造成. MEN2A 中还有两种罕见变异型, 分别合并先天性巨结肠和皮肤苔藓样淀粉样变性, 它们均与 MEN2A 型患者的 *RET* 基因特定突变有关^[6].

1.1.2 MEN2B

约占遗传型髓样癌的 9%, 常合并嗜铬细胞瘤 (50%)、马凡综合症、多发性粘膜神经瘤(好发于唇、舌、口咽及眼睑结膜等处)和胃肠道多发性神经瘤等, 很少并发甲状旁腺异常. MEN2B 型是 3 型遗传型髓样癌中恶性程度最高的一种, 通常在儿童期就出现远处转移, 大多数患者 30 岁前死亡^[7, 8].

1.1.3 FMTC

约占遗传型髓样癌的 35%, 为常染色体显性遗传, 通常诊断该病家系中至少需 4 人患 MTC, 而无其它内分泌疾病. FMTC 是 3 型遗传型髓样癌中恶性程度最低的一种, 一般在 30~50 岁才出现临床症状^[9].

表 1 遗传型髓样癌的亚型及合并相关疾病

Table 1 The subtype of hereditary MTC and the associated diseases

Subtype	Percent of total hereditary MTC/(%)	PHEO/(%)	HPT/(%)	Associated diseases
MEN2A	56	50	25	Cutaneous lichen amyloidosis, Hirschsprung's disease
MEN2B	9	50	/	Marfanoid habitus, intestinal and mucosal ganglioneuromatosis
FMTC	35	/	/	Very rare

注: PHEO, 嗜铬细胞瘤; HPT, 甲状旁腺功能亢进症.

Notes: PHEO, pheochromocytoma; HPT, hyperparathyroidism.

1.2 散发型髓样癌

约占 MTC 的 75%, 病灶多为单侧单灶性, 散发型甲状腺髓样癌也与 *RET* 基因突变密切相关.

2 分子遗传基础

3 种亚型均可由 *RET* 原癌基因突变引起, 但突变点存在差异.

2.1 *RET* 原癌基因结构

1985 年 Takahashi 等^[9]在转化 NIH/3T3 细胞时发现 *RET* 原癌基因有活化能力, 1988 年该研究小组克隆了 *RET* 基因并定位于染色体 10q11.2^[10]. *RET* 原癌基因含有 21 个外显子, 大小为 60 kb, 外显子 1 约占 24 kb, 外显子 2~21 包含在剩下的 36 kb 中. 它编码跨膜的酪氨酸激酶受体, 是细胞生长分化转导信号的细胞表面分子, 主要在神经内分泌细胞和神经细胞中表达, 包括甲状腺 C 细胞、肾上腺髓质细胞、交感、副交感及肠道内神经

节细胞、泌尿生殖道细胞、甲状旁腺细胞. 该受体是一种蛋白聚合体, 包含 28 个氨基酸长度的 N-末端信号肽、胞外区(4 个钙粘连蛋白区、1 个钙结合部位、1 个富含半胱氨酸区)、跨膜区和胞内酪氨酸激酶区域, 其中钙粘连蛋白区对细胞间信号传递起重要作用, 而富含半胱氨酸区域主要参与受体的二聚化, 胞内区又分成 TK1 和 TK2. *RET* 基因的 C 端可被选择性剪切, 剪切部位不同产生 3 种蛋白同工酶, 即 RET9 (1 072 个氨基酸)、RET43 (1 106 个氨基酸)、RET51 (1 114 个氨基酸), 在肾脏、消化道神经节、交感神经及感觉神经细胞起不同生理作用. 小鼠研究发现, RET9 为肾脏形态及神经管发育所必须, RET51 对成熟交感神经的新陈代谢及发育有重要作用^[11]. *RET* 有 4 个配体: 1) 神经胶质细胞源性的神经营养因子 (glial cell-line-derived neurotrophic factor, GDNF), 属 TGF- β 基因超家族, 是一种促神经发育因子;

2)neurturin (NTN); 3)artemin; 4)persephin. 而细胞膜上含有一种糖磷脂酰肌醇连接蛋白, 被称为共受体, 共受体 GFR(GDNF-family receptor)也有 4 种: GFR- α -1、GFR- α -2、GFR- α -3 和 GFR- α -4, *RET* 的激活通过这 4 个配体(GDNF、NTN、artemin、persephin) 分别与 4 个共受体(GFR- α 1、GFR- α 2、GFR- α 3、GFR- α 4) 对应结合, 完成 *RET* 的二聚化、自体磷酸化和细胞内基底物磷酸化^[6, 12]. 不同受体及配体在组织中的表达不同, 功能也不一样. 依赖 GDNF 诱导的 *RET* 受体二聚化产生信号, 导致酪氨酸残基自动磷酸化, GDNF 对中枢神经系统的分化以及肾脏器官的发生和外周神经系统的发育有重要意义.

