

甲状腺癌的DNA甲基化研究进展

曹一鸣 综述, 朱永学 审校

复旦大学附属肿瘤医院头颈外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] DNA甲基化是一种重要的表观遗传学改变, 在肿瘤的发生、诊断、预后评估及治疗中都有重要的临床意义。甲状腺癌是临床最常见的内分泌系统恶性肿瘤, 目前国内外关于甲状腺癌的DNA甲基化的研究相对较少, 该文总结近年来甲状腺癌领域相关的基因甲基化研究, 就甲状腺癌的DNA甲基化研究进展进行综述。

[关键词] 甲状腺癌; 表观遗传学; DNA甲基化

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.04.011

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2017)04-0304-08

Research progress of DNA methylation in thyroid cancer CAO Yiming, ZHU Yongxue (Department of Head and Neck Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: ZHU Yongxue E-mail: zhuyongxue163@126.com

[Abstract] DNA methylation is an important epigenetic modification. Evaluating the status of DNA methylation could be useful for diagnosis, prognostic evaluation and predicting the risk of cancer. Thyroid cancer is the most prevalent endocrine malignancy in humans. Growing evidence shows that epigenetic abnormalities participate with genetic alterations in carcinogenesis of thyroid cancer. This article reviewed the recent research progress of DNA methylation in thyroid cancer.

[Key words] Thyroid cancer; Epigenetics; DNA methylation

甲状腺癌是临床最常见的内分泌系统恶性肿瘤, 在全世界范围内约占全部恶性肿瘤的1%, 并且近年来发病率迅速上升^[1]。甲状腺癌的治疗以手术治疗和放射性¹³¹I治疗为主, 辅以甲状腺激素抑制治疗, 总体预后相对较好, 其中最常见甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)术后10年生存率可达90%, 但临床上仍有部分病例侵袭性较强, 容易出现淋巴结转移和复发^[2-3]。目前临床上对甲状腺癌手术的范围、颈部淋巴结清扫的选择及放射性¹³¹I治疗的适应证均存在争议, 表观遗传学研究或许可以为我们提供甲状腺癌在早期诊断、治疗方案选择和预后评估方面的新思路。

近年来关于甲状腺癌的遗传学和表观遗传学研究逐渐增多, 基因突变和甲基化改变在甲状腺癌发生、发展过程中发挥重要作用^[4]。*BRAF*、

*RAS*和*RET*基因突变在甲状腺癌中发挥的作用已得到广泛认可, 其中*BRAF*突变在PTC中最为常见, 约占29%~83%^[5-6], 具有*BRAF*突变的肿瘤往往具有较差的临床表型和不良预后, *BRAF*突变致癌的相关机制目前还不明确, DNA的甲基化可能在其中发挥重要作用^[7-10]。DNA甲基化是一种重要的表观遗传学的改变, 启动子CpG岛的甲基化改变具有调控基因表达、维持染色体完整性和调节DNA重组等作用^[11]。抑癌基因启动子的高甲基化可使其表达降低, 而癌基因启动子的低甲基化可使其表达升高, 从而导致肿瘤的发生。DNA甲基化是恶性肿瘤发生中的一种常见改变, 反映了环境因素与遗传因素的相互作用, DNA甲基化具有可逆性, 有望通过药物治疗改变基因的甲基化状态, 达到治疗肿瘤的目的, 因此, 研究DNA甲基化在肿瘤的发生机制、早期诊断和预后评估方面均具有重要意义^[12]。

目前, 在甲状腺肿瘤细胞中研究较多的主要

有丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路、磷脂酰肌醇3激酶/丝/苏氨酸蛋白激酶(phosphatidylinositol 3 kinase/serine/threonine protein kinase, PI3K/Akt)通路、促甲状腺激素受体/环磷酸腺苷(thyroid stimulating hormone receptor/cyclic adenosine monophosphate, TSHR/cAMP)通路和Wnt/ β 连环蛋白(Wnt/ β -catenin)通路,许多基因的遗传学改变或表观遗传学改变会激活或抑制这些通路,进而促使肿瘤发生^[13-15]。例如,在PTC中,常常出现RET/PTC重排和RAS、BRAF基因突变,这些改变在MAPK通路激活的患者中约占70%,其在肿瘤发生过程中起到关键作用^[16]。另外,许多抑癌基因的甲基化与BRAF基因突变相关,如ARAS相关区域家族基因1A(Ras-association domain family 1A, RASSF1A)、维甲酸受体 β 2(retinoic acid receptor β 2, RAR β 2)、组织金属蛋白酶抑制剂3(tissue inhibitor of metalloproteinase 3, TIMP3)、溶质载体蛋白家族5A8(solute carrier family 5 member 8 gene, SLC5A8)和mut-L同源基因1(mut-L homolog 1, MLH1)等,提示其很可能通过MAPK通路发挥作用。而在滤泡性甲状腺癌(follicular thyroid cancer, FTC)中则更多出现PI3K/Akt通路的激活,PIK3CA基因的突变和扩增在其中发挥重要作用,RAS、人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)、甲状腺转录因子-过氧化物酶体增殖物激活受体(paired box 8/peroxisome proliferator-activated receptor, PAX8/PPAR)、金属硫蛋白1G(metallothionein 1G, MG1T)等基因的突变和甲基化都是PI3K/Akt通路激活和肿瘤发生的重要因素。TSHR/cAMP信号通路的相关研究比前两者少,TSHR基因突变在甲状腺癌中不常见,但TSHR基因的高甲基化和低表达则常常出现,另外其下游叉头基因E1(forkhead box E1, FOXE1)也常出现基因突变和异常甲基化,可能与肿瘤发生相关。Wnt/ β -catenin通路的激活被认为是甲状腺未分化癌(undifferentiated thyroid cancer, UTC)发生中的晚期事件,近年来有研究

