doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.039
View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.039

基于甲状腺髓样癌分子病理机制的基因诊断研究进展

冯焕[1] 综述　郑绘霞[2] 审校

(山西医科大学 1. 第一临床医学院；2. 第一医院病理科，太原 030001)

[摘　要] 甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma，MTC)是一种罕见的恶性神经内分泌肿瘤，具有强侵袭性和较差的预后性。由于传统的影像学和病理学检查的局限性，MTC患者的确诊通常已处于晚期，因此亟待开发准确灵敏的MTC早期诊断技术来协助临床治疗。近年来，基于MTC分子病理机制的基因诊断技术已经引起了人们广泛的关注，尤其是多种微小RNA(microRNA，miRNA)在MTC中的差异性表达和基因调节作用，使得其具有潜在的早期诊断、精准预后和基因治疗等重大意义。

[关键词] 甲状腺髓样癌；分子病理机制；基因诊断；微小RNA

Research progress of gene diagnosis based on molecular pathogenesis of medullary thyroid carcinoma

FENG Huan[1], ZHENG Huixia[2]

(1. First Clinical Medical School; 2. Department of Pathology, First Affiliated Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a kind of rarely malignant neuroendocrine tumor, which has strong invasiveness and poor prognosis in clinics. MTC is often at an advanced stage in unsuspected patients owing to the inherent limitations of conventional techniques in medical imaging and pathological diagnosis. Therefore, the accurate and sensitive approaches are highly desirable for the early diagnosis and effective therapy of MTC. Recently, the genetic diagnosis technologies have attracted much attention based on the molecular pathogenesis of MTC, especially for the multiple microRNA (miRNA) with aberrant expression and posttranscriptional regulation in tumor, providing the great potential for early diagnosis, precise prognosis and effective gene therapeutics.

Keywords medullary thyroid carcinoma; molecular pathogenesis; gene diagnosis; microRNA

甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma，MTC)起源于甲状腺滤泡旁细胞(C细胞)，是一种罕见的恶性神经内分泌肿瘤[1]。尽管MTC在甲状腺癌中仅占5%~10%，但具有极高的致死率，相比常见的滤泡性肿瘤有更强的侵袭性和转移率，且存在易复发和预后差等特点[2]。目前，治疗MTC的主要临床方法仍然是手术，通常采用全甲状腺切除加淋巴结清扫可达到约40%的生化治愈率，但其对放疗和化疗等常规治疗方法均不敏感[3]。更重要的是，由于MTC进展非常缓慢，即使出现

收稿日期 (Date of reception)：2019–07–17
通信作者 (Corresponding author)：郑绘霞，Email: huixiazheng62@126.com

淋巴结转移，大部分病例也并未得到早期诊断和有效治疗，导致MTC患者的确诊通常处于晚期而无法治愈[4]。目前，MTC的主要诊断方法依然基于传统的影像学和对甲状腺结节的细针穿刺(fine needle aspiration，FNA)等活检技术[5]，前者受限于较低的灵敏度而难以实现精准的早期诊断，而后者利用细胞病理学检查，如血清甲状腺球蛋白、癌胚抗原和降钙素水平的测定等，通常存在较多的假阳性结果，因此亟待开发准确灵敏的MTC早期诊断技术来协助临床方案的制定，从而尽量减少使用有创的全甲状腺切除术[6]。近年来，随着对MTC病理和分子机制的不断深入研究，人们发现其肿瘤基因存在显著异常，其中*RET*和*RAS*基因突变引起的信号异常活化被认为是MTC的主要分子发病机制，这为MTC的精准早期诊断和有效临床预后提供了可能[7]。其中，基于多种微小RNA(miRNA，一类由DNA转录的单链RNA分子，含19~25个核苷酸)在MTC中的差异性表达和基因调节作用，使得miRNA在MTC的诊断及预后方面的巨大潜力受到了人们广泛的关注[8]。本文将针对MTC特有的病理特征，分子机制和基因诊断等相关研究进展进行综述，以期为MTC的临床诊疗和精准预后提供有效的指导和帮助。

