

## · 综述 ·

## 基因拷贝数异常在甲状腺癌诊断和预后判断中的应用进展

曹星月 武晓泓

南京医科大学第一附属医院内分泌科 210029

通信作者:武晓泓, Email: drxhwu@njmu.edu.cn

**【摘要】** 拷贝数异常(CNVs)是广泛存在于人体基因组的一种结构变异现象。异常片段大小从几十个碱基(>50 bp)到数 Mb 范围不等,主要包括拷贝数的扩增、删除、缺失、插入、重组以及多位点的复杂变异。相关研究发现,12 号染色体扩增现象仅存在于甲状腺腺瘤(FA),而 22 号染色体缺失常见于 FA 和滤泡型乳头状癌(FVPTC),且并未在良性结节中发现其缺失现象。更有学者根据 CNVs 的类型将甲状腺癌分为 4 大类,揭示不同类型 CNVs 对甲状腺癌预后的影响。

**【关键词】** 甲状腺癌;基因拷贝数异常;分子标志物

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.01.007

**Progress in the application of gene copy number variations in diagnosis and prognosis of thyroid cancer** Cao Xingyue, Wu Xiaohong. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Wu Xiaohong, Email: drxhwu@njmu.edu.cn

**【Abstract】** Copy number variations (CNVs) is a structural variation widely existed in human genome. The size of the abnormal fragment ranges from dozens of bases (>50 bp) to several Mb, mainly including the amplification, deletion, loss, insertion, recombination and complex variation of multiple sites. Amplification of chromosome 12 was found only in thyroid adenomas(FA), whereas deletion of chromosome 22 was common in FA and follicular papillary carcinoma(FVPTC), and no deletion of chromosome 22 was found in benign nodules. According to the types of CNVs, thyroid carcinoma is divided into four categories, revealing the impact of different types of CNVs on the prognosis of thyroid carcinoma.

**【Key words】** Thyroid carcinoma; Gene copy number variations; Molecular marker

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.01.007

近几十年来,甲状腺癌的发病率在全球范围内持续增长。中国国家癌症登记中心 2009 年至 2011 年的资料统计显示:2000 年至 2003 年的年度发病率增加约 4.9%,2003 年至 2011 年显著上升至 20.1%<sup>[1]</sup>。甲状腺癌按组织学类型分为乳头状甲状腺癌(PTC)、滤泡型甲状腺癌(FTC)、甲状腺髓样癌(MTC)和未分化癌,其中 PTC 最常见。尽管大部分甲状腺癌的预后良好,但是仍存在一部分高危患者容易转移、复发甚至死亡。因此,积极寻找甲状腺癌诊断和预后判断的相关指标至关重要。超声和超声引导下穿刺活检(FNA)是目前甲状腺癌术前最主要的诊断工具,但约 25% 的 FNA 细胞学诊断尚不能确定性质<sup>[2]</sup>。如今一批有价值的甲状腺癌分子标志物检测正在逐步进入临床,如 BRAF、RAS 点突

变、RET/PTC 和 PAX8/PPAR $\gamma$  基因重组、P53、CTNNB1、PIK3CA、AKT1 基因突变、TERT 启动子突变、NTRK1 基因重组、STRN/ALK 基因融合等<sup>[3-4]</sup>。最近,研究显示不同类型甲状腺癌的基因拷贝数表现不同,并且与甲状腺癌的预后密切相关。现就基因拷贝数异常(CNVs)在甲状腺癌领域的研究进展作一综述。

### 1 CNVs 简介

CNVs 是广泛存在于人体基因组的一种结构变异现象。异常片段大小从几十个碱基(>50 bp)到数 Mb 范围不等,主要包括拷贝数的扩增、删除、缺失、插入、重组以及多位点的复杂变异。美国遗传学家 Calvin Bridges 于 1936 年首次在果蝇内发现 CNVs,后续研究发现,在其他物种中也存在 CNVs