2.2 *RET* 原癌基因突变

MEN2A、MEN2B 和 FMTC 中都发现有 *RET* 突变, 约 95% 遗传型 MTC 和 70% 散发型 MTC 是由 *RET* 突变引起, 而且 MTC 中 *RET* 突变几乎均为错义突变^[13].

RET 杂合突变激活会造成其致癌性转化, 其机制有两种: 一是位于 *RET* 蛋白的细胞外富含半胱氨酸区域(外显子 10 和 11)的突变使 *RET* 蛋白在未与配体结合的情况下, 发生 *RET* 单体的自身聚合现象, 产生畸变的同源二聚体, 从而使酪氨酸蛋白激酶被异常活化. *RET* 蛋白二聚体的激酶活性至少是单体的 10 倍. 这种突变机制与 MEN2A 及 FMTC 有关, 约 98% MEN2A 患者的突变位点位于密码子 609、611、618、620 和 634, 其中密码子 634 突变最常见, 占 MEN2A 基因突变的 80%. 与 MEN2A 相关的基因突变还有密码子 321、515、533、630、635、637、649、666、768、776、777、790、791、804、866、891 和 912^[5, 14]; 二是位于细胞内的氨基酸激酶区域(外显子 13 至 16)的突变, 通过改变 *RET* 激酶催化特性及底物磷酸化而使之激活. 不适当的底物磷酸化会刺激信号转导途径, 使正常 *RET* 不能参与这一信号转导途径. 这种突变机制主要与 MEN2B 有关, 约 95% 的 MEN2B 患者基因突变为 M918T, 4% 的 MEN2B 患者基因突变为 A883F^[5, 15].

50% FMTC 家系 *RET* 突变位于密码子 609、611、618、620、768 和 804, 其余家系突变涉及密码子 321、533、600、603、606、630、631、634、649、666、776、777、778、781、790、791、819、833、844、852、866、891 和 912 等^[14].

约 25% 的散发型髓样癌患者也发现有体细

胞密码子 609、611、618、629、630、634、639、641、918、922(密码子 918 突变最常见)的突变, 而且散发型嗜铬细胞瘤中也有发现体细胞 630、634、918 密码子突变和外显子 9 剪切突变^[5, 9]. 密码子 634 突变较其它突变更严重地影响 *RET* 功能及其在肾上腺髓质或甲状旁腺细胞中的表达.

2.3 *RET* 基因突变与表现型的相关性

RET 的突变位点和类型与疾病表型密切相关. 不同 *RET* 基因突变对应不同表型. 携带相同 *RET* 突变的不同 FMTC 家系中, MTC 死亡率不同, 表明环境及遗传学机制均对 MTC 的恶性程度有作用^[6].

10%~15% 的 MEN2A 患者有密码子 609、611、618、620 突变, 合并先天性巨结肠的患者都有该突变. 约 80% 的 MEN2A 患者为密码子 634 突变, TGC 分别被 CGC、TAC 及 GGC 取代, 发生率分别约为 50%、26% 和 10%, 其中合并皮肤苔藓样淀粉样变性的患者都有该突变, 但不是所有 634 密码子突变患者都会发展为皮肤苔藓样淀粉样变性, 也并非所有皮肤苔藓样淀粉样变性的患者都有 *RET* 基因突变. 50% 的密码子 634 和 918 突变患者合并嗜铬细胞瘤, 而存在密码子 609、611、618、620、791 和 804 突变患者中罕见合并嗜铬细胞瘤. 密码子 634 突变与甲状旁腺功能亢进症(HPT)密切相关, 特别是 C634R 突变, 约 88% MTC 合并甲状旁腺功能亢进症的家系有 C634R 突变, 而未合并甲状旁腺功能亢进症的 MTC 家系 C634R 突变携带率仅次于 16.7%. 与 HPT 相关的少见突变涉及密码子 609、611、618、620、790 和 791^[6].