1 MTC 病理学特征

1.1 MTC 的发生发展及临床表现

MTC是一种特殊类型的甲状腺癌，由起源于神经嵴的C细胞分化演变而成。作为神经内分泌肿瘤，MTC与多种肽激素和前列腺素的分泌相关，最显著的是降钙素(calcitonin，CT)，其已经成为MTC诊断和预后的典型临床标志物[9]。同时，多种血管活性物质的异常分泌，如血清素、活性肽和促肾上腺皮质激素等，也与MTC的发生发展密切相关[10]。这些因素导致了血清钙失衡和诸多临床症状，包括潮红、腹泻、瘙痒、体重减轻和库欣综合征[11]。MTC患者通常表现为可触及的颈部肿块(孤立的甲状腺结节或淋巴结肿大)，且许多病例确诊时已处于晚期，出现局部淋巴结和远处器官转移，使得MTC成为目前最具攻击性的分化型甲状腺癌[12]。

1.2 MTC 的细胞和组织病理学

甲状腺结节的FNA针吸物显示：MTC内癌细胞丰富且形状多变(包括多角形、双极形或梭形)，常见为多核瘤巨细胞。细胞核深染，呈偏心型，染色质粗颗粒状，核仁通常模糊不清[13]。细胞质含有精细的嗜天青颗粒，可以通过May-Grunwald-Giemsa染色和Romanowsky染色突出显示。针吸涂片常见淀粉样物质，Papanicolaon染色呈深绿色。典型的MTC病理组织由多种形状的细胞组成，并被纤维血管间质所分隔，肿瘤细胞内有圆形或椭圆形且规则的核，含粗的染色质，核仁不明显，细胞质呈颗粒状，嗜酸或嗜双色[14]。癌细胞常浸润到周围甲状腺组织和淋巴管中，间质可见淀粉样物质沉积，部分病例伴随异物型巨细胞反应和钙化[15]。

1.3 MTC 的免疫组织化学

MTC中大多数肿瘤细胞对多种神经内分泌标志物呈免疫阳性反应，如降钙素、突触素、嗜铬素、癌胚抗原、刚果红等，已经用于传统的MTC临床诊断[16]。其中刚果红和降钙素染色可突出淀粉样沉积物。近年来，研究[17-20]发现了多种MTC表达的新型免疫组织化学标志物，包括生长抑素2A受体(SSTR2A)、存活素(Survivin)和X连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)、热休克蛋白90(HSP90)、热休克蛋白70(HSP70)、葡萄糖调节蛋白78(GRP78)、同源异型盒蛋白1(PROX1)等。这些MTC免疫组织化学标志物能够帮助医生对恶性肿瘤进行更为准确的判断。

2 MTC 的分子机制

在临床上，MTC通常分为散发型和遗传型，其中遗传型约占25%。研究[21]表明：高达95%的遗传型MTC和75%的散发性MTC病例均与*RET*原癌基因的功能获得性突变有关。*RET*原癌基因是由21个脱氧核糖核苷酸组成的外显子基因，位于人类染色体10q11.2上，主要在多种神经外胚层衍生细胞中表达，包括产生降钙素的甲状腺滤泡旁C细胞。RET突变通常发生在外显子10和外显子11的富含半胱氨酸的区域，包括编码跨膜酪氨酸激酶的结构域[22]。当RET蛋白的细胞外结构域与配体结合后，会导致细胞内酪氨酸激酶受体蛋白的磷酸化，进而激活相关的信号级联，包括胞外调节蛋白激酶、磷酸肌醇3-激酶(PI3K)和磷酸酶Cγ(PLCγ)通路，从而促进癌细胞的侵袭和增殖[23]。

此外，另一类原癌基因突变，*RAS*基因突变(主要包括H-RAS，K-RAS和N-RAS，分别定位于人类第11，12和1号染色体上)，也已经在10%~17%的MTC病例中被鉴定出来[24]，其中任

何一个等位基因的单个激活突变均可导致肿瘤转化。当RAS突变被激活时，它会通过2个主要的信号转导，即RAS通路和PI3K/AKT/mTOR途径，来释放有丝分裂和侵袭信号，从而激活其他一系列控制细胞分裂、生长和死亡的下游信号效应蛋白，进而促进癌细胞增殖和侵袭并最终导致MTC的形成[25]。