现象<sup>[5]</sup>。在此基础上人们发现,CNVs通过改变基因剂量、扰乱编码序列、干扰远程调控,直接影响和导致疾病的发生。CNVs主要有4大致病机制:(1)非等位基因同源重组(NAHR),NAHR发生在减数分裂和有丝分裂,可导致染色体重复、缺失和倒置。(2)非同源末端重接(NHEJ),主要是由于DNA断裂异常修复而导致相应DNA损害。(3)复制叉停滞和模版转换(FoSTeS)。(4)长散在核元件-1(LINE-1)介导的逆转录转座作用。LINE-1在逆转录转座过程中会出现异常插入现象,若这些异常插入发生在外显子或重要调节区域内则会导致DNA

受损<sup>[5-6]</sup>。

目前检测 CNVs 的方法及适用范围见表 1。截止目前,已经有大量研究强调 CNVs 是影响人类表型的一个重要因素,并且发现 CNVs 与疾病的形成与预后相关。相关研究认为 CNVs 作为危险因素,能够增加人类感染免疫缺陷病,罹患神经精神疾病的风险。此外 CNVs 与一些特殊疾病,如多发性先天性异常综合征、阿尔兹海默症、智力残疾、骨质疏松、自闭症等的形成有关<sup>[7-8]</sup>。近年来许多研究证实 CNVs 同样参与肿瘤的发生、发展以及转归,如肺癌、子宫内膜癌、前列腺癌、胃癌等<sup>[9-12]</sup>。

表 1 CNVs 的检测方法及其适用范围

检测方法	优点	缺点
染色体核型分析 <sup>[13]</sup>	●检测染色体非整倍体改变,如 21 三体/性染色体非整倍体	●无法检测染色体微小缺失
FISH 法 <sup>[14]</sup>	●较好的灵敏性和特异性 ●可检测微重复,微缺失和微重排 ●操作相对简单,稳定性较好	●不能检测小于 20 kb 的 DNA 缺失 ●通量低 ●需要丰富的分析经验
RT-qPCR <sup>[8]</sup>	●识别 CNVs,小型易位、倒位 ●可识别多态性插入改变	●缺乏对较小的拷贝数差异的检测能力,无法进行多重检测
SNP <sup>[15]</sup>	●检测 CNVs 精确度高 ●识别大多数单亲二倍体和一定比例的嵌合体	●不能检测小于 30% 的低水平嵌合体 ●不能检出点突变和小片段插入/缺失
aCGH <sup>[16]</sup>	oaCGH ●分辨率最高,应用最广 ●准确识别 CNVs 的数目和断裂点	●检测但拷贝变化时灵敏度低
	BAC 芯片技术 ●高灵敏度 ●可检测质量较差的 DNA 样本 ●可检测高拷贝扩增和缺失,纯合子缺失,高水平扩增	●所需 DNA 含量 200 ~ 400 ng ●难以准确检测杂样本中的高拷贝变化 ●难以检测微小的缺失或重复
	cDNA 的 aCGH ●同时进行拷贝数变异和基因表达研究	●灵敏度低
MAPH <sup>[17]</sup>	●特异性强,灵活性好,较好的敏感性,简便 ●分辨率高,准确检测微缺失,微重复	●DNA 含量至少 2 mg,浓度至少 0.2 mg/ml ●无法检测倒位、易位等平衡重排
MLPA <sup>[18]</sup>	●灵敏度高,重复性好,检测周期短 ●检测启动子区域的甲基化异常 ●区别目标序列中的单碱基突变 ●目标序列的相对拷贝数差异检测以及小拷贝数的缺失和重复	●无法区分 X 染色体和染色体非整倍体改变 ●无法检测倒位、易位等平衡重排 ●DNA 含量为 20 ~ 500 ng
Paralogue 率法 <sup>[14]</sup>	●快速、简单、廉价,适用于大型病例分析研究 ●DNA 含量仅需 10 ng	●每个位点所需的精确 DNA 范围尚不能确定
NGS <sup>[19]</sup>	●高通量 ●灵敏度高、再现性好、成本低廉、省时	●不适用于已知序列单基因突变检测
RD 法 <sup>[20]</sup>	●根据读断在染色体上的分布密度发现拷贝数缺失或扩增,扩增区域比周围密度高,缺失则比周围密度低	●容易受基因组序列中 GC 含量和重复序列影响
RP 法 <sup>[20]</sup>	●对片段两端进行测序,从而发现 DNA 片段缺失、插入、倒位	●对微插入、微删除不敏感 ●不适用于片段重复的低复杂度 CNVs 检测
SR 法 <sup>[20]</sup>	●可检测小片段的缺失,可精确到 1 个碱基对	●检测片段长度小于读断长度,限制了可发现的 CNVs 大小
AS 法 <sup>[20]</sup>	●将测序片段重新组装,从而发现基因组插入和缺失	●检测重复序列错误率高

