

难治性甲状腺癌免疫治疗进展

杜成成 高再荣

华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科、分子影像湖北省重点实验室, 武汉 430022

通信作者: 高再荣, Email: gaobonn@163.com

【摘要】 难治性甲状腺癌的预后差,是影响甲状腺癌患者生存的主要因素。目前临床上常用多激酶抑制剂、手术、粒子植入治疗等治疗方法,可在一定程度上改善患者的预后,但总体疗效仍不尽人意。近年来,免疫治疗在许多肿瘤的治疗中显现出较高的有效性、安全性和可靠性。该文对免疫治疗在难治性甲状腺癌治疗中的作用机制、现状、治疗方法、展望等方面进行了综述。

【关键词】 甲状腺肿瘤;免疫疗法;发展趋势

基金项目: 国家自然科学基金(81771866)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200604-00220

Advances in immunotherapy for refractory thyroid carcinoma

Du Chengcheng, Gao Zairong

Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Hubei Province Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Gao Zairong, Email: gaobonn@163.com

【Abstract】 The poor prognosis of refractory thyroid cancer is the critical factor affecting the survival of patients with thyroid cancer. At present, multi-kinase inhibitors, surgery, particle implantation and other therapeutic methods are commonly used in clinical practice, which can improve the prognosis of patients to some extent, but the overall efficacy is still unsatisfactory. In recent years, immunotherapy has shown high efficacy, safety and reliability in the treatment of many tumors. In this article, the mechanism, current situation, method and prospect of immunotherapy in patients with refractory thyroid cancer are presented.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Immunotherapy; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81771866)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200604-00220

甲状腺癌的发病率持续增高,已成为内分泌系统最常见的肿瘤,占内分泌系统恶性肿瘤的90%,死亡人数占内分泌肿瘤死亡人数的70%^[1]。甲状腺癌中绝大多数为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC),通过手术、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)抑制治疗和¹³¹I治疗等方式,患者预后良好。但仍有一部分甲状腺癌患者病灶失分化发生远处转移和放射性碘抵抗,成为难治性甲状腺癌,这是患者死亡的主要原因^[2-3]。目前临床上常用多激酶抑制剂(multi-kinase inhibitors, MKI)、手术、粒子植入治疗等治疗方法,可在一定程度上改善患者的预后,但总体疗效仍不尽人意。最近,免疫治疗在一些肿瘤的治疗中取得了令人惊喜的效果^[4],研究者在甲状腺癌治疗方面也进行了相关的临床前实验和临床研究,并取得了一些进展^[5]。本文将从免疫治疗在难治性甲状腺癌治疗中的作用机制、现状、治疗方法及展望等方面加以综述。

一、甲状腺癌的免疫微环境及免疫逃逸机制

免疫微环境的改变与肿瘤的发生发展、侵袭转移等一系列生物学行为有着密切联系。T细胞、髓系起源的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)和自然杀伤(natural

killer, NK)细胞在甲状腺癌的免疫失调中起重要作用。T细胞分为CD4⁺T和CD8⁺T细胞。CD4⁺T细胞中的调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)与免疫稳态关联紧密,既可以维持机体外周免疫耐受保持免疫稳态,又可以抑制T细胞介导的免疫反应促进肿瘤的发生^[6]。CD8⁺T细胞主要分化为细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL),发挥靶细胞特异性杀伤的作用,诱导增加CD8⁺T细胞在甲状腺癌组织中的浸润数量,可以提高患者的无病生存率^[7]。未成熟的MDSCs在肿瘤组织内有很强的免疫抑制作用,不仅可以减少应答T细胞的数量,还能够削弱CD8⁺T细胞的杀伤力,DTC的侵袭性与MDSCs密切相关^[8-9]。TAM有M1和M2 2种类型,M1型TAM起免疫促进作用,主要抑制肿瘤的发生;M2型在免疫逃逸阶段发挥免疫抑制作用。甲状腺癌的发生常常与M1和M2型的比例失调有关。TAM在不同类型的甲状腺癌中浸润密度不同,在未分化甲状腺癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)中密度最高^[10]。NK细胞具备不需要抗体和主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)呈递就能杀灭肿瘤细胞的广谱抗癌效果,在肿瘤免疫监控中发挥核心作用。甲状腺癌细胞可以分泌吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)和前列腺素E2

