

# RET融合基因在非小细胞肺癌诊治中的意义

刘婧婧 综述 毕明宏 审校

**【摘要】** 肺癌是当今世界癌症死亡的首位原因，分子靶向治疗是目前肺癌研究的热点。存在于部分肺癌亚群中的RET融合基因具有可识别的临床病理学特征，且RET抑制剂对其治疗有效，提示RET融合基因有可能成为该亚群患者个体化诊治的新靶点。本文将对RET融合基因的结构特征及其在非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）临床样品中的表达和治疗方面的研究进展进行阐述。

**【关键词】** RET融合基因；分子靶向治疗；肺肿瘤

## Significances of RET Fusion Gene in Non-small Cell Lung Cancer

Jingjing LIU, Minghong BI

Department of Medical Oncology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu 233004, China

Corresponding author: Minghong BI, E-mail: bmh2003@126.com

**【Abstract】** Lung cancer is the leading cause of cancer-related death worldwide, molecular targeted therapy has become a hot research direction of non-small cell lung cancer (NSCLC) treatment. RET fusion gene with an identifiable clinical pathological features, is present in some subsets of lung cancer, and its treatment is effective by RET inhibitor, suggesting that RET fusion gene may be a new target for individualized treatment to the subgroup of NSCLC. This article reviews the structural characteristics of RET fusion gene and expression model in clinical samples, and treatment of NSCLC.

**【Key words】** RET fusion gene; Molecular targeted therapy; Lung neoplasms

目前，肺癌的发病率和死亡率在全球范围内位居各类恶性肿瘤之首<sup>[1]</sup>，预计到2030年肺癌的归因死亡将占全球所有死亡原因的3.1%，这是一个惊人的数字<sup>[2]</sup>。非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）占肺癌的80%-85%，主要包括腺癌、鳞癌、大细胞癌、腺鳞癌、肉瘤样癌等，其中腺癌较易发生于女性及不吸烟者，近30年来所占比例有明显上升趋势。早期发现肺癌患者并予以及时适当的治疗，可以获得好的治疗效果<sup>[3]</sup>，然而80%以上的患者就诊时已失去手术根治的最佳时机，目前第三代含铂两药方案联合化疗是晚期NSCLC的标准一线治疗方案，但其疗效似乎已达平台：有效率仅为25%-35%、中位生存期为8个月-10个月、1年生存率为30%-40%<sup>[4]</sup>。

近年来随着肿瘤分子生物学的发展，人们逐渐认识到肺癌的发生、发展和转移是一个多阶段、多步骤、多基因参与调控的复杂的生物学过程。目前，通过寻找在肺癌发生发展过程中起重要作用的靶分子及信号途径，进行肺癌的分子分型及靶向治疗成为肺癌研究领域的热

点。分子靶向治疗以其符合生理、低毒和理论上高效的特点，让人们看到了跨越这一平台的希望和曙光，是目前治疗晚期NSCLC最具前景的研究领域。

自2011年底开始陆续有报道RET（rearranged during transfection）融合基因存在于肺癌患者中，并且该基因具有可识别的临床病理特征，RET抑制剂抗肿瘤有效，提示RET融合基因可能是继表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）突变、KRAS（kirsten-rous avian sarcoma）突变、棘皮动物微管相关蛋白样4-间变淋巴瘤激酶（echinoderm microtubule associated protein like 4-anaplastic lymphoma kinase, EML4-ALK）融合基因后又一特异性较高的分子标记物。现将相关研究做一介绍。

### 1 RET融合基因

**1.1 RET原癌基因与疾病** 1985年Takahashi与Cooper等<sup>[5]</sup>在重组DNA的实验中，首次发现RET原癌基因。RET原癌基因定位于10号常染色体长臂（10q11.2），现已确定其DNA全长约8万个核苷酸（60 kb），有21个外显子，至少有4个转录产物，且在不同的组织中含量不同<sup>[6,7]</sup>。由