注:CNVs:拷贝数异常;FISH法:荧光免疫杂交法;RT-qPCR:实时荧光定量PCR;SNP:单核苷酸多态性;aCGH:比较基因组杂交技术;oaCGH:寡核苷酸芯片技术;BAC:细菌人工染色体克隆;MAPH:多重扩增探针杂交技术;MLPA:多重探针扩增技术;NGS:二代测序;RD法:读断深度法;RP法:读断配对法;SR法:读断分解法;AS法:重装配法

## 2 CNVs 在甲状腺癌诊断中的价值

随着二代测序技术的发展,甲状腺癌的个体化肿瘤基因组检测变得更加可行。2011 年, Da Silva 等<sup>[21]</sup>对 1 例 FTC 患者进行了 DNA 拷贝数检测。该患者的肿瘤存在一系列组织学表现(微滤泡样、大滤泡样、假乳头样、嗜酸样以及其他分化更差的结构)。结果发现,这些结构均存在 11q、17q 扩增现象,其克隆起源是一致的。其中,滤泡样结构仅存在 11q、17q 扩增,而嗜酸样结构的 CNVs 种类最多(1p、7q、11q、12q、17q 扩增, 1p、16q 缺失),提示 11q 和 17q 扩增为肿瘤的早期改变,而其他类型的 CNVs 可能是后期亚克隆产生,与肿瘤的进展相关。随后, Liu 等<sup>[22]</sup>对 39 例甲状腺肿瘤患者进行 CNVs 测序,其中 14 例为甲状腺腺瘤(FA), 13 例滤泡型乳头状癌(FVPTC), 12 例 PTC。结果发现, 12 号染色体扩增现象仅存在于 FA,而 22 号染色体缺失常见于 FA 和 FVPTC。通过术前检测 CNVs 可以辅助判断甲状腺结节的良、恶性。Hess 等<sup>[23]</sup>通过检测曾有放射性物质接触史的 PTC 患者与散发性 PTC 患者的 CNVs,发现前者普遍存在 7q11.22-11.23 片段扩增,并且由 11.23 片段编码的 CLIP2 基因 mRNA 和蛋白水平表达增加。因此, 7q 扩增和 CLIP2 基因可作为放射性 PTC 的新型分子标志物。Ye 等<sup>[24]</sup>认为甲状腺良、恶性结节的克隆起源不同,其在 PTC 患者中检测到 22q 缺失现象,但在甲状腺良性结节患者中却未发现此变异。

## 3 CNVs 在甲状腺癌预后判断中的应用价值

大量研究证实, CNVs 与甲状腺癌的预后密切联系。癌症基因组图谱研究团队认为甲状腺癌可根据 CNVs 分为 4 大类:第一类为未见 CNVs 异常型(SCNA-quiet),此类最常见;第二类为 22q 缺失型(SCNA-22q-del),此类最常见于 FVPTC;第三类为 1q 扩增型(SCNA-low-1q-amp),此类通常恶性程度较高;第四类为高频率点扩增与点缺失(SCNA-high)。此分类法表现出 CNVs 与甲状腺癌的预后相关。此外, 7 号染色体 34 片段改变可导致 BRAF 基因融合突变, 10 号染色体 23.31 片段缺失可致 PTEN 基因低表达,提示 CNVs 可能参与 PTC 的发生与发展<sup>[25]</sup>。根据基因表达图谱的类型, Yoo 等<sup>[26]</sup>将甲状腺肿瘤分为类 BRAF 型(BRAF-like)、类 RAS 型(RAS-like)和非 BRAF/RAS 型(NBNR) 3 大亚型。22 号染色体缺失最常见于类 RAS 型,且发生甲状腺