约 95% 的 MEN2B 患者为 M918T 突变, 约 4% 的 MEN2B 患者存在 A883F^[17]. 有报道密码子 922 突变与 MEN2B 相关, 但是 Kitamura 等^[18]研究发现密码子 922 突变是母系遗传, 存在该突变的 MEN2B 患者的母亲不会发病, 所以密码子 922 突变不太可能严重影响 *RET* 基因功能, 也可能不会带来有害影响. MEN2B 相关的 *RET* 突变还包括 V804M 和 Y806C 或 V804M 和 S904C 的复合杂合子^[9]. 目前未发现密码子 918 和 883 突变与甲状旁腺功能亢进相关, 文献报道嗜铬细胞瘤与 MEN2 型所有突变密码子都有相关性, 其中突变频率最高的是密码子 634 和 918.

FMTC 的突变位点与 MEN2A 基本一致, 但突变频率存在差异. FMTC 密码子 609 突变为 4%,

618 突变为 30%, 620 突变为 21%, 634 突变为 26%, FMTc 中 634 常见突变类型为 C634Y, 未发现 C634R 突变. FMTc 的突变位点贯穿整个 *RET* 基因, 它包括密码子 532、533、609、611、618、620、630、634、768、790、791、844、804、891 和 912 等^[6,20].

在散发型 MTC 患者中 M918T 最常见, 但突变频率在不同人群中差异较大 (0-60%), 中国人与该突变无明显相关. Eng 等发现散发型髓样癌患者中有密码子 E768D 的突变^[21]. Bugalho 等则报道了密码子 882(GTA→GTT)突变, 而密码子 883 的突变报道较少^[22].

2.4 病人危险群及治疗

MTC 的恶性程度也与 *RET* 突变类型相关. *RET* 突变位点可分为 3 群, 分别对应 3 级恶性程度. 恶性程度一级对应的基因突变包括密码子 609、768、790、791、804 和 891 突变, 它是恶性程度最低的, 密码子 768 和 804 突变的危害性很低, 特别是携带密码子 804 突变的患者, 有可能在很大年龄时才发病. 恶性程度二级对应的基因突变

包括密码子 611、618、620 和 634 突变, 恶性程度相对高, 携带者发病年龄可以早到 5 岁, 甚至有 2 例报道分别在 15 个月和 17 个月行预防性甲状腺切除术的患者发现甲状腺组织标本中存在密码子 634 突变. 恶性程度三级对应的基因突变包括密码子 883 和 918 突变, 恶性程度最高. 恶性程度一级中, MEN2A 占 11%, FMTc 占 33%, 未分类的占 56%; 二级中 MEN2A 占 68%, FMTc 占 14%, 未分类的占 18%; 三级对应全是 MEN2B^[6,20]. 不同 *RET* 突变类型影响激酶活性, 进而决定 MTC 恶性程度.

恶性程度分级有助于判断是否行早期预防性甲状腺切除术. 恶性程度二级中密码子 634 突变及恶性程度三级中密码子 918 突变预示着 C 细胞增生向 MTC 发展的恶性转变过程. 恶性程度二级建议 5 岁左右实施预防性甲状腺切除术, 而三级建议 1 岁以内尽早手术, 对于一级选择有 3 种建议时间, 一种在 5 岁, 一种在 10 岁, 还一种可迟至出现 C 细胞刺激实验阳性^[11](表 2).

表 2 甲状腺髓样癌的危险分级及处理
Table 2 The risk groups and the management of MTC based on genotype

Risk level	1	2	3
MTC aggressiveness	High	Higher	Highest
Codon	609, 768, 790, 791, 804, 891	611, 618, 620, 634	883, 918
Subtype and the percent	MEN2A(11%) FMTc(33%) Unclassified disease(56%)	MEN2A(68%) FMTc(14%) Unclassified disease(18%)	MEN2B(100%)
Age of onset	Adults	5 years	First year of life
Timing of prophylactic thyroidectomy	When calcitonin rises/ age 5 or 10 years	5 years	First months of life
Other endocrine tumours	Rarely	PHEO, HPT	PHEO

注: PHEO, 嗜铬细胞瘤; HPT, 甲状旁腺功能亢进症.