作者单位：233004 蚌埠，蚌埠医学院第一附属医院肿瘤内科（通讯作者：毕明宏，E-mail: bmh2003@126.com）

RET原癌基因编码的RET蛋白是一种受体酪氨酸激酶，为1,114个残基跨膜蛋白，它有着受体酪氨酸激酶的经典结构：一个富含半胱氨酸的钙粘连素样细胞外区，一个跨膜区和一个催化酪氨酸激酶（tyrosine kinase, TK）的细胞内区。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<sup>[6]</sup>。RET基因突变在多方面增强了RET TK信号转导的功能，进一步促使激酶的活化和原癌基因的转化<sup>[8]</sup>。RET原癌基因能与多种基因发生融合，常以本身断裂再与另一基因接合的方式重组成一个新的基因（融合基因），从而逃脱受体结合配体的调控，进行自我磷酸化、自动传导信号，引发肿瘤生成。

之前的研究提到RET基因突变是甲状腺癌变的诱因，不同形式的染色体异位和插入导致PTC/RET融合基因的形成，被认为是甲状腺乳头状癌（papillary thyroid carcinoma, PTC）的驱动突变<sup>[9]</sup>。随着研究的不断深入，已经发现RET基因突变与多种疾病的发生密切相关，包括多发性内分泌腺瘤2型<sup>[7]</sup>、PTC、甲状腺髓样癌（medullary thyroid carcinoma, MTC）<sup>[10]</sup>、先天性巨结肠<sup>[11]</sup>和近期发现的肺腺癌（lung adenocarcinomas, LADCs）<sup>[12]</sup>等。

**1.2 KIF5B**（kinesin family member 5B）基因 KIF5B基因位于10号常染色体短臂（10p11.22），编码KIF5B蛋白，该蛋白是Kinesin驱动蛋白家族1的成员，含有约350个氨基酸残基，是由单体组成的同四聚体，内有三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）结合位点和微管结合位点，其“头部”具有ATP酶活性，能通过水解ATP获得能量，改变构型，且只能以微管构成的轨道朝一个方向滑行。KIF5B的蛋白结构域—LC-S6在启动基因融合事件中不可或缺，它具有一个蜷曲螺旋结构，可以沿着细胞微管运动，使RET蛋白聚合从而导致自体活化，自发诱导下游磷酸化信号转导。KIF5B和RET通过臂间倒位后融合形成KIF5B-RET融合基因<sup>[13]</sup>，导致多种肿瘤生成。

**1.3 CCDC6**（coiled-coil domain-containing protein 6）基因 CCDC6基因位于10号常染色体长臂（10q21），编码的卷曲螺旋结构域蛋白6参与形成细胞骨架结构。CCDC6-RET基因常见于甲状腺癌样本中，它的过表达会导致肿瘤的发生，被认为是PTC/RET的典型驱动突变基因<sup>[9]</sup>。也有报道<sup>[14,15]</sup>指出CCDC6和RET的融合可能导致LADCs的发病。

**1.4 TRIM33**（tripartite motif-containing 33）基因 也称RFG7或TIF1，位于1号常染色体短臂（1p13.1），是转录中介因子家族的成员之一，控制参与细胞分化<sup>[16]</sup>。已有报道<sup>[17]</sup>证实TRIM33和RET的融合与PTC的致病有关，我们期待能够证

实TRIM33-RET基因在NSCLC中也有临床意义。

**1.5 NCOA4**（nuclear receptor coactivator 4）基因 NCOA4基因位于10号常染色体长臂（10q11.2），在睾丸、肾上腺、甲状腺、胸腺、前列腺等多种组织中广泛表达。近期有报道<sup>[18]</sup>在NSCLC中发现1例NCOA4-RET阳性患者，提示NCOA4-RET融合基因或许也对NSCLC有临床意义。我们相信随着研究的不断深入，未来会发现更多有意义的新的融合位点。