多灶癌的可能性大。18p 扩增更易出现在类 BRAF 型,易并发淋巴细胞性甲状腺炎。12 号染色体扩增较常见于 FA 和惰性甲状腺肿瘤。相比于低侵袭性 FTC 和 FVPTC,经典型 PTC(cPTC)的 CNVs 最少见。美国癌症联合委员会和美国甲状腺协会一致认为染色体拷贝数扩增常见于甲状腺癌较高危组,染色体拷贝数缺失常见于甲状腺癌低危组。在 PTC 范围内,大多数拷贝数扩增发生在 2q35、4q26/34.1,大部分拷贝数删除则出现在 6q25.2。其中, 2q35、4q26/34.1 拷贝数扩增致 FN1、PDE5A 基因表达增加。因此, FN1、PDE5A 过表达与 PTC 的进展有关<sup>[27]</sup>。Ciampi 等<sup>[28]</sup>发现 65 例 MTC 患者中 27.7% 存在 RET CNVs,其中散发性 MTC 患者常仅表现为 chr10q 拷贝数增加,而遗传性患者则表现为 RET 基因扩增。RET CNVs 更常见于 RET 突变型 MTC,此类患者预后更差。Liang 等<sup>[29]</sup>在中国人群 PTC 中发现 1 号染色体位点倒位形成的 NTRK1/IRF2BP2 融合突变现象可作为 PTC 患者的复发指标。一项有关日本 PTC 人群的 CNVs 检测结果显示,在致癌性基因突变(BRAF V600E、RET/PTC1)阴性的 PTC 患者中 CNVs 高发,因此, CNVs 参与甲状腺癌的形成过程,尤其是致癌基因突变阴性的患者<sup>[30]</sup>。近年来不乏有研究认为, CNVs 不仅影响甲状腺癌基因表达、表型变化,甚至还参与肿瘤的形成过程<sup>[31-32]</sup>。通过检测 CNVs 同样也可以指导甲状腺癌患者的治疗。Duquette 等<sup>[33]</sup>在 BRAF V600E 突变型 PTC 患者中检测到 1q 扩增现象,并通过免疫组化技术检测出 MCL-1 基因高表达。研究发现,与维洛菲尼单一疗法相比,维洛菲尼联合 BCL-1/MCL-1 抑制剂可以消除肿瘤细胞对维洛菲尼的耐药反应,从而提高靶向治疗的疗效,见表 2。

近年来 CNVs 是各个肿瘤领域广泛关注的焦点。显然 CNVs 与人类疾病之间的内在联系不可忽视。在甲状腺癌领域,研究发现不同类型的甲状腺癌 CNVs 不同,并且 CNVs 与甲状腺癌的预后密不可分。通过检测异常染色体上相关基因的表达情况,可辅助甲状腺癌的诊断和预后判断。目前的问题在于,不同检测方法的差异性以及特异性甲状腺癌 CNVs 和相关分子标志物的确定。随着 CNVs 检测技术的逐渐成熟,其致病机制以及与基因突变的关系一定会被广泛认识。CNVs 有望为甲状腺癌诊断和预后判断提供新的方向。