Notes: PHEO, pheochromocytoma; HPT, hyperparathyroidism.

2.5 基因筛查

由于 MTC 来源于分泌降钙素的甲状腺滤泡旁细胞, 所以降钙素水平与该疾病密切相关. 1987 年前对 MTC 高危人群的筛查, 唯一方法是通过注射钙或五肽胃泌素来刺激降钙素分泌, 从而判断有无 MTC 或 C 细胞增生, 但是生化结果阴性不能排除 MTC 的存在. 随着 *RET* 原癌基因突变的发现, 基因检测成为 MTC 的重要诊断方法. 遗传性 MTC 的家系成员可通过基因筛查, 对携带者行早期预防性全甲状腺切除术, 改变疾病进程, 明显降低患病率和死亡率. Lips^[23]等认为 DNA 检测与生化检测相比, 优势在于: 取材方便, 只需静脉采血获取微量白细胞及 B 超下穿刺取少量

组织即可. 检测结果准确、可信, 可在没有表现 MTC 生化异常及临床症状之前得到确诊, 可评估手术最佳时机, 患者有生之年只需检测一次, 可以减轻患者的经济和精神负担^[9].

3 动物模型

各种 MTC 转基因小鼠模型建立有助于阐明 MTC 的致瘤机制及基因型表型的相关性.

携带 C634R 突变的 *RET* 转基因小鼠通过 C 细胞特异性降钙素基因相关肽启动子 (CGRP) 调节表达, 几乎所有小鼠都出现 C 细胞增生, 8~12 月时发展为双侧 MTC, 但很少转移. *CGRP-Ret^{C634R}* 的转基因小鼠发生甲状腺乳头状癌, 提示 *RET* 活

化基因能转化甲状腺滤泡细胞成 C 细胞, 不同品系的 *CGRP-Ret*^{G634R} 的转基因小鼠致瘤率不一样, 肿瘤大小与外显率相对应^[24].

约 40% *Rb* 和 *p53* 缺失突变 (*Rb*^{-/-} × *p53*^{-/-}) 的双杂合子小鼠 7 个月时出现 C 细胞增生并发展成 MTC, 肿瘤组织分化良好, 无转移. 56% 的 *Rb* 缺失突变而 *p53* 基因正常的小鼠可发展成 MTC, 少数存在肝、肺、淋巴结、肾上腺转移, 提示 1 个 *Rb* 基因缺失足以使小鼠产生 MTC. 很多人类甲状腺恶性肿瘤中都有 *Rb* 基因缺失, 但它在人类的 MTC 产生中确切作用尚不清楚.

85% ~93% *CGRP-v-Ha-ras* 的转基因小鼠 (C57BL/6 × SJL) 在 6~12 月时出现 C 细胞增生并发展成 MTC, 少有肺及颈部淋巴结转移, 有些还出现淀粉样沉淀、血管侵入及出血、囊状空穴等人类 MTC 表现, 然而, *Ras* 突变在人类 MTC 中没有发现, 但这种小鼠模型也丰富了 MTC 的动物模型类型^[25].

共同表达钝端的多瘤病毒 (Py) 中-T 抗原及全长多瘤病毒小-T 抗原的转基因小鼠中, 在 Py 启动子的调节下, 3~7 月时发展成 MTC, 肿瘤无转移. 在最早的甲状腺髓样癌小鼠模型中, 小鼠携带 *C-mos* 原癌基因, 在 Moloney 鼠肉瘤病毒长末端重复的调节下, 经过长潜伏期, 小鼠出现类似 MEN2A 综合征, 包括 MTC、肾上腺髓样癌、嗜铬细胞瘤^[25].

将 C620R 突变植入小鼠内源性 *RET* 基因组中, *RET*^{C620R} 纯合突变小鼠出生后不久就死亡, 并且存在肾脏发育不全及胃肠道神经节缺乏症. *RET*^{C620R} 杂合突变小鼠可以存活, 但表现类似人类先天性巨结肠疾病, 包括胃肠道神经节减少症. 尽管小鼠表现失去功能表型, 并未发现甲状腺有获得功能表型^[26].