证实,其在PTC中也发挥重要作用^[17],上皮钙黏附素(E-cadherin, ECAD)和谷胱甘肽过氧化物酶3(glutathione peroxidase 3, GPX3)等基因的甲基化可能在其中发挥调控作用^[18]。上述4条通路并不是互相独立的,许多基因可以受多条通路调控,如PAX8基因可以同时参与PI3K/Akt通路与Wnt/ β -catenin通路的激活^[19-20]。

该文总结近年来甲状腺癌领域甲基化基因的相关研究,从4条主要信号通路入手,列举了目前已知的和潜在的可能在甲状腺癌中存在异常甲基化的基因,简单分析其与BRAF突变的相关性(表1),探讨他们在甲状腺领域可能的应用价值^[6,10,21-40]。

1 MAPK通路相关基因

1.1 RASSF1A

RASSF1A是Ras超家族的成员,是一种在各种器官中广泛表达的抑癌基因,它通过抑制细胞周期蛋白D1,延缓细胞周期,并通过活化哺乳动物不育系20样激酶1(mammalian sterile 20-like kinase 1, MST1)、MST2等介导细胞凋亡。RASSF1A在正常组织中广泛表达,而在肿瘤组织中经常表达缺失,在多种肿瘤细胞中都发现其启动子存在高甲基化状态。有文献报道,RASSF1A在甲状腺癌中甲基化率为15%~75%^[41-42]。Xing等^[21]研究了在正常甲状腺组织、甲状腺滤泡性腺瘤(follicular adenoma, FA)、FTC和PTC中RASSF1A的甲基化情况,发现其甲基化率分别为0%、44%、75%和20%,提示RASSF1A基因的正常甲基化是肿瘤发生过程中的早期事件。Kunstman等^[22]针对PTC中RASSF1A甲基化的研究表明,相比正常甲状腺组织,PTC中RASSF1A发生高甲基化(8.9% vs 2.1%),并且RASSF1A的高甲基化状态与肿瘤的多灶性和包膜外侵犯相关。

1.2 RAR β 2

RAR β 2在调节上皮细胞的生长及肿瘤进展中发挥重要作用。在甲状腺癌转移复发治疗中,维甲酸治疗可以恢复转移灶的摄碘能力,进而提高放射性¹³¹I治疗的疗效。Brait等^[43]的研究显示,RAR β 2在甲状腺癌中的甲基化率为

表 1 甲状腺癌中常见的异常甲基化基因

Tab. 1 Aberrant methylated genes in thyroid cancer

Pathway	Gene	Function	Methylation	BRAF	Incidence/%	References
MAPK	<i>RASSF1A</i>	Stabilize the microtubules	↑	+	36-88	[10,21-23]
	<i>RARβ2</i>	Negative regulation of cell cycle	↑	+	14-32	[10,24-29]
	<i>TIMP3</i>	Inhibitor of metalloproteinase	↑	+	21-53	[10,25,27-29]
	<i>SLC5A8</i>	Sodium transporter	↑	+	33-60	[28,30]
PI3K/Akt	<i>PTEN</i>	Inhibit PI3K/Akt pathway	↑	+	46-100	[31-32]
	<i>MT1G</i>	Metallothionein	↑	+	21-30	[33]
	<i>ATM</i>	Regulate cell cycle	↑	+	50	[34-35]
TSHR/cAMP	<i>NIS</i>	Sodium transporter	↑	+	22	[34-35]
	<i>TSHR</i>	Thyrotropin receptor	↑	+	34-45	[27,34,36]
Wnt/β-catenin	<i>ECAD</i>	Mediate the adhesion of cells	↑	+	56-68	[25-27,29,34]
	<i>SOX17</i>	Regulate differentiation and embryonic	↑	+	-	[37]
Cell cycle and apoptosis	<i>MLH1</i>	Mismatch repair gene	↑	+	21-71	[6,27,38]
	<i>P16</i>	Cyclin-depended kinase	↑	+	5-30	[23,27,39]
	<i>DAPK</i>	Regulate cell apoptosis	↑	+	32-65	[10,25-29]
Others	<i>CALCA</i>	Calcitonin related protein	↑	+	87-93	[10,25,27]
	<i>CITED1</i>	Transcription regulation	↓	-	-	[40]