表 2 甲状腺癌 CNVs 及其相关基因

肿瘤类型	CNVs 检测方法	CNVs	相关基因
FA <sup>[22]</sup>	SNP	amps:7p,7q,12p,17q,20q13.12	NDUFA12, NR2C1, FD6, VEZT, GDF3
PTC <sup>[27]</sup>	aCGH	amps:2q35,4q26,4q34.1 dels:6q25.2,7q14.2	FN1, PDE5A, GALNTL6 OPMR1, IPCEF1, AOA, ELMO1
PTC <sup>[22]</sup>	SNP	amps:1q41; dels:5q32	
PTC <sup>[24]</sup>		loses:22q	
PTC <sup>[25]</sup>	SNP	amps:7q34 dels:10q23.31	BRAF PTEN
Radiation-associated PTC <sup>[23]</sup>	aCGH	amps:1q,7q11.22-11.23 loses:22q	CLIP2
PTC <sup>[29]</sup>	NGS	invs:1p,1q	NTRK1/IRF2BP2
PTC <sup>[30]</sup>	SNP	loses:22p,22q,17p,17q,19p,19q	CHEK2, NF2, TOP3B, DUSP18
PTC <sup>[33]</sup>	NGS	amps:1q loses:9p	MCL-1 CDKN2A
FVPTC <sup>[22]</sup>	SNP	amps:7p11.2; dels:12p13.31	
FTC <sup>[21]</sup>	aCGH	amps:11q,17q,17p,1p,12q,6p loses:1p,3p,16q	E-cadherin
MTC <sup>[34]</sup>	PCR	amps:5p15.33	TERT
MTC <sup>[35]</sup>	SNP	loses:1p	CDKN2C
MTC <sup>[28]</sup>	FISH 法	amps:10p,10q	RET

注:CNVs:拷贝数异常;FA:甲状腺腺瘤;SNP:单核苷酸多态性;amps:扩增;PTC:甲状腺乳头状癌;aCGH:比较基因组杂交技术;dels:删除;Radiation-associated PTC:辐射相关性甲状腺乳头状癌;loses:缺失;invs:倒位;NGS:二代测序;FVPTC:滤泡型甲状腺乳头状癌;FTC:甲状腺滤泡状癌;MTC:甲状腺髓样癌;FISH 法:荧光免疫杂交法

## 参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] Valderrabano P, McIver B. Evaluation and management of indeterminate thyroid nodules: the revolution of risk stratification beyond cytological diagnosis [J]. Cancer Control, 2017, 24(5): 1073274817729231. DOI: 10.1177/1073274817729231.
- [3] Decaussin-Petrucci M, Descotes F, Depaape L, et al. Molecular testing of BRAF, RAS and TERT on thyroid FNAs with indeterminate cytology improves diagnostic accuracy[J]. Cytopathology, 2017, 28(6): 482-487. DOI: 10.1111/cyt.12493.
- [4] Insilla AC, Proietti A, Borrelli N, et al. TERT promoter mutations and their correlation with BRAF and RAS mutations in a consecutive cohort of 145 thyroid cancer cases[J]. Oncol Lett, 2018, 15(3): 2763-2770. DOI: 10.3892/ol.2017.7675.
- [5] Dolatabadian A, Patel DA, Edwards D, et al. Copy number variation and disease resistance in plants [J]. Theor Appl Genet, 2017, 130(12): 2479-2490. DOI: 10.1007/s00122-017-2993-2.
- [6] Richardson SR, Doucet AJ, Kopera HC, et al. The influence of LINE-1 and SINE retrotransposons on mammalian genomes [J]. Microbiol Spectr, 2015, 3(2): MDNA3-0061-2014. DOI: 10.1128/microbiolspec. MDNA3-0061-2014.
- [7] Park TJ, Hwang MY, Moon S, et al. Identification of a copy number variation on chromosome 20q13.12 associated with osteoporotic fractures in the Korean population [J]. Genomics Inform, 2016, 14(4): 216-221. DOI: 10.5808/GI.2016.14.4.216.
- [8] Shaikh TH. Copy number variation disorders [J]. Curr Genet Med Rep, 2017, 5(4): 183-190. DOI: 10.1007/s40142-017-0129-2.
- [9] VanderWeele DJ, Finney R, Katayama K, et al. Genomic heterogeneity within individual prostate cancer foci impacts predictive biomarkers of targeted therapy [J]. Eur Urol Focus, 2018, pii: S2405-S4569(18)30007-5. DOI: 10.1016/j.euf.2018.01.006.
- [10] Schumacher SE, Shim BY, Corso G, et al. Somatic copy number alterations in gastric adenocarcinomas among Asian and Western patients [J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0176045. DOI: 10.1371/journal.pone.0176045.
- [11] Woo HG, Choi JH, Yoon S, et al. Integrative analysis of genomic and epigenomic regulation of the transcriptome in liver cancer [J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 839. DOI: 10.1038/s41467-017-00991-w.
- [12] Kaveh F, Baumbusch LO, Nebdal D, et al. A systematic comparison of copy number alterations in four types of female cancer [J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 913. DOI: 10.1186/s12885-016-2899-4.
- [13] Liu S, Song L, Cram DS, et al. Traditional karyotyping vs copy number variation sequencing for detection of chromosomal abnormalities associated with spontaneous miscarriage [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015, 46(4): 472-477. DOI: 10.1002/uog.14849.
- [14] Hollox EJ. Analysis of copy number variation using the paralogue ratio test (PRT) [J]. Methods Mol Biol, 2017, 1492: 127-146. DOI: 10.1007/978-1-4939-6442-0\_8.
- [15] Reiner J, Karger L, Cohen N, et al. Chromosomal microarray detection of constitutional copy number variation using saliva DNA [J]. J Mol Diagn, 2017, 19(3): 397-403. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.11.006.
- [16] Ko JM. Chromosomal microarray: application for congenital heart diseases [J]. Korean Circ J, 2018, 48(3): 233-235. DOI: 10.4070/kej.2018.0032.
- [17] López S, García I, Smith I, et al. Discovery of copy number variants by multiplex amplifiable probe hybridization (MAPH) in candidate pigmentation genes [J]. Ann Hum Biol, 2015, 42(5): 485-493. DOI: 10.3109/03014460.2014.965202.
- [18] Marcinkowska-Swojak M, Uszczyńska B, Figlerowicz M, et al. An