## 2 RET融合基因的检测方法

目前已报道的常用RET融合基因检测方法包括免疫组化（immunohistochemistry, IHC）、荧光原位杂交技术（fluorescence in situ hybridization, FISH）、聚合酶链式反应（polymerase chain reaction, PCR）等，其中PCR又包括逆转录-聚合酶链式反应（reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR）、cDNA末端快速扩增技术（rapid amplification of cDNA ends, RACE）和DNA测序技术。多数学者采用RT-PCR法进行检测，也有采用FISH检测，但目前仍无敏感特异稳定的方法用于该分子的检测。研究证明FISH与RT-PCR的检测结果一致，但与IHC的匹配欠佳<sup>[19]</sup>。这提示前二者可能是检测RET基因状态的最佳选择，且各有优势。我国陈海泉教授及其团队通过不断摸索，创造发明了一种高效、准确、低廉的检测方法——“基于表达不平衡的RET融合基因检测”。目前，这种检测方法及其主要技术要素已申请国家发明专利，有望得到进一步推广和应用。

## 3 RET融合基因在NSCLC中的表达及其临床病理学特点

我国研究者对中国LADCs人群进行基因突变筛查的结果显示：EGFR突变率为66.3%，KRAS突变为2.3%<sup>[20]</sup>。国外研究<sup>[21]</sup>提示LADCs中EGFR基因突变率为15%，KRAS基因突变率约为25%，EML4-ALK融合基因突变率约为5%，其他约15%，至今仍有约40%的基因突变尚不明确。2011年12月，韩国Ju等<sup>[22]</sup>在1例肺癌患者身上首次发现KIF5B-RET融合基因，随后陆续出现对RET融合基因进行研究和报道，提示肺癌中存在新的分子亚型—RET融合基因型肺癌。RET基因与其他基因融合已被证实是甲状腺癌变的诱因<sup>[9,10,17]</sup>，现有研究提示它在肺中表达水平低，但是在患者肺中高表达，RET融合基因可能成为LADCs的新驱动基因。

韩国Ju<sup>[22]</sup>等应用转录组高通量测序技术对1例33岁、无癌症家族史、从不吸烟的男性肺腺癌肝转移灶的标本进行检测,发现了一种新的融合基因: *KIF5B-RET*, 为*KIF5B*的16号外显子与*RET*的12号外显子相融合,其肿瘤组织*EGFR*、*KRAS*、*EML4-ALK*均为阴性。随后对20例LADCs样本进行定向测序分析,再次发现2例*KIF5B-RET*融合基因阳性患者(5例*EGFR*、*KRAS*、*EML4-ALK*均为阴性的LADCs患者中发现1例;15例*EGFR*、*EML4-ALK*均阴性的患者中发现1例),阳性率约为6%(4.3%-8%)。*RET*基因的12号外显子分别与*KIF5B*的15、23号外显子相融合,这种融合可导致*RET*原癌基因的高表达。这证实了*KIF5B-RET*融合型NSCLC的存在,并提示该融合基因可成为肺癌个体化诊治中新的分子靶点。

日本Takeuchi等<sup>[23]</sup>经分子和组织病理学检测1,529例肺癌(其中1,116例为LADCs)的融合基因表达情况,采用IHC或FISH技术分别分析了*ALK*、*ROS1*(*sarcoma virus oncogene homolog 1*)、*RET*这3种融合基因的频率分布。共检出71例肺癌患者存在融合基因,其中44例*ALK*、13例*ROS1*和14例*RET*(12例为*KIF5B-RET*融合,2例为*CCDC6-RET*融合)。这71例病理类型均为LADCs,即0.9%肺癌(1.2% LADCs)患者存在*RET*融合基因,且研究发现*RET*基因的断裂位点相对保守,14例阳性标本中11例位于12外显子,1例位于11外显子,1例未知。该研究中*RET*融合基因阳性患者*EGFR*、*KRAS*为阴性,具有年轻、少吸烟、肿块小的特点,其总生存期(overall survival, OS)与*EGFR*突变阳性患者相比无明显差别( $P=0.32$ )。该研究通过这71例融合基因确定了4个独立的不良预后因素:年龄 $\geq 50$ 岁、男性、高病理分期、融合基因阴性。