体外表现出较强的 ATC 细胞特异性杀伤作用,且其可以诱导体内 ICAM-1 表达水平不一的 ATC 肿瘤细胞全部转变为 ICAM-1 高表达细胞,从而成为 CAR T 细胞疗法的靶细胞。因此,体内注射靶向 ICAM-1 的 CAR T 细胞疗法对人源晚期全身性 ATC 小鼠的肿瘤有明显的消除作用。该法可以降低肿瘤负荷,显著延长小鼠生存期,且拥有肿瘤抗性的 T 细胞在体内长期可被检测到^[22]。虽然只是在动物模型中验证了 CAR T 细胞疗法的疗效,但令人惊喜的效果让研究者有理由期待 CAR T 细胞疗法在临床甲状腺癌方面的应用。

(2) TILs 治疗。TILs 治疗是利用肿瘤组织中能够精准识别癌细胞的 T 细胞在体外扩增后输入体内的一种方法。目前 TILs 疗法在晚期黑色素瘤、乳腺癌中均显示出疗效。Lu 等^[23] 在一项多灶性甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)突变诱导肿瘤新抗原与 TILs 激活的关系研究中,对多灶性 PTC 患者的 7 个肿瘤病灶和配对的邻近正常组织进行测序,发现在 DTC 等低突变率的肿瘤中,非同义体细胞突变的数量虽然少,但和新抗原特异性 TILs 的激活和增殖有着密切联系。利用能够特异性识别甲状腺癌细胞的 TILs 进行治疗,可能是甲状腺癌患者治疗的新模式。

(3) NK 细胞疗法。NK 细胞疗法就是对 NK 细胞进行改造,使其具备靶向癌细胞的作用,与 CAR T 细胞疗法相比,CAR-NK 细胞不会引起移植物抗宿主病。有研究表明在异种移植的小鼠 ATC 肺转移灶内,NK-92MI 细胞对 ATC 细胞有靶向性,且 NK 细胞对 ATC 肺部转移灶的生长有明显的抑制作用^[24]。期待以 NK 细胞为靶向的免疫治疗使难治性甲状腺癌患者获益。

2. ICI 及其联合疗法。免疫检查点在对抗原产生免疫反应的能力和维持自身免疫耐受之间保持最佳平衡。肿瘤细胞常通过高表达免疫检查点分子来实现免疫逃逸。PD-1 是 B7-CD28 免疫球蛋白超家族的成员,主要在 T 细胞、B 细胞以及活化后的 NK 细胞上表达^[25]。肿瘤细胞表面上高表达的 PD-L1 和 PD-L2 与 T 细胞上的 PD-1 结合,使 T 细胞抗原受体下游的信号分子去磷酸化,从而抑制 T 细胞的杀伤作用,同时耗竭 T 细胞实现免疫逃逸。ICIs 主要有 2 大类:PD-1/PD-L1 和抗 CTL 相关抗原 4(CTL associated antigen 4, CTLA-4) 抗体。

(1) PD-1 和 PD-L1。近来,ICIs 在黑色素瘤、非小细胞肺癌等的治疗中表现突出,甲状腺癌免疫治疗的相关研究也在开展中。PD-L1 的阳性表达与甲状腺癌的侵袭性和复发性呈正相关,与分化程度和患者预后呈负相关,与 BRAF^{V600E} 突变呈正相关^[12,26];同时,放射性碘难治性 DTC (radioiodine refractory DTC, RAI-R-DTC) 的发生发展与 BRAF^{V600E} 突变也有着密切关系,阻断 PD-1/PD-L1 检查点通路有望成为 RAI-R-DTC 治疗的新靶点。Mehnert 等^[27] 的研究显示,用 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗(简称单抗;pembrolizumab)治疗晚期 PTC 及甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)患者的总有效率为 9%,59% 的患者病情稳定,32% 的患者疾病进展,6 个月和 12 个月总生存(overall survival, OS)率分别高达 100% 和 90%,治疗效果明显优于安慰剂组。另一项关于 PD-1 抑制剂斯巴达珠单抗(spartalizumab)治疗 42 例晚期 ATC 患者的报告中,治疗总有效率为 19%,完全缓解率为