3 MTC的基因诊断

基于不同原癌基因(如RET和RAS突变)在MTC发生发展的分子机制方面的重要作用，基因诊断技术以其灵敏度高、特异性强等特性已经被广泛用于MTC的早期诊断和精准预后[26]。其中，miRNA在肿瘤和正常组织中的差异性表达和基因调节作用引起了人们的广泛关注，并有望成为一种全新的针对MTC的诊断、治疗及预后的方法[27]。miRNA是内源性短单链非编码RNA，长度为19~25个核苷酸，并在真核细胞中广泛存在。作为基因表达的负调节因子，miRNA常可靶向信使RNA(mRNA)的3'-非翻译区(3'-untranslated regions，3'-UTRs)并发生碱基互补配对作用，从而在转录后抑制蛋白基因的翻译[28]。目前已鉴定出超过1 000种人类的miRNA，可调节人类基因中约60%的基因。虽然它们的功能尚未被完全认知，但miRNA在人类诸多的病理生理过程中发挥非常重要的作用，如胚胎发育、病毒防御、细胞增殖、分化凋亡、新陈代谢、免疫及炎症等方面[29]。

作为潜在的临床治疗靶点的生物标志物，人们已经证明不同miRNA的失调表达涉及许多癌症的发病机制并与其形成密切关系，例如乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌等[30]。其中，甲状腺肿瘤(包括MTC)也显示出涉及多个异常表达的miRNA含量。与正常甲状腺组织和良性甲状腺肿瘤相比，研究人员在恶性甲状腺组织和细胞系中观察到RNA解旋酶DICER(microRNA生成的关键调节因子)的下调转录，且这种改变与肿瘤侵袭性的特征相关(如MTC向淋巴结和远处转移以及复发)[31]。因此，对MTC中miRNA基因调节及表达模式的深入研究，可以更深入地理解肿瘤生长和发展，并为新的治疗方案和预后策略铺平道路。例如，Abraham等[32]分析了12个散发型和7个遗传型MTC患者的多种miRNA微阵列表达谱，结果显示：miR-183和miR-375的过度表达与MTC淋巴结转移和高病死率相关。他们还使用人的MTC细胞系研究了miR-183的作用机制，通过敲除*miR-183*基因证实了癌细胞可以通过自噬诱导死亡，表明miR-183可作为潜在的MTC治疗靶点。Pennelli等[33]研究了miR-21在MTC发病机制和预后中的作用，证明过表达的miR-21通过特异性靶向PDCD4的3'-UTR来下调程序性细胞死亡4(PDCD4，一种主要参与细胞凋亡的肿瘤抑制基因)的表达，从而促进肿瘤细胞生长和侵袭。同时，miR-21的表达水平有助于监测高风险的淋巴结转移，从而表现出显著的MTC早期诊断和预后相关性。此外，Mian等[34]通过聚合酶链式反应(PCR)定量分析了34位MTC患者的9种miRNA含量，发现整组miRNA的表达显著增加，包括miR-21(4.2倍)，miR-127(6.7倍)，miR-154(8.8倍)，miR-224(5.8倍)，miR-323(5.8倍)，miR-370(6.1倍)，miR-9(13倍)，miR-183(6.7倍)，miR-375(10.1倍)。他们还分析了miR-21基因靶标与PDCD4的免疫组织化学表达的关系，证明PDCD4的表达在MTC患者中明显下调，与miR-21上调一致。此外，他们还进一步证明在散发型和家族型MTC中miR-224的上调与患者的生化治愈相关，表明miR-224可作为MTC患者的预后标志物。之后，Cavedon等[35]也发现了miR-224表达在RAS突变的MTC和预后较好的患者中上调，可作为MTC患者的独立预后标志物用于临床基因诊断。

为深入阐明miRNA在MTC转移过程中的复杂机制，人们进一步研究了多种miRNA异常表达的细胞信号转导通路。Santarpia等[36]研究了10种在转移性MTC细胞中显著上调的miRNA(miR-10a，miR-200b/-200c，miR-7和miR-29c，miR-130a，miR-138，miR-193a-3p，miR-373和miR-498)，并利用生物信息学方法揭示了潜在的miRNA靶标和参与转移性MTC途径的信号，其中，miR-200家族成员参与了涉及MTC转移的复杂基因调控网络，涉及E-box结合转录因子(如ZEB1/EF1，ZEB2/SIP1，SNAI1，SNAI2和TWIST1)。这些转录因子的共同机制是通过它们与包括E-钙黏蛋白启动子在内的E-box序列的直接结合来抑制E-钙黏蛋白的表达，将上皮细胞转化为能够获得侵袭性表型的间充质或间充质样细胞，从而让黏着连接变得部分离解，并增强癌细胞的迁移和侵袭能力[37]。这些研究结果有力地表明miR-200家族在癌症进展期间调节MTC细胞表型转变中的重要作用。在另一项研究[22]中，miR-183在MTC细胞中的沉默导致促凋亡蛋白PDCD4和微管相关蛋白1轻链3B(LC3B1)的上调，从而通过诱导自噬发生细胞凋亡。上述研究表明miRNA的致癌或肿瘤抑制功能在MTC的发