日本Kohno等<sup>[12]</sup>对319例日本肺腺癌标本行RT-PCR和Sanger测序分析显示,6例(1.9%)*KIF5B-RET*阳性均为非吸烟腺癌,癌组织高表达*RET*,肿瘤病理类型均为中分化或高分化,同时*EGFR*、*KRAS*、人类表皮生长因子受体2(*human epidermal growth factor receptor-2*, *HER-2*)及*ALK*均为阴性。*RET*融合基因存在4种变体(K15: R12, K16: R12, K23: R12, K24: R8)。但是,研究者对80例美国肺癌患者及34例挪威肺腺癌患者进行检测时,仅从1例美国曾经吸烟肺腺癌患者中发现了*KIF5B-RET*基因融合。*KIF5B-RET*融合基因在亚裔和非亚裔LADCs中阳性率为1%-2%,而在其他肺癌类型包括234例鳞状细胞癌、17例大细胞癌、20例小细胞癌中均未检测到*KIF5B-RET*融合基因;在其他肿瘤的腺癌中,例如卵巢癌( $n=100$ )、

结肠癌( $n=200$ )亦未检测到*KIF5B-RET*融合基因,这一结果提示*KIF5B-RET*融合基因为LADCs所特有。且*RET*基因的断裂位点相对保守,以上7例*RET*阳性样本中6例位于12号外显子,1例位于8号外显子。

美国Dana Farber癌症研究所Capelletti等<sup>[24,25]</sup>通过二代测序技术检测24例肺癌的常规石蜡包埋组织标本,发现了1例*KIF5B-RET*融合变异。另外利用IHC技术在117例NSCLC患者中检测到22例*RET*阳性,对其中15例患者进行测序发现1例携带*KIF5B-RET*融合基因。检测另外526例(121例白人和405例亚裔)从不或很少吸烟的肺癌患者的融合基因情况,共发现1例白人(0.8%)和9例亚裔(2%)为*KIF5B-RET*阳性,且所有10例*RET*融合基因阳性患者均无*EGFR*、*KRAS*、*Her-2*、*ALK*、*ROS1*的改变。Capelletti研究的667例肺癌标本中*KIF5B-RET*基因融合频率约为1.8%(12/667),在没有*EGFR*、*KRAS*、*Her-2*、*ALK*、*ROS1*变异的肺癌中,*RET*基因的融合频率高达6.3%(10/159例)。该研究中发现4种*KIF5B-RET*融合基因的变体(K15: R12, K16: R12, K22: R12和K15: R11),可以看出*RET*基因的断裂位点较为保守。

Suehara等<sup>[26]</sup>综合应用NanoString、RACE和RT-PCR在74例*KRAS*、*EGFR*、*HER-2*、*BRAF*(*murine sarcoma viral oncogene homolog B1*)均无突变且*ALK*融合基因为阴性的LADCs中检测出2例*KIF5B-RET*阳性患者,其中1例为60岁从不吸烟的女性患者,1例为73岁曾经吸烟的男性患者。

日本Yokota等<sup>[27]</sup>采用RT-PCR技术及直接测序法对442例术后患者(270例肺腺癌、101例肺鳞癌、60例乳腺癌、11例来自结肠癌和PTC的转移性肺癌)的*KIF5B-RET*基因状态进行研究,结果检出3例*KIF5B-RET*阳性且均为LADCs(1.1%),其他172例肺鳞癌、乳腺癌、转移性肺癌的*KIF5B-RET*融合基因均为阴性。这3例*KIF5B-RET*阳性患者均为女性,无吸烟史、无*EGFR*、*KRAS*、*BRAF*、*ERBB2*、*EML4-ALK*基因变异。

我国季红斌课题组<sup>[14]</sup>在前期工作中已经揭示了绝大多数LADCs中存在关键致癌驱动基因。只有少数LADCs(24/202)的关键致病基因仍在进一步探究:选取5例*EGFR*、*HER2*、*KRAS*、*EML4-ALK*均为阴性和12例致癌驱动机制已明确的肿瘤样本进行Affymetrix外显子芯片的分析及实验验证,最终在这些非吸烟LADCs标本中检出1例*CCDC6-RET*融合基因,并且进一步证实为*CCDC6*的1号内含子和*RET*的11号外显子在染色体DNA水平的转位所致。*RET*是一个受体酪氨酸激酶,在正常的肺组织中表达较低;而融合了*CCDC6*胞外域以及*RET*激酶活性区的

