· 综述 ·

PD-1/PD-L1 免疫检查点在甲状腺疾病中的作用

张国强　罗全勇
上海交通大学附属第六人民医院核医学科,上海　200233
通信作者:罗全勇, Email: luoqy@ sjtu.edu.cn

【摘要】 程序性细胞死亡受体 1(PD-1)/PD-1 配体(PD-L1)在维持正常组织免疫耐受和介导肿瘤免疫逃逸方面具有重要作用。对于自身免疫性甲状腺炎,甲状腺滤泡上皮细胞通过上调 PD-L1 表达来抑制 T 细胞对甲状腺组织的损伤作用。随着免疫检查点抑制剂(ICIs)在肿瘤治疗中的应用增多,由 ICIs 引起的免疫相关性甲状腺功能紊乱的发生率增加。在 ICIs 治疗期间和治疗结束后,应监测甲状腺功能,及时诊断原发性和(或)继发性甲状腺功能紊乱。PD-1/PD-L1 对甲状腺癌细胞发挥直接刺激作用,对肿瘤浸润的免疫细胞发挥抑制作用。靶向 PD-1/PD-L1 的 ICIs 与放化疗、靶向治疗联合策略在难治性甲状腺癌治疗中具有良好前景。

【关键词】 甲状腺疾病;免疫检查点抑制剂;程序性细胞死亡受体 1;发展趋势
基金项目:国家自然科学基金(81974271);上海市临床重点专科项目(shslczdzk03203)
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211019-00363

Roles of PD-1/PD-L1 immune checkpoint in thyroid diseases

Zhang Guoqiang, Luo Quanyong
Department of Nuclear Medicine, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China
Corresponding author: Luo Quanyong, Email: luoqy@ sjtu.edu.cn

【**Abstract**】 Programmed cell death receptor 1 (PD-1)/PD-1 ligand (PD-L1) maintains immune tolerance of normal tissues and mediates immune escape of tumors. For autoimmune thyroiditis, thyroid follicular epithelial cells inhibit the damage of T cells by up-regulating PD-L1 expression. With the application of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in the field of cancer therapy, the incidence of immune-related thyroid disorders caused by ICIs has increased. Thyroid function should be monitored during and after ICIs treatment to promptly diagnose primary and (or) secondary thyroid disorders. The PD-1/PD-L1 signaling directly stimulates thyroid cancer cells, and exerts inhibitory effects on tumor-infiltrating immune cells. Combination of ICIs targeting PD-1/PD-L1 with chemo-radiotherapy or targeted therapy is a promising therapeutic strategy in the treatment of refractory thyroid cancers.

【**Key words**】 Thyroid diseases; Immune checkpoint inhibitors; Programmed cell death 1 receptor; Trends
Fund program: National Natural Science Foundation of China (81974271); Shanghai Key Clinical Specialty Project (shslczdzk03203)
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211019-00363

正常组织表达程序性细胞死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)配体(PD-1 ligand, PD-L1)识别 T 细胞表面 PD-1,抑制 T 细胞激活,维持外周免疫耐受。肿瘤细胞高表达 PD-L1 介导免疫逃逸。随着肿瘤免疫治疗的进步,尤其是免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的使用,部分患者在治疗后出现内分泌系统功能紊乱。例如,在接受单克隆抗体(简称单抗)药物帕博利珠单抗(Pembrolizumab)治疗的患者中,约有 0~19.2%发生甲状腺功能异常,其中甲状腺功能减退症(简称甲减)发生率为 0~11.5%,甲状腺功能亢进症(简称甲亢)发生率为 0~7.7%[1]。免疫相关性甲状腺疾病(immune-related thyroid diseases, IRTDs)和甲状腺癌(thyroid cancers, TCs)的发病率逐年增加。^{131}I 难治性分化型 TC(radioiodine refractory differentiated TC, RR-DTC)、低分化型 TC(poorly differentiated TC, PDTC)和未分化型 TC(anaplastic TC, ATC)患者预后差,现有治疗方法疗效有限,统称为难治性 TCs(refractory TCs, RTCs),RTCs 是临床治疗的重点与难点。本文简要阐述 PD-1/PD-L1 在 IRTDs 和 TCs 中的作用以及靶向 PD-1/PD-L1 的 ICIs 在 RTCs 治疗中的潜在价值。

一、PD-1/PD-L1 与 IRTDs

IRTDs 是指机体自发性地或由细菌、病毒和药物等引起的,因机体局部或系统性免疫功能稳态失调而发生的原发性或继发性甲状腺功能和(或)结构改变。IRTDs 主要包括自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid diseases, AITDs)和 ICIs 引起的免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)。