14%，高于正常甲状腺组织(7%)和甲状腺良性肿瘤(2%)，并且*RARβ2*基因的甲基化与*BRAF*基因突变相关。Vivaldi等^[24]研究发现，甲状腺癌细胞株中存在*RARβ2*基因高甲基化，通过5-氮杂胞苷处理后发现，*RARβ2*表达明显提高，且肿瘤的生长受到抑制，这种抑制在去除5-氮杂胞苷后仍然存在，提示基因甲基化在肿瘤发生、发展中起关键作用。

1.3 *TIMP3*

*TIMP3*能够与基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)结合，有效抑制MMPs的活性，进而抑制肿瘤的生长、侵袭、转移和血管生成，发挥抑癌作用^[44]。*TIMP3*基因启动子的甲基化已在多种恶性肿瘤中得到证实，并常与恶性肿瘤的生长、侵袭和淋巴结转移相关。Hu等^[25]的研究指出，*TIMP3*基因在甲状腺癌中高甲基化，且与肿瘤的包膜外侵犯、淋巴结转移和病灶多发性相关。

1.4 *SLC5A8*

*SLC5A8*是一种位于甲状腺滤泡细胞顶膜的

被动碘转运体，具有Na⁺/短链脂肪酸协同转运载体的功能。有研究指出，*SLC5A8*是结肠癌的抑癌基因，在其第一外显子区常常出现高甲基化并导致基因沉默，恢复表达则可抑制肿瘤细胞生长。*SLC5A8*在甲状腺癌中也常常出现高甲基化，其功能尚不明确，但其高甲基化很可能在甲状腺癌的发生中起到关键作用。Porra等^[30]的研究提示，*SLC5A8*基因在典型PTC中高甲基化(90%)，而在其他类型的PTC中甲基化率仅为20%，此外*SLC5A8*的低表达还与*BRAF T1796A*基因突变具有相关性，提示*SLC5A8*甲基化可能通过MAPK通路发挥作用。

2 PI3K/Akt通路相关基因

2.1 *PTEN*基因

*PTEN*基因编码一种特异性的磷酸酶，可以使磷脂酰肌醇三磷酸(phosphatidyl inositol triphosphate 3, PIP3)去磷酸化，从而抑制PI3K/Akt信号通路的激活。而PI3K/Akt通路是甲状腺细胞中最为重要的信号通路之一，在细胞增殖、细胞功能等方面发挥基础性作用，其异常

激活在肿瘤发生过程中起重要作用^[45]。有研究表明,甲状腺癌中*PTEN*基因低表达,并且与*PTEN*突变无相关性,因此表观遗传学改变很可能在其中发挥关键作用^[31]。Alvarez-Nuñez等^[32]的研究发现,*PTEN*在正常甲状腺组织、PTC、FA和FTC中的甲基化率分别为0、45.7%、83.3%和85.7%,提示*PTEN*在甲状腺癌中高度甲基化,尤其是FA。Hou等^[31]研究了FA、FTC和UTC中*PTEN*的甲基化状态,结果提示,*PTEN*甲基化水平在FA(12%)、FTC(51%)和UTC(69%)中逐渐提高,并且*PTEN*的甲基化与PI3K/Akt信号通路中基因(如*PIK3CA*、*RAS*)突变相关,提示*PTEN*甲基化及PI3K/Akt信号通路的改变在甲状腺肿瘤发生、发展过程中发挥重要作用。

2.2 *MT1G*

*MT1G*是金属硫蛋白家族的成员,是一种高度保守的富含半胱氨酸的小分子,主要参与金属相关的转运工作,如为各种酶和转录因子提供锌和铜等。有研究表明,*MT1G*基因在甲状腺癌、肝癌、结肠癌和前列腺癌中均存在异常甲基化。体内外实验均证实,恢复*MT1G*基因的表达可以抑制肿瘤的生长,提示*MT1G*基因具有抑癌作用。Fu等^[33]的研究表明,*MT1G*基因在甲状腺癌中存在异常甲基化(在恶性肿瘤中为30.3%,在良性肿瘤中为18.8%),且表达显著降低,提示*MT1G*基因的甲基化与其低表达相关。进一步研究提示,恢复*MG1T*基因的表达可以抑制PTC的生长和浸润,并诱导细胞周期抑制和细胞凋亡,其作用机制可能是抑制PI3K/AKT通路或Rb/E2F通路。另外,*MG1T*的高甲基化状态还与肿瘤的淋巴结转移相关(OR=2.40, 95%CI: 1.19~4.83)。