突变基因，在肺癌样本中往往表达较高，可能是导致肺癌发病的关键所在。

我国复旦大学癌症中心的王瑞博士与陈海泉博士等<sup>[18]</sup>应用PT-PCR结合实时定量PCR的方法对936例术后NSCLC患者的RET融合基因情况进行研究，再通过IHC和FISH对所得结果进行验证。检测到13例患者（633例腺癌患者中有11例，24例腺鳞状细胞癌患者中有2例）存在RET融合基因，其中9例为KIF5B-RET，3例为CCDC6-RET，1例为首次发现的NCOA4-RET融合基因。RET融合基因阳性的LADCs患者，平均无复发存活期为20.9个月，其肿瘤分化情况较差（63.6%，RET vs ALK,  $P=0.029$ ；RET vs EGFR,  $P=0.007$ ），患者年龄偏低（ $\leq 60$ 岁；72.7%），不吸烟者（81.8%）多发，并且多见实体亚型（63.6%）、瘤体较小（ $\leq 3$  cm）、有N2病情（54.4%）。

Drilon<sup>[28]</sup>报道了在临床研究中应用新一代测序法首次发现1例TRIM33-RET融合基因阳性的NSCLC患者，并进一步证实为TRIM33的14号外显子和RET的12号外显子相融合，且无MET基因突变。

目前已报道的研究显示我国RET融合基因存在于1.4%的NSCLC患者以及1.7%的LADCs患者中<sup>[18]</sup>，国外数据为RET融合基因占NSCLC患者的1%-2%<sup>[28]</sup>（其中KIF5B-RET占90%，相继发现的CCDC6-RET、NCOA4-RET、TRIM33-RET数量较少，尚不能得出有力结论），并且该基因具有可识别的临床病理特征，与其他已知的NSCLC分子亚型相互独立、不相重叠，因此可定义为一项全新的分子亚型，对其进行靶向治疗研究，进一步应用于临床工作。

#### 4 RET抑制剂的抗肿瘤作用

已有研究<sup>[29]</sup>表明RET融合基因可诱导甲状腺癌的发生，给予RET抑制剂后肿瘤可得到控制，然而在肺癌中相关报道较少。

多靶点激酶抑制剂凡德他尼（vandetanib）是血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2）、EGFR和RET信号通路的抑制剂。一项凡德他尼治疗局部晚期或转移性家族遗传性MTC的II期临床试验<sup>[29]</sup>结果表明，疾病控制率达到73%，且不良反应可以得到控制；另一项关于MTC的III期临床试验（ZETA）<sup>[30]</sup>结果显示，凡德他尼组较安慰剂组无进展生存期（progression-free survival, PFS）明显延长，疾病进展

风险降低54%。因此，凡德他尼已被美国食品药品监督管理局批准用于不宜手术切除或转移性MTC的治疗。众多学者对于凡德他尼治疗RET融合基因阳性的NSCLC患者是否有效进行了研究。

Kohno等<sup>[12]</sup>对仅表达KIF5B-RET融合基因而无其他基因变异的H1299人肺癌细胞进行研究，检测到KIF5B-RET蛋白在RET激酶活化环上Tyr905发生磷酸化，证实了KIF5B-RET的融合导致RET激酶异常活化。研究发现凡德他尼（ $<1 \mu\text{mol/L}$ ）能够抑制转染表达KIF5B-RET融合基因的NIH3T3细胞模型生长及体外克隆形成，提示该药能够抑制Tyr905的磷酸化，抑制KIF5B-RET融合基因的活化。Takeuchi等<sup>[23]</sup>将转染了KIF5B-RET病毒的3T3细胞接种于裸鼠皮下，可观察到肿瘤形成。凡德他尼能够抑制转染了KIF5B-RET病毒的Ba/F3细胞增殖。Capelletti等<sup>[24]</sup>进一步发现，转染了KIF5B-RET变体K15: R12的Ba/F3细胞显示出RET的高表达和磷酸化活化，体外实验发现，多靶点激酶抑制剂舒尼替尼（sunitinib）、索拉非尼（sorafenib）和凡德他尼均能够抑制KIF5B-RET Ba/F3细胞的增殖，且舒尼替尼能够抑制RET磷酸化，但EGFR-TKI吉非替尼（gefitinib）无以上作用。