1. PD-1/PD-L1 在 AITDs 中的机体保护作用。AITDs 是最常见的器官特异性免疫性疾病[2],以格雷夫斯病(Graves' disease, GD)和桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)

为主,其显著病理组织学特点是存在浸润性 T 淋巴细胞(infiltrating T lymphocytes, ITLs)。AITDs 组织中 $CD4^+/CD8^+$ ITLs 的 PD-1 阳性率明显升高;研究显示 86.4%的 AITDs 患者甲状腺组织 PD-L1 阳性,且 PD-L1 表达主要聚集于甲状腺滤泡上皮细胞[3]。PD-1 rs36084323 AA 基因型 HT 患者的抗甲状腺球蛋白抗体水平高于 GG 基因型 HT 患者;A 等位基因在 GD 中的比例高于 HT,在重度 HT 中的比例高于轻度 HT;PD-1 rs36084323 G/A 基因多态性中 A 等位基因的启动子活性弱于 G 等位基因,即 A 基因型细胞的 PD-1 表达丰度低于 G 基因型细胞,表明 PD-1 高表达可抑制自身免疫性炎性反应对甲状腺组织的损伤作用[4]。对于 GD 患者,相较于 PD-L1 rs822339 AA 基因型患者,G 基因型携带者的抗甲状腺过氧化物酶抗体水平更高、治疗周期更长[5]。此外,PD-1 阳性 T 淋巴细胞对小鼠甲状腺滤泡上皮细胞的杀伤能力明显弱于 PD-1 阴性 T 淋巴细胞[6]。上述研究结果表明,在 AITDs 中 PD-1/PD-L1 对甲状腺组织有保护作用,ITLs 在介导炎性反应的同时上调免疫细胞 PD-1 和甲状腺滤泡上皮细胞 PD-L1 表达,这一机制在一定程度上解释了为何 AITDs 是一慢性过程,而非急性炎性反应。

2. ICIs 诱发甲状腺功能紊乱。目前,ICIs 主要包括靶向细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4)和 PD-1/PD-L1 的单抗。ICIs 在发挥抗肿瘤作用的同时对免疫系统产生不可控制的附带效应,即 irAEs。60%的 irAEs 由 PD-1/PD-L1 抑制剂[PD-1 抑制剂:Pembrolizumab、纳武单抗(Nivolumab)、匹地利珠单抗(Pidilizumab);PD-L1 抑制剂:阿替利珠单抗(Atezolizumab)、度伐利尤单抗(Durvalumab)、阿维单抗(Avelumab)]所致;约 4%~14%的患者在进行 PD-1 抑制剂治疗后发生内分泌系统 irAEs,包括垂体炎、甲状腺功能紊乱和 1 型糖尿病[7-8]。垂体炎发病率小于 1%[9],此类患者在促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)分泌缺乏时,出现继发性甲减。研究表明 2%~4%的黑色素瘤患者行 CTLA-4 抑制剂伊匹单抗(Ipilimumab)治疗后出现原发性甲减,在 Ipilimumab 和 Nivolumab 联用时,甲减发生率增加至 15%[10]。ICIs 也可引起短暂性甲亢,但最终会转归至甲减状态,一过性甲亢是因为 ICIs 引起机体免疫功能亢进,甲状腺组织破坏,进而导致短暂性过量甲状腺激素释放入血。鉴于 ICIs 既可引起原发性甲减,又可引起继发性甲减,美国国立综合癌症网络推荐在 ICIs 治疗期间每 4~6 周、治疗结束后每 12 周监测 TSH 和甲状腺激素[11],以明确诊断。

二、PD-L1 在 TCs 中高表达及在预后中的价值

1. PD-L1 在 TCs 中高表达。多项研究结果表明,相较于正常甲状腺组织及良性甲状腺结节、甲状腺肿等良性病变,TCs 组织中 PD-L1 表达量更高[12]。由于入组标准、抗体选择和分析方法不同,不同研究中 PD-L1 阳性率各异,在乳头状 TC(papillary TC, PTC)中为 0.9%~82.5%,ATC 中为 22.2%~81.2%[12]。

膜结合型 PD-L1(membrane PD-L1, mPD-L1)通过蛋白水解酶裂解产生可溶性 PD-L1(soluble PD-L1, sPD-L1)[13]。PTC 患者血清 sPD-L1 含量明显高于对照组[14]。sPD-L1 和 mPD-L1 结构相似,与 PD-1 结合后发挥免疫调节作用。肿瘤细胞通过产生 sPD-L1 抑制 T 细胞效应,对肿瘤局部和全身适应性免疫应答发挥抑制作用,有助于肿瘤病灶生长和循环肿瘤细胞定植于外周组织。关于 sPD-L1 在 TCs 进展中的作用,目前研究较少,有待进一步探索。