2.3 共济失调-毛细血管扩张突变基因(ataxia telangiectasia mutated gene, *ATM*)

*ATM*编码的蛋白属于PI3/PI4酶家族,*ATM*及其相关激酶ATR在细胞周期调节通路中发挥重要作用,参与DNA双链断裂的修复过程,并维护基因的稳定性。Smith等^[46]的研究表明,*ATM*在PTC中高甲基化(50%),正常甲状腺组织为0,但*ATM*的甲基化状态与肿瘤的T分期、

淋巴结转移情况及术后复发均不存在明显的相关性。

3 TSHR/cAMP通路相关基因

3.1 甲状腺特异性基因

甲状腺特异性基因主要包括*TSHR*、钠-碘同向转运体(sodium/iodide symporter, *NIS*)、甲状腺球蛋白(thyroglobulin, *TG*)和甲状腺过氧化物酶(thyroid peroxidase, *TPO*)基因,这些基因主要在甲状腺碘摄取和维持甲状腺正常功能方面发挥重要作用。有研究表明,在*BRAF*突变的甲状腺癌中,*TSHR*、*NIS*、*Tg*和*TPO*表达均降低^[35],在PTC中,*TSHR*和*NIS*基因均存在异常甲基化且表达降低,低表达的*TSHR*和*NIS*可能与肿瘤的发生、发展相关,而*TSHR*和*NIS*的低表达同时又减弱了肿瘤细胞的摄碘能力,从而成为放射性¹³¹I治疗失败的重要原因^[35,47-48]。

3.2 甲状腺特异转录因子1(thyroid transcription factor-1, *TTF-1*)

*TTF-1*是一种在甲状腺、肺和中枢神经系统中发现的含有同源结构域的转录因子。*TTF-1*能调控甲状腺相关基因(*TG*、*TPO*、*TSHR*和*NIS*)的表达,从而在调控甲状腺的生长发育和功能方面发挥重要作用。Katoh等^[49]研究证实,*TTF-1*基因在甲状腺癌中低表达。Kondo等^[50]研究*TTF-1*在甲状腺癌中的甲基化状态发现,*TTF-1*基因在细胞系和UTC中高甲基化且低表达,而在正常甲状腺和PTC样本中不出现高甲基化改变。

4 Wnt/ β -catenin通路相关基因

4.1 *ECAD*基因

*ECAD*基因主要介导细胞间的黏附作用,在结肠癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤中都可以观测到其表达水平的改变,*ECAD*的低表达常与恶性肿瘤的生长、侵袭、淋巴结转移和不良预后相关。Smith等^[46]研究发现,甲状腺癌中*ECAD*甲基化程度升高,为56%(18/32),正常甲状腺组织为0(0/27),进一步研究发现,*ECAD*的甲基化与甲状腺癌的T分期和淋巴结转移情况均无明显相关性,在经过2.6年随访后,其甲状腺癌复发情况也与*ECAD*甲基化无相关性。

4.2 Y染色体相关HMG-box基因17(SRY-related HMG-box 17, SOX17)

SOX17编码特异性的转录因子, 在胚胎发育过程中起重要作用, 它可以抑制肿瘤细胞中Wnt/ β -catenin通路的激活, 从而在多种恶性肿瘤中发挥抑癌基因的作用。Li等^[37]研究指出, SOX17在PTC中甲基化程度升高, 为60.3%(38/63), 正常甲状腺组织为0(0/10), SOX17的甲基化状态与 β -catenin的表达成负相关。

5 细胞周期和细胞凋亡相关基因

5.1 P16

P16是多种肿瘤的抑癌基因, 其编码产物为细胞周期蛋白依赖的蛋白激酶抑制剂, 是一种细胞周期的负性调控因子, 能够通过抑制细胞周期蛋白依赖的蛋白激酶4的活性, 进而阻止Rb蛋白磷酸化, 阻止细胞进入S期, 从而调控细胞周期。P16基因的异常表达, 会使细胞周期蛋白依赖的蛋白激酶4过度活化, 刺激细胞的异常增殖进而导致肿瘤的发生^[39]。Ishida等^[51]研究报道, P16基因高甲基化(35.9%)。国内研究报道的P16基因甲基化率为15.6%~54.0%^[52-54]。