目前两项凡德他尼单药治疗NSCLC的III期临床试验正在进行中。关于凡德他尼与厄洛替尼（erlotinib）的对照试验—ZEST试验<sup>[31]</sup>结果显示两组PFS、客观有效率（objective response rate, ORR）和OS均无明显差异。Lee等<sup>[32]</sup>设计的ZEPHYR试验将符合条件的患者按2:1的比例随机分到凡德他尼组（300 mg/d）和安慰剂组，接受治疗直至疾病进展或发生不能耐受的毒性反应，该研究的主要目标为OS，最终纳入924例患者，凡德他尼组617例，安慰剂组307例。结果显示，常见的不良事件凡德他尼组多于安慰剂组，包括腹泻（46% vs 11%）、皮疹（42% vs 11%）和高血压（26% vs 3%）。8周时凡德他尼组PFS（危险比=0.63,  $P<0.001$ ）和ORR（2.6% vs 0.7%,  $P=0.028$ ）均优于安慰剂组；然而两组的中位OS无差异（8.5个月 vs 7.8个月,  $P=0.527$ ），凡德他尼组PFS的延长未能最终转化为OS的获益。因此，我们期待一项新的随机、双盲、多中心临床试验出现，将筛选出的RET融合基因阳性患者，随机分到凡德他尼组和对照组进行研究，在试验的初期更精确的锁定治疗靶点，或许能够得出更有意义的结果。

Cabozantinib即XL184，是一种口服广谱激酶抑制剂，通过靶向抑制MET（mesenchymal-epithelial transition factor）、VEGFR2及RET信号通路而发挥抗肿瘤作用，它能够杀死肿瘤细胞，减少转移并抑制血管生成<sup>[33]</sup>。

研究<sup>[33]</sup>表明Cabozantinib对于RET-PTC的细胞株(IC<sub>50</sub>为0.06 μM)治疗效果优于阿西替尼(Axitinib)、舒尼替尼、凡德他尼,鉴于此斯隆凯瑟琳癌症中心启动首个Cabozantinib治疗KIF5B-RET阳性的进展期NSCLC患者的II期临床试验(NCT01639508)。Drilon等<sup>[28]</sup>对此项研究进行了报道,该试验共招募25例符合条件的患者接受口服Cabozantinib 60 mg/d治疗,连续28天为一个周期,直至疾病进展或发生不可耐受的毒副作用。该研究主要目标为ORR,次要目标为PFS、OS和不良反应,目前第一阶段已顺利完成,3例经过Cabozantinib治疗的患者中有2例达到部分缓解(RECIST 1.1评价标准):其中1例为TRIM33-RET融合基因阳性患者(这也是首例被报道的TRIM33-RET阳性的NSCLC患者);另外1例KIF5B-RET阳性患者达到稳定。这3例患者目前仍在继续接受治疗,此项研究预计最终于2015年7月全部完成。

## 5 结语及展望

分子分型的出现为晚期NSCLC的治疗开创了全新局面。RET融合基因成为NSCLC的一个新的分子亚型,有着独特的临床病理学特征:多为不吸烟(或少吸烟)的较年轻的腺癌患者,其肿瘤分化情况较差,瘤体较小,有N2病情,与其他已知的基因改变不共存,RET抑制剂治疗有效。虽然RET融合基因在肺癌中的发生率很低,但由于肺癌在全世界高发,如能结合临床病理学特点,对EGFR突变、KRAS突变、EML4-ALK基因均阴性的肺腺癌患者进一步行RET融合基因检测,并对阳性患者进行针对性靶向治疗,相信会使更多患者获益。