病机制和迁移进展中起重要作用，并且可能是诊断和治疗侵袭性MTC的潜在靶标。

4 MTC 的基因治疗

目前，手术仍然被认为是MTC最主要的临床治疗方法。然而，由于甲状腺是人体主要的内分泌腺，在控制心率、血压、体温和新陈代谢等方面有重要作用[38]，因此传统的甲状腺切除术会极大影响到患者的生活质量。尽管其他传统方法(如化疗和放疗)已经作为MTC的辅助治疗技术，但这些方法仍然会引起较大的不良反应[39]，而分子靶向治疗技术中主要的多酶抑制剂(如卡博替尼、索拉非尼、凡德他尼)常面临易复发和抗药性等诸多问题[40]。因此，开发和评估全新的治疗策略是非常重要的，其中基因治疗被认为是一种很有前景的治疗方法，特别是对传统治疗无效的患者，但目前尚处于实验室研究阶段[41]。由于基因传递系统的非选择性，为了避免对正常细胞群的潜在毒性，需要通过调整不同组织的启动子序列或通过直接瘤内施用重组载体来实现肿瘤细胞基因治疗的靶向选择性[42]。Messina等[43]利用来自降钙素/降钙素基因相关肽(CT/CGRP)基因的组织特异性来调控元件的串联重复序列，并开发了一种新型启动子用于靶向MTC细胞的基因传递。Böckmann等[44]将MTC靶向的多肽配体和腺病毒蛋白受体结合，从而实现对MTC细胞的靶向转染。基于上述两种策略，可以实现安全有效的基因治疗并有望用于MTC的活体研究。Yamazaki等[45]开发了一种重组腺病毒，由修饰的CALC-1启动子TCP(AdTCPtk)驱动的单纯疱疹病毒1型胸苷激酶(HSVtk)表达。用该病毒感染更昔洛韦(GCV)体外处理后的MTC细胞系(rMTC和TT细胞)显示出有效的细胞毒作用。在大鼠模型中，AdTCPtk/GCV治疗与在传输控制协议(TCP)控制下的表达鼠白细胞介素-12(mIL-12)的腺病毒(AdTCPmIL-12)的组合，可有效抑制治疗部位肿瘤的生长。因此，了解更多miRNA的详细分子机制，从而利用MTC靶向的基因载体来开发全新和高效的MTC治疗方案，将是*MTC*基因治疗技术在未来研究开发和临床进展中的关键。

5 结语

MTC的发生是多因素综合参与的过程，涉及特殊的生理病理特征、分子通路机制和突变基因诊断等相关研究领域。近些年，分子生物学的深入研究促进了MTC基因诊断和治疗技术的持续进展[46]。尽管miRNA在MTC中的多重作用机制及与肿瘤发生发展的相关性研究仍需进一步探索，但其作为全新的生物标志物已经引起人们的广泛关注。实现对miRNA差异性表达水平的实时监测和基因调控机制的深入探索，才能使其有望为MTC的临床诊断、靶向治疗和精准预后提供全新的个体化诊疗策略。