- MLPA-based strategy for discrete CNV genotyping: CNV-miRNAs as an example [J]. *Hum Mutat*, 2013, 34 (5): 763-773. DOI: 10.1002/humu. 22288.
- [19] Fukami M, Miyado M. Next generation sequencing and array-based comparative genomic hybridization for molecular diagnosis of pediatric endocrine disorders [J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 22 (2): 90-94. DOI: 10.6065/apem. 2017. 22. 2. 90.
- [20] Pirooznia M, Goes FS, Zandi PP. Whole-genome CNV analysis: advances in computational approaches [J]. *Front Genet*, 2015, 6: 138. DOI: 10.3389/fgene. 2015. 00138.
- [21] Da Silva L, James D, Simpson PT, et al. Tumor heterogeneity in a follicular carcinoma of thyroid: a study by comparative genomic hybridization [J]. *Endocr Pathol*, 2011, 22 (2): 103-107. DOI: 10.1007/s12022-011-9154-y.
- [22] Liu Y, Cope L, Sun W, et al. DNA copy number variations characterize benign and malignant thyroid tumors [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (3): E558-E566. DOI: 10.1210/jc. 2012-3113.
- [23] Hess J, Thomas G, Braselmann H, et al. Gain of chromosome band 7q11 in papillary thyroid carcinomas of young patients is associated with exposure to low-dose irradiation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 (23): 9595-9600. DOI: 10.1073/pnas. 1017137108.
- [24] Ye L, Zhou X, Huang F, et al. The genetic landscape of benign thyroid nodules revealed by whole exome and transcriptome sequencing [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15533. DOI: 10.1038/ncomms15533.
- [25] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma [J]. *Cell*, 2014, 159 (3): 676-690. DOI: 10.1016/j. cell. 2014. 09. 050.
- [26] Yoo SK, Lee S, Kim SJ, et al. Comprehensive analysis of the transcriptional and mutational landscape of follicular and papillary thyroid cancers [J]. *PLoS Genet*, 2016, 12 (8): e1006239. DOI: 10.1371/journal. pgen. 1006239.
- [27] Passon N, Bregant E, Sponziello M, et al. Somatic amplifications and deletions in genome of papillary thyroid carcinomas [J]. *Endocrine*, 2015, 50 (2): 453-464. DOI: 10.1007/s12020-015-0592-z.
- [28] Ciampi R, Romei C, Cosci B, et al. Chromosome 10 and RET gene copy number alterations in hereditary and sporadic medullary thyroid carcinoma [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 348 (1): 176-182. DOI: 10.1016/j. mce. 2011. 08. 004.
- [29] Liang J, Cai W, Feng D, et al. Genetic landscape of papillary thyroid carcinoma in the Chinese population [J]. *J Pathol*, 2018, 244 (2): 215-226. DOI: 10.1002/path. 5005.
- [30] Matsuse M, Sasaki K, Nishihara E, et al. Copy number alteration and uniparental disomy analysis categorizes Japanese papillary thyroid carcinomas into distinct groups [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (4): e36063. DOI: 10.1371/journal. pone. 0036063.
- [31] Zitzelsberger H, Unger K. DNA copy number alterations in radiation-induced thyroid cancer [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2011, 23 (4): 289-296. DOI: 10.1016/j. clon. 2011. 01. 154.
- [32] Kurelac I, de Biase D, Calabrese C, et al. High-resolution genomic profiling of thyroid lesions uncovers preferential copy number gains affecting mitochondrial biogenesis loci in the oncogenic variants [J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5 (6): 1954-1971.
- [33] Duquette M, Sadow PM, Husain A, et al. Metastasis-associated MCL1 and P16 copy number alterations dictate resistance to vemurafenib in a BRAFV600E patient-derived papillary thyroid carcinoma preclinical model [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (40): 42445-42467. DOI: 10.18632/oncotarget. 6442.
- [34] Wang N, Kjellin H, Sofiadis A, et al. Genetic and epigenetic background and protein expression profiles in relation to telomerase activation in medullary thyroid carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (16): 21332-21346. DOI: 10.18632/oncotarget. 7237.
- [35] Grubbs EG, Williams MD, Scheet P, et al. Role of CDKN2C copy number in sporadic medullary thyroid carcinoma [J]. *Thyroid*, 2016, 26 (11): 1553-1562. DOI: 10.1089/thy. 2016. 0224.