2. PD-L1 与 TCs 侵袭性呈正相关。虽然不同的研究中 PD-L1 表达水平各异,但同一研究中 PDTC/ATC 组织中 PD-L1 阳性率高于 PTC[15]。此外,在 DTC 经失分化过程进展至 ATC 时,PD-L1 阳性率明显升高,达 70%~90%[16]。PD-L1 与 TCs 原发灶大小、腺外侵犯、淋巴结转移和疾病复发等临床病理因素呈正相关[17]。PD-L1 高表达患者的无复发生存、无进展生存(progression-free survival, PFS)和总生存(overall survival, OS)较 PD-L1 低表达患者差[18-20],PD-L1 高表达患者的疾病复发风险是低表达患者的 2.825 倍[21]。B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶(B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, BRAF)^{V600E}突变与 TCs 的恶性程度、高复发率和患者预后不良有关[22]。TCs 中 $BRAF^{V600E}$突变与 PD-L1 表达是否有相关性尚存有争议。最近的研究表明,$BRAF^{V600E}$突变的 TCs 细胞株 PD-L1 表达量更高;维罗非尼(Vemurafenib)处理 $BRAF^{V600E}$突变细胞株后,随着丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路的再激活,PD-L1 表达增加;而司美替尼(Selumetinib)会降低 $BRAF^{V600E}$突变细胞株 PD-L1 表达,提示 $BRAF^{V600E}$突变促进 PD-L1 表达[23]。此外,抑制 TCs PD-L1 表达可诱导细胞周期阻滞、促进细胞凋亡[24-25]。总体来说,在侵袭性 TCs 中,PD-L1 表达量更高;PD-L1 除可通过诱导 T 细胞衰竭介导 TCs 免疫逃逸外,也会对肿瘤细胞产生促增殖、抑凋亡的直接作用,相关机制有待进一步研究。

三、靶向 PD-1/PD-L1 在 RTCs 治疗中的研究现状

RR-DTC 患者的 10 年生存率约为 20%,PDTC 患者 5 年生存率小于 20%,ATC 患者死亡数约占 TCs 的 20%~50%,平均生存期 3~6 个月[25-27]。靶向 PD-1/PD-L1 在 RTCs 治疗中的研究已有初步结果。下文中的 ICIs 仅指靶向 PD-1/PD-L1 的抑制剂。

1. ICIs 单独应用疗效有限。有学者对 ATC 小鼠模型进行 ICIs 治疗,在早期观察到 ICIs 的缩瘤效果,但疗效短暂[16]。在 ATC 患者出现左侧肱骨转移后用 Pembrolizumab 单药治疗,治疗 3 个周期后疾病进展至全身多发骨转移和肝转移[28]。对于局部晚期、转移性 DTC 患者,Pembrolizumab 单药应用的 irAEs 发生率为 82%,但不良反应总体轻微;治疗后部分缓解(partial response, PR)率和疾病稳定(stable disease, SD)率为 9%和 59%,疾病进展(progression disease, PD)率为 32%,无患者实现完全缓解(complete response, CR)[29]。上述结果提示单用 ICIs 治疗 RTCs 虽然安全,但疗效有限。

2.基于 ICIs 的联合治疗策略。研究显示,对广泛侵犯的 ATC 患者使用 Pembrolizumab 治疗后病灶缩小 66%,再行手术治疗,生存期达 18 个月,提示对于此类患者,可考虑术前使用 ICIs 缩瘤后再行手术[30]。接受放化疗的 ATC 患者中,PD-L1 高表达组较 PD-L1 低表达组 PFS(118 与 453 d)和 OS(149 与 1474 d)均差[19],提示 PD-L1 高表达患者可能从放化疗联合 ICIs 中获益更多。文献报道 1 例 ATC 患者在接受

放疗+Pembrolizumab 治疗后,颈部淋巴结转移灶持续缩小,随访 2 年,病灶未见复发[31]。对于经达拉非尼(Dabrafenib)治疗后肺部出现新发病灶的 ATC 患者予以化疗+Pembrolizumab,治疗后肺部病灶明显缩小[28]。