5.2 MLH1

MLH1是重要的错配修复基因, 在DNA的损伤修复和维持基因组稳定方面发挥重要作用。在结肠癌中发现MLH1基因启动子存在高甲基化, MLH1基因的低表达与BRAF V600E突变、RET/PTC重排及微卫星不稳定表型(microsatellite instability, MSI)相关。Brait等^[43]研究了甲状腺中MLH1的甲基化状态, 结果显示, 在正常甲状腺细胞中MLH1甲基化率为7%, 在FA中为19%, 而在甲状腺癌中为27%, 提示MLH1基因甲基化可能为肿瘤发生过程中的早期事件。Santos等^[6]的研究提示, 甲状腺癌中存在MLH1的异常甲基化和低表达, 并且MLH1的低表达状态与BRAF、IDH1和NRAS基因突变及MSI相关。Guan等^[38]研究指出, MLH1的异常甲基化状态与PTC的淋巴结转移情况显著相关, 提示MLH1有望作为PTC淋巴结转移的分子标志物。

5.3 死亡相关蛋白激酶(death associated protein, DAPK)

DAPK是一种钙调蛋白调节的Akt, 主要在细胞凋亡过程中发挥重要作用, DAPK的异常表达可以阻碍正常的细胞凋亡进程, 从而导致肿瘤的发生。有研究表明, 多种肿瘤细胞中存在DAPK基因的异常甲基化和基因沉默, 包括甲状腺癌。Hu^[25]等的研究指出, DAPK基因的高甲基化水平与肿瘤的大小和病灶多发性相关。

6 其他潜在的异常甲基化基因

近年来, DNA甲基化是一个新的研究热点, 许多基因作为潜在的异常甲基化位点得到研究, 包括MGMT、FOXE1、CITED1、RUNX3、RASSF2、RASSF10、FGFR2、GPX3、DACT2、RIZ1、Maspin和14-3-3 σ 等^[26,55-65], 其他信号通路如JAK-STAT、NF- κ B、HIF1 α 和Notch等在甲状腺癌中的作用也逐渐得到认识^[14,66], 但目前这些基因和通路在甲状腺癌中研究报道相对较少, 多数作用机制目前并不明确, 有待进一步的研究。

7 小结

随着过去十几年来遗传学和表观遗传学的不断发展, 越来越多的研究者认识到肿瘤的发生并不完全由遗传基因决定, 表观遗传学的后天影响同样发挥重要作用。甲状腺癌中的表观遗传学改变主要体现为抑癌基因和甲状腺相关基因的异常甲基化。研究甲状腺癌DNA甲基化可以为我们提供新的分子标志物, 为早期诊断、治疗方案选择和预后评估提供可靠依据。另外, 设计针对特异性靶点的去甲基化药物, 重新激活抑癌基因功能, 有望成为治疗肿瘤的新方案。

[参 考 文 献]

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] HUNDAHL S A, CADY B, CUNNINGHAM M P, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study [J]. Cancer, 2000, 89(1): 202-217.