参考文献

1. Maciel LMZ, Magalhães PKR. Medullary thyroid carcinoma-Adverse events during systemic treatment: risk-benefit ratio[J]. Arch Endocrinol Metab, 2017, 61(4): 398-402.
2. Viola D, Elisei R. Management of medullary thyroid cancer[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2019, 48(1): 285-301.
3. Rowell NP. The role of external beam radiotherapy in the management of medullary carcinoma of the thyroid: a systematic review[J]. Radiother Oncol, 2019, 136: 113-120.
4. Priya SR, Dravid CS, Digumarti R, et al. Targeted therapy for medullary thyroid cancer: a review[J]. Front Oncol, 2017, 7: 238.
5. Trimboli P, Crescenzi A, Saggiorato E, et al. Novel acquisitions in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma[J]. Minerva Endocrinol, 2017, 42(3): 238-247.
6. Maia AL, Wajner SM, Vargas CVF. Advances and controversies in the management of medullary thyroid carcinoma[J]. Curr Opin Oncol, 2017, 29(1): 25-32.
7. Mohammadi M, Hedayati M. A brief review on the molecular basis of medullary thyroid carcinoma[J]. Cell J, 2017, 18(4): 485-492.
8. Chu YH, Lloyd RV. Medullary thyroid carcinoma: recent advances including microRNA expression[J]. Endocr Pathol, 2016, 27(4): 312-324.
9. Trimboli P, Guidobaldi L, Bongiovanni M, et al. Use of fine-needle aspirate calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma: a systematic review[J]. Diagn Cytopathol, 2016, 44(1): 45-51.
10. Bseiso H, Lev-Cohain N, Gross DJ, et al. Vandetanib induces a marked anti-tumor effect and amelioration of ectopic Cushing's syndrome in a medullary thyroid carcinoma patient[J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2016, 2016: pii: 16-0082.
11. Roy M, Chen H, Sippel RS. Current understanding and management of medullary thyroid cancer[J]. Oncologist, 2013, 18(10): 1093-1100.
12. Caroline B, Bailly C, Touchefeu Y, et al. Clinical results in medullary thyroid carcinoma suggest high potential of pretargeted immuno-PET for tumor imaging and theranostic approaches[J]. Front Med

(Lausanne), 2019, 6: 124.