在肺癌中,RET融合基因的药物临床试验及分子诊断技术方法成为新的研究热点,RET融合型肺癌的诊治模式已经初露端倪。当然,真正形成类似目前EGFR突变型、ALK融合型肺癌的诊治模式,还需要高水平、大规模、前瞻性临床试验的证据支持。目前所检测到RET融合基因阳性的肺癌几乎均为腺癌,类型较为单一,但由于相关研究较少,其他类型肺癌中是否存在RET融合基因、是否还存在其他基因与RET基因融合的现象都有待进一步的探索。多靶点激酶抑制剂凡德他尼、克唑替尼、Cabozantinib等能否成为该分子亚群肺癌治疗的里程碑,也有待更多更深入的实验室研究、转化性研究及大规模前瞻性多中心随机对照临床研究加以佐证。但是我们相信不久的将来会有相应的药物给肺癌患者带来新的希望。

## 参考文献

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, *et al*. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893-2917.
- 2 Agulló-Ortuño MT, López-Ríos F, Paz-Ares L. Lung cancer genomic signatures. *Thorac Oncol*, 2010, 5(10): 1673-1691.
- 3 Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, *et al*. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*, 2006, 355(17): 1763-1771.
- 4 Sun Y, Shi YK. *Manual of medical oncology*. 5th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007: 415. [孙燕, 石远凯. 临床肿瘤学内科手册. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 415.]
- 5 Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*, 1985, 42(2): 581-588.
- 6 Frank-Raue K, Rondot S, Raue F. Molecular genetics and phenomics of RET mutations: Impact on prognosis of MTC. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 322(1-2): 2-7.
- 7 de Groot JW, Links TP, Plukker JT, *et al*. RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocr Rev*, 2006, 27(5): 535-560.
- 8 Raue F, Frank-Raue K. Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management. *Hormones (Athens)*, 2009, 8(1): 23-28.
- 9 Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, *et al*. PTC is a novel rearranged form of the ret proto-oncogene and is frequently detected *in vivo* in human thyroid papillary carcinomas. *Cell*, 1990, 60(4): 557-563.
- 10 Kloos RT, Eng C, Evans DB, *et al*. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 2009, 19(6): 565-612.
- 11 Bolk S, Pelet A, Hofstra RM, *et al*. A human model for multigenic inheritance: phenotypic expression in Hirschsprung disease requires both the RET gene and a new 9q31 locus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(1): 268-273.
- 12 Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, *et al*. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med*, 2012, 18(3): 375-377.
- 13 Hirokawa N, Noda Y, Tanaka Y, *et al*. Kinesin superfamily motor proteins and intracellular transport. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(10): 682-696.
- 14 Fei L, Yan F, Rong F, *et al*. Identification of RET gene fusion by exon array analyses in "pan-negative" lung adenocarcinomas from never smokers. *Cell Res*, 2012, 22(5): 928-931.
- 15 Matsubara D, Kanai Y, Ishikawa S, *et al*. Identification of CCDC6-RET fusion in the human lung adenocarcinoma cell line, LC-2/ad. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(12): 1872-1876.
- 16 Venturini L, You J, Stadler M, *et al*. TIF1 gamma, a novel member of the transcriptional intermediary factor 1 family. *Oncogene*, 1999, 18(5): 1209-1217.
- 17 Klugbauer S, Rabes HM. The transcription coactivator HTIF1 and a related protein are fused to the RET receptor tyrosine kinase in childhood papillary thyroid carcinomas. *Oncogene*, 1999, 18(30): 4388-4393.
- 18 Wang R, Hu H, Pan Y, *et al*. RET fusions define a unique molecular and

clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2012, 30(35): 4352-4359.

19 Sasaki H, Shimizu S, Tani Y, *et al.* RET expression and detection of *KIF5B/RET* gene rearrangements in Japanese lung cancer. *Cancer Med*, 2012, 1(1): 68-75.

20 Bin G, Yihua S, Junhua Zh, *et al.* Spectrum of LKB1, EGFR, and KRAS mutations in Chinese lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(8): 1130-1135.