Smith-Hicks 构建了 *RET*^{M918T} 突变 MEN2B 小鼠模型, *RET*^{MEN2B} 杂合突变小鼠表现两种疾病特征 (甲状腺 C 细胞及肾上腺嗜铬细胞增生), 但程度低于人类杂合突变; *RET*^{MEN2B} 纯合突变小鼠不出现 MTC 和胃肠及粘膜神经节瘤, 却表现出肾上腺髓质神经节瘤及交感神经节和雄性生殖缺陷^[27].

4 展望

MTC 是一种起病隐匿, 易被延误诊治的疾病, 如何做出早期诊断、早期治疗对改善其预后具有重要的意义. 随着分子生物学的进展, 基因筛

查成为 MTC 术前诊断的重要手段. 研究发现 *RET* 原癌基因突变与 MTC 发病密切相关. 构建不同突变的动物模型也有利于更深入地了解 MTC 的致瘤机制和开展药物实验性治疗研究.

参考文献 (References):

- [1] HAZARD J B, HAWK W K, CRILE G Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid—a clinicopathologic entity[J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1959, 19(1): 152-161.
- [2] JUNG J, UCHINO S, LEE Y, *et al.* A Korean family of familial medullary thyroid cancer with Cys618Ser RET germline mutation[J]. Journal of Korean Medical Science, 2010, 25(2): 226-229.
- [3] FRIEDEL G H, CAREY R J, RQSEN H. Familial thyroid cancer[J]. Cancer, 1962, 15(2): 241-245.
- [4] NORMANN T. Medullary thyroid carcinoma in Norway[J]. Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica Section A Pathology, 1977, 85(6): 775-786.
- [5] RAUE F, FRANK-RAUE K. Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management[J]. Hormones(Athens), 2009, 8(1): 23-28.
- [6] KOUVARAKI M A, SHAPIRO S E, PERRIER N D, *et al.* RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlation in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors[J]. Thyroid, 2005, 15(6): 531-544.
- [7] SAKORAFAS G H, FRIESS H, PEROS G. The genetic basis of hereditary medullary thyroid cancer: clinical implications for the surgeon, with a particular emphasis on the role of prophylactic thyroidectomy[J]. Endocrine-Related Cancer, 2008, 15(4): 871-884.
- [8] MOLINE J, ENG C. Multiple endocrine neoplasia type 2: an overview[J]. Genetics in Medicine, 2011, 13(9): 755-764.
- [9] 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.
- [10] TAKAHASHI M, BUMA Y, IWAMOTO T, *et al.* Cloning and expression of the ret proto-oncogene encoding a tyrosine kinase with two potential transmembrane domains[J]. Oncogene, 1988, 3(5): 571-578.
- [11] FRANK-RAUE K, RONDOT S, RAUE F. Molecular genetics and phenomics of RET mutations: Impact on prognosis of MTC[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2010, 322 (1-2): 2-7.
- [12] WOHLK N, SCHWEIZER H, ERLIC Z, *et al.* Multiple endocrine neoplasia type 2[J]. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010, 24(3): 371-387.
- [13] DE GROOT J W, LINKS T P, PLUKKER J T, *et al.* RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors[J]. Endocrine Reviews, 2006, 27(5): 535-560.
- [14] PACINI F, CASTAGNA M G, CIPRI C, *et al.* Medullary thyroid carcinoma[J]. Clinical Oncology (Royal College of Radiologists), 2010, 22(6): 475-485.
- [15] JASIM S, YING A K, WAGUESPACK S G, *et al.* Multiple endocrine neoplasia type 2B with a RET proto-oncogene A883F mutation displays a more indolent form of medullary thyroid carcinoma compared with a RET M918T mutation[J]. Thyroid, 2011, 21(2): 189-192.
- [16] RAUE F, FRANK-RAUE K. Update multiple endocrine neoplasia type 2[J]. Familial Cancer, 2010, 9(3): 449-457.
- [17] MORRISON P J, ATKINSON A B. Genetic aspects of familial thyroid cancer[J]. Oncologist, 2009, 14(6): 571-577.
- [18] KITAMURA Y, SCAVARDA N, WELLS SA Jr, *et al.* Two maternally derived missense mutations in the tyrosine kinase domain of the RET protooncogene in a patient with de novo MEN 2B[J]. Human Molecular Genetics, 1995, 4(10): 1987-1988.