- [3] CHO B Y, CHOI H S, PARK Y J, et al. Changes in the clinicopathological characteristics and outcomes of thyroid cancer in Korea over the past four decades [J] . *Thyroid*, 2013, 23(7): 797–804.
- [4] VU-PHAN D, KOENIG R J. Genetics and epigenetics of sporadic thyroid cancer [J] . *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 386(1–2): 55–66.
- [5] XING M. *BRAF* mutation in thyroid cancer [J] . *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12(2): 245–262.
- [6] SANTOS J C, BASTOS A U, CERUTTI J M, et al. Correlation of MLH1 and MGMT expression and promoter methylation with genomic instability in patients with thyroid carcinoma [J] . *BMC Cancer*, 2013, 13: 79.
- [7] DA S R, DE PAULA H S, LEAL C B, et al. *BRAF* overexpression is associated with *BRAF V600E* mutation in papillary thyroid carcinomas [J] . *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 5065–5075.
- [8] SCHULTEN H J, ALOTIBI R, AL-AHMADI A, et al. Effect of *BRAF* mutational status on expression profiles in conventional papillary thyroid carcinomas [J] . *BMC Genomics*, 2015, 16 Suppl 1: S6.
- [9] XING M, ALZAHIRANI A S, CARSON K A, et al. Association between *BRAF V600E* mutation and recurrence of papillary thyroid cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2015, 33(1): 42–50.
- [10] ZHANG B, LIU S, ZHANG Z, et al. Analysis of *BRAF (V600E)* mutation and DNA methylation improves the diagnostics of thyroid fine needle aspiration biopsies [J] . *Diagn Pathol*, 2014, 9: 45.
- [11] JONES P A, BAYLIN S B. The epigenomics of cancer [J] . *Cell*, 2007, 128(4): 683–692.
- [12] XING M. Gene methylation in thyroid tumorigenesis [J] . *Endocrinology*, 2007, 148(3): 948–953.
- [13] GOMEZ S J. Diagnostic and prognostic markers in differentiated thyroid cancer [J] . *Curr Genomics*, 2011, 12(8): 597–608.
- [14] JIN S, BORKHUU O, BAO W, et al. Signaling pathways in thyroid cancer and their therapeutic implications [J] . *J Clin Med Res*, 2016, 8(4): 284–296.
- [15] WHITE M G, NAGAR S, ASCHEBROOK-KILFOY B, et al. Epigenetic alterations and canonical pathway disruption in papillary thyroid cancer: a genome-wide methylation analysis [J] . *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(7): 2302–2309.
- [16] XING M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer [J] . *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13(3): 184–199.
- [17] SASTRE-PERONA A, SANTISTEBAN P. Role of the Wnt pathway in thyroid cancer [J] . *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012, 3: 31.
- [18] TSIAMBAS E, RAGOS V, GEORGAKOPOULOS G, et al. E-cadherin/ α -catenin deregulated co-expression in thyroid carcinoma based on tissue microarray digital image analysis [J] . *J BUON*, 2016, 21(2): 450–455.
- [19] PARK J Y, YI J W, PARK C H, et al. Role of *BRAF* and *RAS* mutations in extrathyroidal extension in papillary thyroid cancer [J] . *Cancer Genomics Proteomics*, 2016, 13(2): 171–181.
- [20] SASTRE-PERONA A, RIESCO-EIZAGUIRRE G, ZABALLOS M A, et al. β -catenin signaling is required for RAS-driven thyroid cancer through PI3K activation [J] . *Oncotarget*, 2016, 7(31): 49435–49449.
- [21] XING M, COHEN Y, MAMBO E, et al. Early occurrence of RASSF1A hypermethylation and its mutual exclusion with *BRAF* mutation in thyroid tumorigenesis [J] . *Cancer Res*, 2004, 64(5): 1664–1668.
- [22] KUNSTMAN J W, KORAH R, HEALY J M, et al. Quantitative assessment of RASSF1A methylation as a putative molecular marker in papillary thyroid carcinoma [J] . *Surgery*, 2013, 154(6): 1255–1262.
- [23] JIANG J L, TIAN G L, CHEN S J, et al. Promoter methylation of p16 and RASSF1A genes may contribute to the risk of papillary thyroid cancer: a meta-analysis [J] . *Exp Ther Med*, 2015, 10(4): 1549–1555.
- [24] VIVALDI A, MIASAKI F Y, CIAMPI R, et al. Re-differentiation of thyroid carcinoma cell lines treated with 5-Aza-2'-deoxycytidine and retinoic acid [J] . *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 307(1–2): 142–148.
- [25] HU S, EWERTZ M, TUFANO R P, et al. Detection of serum deoxyribonucleic acid methylation markers: a novel diagnostic tool for thyroid cancer [J] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(1): 98–104.
- [26] WANG D, CUI W, WU X, et al. RUNX3 site-specific hypermethylation predicts papillary thyroid cancer recurrence [J] . *Am J Cancer Res*, 2014, 4(6): 725–737.
- [27] HOQUE M O, ROSENBAUM E, WESTRA W H, et al. Quantitative assessment of promoter methylation profiles in thyroid neoplasms [J] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(7): 4011–4018.
- [28] HU S, LIU D, TUFANO R P, et al. Association of aberrant methylation of tumor suppressor genes with tumor aggressiveness and *BRAF* mutation in papillary thyroid cancer [J] . *Int J Cancer*, 2006, 119(10): 2322–2323.
- [29] BRAIT M, LOYO M, ROSENBAUM E, et al. Correlation between *BRAF* mutation and promoter methylation of TIMP3, RAR β 2 and RASSF1A in thyroid cancer [J] . *Epigenetics*, 2012, 7(7): 710–719.
- [30] PORRA V, FERRARO-PEYRET C, DURAND C, et al. Silencing of the tumor suppressor gene *SLC5A8* is associated with *BRAF* mutations in classical papillary thyroid carcinomas [J] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5): 3028–3035.
- [31] HOU P, JI M, XING M. Association of *PTEN* gene methylation with genetic alterations in the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway in thyroid tumors [J] . *Cancer*, 2008, 113(9): 2440–2447.
- [32] ALVAREZ-NUÑEZ F, BUSSAGLIA E, MAURICIO D, et al. PTEN promoter methylation in sporadic thyroid carcinomas