21 Harris T. Does large scale DNA sequencing of patient and tumor DNA yet provide clinically actionable information? *Discov Med*, 2010, 10(51): 144-150.

22 Ju YS, Lee WC, Shin JY, *et al.* A transforming *KIF5B* and *RET* gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing. *Genome Res*, 2012, 22(3): 436-445.

23 Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, *et al.* RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med*, 2012, 18(3): 378-381.

24 Capelletti M, Lipson D, Otto G, *et al.* Discovery of recurrent *KIF5B-RET* fusions and other targetable alterations from clinical NSCLC specimens. *J Clin Oncol*, 2012, 30(15 Suppl): a7510.

25 Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, *et al.* Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med*, 2012, 18(3): 382-384.

26 Suehara Y, Arcila ME, Dela Cruz Drilon AE, *et al.* *KIF5B-RET*: Discovery of a novel fusion oncogene in lung adenocarcinomas by a systematic screen for tyrosine kinase fusions and identification of patients for a RET targeted therapy trial. *J Clin Oncol*, 2012, 30(15 Suppl): a7578.

27 Yokota K, Sasaki H, Okuda K, *et al.* *KIF5B/RET* fusion gene in surgically-treated adenocarcinoma of the lung. *Oncol Rep*, 2012, 28(4): 1187-1192.

28 Drilon A, Wang L, Hasanovic A, *et al.* Response to cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. *Cancer Discov*, 2013, 3(6): 630-635.

29 Wells SA, Gosnell JE, Gagel RF, *et al.* Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*, 2010, 28(5): 767-772.

30 Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, *et al.* Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*, 2012, 30(2): 134-141.

31 Natale RB, Thongprasert S, Greco FA, *et al.* Phase III trial of vandetanib compared with erlotinib in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2011, 29(8): 1059-1066.

32 Lee JS, Hirsh V, Park K, *et al.* Vandetanib Versus placebo in patients with advanced non-small-cell lung cancer after prior therapy with an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor: a randomized, double-blind phase III trial (ZEPHYR). *J Clin Oncol*, 2012, 30(10): 1114-1121.

33 Verbeek HH, Alves MM, de Groot JW, *et al.* The effects of four different tyrosine kinase inhibitors on medullary and papillary thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(6): E991-995.

(收稿: 2013-07-01 修回: 2013-07-21)  
(本文编辑 南娟)



Cite this article as: Liu JJ, Bi MH. Significances of RET Fusion Gene in Non-small Cell Lung Cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2013, 16(11): 615-620. [刘婧婧, 毕明宏. RET融合基因在非小细胞肺癌诊治中的意义. *中国肺癌杂志*, 2013, 16(11): 615-620.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2013.11.11.

· 启事 ·

《Thoracic Cancer》被SCI收录

2011年6月25日, 天津肺癌研究所收到美国Thomson-Reuters公司通知, 天津肺癌研究所与Wiley-Blackwell合办的Thoracic Cancer自创刊号起所有文章被SCI收录。

Thoracic Cancer (www.thoraciccancer.net) 自2010年5月创刊, 为全英文季刊, 发表肺癌、食管癌、纵隔肿瘤等胸部肿瘤领域的文章, 涵盖胸外科学、肿瘤内科学、肿瘤放射治疗学、肿瘤影像医学、分子肿瘤学、肿瘤流行病学等诸多学科。Thoracic Cancer现任主编为天津医科大学总医院周清华教授和中国医学科学院肿瘤医院孙燕院士。

Thoracic Cancer被SCI收录, 表明了中国胸部肿瘤的临床、科研工作已经得到了国际同行的认可, 同时, 也为广大的中国胸部肿瘤从业人员提供了向国际同行展示的平台。

SCI: Science Citation Index收录了全球自然科学、工程技术、临床医学等150多个学科领域内8,000多种最具影响力的学术刊物, 提供完整的索引、全面的书目记录、详细的作者地址、文章摘要以及每篇文献的参考文献记录、文献的被引用的次数等, 是目前国内医学界公认的权威检索系统。