13. Ashworth M. The pathology of preclinical medullary thyroid carcinoma[J]. Endocr Pathol, 2004, 15(3): 227-231.
14. Hyrcza MD, Winer D, Mete O. Images in endocrine pathology: papillary variant of medullary thyroid carcinoma with cystic change[J]. Endocr Pathol, 2015, 26(1): 87-89.
15. Duarte PS, Marin JFG, Sapienza MT, et al. 18F-fluoride uptake in soft tissue metastases of medullary thyroid carcinoma as a marker of progressive calcification[J]. Clin Nucl Med, 2018, 43(11): 848-849.
16. Synoracki S, Schmid ST, Ting S, et al. Thyroid C cells and their pathology: part 2: Medullary thyroid carcinoma[J]. Pathologe, 2015, 36(3): 254-260.
17. de Vries LH, Lodewijk L, Willems SM, et al. SSTR2A expression in medullary thyroid carcinoma is correlated with longer survival[J]. Endocrine, 2018, 62(Suppl 1): 639-647.
18. Werner TA, Tamkan-Ölcek Y, Dizdar L, et al. Survivin and XIAP: two valuable biomarkers in medullary thyroid carcinoma[J]. Br J Cancer, 2016, 114(4): 427-434.
19. Soudry E, Stern Shavit S, Hardy B, et al. Heat shock proteins HSP90, HSP70 and GRP78 expression in medullary thyroid carcinoma[J]. Ann Diagn Pathol, 2017, 26: 52-56.
20. Saglietti C, Rosa SL, Sykiotis GP, et al. Expression of prox1 in medullary thyroid carcinoma is associated with chromogranin A and Calcitonin expression and with Ki67 proliferative index, but not with prognosis[J]. Endocr Pathol, 2019, 30(2): 138-145.
21. Kim BH, Kim IJ. Recent updates on the management of medullary thyroid carcinoma[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2016, 31(3): 392-399.
22. Fussey JM, Vaidya B, Kim D, et al. The role of molecular genetics in the clinical management of sporadic medullary thyroid carcinoma: a systematic review[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2019, [Epub ahead of print].
23. Yeganeh MZ, Sheikholeslami S, Hedayati M. RET proto oncogene mutation detection and medullary thyroid carcinoma prevention[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(6): 2107-2117.
24. Moura MM, Cavaco BM, Leite V. RAS proto-oncogene in medullary thyroid carcinoma[J]. Endocr Relat Cancer, 2015, 22(5): R235-R252.
25. Campos M, Kool MMJ, Daminet S, et al. Upregulation of the PI3K/Akt pathway in the tumorigenesis of canine thyroid carcinoma[J]. J Vet Intern Med, 2014, 28(6): 1814-1823.
26. Korf BR, Mikhail FM. Overview of genetic diagnosis in cancer[J]. Curr Protoc Hum Genet, 2017, 93: 10.1.1-10.1.9.
27. Zarkesh M, Zadeh-Vakili A, Azizi F, et al. Altered epigenetic mechanisms in thyroid cancer subtypes[J]. Mol Diagn Ther, 2018, 22(1): 41-56.
28. Nabzdyk CS, Pradhan-Nabzdyk L, LoGerfo FW. RNAi therapy to the wall of arteries and veins: anatomical, physiologic, and pharmacological considerations[J]. J Transl Med, 2017, 15(1): 164.
29. Michlewski G, Cáceres JF. Post-transcriptional control of miRNA biogenesis[J]. RNA, 2019, 25(1): 1-16.
30. Liu G, Li B. Role of miRNA in transformation from normal tissue to colorectal adenoma and cancer[J]. J Cancer Res Ther, 2019, 15(2): 278.
31. Fuziwara CS, Kimura ET. MicroRNAs in thyroid development, function and tumorigenesis[J]. Mol Cell Endocrinol, 2017, 456: 44-50.
32. Abraham D, Jackson N, Gundara JS, et al. MicroRNA profiling of sporadic and hereditary medullary thyroid cancer identifies predictors of nodal metastasis, prognosis, and potential therapeutic targets[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(14): 4772-4781.
33. Pennelli G, Galuppini F, Barollo S, et al. The PDCD4/miR-21 pathway in medullary thyroid carcinoma[J]. Hum Pathol, 2015, 46(1): 50-57.
34. Mian C, Pennelli G, Fassan M, et al. MicroRNA profiles in familial and sporadic medullary thyroid carcinoma: preliminary relationships with RET status and outcome[J]. Thyroid, 2012, 22(9): 890-896.
35. Cavedon E, Barollo S, Bertazza L, et al. Prognostic impact of miR-224 and RAS mutations in medullary thyroid carcinoma[J]. Int J Endocrinol, 2017, 2017: 4915736.
36. Santarpia L, Calin GA, Adam L, et al. A miRNA signature associated with human metastatic medullary thyroid carcinoma[J]. Endocr Relat Cancer, 2013, 20(6): 809-823.
37. Steiner F, Hauser-Kronberger C, Rendl G, et al. Expression of tenascin C, EGFR, E-cadherin, and TTF-1 in medullary thyroid carcinoma and the correlation with RET mutation status[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(7): 1093.
38. Moon JH, Steinhubl SR. Digital Medicine in thyroidology: a new era of managing thyroid disease[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2019, 34(2): 124-131.
39. Konstantinidis A, Stang M, Roman SA, et al. Surgical management of medullary thyroid carcinoma[J]. Updates Surg, 2017, 69(2): 151-160.
40. Vuong HG, Ho ATN, Tran TTK, et al. Efficacy and toxicity of sorafenib in the treatment of advanced medullary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Head Neck. 2019, 41(8):2823-2829.
41. Weber T. Medullary thyroid carcinoma: why is specialization mandatory[J]. Visc Med, 2018, 34(6): 419-421.
42. Messina M, Robinson BG. Technology insight: gene therapy and its potential role in the treatment of medullary thyroid carcinoma[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007, 3(3): 290.
43. Messina M, Denise MT, Learoyd DL, et al. High level, tissue-specific expression of a modified calcitonin/calcitonin gene-related peptide promoter in a human medullary thyroid carcinoma cell line[J]. Mol Cell Endocrinol, 2000, 164(1/2): 219-224.
44. Böckmann M, Hilken G, Schmidt A, et al. Novel SRESPHP peptide

mediates specific binding to primary medullary thyroid carcinoma after systemic injection[J]. Hum Gene Ther, 2005, 16(11): 1267-1275.

45. Yamazaki M, Straus FH, Messina M, et al. Adenovirus-mediated tumor-specific combined gene therapy using Herpes simplex virus thymidine/ganciclovir system and murine interleukin-12 induces effective antitumor activity against medullary thyroid carcinoma[J]. Cancer Gene Ther, 2004, 11(1): 8-15.

46. Ceolin L, Duval MADS, Benini AF, et al. Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives[J]. Endocr Relat Cancer, 2019, 26(9): R499-R518.

本文引用：冯焕, 郑绘霞. 基于甲状腺髓样癌分子病理机制的基因诊断研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(4): 1039-1044. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.039

Cite this article as: FENG Huan, ZHENG Huixia. Research progress of gene diagnosis based on molecular pathogenesis of medullary thyroid carcinoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(4): 1039-1044. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.039