- [J] . *Thyroid*, 2006, 16(1): 17–23.
- [33] FU J, LV H, GUAN H, et al. Metallothionein 1G functions as a tumor suppressor in thyroid cancer through modulating the PI3K/Akt signaling pathway [J] . *BMC Cancer*, 2013, 13: 462.
- [34] CHEN J, LIU C, YIN L, et al. The tumor-promoting function of ECRG4 in papillary thyroid carcinoma and its related mechanism [J] . *Tumour Biol*, 2015, 36(2): 1081–1089.
- [35] CHOI Y W, KIM H J, KIM Y H, et al. B-RafV600E inhibits sodium iodide symporter expression via regulation of DNA methyltransferase 1 [J] . *Exp Mol Med*, 2014, 46: e120.
- [36] HOQUE M O, ROSENBAUM E, WESTRA W H, et al. Quantitative assessment of promoter methylation profiles in thyroid neoplasms [J] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(7): 4011–4018.
- [37] LI J Y, HAN C, ZHENG L L, et al. Epigenetic regulation of Wnt signaling pathway gene SRY-related HMG-box 17 in papillary thyroid carcinoma [J] . *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(19): 3526–3531.
- [38] GUAN H, JI M, HOU P, et al. Hypermethylation of the DNA mismatch repair gene *hMLH1* and its association with lymph node metastasis and *T1799A BRAF* mutation in patients with papillary thyroid cancer [J] . *Cancer*, 2008, 113(2): 247–255.
- [39] ELISEI R, SHIOHARA M, KOEFFLER H P, et al. Genetic and epigenetic alterations of the cyclin-dependent kinase inhibitors p15INK4b and p16INK4a in human thyroid carcinoma cell lines and primary thyroid carcinomas [J] . *Cancer*, 1998, 83(10): 2185–2193.
- [40] SASSA M, HAYASHI Y, WATANABE R, et al. Aberrant promoter methylation in overexpression of *CITED1* in papillary thyroid cancer [J] . *Thyroid*, 2011, 21(5): 511–517.
- [41] VASKO V, FERRAND M, DI CRISTOFARO J, et al. Specific pattern of *RAS* oncogene mutations in follicular thyroid tumors [J] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(6): 2745–2752.
- [42] SCHAGDARSURENGIN U, RICHTER A M, HORNUNG J, et al. Frequent epigenetic inactivation of *RASSF2* in thyroid cancer and functional consequences [J] . *Mol Cancer*, 2010, 9: 264.
- [43] BRAIT M, LOYO M, ROSENBAUM E, et al. Correlation between *BRAF* mutation and promoter methylation of *TIMP3*, *RARβ2* and *RASSF1A* in thyroid cancer [J] . *Epigenetics*, 2012, 7(7): 710–719.
- [44] QI J H, EBRAHEM Q, MOORE N, et al. A novel function for tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (*TIMP3*): inhibition of angiogenesis by blockage of VEGF binding to VEGF receptor-2 [J] . *Nat Med*, 2003, 9(4): 407–415.
- [45] CHU E C, TARNAWSKI A S. *PTEN* regulatory functions in tumor suppression and cell biology [J] . *Med Sci Monit*, 2004, 10(10): A235–A241.
- [46] SMITH J A, FAN C Y, ZOU C, et al. Methylation status of genes in papillary thyroid carcinoma [J] . *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 133(10): 1006–1011.
- [47] LIU D, HU S, HOU P, et al. Suppression of *BRAF*/MEK/MAP kinase pathway restores expression of iodide-metabolizing genes in thyroid cells expressing the *V600E BRAF* mutant [J] . *Clin Cancer Res*, 2007, 13(4): 1341–1349.
- [48] JOSEPH B, JI M, LIU D, et al. Lack of mutations in the thyroid hormone receptor (*TR*) alpha and beta genes but frequent hypermethylation of the *TRbeta* gene in differentiated thyroid tumors [J] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(12): 4766–4770.
- [49] KATO H, KAWAOI A, MIYAGI E, et al. Thyroid transcription factor-1 in normal, hyperplastic, and neoplastic follicular thyroid cells examined by immunohistochemistry and nonradioactive in situ hybridization [J] . *Mod Pathol*, 2000, 13(5): 570–576.
- [50] KONDO T, NAKAZAWA T, MA D, et al. Epigenetic silencing of *TTF-1/NKX2-1* through DNA hypermethylation and histone H3 modulation in thyroid carcinomas [J] . *Lab Invest*, 2009, 89(7): 791–799.
- [51] ISHIDA E, NAKAMURA M, SHIMADA K, et al. DNA hypermethylation status of multiple genes in papillary thyroid carcinomas [J] . *Pathobiology*, 2007, 74(6): 344–352.
- [52] 戴亚丽, 蔡德鸿, 陈宏, 等. 促进甲状腺激素受体和p16抑癌基因甲基化与乳头状甲状腺癌临床病理的关系 [J] . *首都医科大学学报*, 2012, 33(3): 361–365.
- [53] 彭正良, 曹仁贤, 文格波, 等. 甲状腺乳头状癌组织中p16基因甲基化的研究 [J] . *现代肿瘤医学*, 2006, 14(12): 1501–1503.
- [54] 戴亚丽, 叶静, 张帆, 等. 乳头状甲状腺癌抑癌基因 *TSHR*、*P16*和*RAS*启动子甲基化研究 [J] . *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(5): 381–384.
- [55] SCHAGDARSURENGIN U, RICHTER A M, WOHLER C, et al. Frequent epigenetic inactivation of *RASSF10* in thyroid cancer [J] . *Epigenetics*, 2009, 4(8): 571–576.
- [56] SCHAGDARSURENGIN U, RICHTER A M, HORNUNG J, et al. Frequent epigenetic inactivation of *RASSF2* in thyroid cancer and functional consequences [J] . *Mol Cancer*, 2010, 9: 264.
- [57] KALLEL R, BELGUTH-MAALEJ S, AKDI A, et al. Genetic investigation of *FOXE1* polyalanine tract in thyroid diseases: new insight on the role of *FOXE1* in thyroid carcinoma [J] . *Cancer Biomark*, 2010, 8(1): 43–51.
- [58] ZHAO Z, HERMAN J G, BROCK M V, et al. Methylation of *DACT2* promotes papillary thyroid cancer metastasis by activating Wnt signaling [J] . *PLoS One*, 2014, 9(11): e112336.
- [59] BYCHKOV A, SAENKO V, NAKASHIMA M, et al. Patterns of *FOXE1* expression in papillary thyroid carcinoma by immunohistochemistry [J] . *Thyroid*, 2013, 23(7): 817–828.
- [60] KONDO T, ZHENG L, LIU W, et al. Epigenetically controlled fibroblast growth factor receptor 2 signaling imposes on the *RAS/BRAF*/mitogen-activated protein kinase pathway to