7%,部分缓解率为 12%;中位 OS 期为 5.9 个月^[28]。虽然总体有效率不高,但上述研究结果均显示出 PD-1/PD-L1 在难治性甲状腺癌中的治疗潜力。

(2) 免疫检查点联合 MKI 治疗。ICIs 的低应答率是长久以来的难题。携带 BRAF 突变的肿瘤细胞往往拥有更高水平的 PD-L1 的表达,PD-L1 与 PD-1 结合能进一步抑制肿瘤免疫反应。免疫微环境的理论基础提示 MKI 与 ICIs 合用可能是治疗晚期甲状腺癌患者一种新的更有效模式。Gunda 等^[29] 利用 ATC 小鼠转移模型实验发现,BRAF 抑制剂 PLX4720 和抗 PD-1/PD-L1 抗体联合治疗可减小肿瘤体积,提高小鼠的存活率,PLX4720 联合抗 PD-1 组的效果优于 PLX4720 联合抗 PD-L1 组,且 2 种联合用药效果均优于各自单独用药效果。Kollipara 等^[30] 报道了 1 例使用二线紫杉醇治疗无效而用 BRAF 抑制剂 vemurafenib 出现疾病进展的 ATC 患者,加用抗 PD-1 抗体 nivolumab 治疗 20 个月后,病情明显好转,影像学 and 临床症状完全缓解。另一项涉及 MKI 联合 PD-1 抑制剂治疗 12 例 ATC 患者的回顾性分析显示,在单独使用 MKI 出现疾病进展时,将 PD-1 单抗与 MKI 合用,可使 42% 的患者部分缓解和 33% 的患者病情稳定,抗 PD-1 单抗与 MKI 联合治疗可能是 ATC 较为有效的疗法^[31]。以上研究均表明,采用 PD-1 抑制剂联合 MKI 治疗使 ATC 患者获益更大,其可能是未来 ATC 患者治疗的重要途径。

3. 巨噬细胞靶向疗法。集落刺激因子 1(colony stimulating factor-1, CSF-1) 和 CC 类趋化因子配体 2(CC chemokine ligand 2, CCL2) 在甲状腺癌中表达水平升高,两者均为 TAM 的招募因子^[32]。TAM 在甲状腺癌的发生发展中有促进作用,且与甲状腺癌的不良预后有关。研究证实,使用 CSF-1 激酶抑制剂可抑制甲状腺癌生长^[33]。通过阻断 CSF-1 或 CSF-1 受体及 CCL2 或 CCL2 受体通路来限制甲状腺癌的发生发展是一种有前景的发展方向。Wesolowski 等^[34] 报道在 CSF-1R 的抑制剂 pexidartinib 联合紫杉醇治疗实体肿瘤的临床 I b 期试验中,3% 的患者完全缓解,13% 的患者部分缓解,34% 的患者病情稳定,45% 的患者疾病进展,其余 5% 的患者因缺少影像资料无法评估。CSF-1R 的抑制剂 pexidartinib 联合紫杉醇治疗 ATC 可减少 TAM 的浸润,但仍需更多的研究来提高疗效。