(收稿日期: 2018-07-08)

(本文编辑: 刘欣)

(上接第 28 页)

- [22] Salvi M. Immunotherapy for Graves' ophthalmopathy [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2014, 21 (5): 409-414. DOI: 10.1097/MED. 0000000000000097.
- [23] Khanna D, Chong KK, Afifyan NF, et al. Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117 (1): 133-139. e2. DOI: 10.1016/j. ophtha. 2009. 05. 029.
- [24] McCoy AN, Kim DS, Gillespie EF, et al. Rituximab (Rituxan) therapy for severe thyroid-associated ophthalmopathy diminishes IGF-1R(+) T cells [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (7): E1294-E1299. DOI: 10.1210/jc. 2013-3207.
- [25] Pérez-Moreiras JV, Alvarez-López A, Gómez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant Graves' orbitopathy [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2014, 30 (2): 162-167. DOI: 10.1097/IOP. 0000000000000037.
- [26] Tsui S, Naik V, Hoa N, et al. Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease [J]. *J Immunol*, 2008, 181 (6): 4397-4405.
- [27] Krieger CC, Place RF, Bevilacqua C, et al. TSH/IGF-1 receptor cross talk in Graves' ophthalmopathy pathogenesis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (6): 2340-2347. DOI: 10.1210/jc. 2016-1315.
- [28] Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (18): 1748-1761. DOI: 10.1056/NEJMoa1614949.
- [29] Jellema HM, Merckel-Timmer E, Kloos R, et al. Quality of life improves after strabismus surgery in patients with Graves' orbitopathy [J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170 (5): 785-789. DOI: 10.1530/EJE-13-0973.
- [30] Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338 (2): 73-78.

(收稿日期: 2018-04-18)

(本文编辑: 饶颖)