- modulate thyroid cancer progression [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(11): 5461-5470.
- [61] LAL G, PADMANABHA L, PROVENZANO M, et al. Regulation of 14-3-3sigma expression in human thyroid carcinoma is epigenetically regulated by aberrant cytosine methylation [J]. *Cancer Lett*, 2008, 267(1): 165-174.
- [62] LAL G, PADMANABHA L, SMITH B J, et al. RIZ1 is epigenetically inactivated by promoter hypermethylation in thyroid carcinoma [J]. *Cancer*, 2006, 107(12): 2752-2759.
- [63] ZHAO Z, HERMAN J G, BROCK M V, et al. Methylation of DACT2 promotes papillary thyroid cancer metastasis by activating Wnt signaling [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112336.
- [64] ZHAO H, LI J, LI X, et al. Silencing GPX3 expression promotes tumor metastasis in human thyroid cancer [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2015, 16(4): 316-321.
- [65] KIKUCHI Y, TSUJI E, YAGI K, et al. Aberrantly methylated genes in human papillary thyroid cancer and their association with *BRAF/RAS* mutation [J]. *Front Genet*, 2013, 4: 271.
- [66] XING M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(3): 184-199.
- (收稿日期: 2016-09-15 修回日期: 2016-11-20)

《肿瘤影像学》杂志2017年征订启事

《肿瘤影像学》杂志自1992年创刊以来深受医学界赞颂, 1998年经原国家科委、中央新闻出版总署批准为国内外公开正式发行的期刊, 刊号: ISSN 1008-617X, CN31-2087/R。杂志由优质铜版纸印制, 大16开, 80页, 为双月刊。被中国科技核心期刊、中国学术期刊综合评价数据库、中国核心期刊(遴选)数据库、中国期刊全文数据库等收录。主要报道医学影像领域中科研成果、临床应用、综述、病例报告、讲座及与理工结合的有论文等。

《肿瘤影像学》坚持学术性与科学性, 信息量大, 具有临床实用价值。是医院图书馆、影像科室及高等医药院校收存和使用的学术刊物, 是临床医学影像医务人员晋升、高级职称的重要论文发表园地。欢迎各医学院校、医学图书馆、影像科室及个人向当地邮局订阅。

本刊邮发代号4-653, 定价每期15元, 每年共90元整。

单位全称: 《肿瘤影像学》杂志编辑部

通讯地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院

邮 编: 200032

电 话: (021)54244927 (021)64043766

传 真: (021)54244927

E - m a i l : imaging109@163.com

网 址 : www.ZHONGLIUYINGXIANGXUE.com

《肿瘤影像学》杂志编辑部