跨膜蛋白 CD47 是一种整合素相关蛋白,在一些肿瘤细胞表面常常过表达。CD47 通过与巨噬细胞上的信号调节蛋白 α (signal regulatory protein, Sirp- α) 的结合来抑制巨噬细胞的吞噬作用。研究表明阻断癌细胞上的 CD47 信号可以促进巨噬细胞、NK 细胞及 CD8⁺ T 细胞的激活^[35]。在小鼠移植 ATC 模型中,抗 CD47 抗体可以通过阻断 CD47 的免疫抑制作用来增强 ATC 组织中巨噬细胞的吞噬杀伤作用,以达到治疗 ATC 的目的^[36]。在实验中小鼠 ATC 体积减小,同时肿瘤内 TAM 中的 PD-1 表达上调,表明了抗 CD47 抗体联合 PD-1 抑制剂在 ATC 治疗中的潜力。

4. 肿瘤疫苗。肿瘤疫苗是肿瘤免疫治疗中的又一新颖疗法。在甲状腺癌早期实验中,肿瘤裂解液致敏的树突状细胞接种能够诱导甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)患者的特异性免疫反应^[37]。随后开展的治疗晚期难治性甲状腺癌的 I 期试验也证实了树突状疫苗在难治性甲状腺癌中的有效性^[38]。虽然应答率不高,但相信结合现代

基因工程技术,一定可以组合出更高应答率的树突状疫苗,最大限度地发挥其治疗潜力。

5.放射免疫治疗。放射免疫治疗是指放射性核素耦联针对肿瘤相关抗原的单抗,进入体内后将放射线能量靶向聚集在癌组织周围并杀灭癌细胞的一种治疗方式。MTC 表达和分泌癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA),以抗 CEA 抗体为基础的放射性免疫药物在 MTC 的治疗中有潜在的应用价值。Salaun 等^[39]在一项晚期转移性 MTC 治疗的研究中发现,抗 CEA 靶向放射免疫疗法明显改善了患者的 OS 期。随着更多单抗的研发,放射免疫药物将在甲状腺癌治疗中发挥出色的作用。

三、总结及展望

随着难治性甲状腺癌免疫微环境研究的深入和免疫逃逸机制的进一步揭示,越来越多的免疫治疗方法已经开始单独或联合应用于难治性甲状腺癌患者,并取得了良好的治疗效果,但在临床上的开展还不够广泛。急需更多有关甲状腺癌免疫治疗的研究来进一步改善难治性患者的预后。免疫检查点双阻断、免疫治疗与 MKI 的联合应用、肿瘤疫苗的开发将成为未来难治性甲状腺癌免疫治疗临床研究的重点。现阶段大多数的免疫疗法只能改善难治性甲状腺癌患者的生活质量、延缓疾病进展,在延长患者的生存期甚至治愈甲状腺癌方面还需要更多的努力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974–2013[J]. *JAMA*, 2017, 317(13): 1338-1348. DOI:10.1001/jama.2017.2719.
- [2] Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(8): 2892-2899. DOI:10.1210/jc.2005-2838.
- [3] 张英杰,林岩松,梁军.甲状腺癌失分化机制的研究进展[J].中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(4): 327-330. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.016.
Zhang YJ, Lin YS, Liang J. Mechanism of dedifferentiation in differentiated thyroid cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 34(4): 327-330. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.016.
- [4] Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, et al. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(6): 394. DOI:10.1038/nrclinonc.2016.65.
- [5] French JD. Immunotherapy for advanced thyroid cancers—rationale, current advances and future strategies[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(11): 629-641. DOI:10.1038/s41574-020-0398-9.
- [6] Tanaka A, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy[J]. *Cell Res*, 2017, 27(1): 109-118. DOI:10.1038/cr.2016.151.
- [7] Cunha LL, Morari EC, Guihen AC, et al. Infiltration of a mixture of immune cells may be related to good prognosis in patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77(6): 918-925. DOI:10.1111/j.1365-2265.2012.04482.x.
- [8] Edgington-Mitchell LE, Rautela J, Duivenvoorden HM, et al. Cysteine cathepsin activity suppresses osteoclastogenesis of myeloid-derived suppressor cells in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29): 27008-27022. DOI:10.18632/oncotarget.4714.
- [9] Angell TE, Lechner MG, Smith AM, et al. Circulating myeloid-derived suppressor cells predict differentiated thyroid cancer diagnosis and extent[J]. *Thyroid*, 2016, 26(3): 381-389. DOI:10.1089/thy.2015.0289.
- [10] Jung KY, Cho SW, Kim YA, et al. Cancers with higher density of tumor-associated macrophages were associated with poor survival rates[J]. *J Pathol Transl Med*, 2015, 49(4): 318-324. DOI:10.4132/jptm.2015.06.01.
- [11] Park A, Lee Y, Kim MS, et al. Prostaglandin E2 secreted by thyroid cancer cells contributes to immune escape through the suppression of natural killer (NK) cell cytotoxicity and NK cell differentiation[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1859. DOI:10.3389/fimmu.2018.01859.
- [12] Zhang GQ, Wei WJ, Song HJ, et al. Programmed cell death-ligand 1 overexpression in thyroid cancer[J]. *Endocr Pract*, 2019, 25(3): 279-286. DOI:10.4158/EP-2018-0342.
- [13] Al-Abdallah A, Jahanbani I, Mehdawi H, et al. Down-regulation of the human major histocompatibility complex class I chain-related gene A (MICA) and its receptor is mediated by microRNA-146b-5p and is a potential mechanism of immunoevasion in papillary thyroid carcinoma[J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 113: 104379. DOI:10.1016/j.yexmp.2020.104379.
- [14] Cunha LL, Marcello MA, Vassallo J, et al. Differentiated thyroid carcinomas and their B7H1 shield[J]. *Future Oncol*, 2013, 9(10): 1417-1419. DOI:10.2217/fon.13.89.
- [15] Hua D, Sun J, Mao Y, et al. B7-H1 expression is associated with expansion of regulatory T cells in colorectal carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(9): 971-978. DOI:10.3748/wjg.v18.i9.971.
- [16] Bastos AU, Oler G, Nozima BH, et al. BRAF V600E and decreased NIS and TPO expression are associated with aggressiveness of a subgroup of papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(4): 525-540. DOI:10.1530/EJE-15-0254.
- [17] Angell TE, Lechner MG, Jang JK, et al. BRAF V600E in papillary thyroid carcinoma is associated with increased programmed death ligand 1 expression and suppressive immune cell infiltration[J]. *Thyroid*, 2014, 24(9): 1385-1393. DOI:10.1089/thy.2014.0134.
- [18] June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1361-1365. DOI:10.1126/science.aar6711.
- [19] Pehlivan KC, Duncan BB, Lee DW. CAR-T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia: transforming the treatment of relapsed and refractory disease[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2018, 13(5): 396-406. DOI:10.1007/s11899-018-0470-x.
- [20] Zhao Z, Chen Y, Francisco NM, et al. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(4): 539-551. DOI:10.1016/j.apsb.2018.03.001.
- [21] Buitrago D, Keutgen XM, Crowley M, et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is upregulated in aggressive papillary thyroid carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(3): 973-980. DOI:10.1245/s10434-011-2029-0.
- [22] Min IM, Shevlin E, Vedvyas Y, et al. CAR T therapy targeting

- ICAM-1 eliminates advanced human thyroid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(24): 7569-7583. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-2008.
- [23] Lu Z, Zhang C, Sheng J, et al. T cell receptor β -chain repertoire analysis reveals the association between neoantigens and tumour-infiltrating lymphocytes in multifocal papillary thyroid carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(2): 377-382. DOI:10.1002/ijc.30743.
- [24] Zhu L, Li XJ, Kalimuthu S, et al. Natural killer cell (NK-92MI)-based therapy for pulmonary metastasis of anaplastic thyroid cancer in a nude mouse model[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 816. DOI:10.3389/fimmu.2017.00816.
- [25] Riella LV, Paterson AM, Sharpe AH, et al. Role of the PD-1 pathway in the immune response[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(10): 2575-2587. DOI:10.1111/j.1600-6143.2012.04224.x.
- [26] Bai Y, Guo T, Huang X, et al. In papillary thyroid carcinoma, expression by immunohistochemistry of BRAF V600E, PD-L1, and PD-1 is closely related[J]. *Virchows Arch*, 2018, 472(5): 779-787. DOI:10.1007/s00428-018-2357-6.
- [27] Mehnert JM, Varga A, Brose MS, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 196. DOI:10.1186/s12885-019-5380-3.
- [28] Capdevila J, Wirth LJ, Ernst T, et al. PD-1 blockade in anaplastic thyroid carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(23): 2620-2627. DOI:10.1200/JCO.19.02727.
- [29] Gunda V, Gigliotti B, Ndishabandi D, et al. Combinations of BRAF inhibitor and anti-PD-1/PD-L1 antibody improve survival and tumour immunity in an immunocompetent model of orthotopic murine anaplastic thyroid cancer[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(10): 1223-1232. DOI:10.1038/s41416-018-0296-2.
- [30] Kollipara R, Schneider B, Radovich M, et al. Exceptional response with immunotherapy in a patient with anaplastic thyroid cancer[J]. *Oncologist*, 2017, 22(10): 1149-1151. DOI:10.1634/theoncologist.2017-0096.
- [31] Iyer PC, Dadu R, Gule-Monroe M, et al. Salvage pembrolizumab added to kinase inhibitor therapy for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 68. DOI:10.1186/s40425-018-0378-y.
- [32] Gulubova MV, Ivanova KV. The expression of tumor-associated macrophages and multinucleated giant cells in papillary thyroid carcinoma[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(23): 3944-3949. DOI:10.3889/oamjms.2019.715.
- [33] Ryder M, Gild M, Hohl TM, et al. Genetic and pharmacological targeting of CSF-1/CSF-1R inhibits tumor-associated macrophages and impairs BRAF-induced thyroid cancer progression[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54302. DOI:10.1371/journal.pone.0054302.
- [34] Wesolowski R, Sharma N, Reebel L, et al. Phase Ib study of the combination of pexidartinib (PLX3397), a CSF-1R inhibitor, and paclitaxel in patients with advanced solid tumors[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11: 1758835919854238. DOI:10.1177/1758835919854238.
- [35] Lian S, Xie X, Lu Y, et al. Checkpoint CD47 function on tumor metastasis and immune therapy[J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 9105-9114. DOI:10.2147/OTT.S220196.
- [36] Schürch CM, Roelli MA, Forster S, et al. Targeting CD47 in anaplastic thyroid carcinoma enhances tumor phagocytosis by macrophages and is a promising therapeutic strategy[J]. *Thyroid*, 2019, 29(7): 979-992. DOI:10.1089/thy.2018.0555.
- [37] Bachleitner-Hofmann T, Friedl J, Hassler M, et al. Pilot trial of autologous dendritic cells loaded with tumor lysate(s) from allogeneic tumor cell lines in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2009, 21(6): 1585-1592. DOI:10.3892/or_00000391.
- [38] Kuwabara K, Nishishita T, Morishita M, et al. Results of a phase I clinical study using dendritic cell vaccinations for thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2007, 17(1): 53-58. DOI:10.1089/thy.2006.0178.
- [39] Salaun PY, Campion L, Bournaud C, et al. Phase II trial of anti-carcinoembryonic antigen pretargeted radioimmunotherapy in progressive metastatic medullary thyroid carcinoma: biomarker response and survival improvement[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(8): 1185-1192. DOI:10.2967/jnumed.111.101865.

(收稿日期:2020-06-04)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于投稿提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通告

根据中华医学会杂志社的相关规定,当论文的主体是以人为研究对象的试验时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制定的伦理学标准,并提供该委员会的批准文件(注明批准文件号)及受试对象的知情同意书。

本刊编辑部