BRAF 抑制剂被用于晚期 TCs 患者治疗。然而,出现 MAPK 信号通路再激活导致的细胞耐药,或出现严重药物毒性及不良反应后,治疗被终止。$BRAF^{V600E}$ 突变下调 PTC 肿瘤特异性主要组织相容性复合体Ⅱ的表达,从而抑制免疫细胞识别和清除肿瘤细胞;BRAF 抑制剂 PLX4032 协同 Nivolunab 增加肿瘤组织中 $CD4^+/CD8^+$ T 细胞浸润、上调活化 T 细胞数量,抑制肿瘤生长[32]。此外,阻断 PD-1/PD-L1 可增强乐伐替尼(Lenvatinib)或 PLX4032 对 ATC 的抑制作用[33-34]。Vemuarfenib 治疗颈部淋巴结复发的 ATC 患者疗效不佳时,加用 Nivolumab,随访 20 个月,患者临床表现和影像学检查均提示疾病缓解[35]。另有文献报道,12 例 ATC 患者在接受 Lenvatinib、Dabrafenib、曲美替尼(Trametinib)等激酶抑制剂治疗后仍出现 PD,加用 Pembrolizumab 的治疗结果为:PR 占 5/12,SD 占 4/12, PD 占 3/12;平均 PFS 为 2.96 个月,平均 OS 为 6.93 个月[36]。8 例 ATC 和 PDTC 患者在治疗起始时联用 Lenvatinib 和 Pembrolizumab,治疗结果为:CR 占 4/8,PR 占 2/8,SD 占 1/8,PD 占 1/8;平均 PFS 为 17.6 个月,平均 OS 为 19 个月[36]。这 2 项研究结果提示,在治疗起始阶段联合使用激酶抑制剂和 Pembrolizumab,比单用激酶抑制剂待出现 PD 后再加用 Pembrolizumab 的疗效更显著。

四、总结

PD-1/PD-L1 在维持正常组织外周免疫耐受和介导肿瘤组织免疫逃逸中具有重要作用。AITDs 中,甲状腺滤泡细胞通过上调 PD-L1 表达来避免免疫细胞的过度攻击。TCs 细胞上调 PD-L1 表达,在诱导 T 细胞功能衰竭发挥免疫逃逸作用的同时,促进肿瘤细胞增殖和抑制细胞凋亡。目前,RTCs 仍然是 TCs 治疗领域的难题,ICIs 与手术、放化疗和靶向治疗联合使用是一种潜在的治疗方法,但相关研究较少。未来要深入探索 PD-1/PD-L1 对 TCs 的作用及相关机制,进行 ICIs 联合策略在 RTCs 中的大样本研究,为 RTCs 患者治疗找寻新型治疗方式。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 张国强:论文撰写;罗全勇:研究指导、论文修改

参 考 文 献

[1] González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D. Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events[J]. Oncologist, 2016, 21(7): 804-816. DOI:10.1634/theoncologist.2015-0509.

[2] McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity[J]. Endocrine, 2012, 42(2): 252-265. DOI:10.1007/s12020-012-9703-2.

[3] Álvarez-Sierra D, Marín-Sánchez A, Ruiz-Blázquez P, et al. Analysis of the PD-1/PD-L1 axis in human autoimmune thyroid disease: Insights into pathogenesis and clues to immunotherapy associated thyroid autoimmunity[J]. J Autoimmun, 2019, 103: 102285. DOI:10.1016/j.jaut.2019.05.013.

[4] Kawabata M, Inoue N, Watanabe M, et al. PD-1 gene polymorphisms and thyroid expression of PD-1 ligands differ between Graves' and Hashimoto's diseases[J]. Autoimmunity, 2021, 54(7): 450-459. DOI:10.1080/08916934.2021.1946796.

[5] Yoon JH, Shin MH, Kim HN, et al. Programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) gene single nucleotide polymorphism in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis in Korean patients[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2021, 36(3): 599-606. DOI: 10.3803/EnM.2021.965.

[6] Han H, Fu X, Huang J, et al. PD-1/PD-L1 affects Graves progression through lymphocytes on the proliferation, apoptosis and inflammatory cytokine secretion of thyroid follicular epithelial cells[J]. J Toxicol Sci, 2020, 45(11): 701-711. DOI:10.2131/jts.45.701.

[7] Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 38. DOI:10.1038/s41572-020-0160-6.

[8] 王静楠,王雪竹,杨旭,等. ^{18}F-FDG PET/CT 监测免疫相关不良反应的临床应用[J].中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(2): 118-121. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200827-00326.
Wang JN, Wang XZ, Yang X, et al. ^{18}F-FDG PET/CT in detecting immune-related adverse events[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(2): 118-121. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200827-00326.

[9] Lu J, Li L, Lan Y, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated pituitary-adrenal dysfunction: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Med, 2019, 8(18): 7503-7515. DOI: 10.1002/cam4.2661.

[10] Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors[J]. Cancer Treat Rev, 2016, 44: 51-60. DOI:10.1016/j.ctrv.2016.02.001.

[11] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. NCCN guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2020[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(3): 230-241. DOI:10.6004/jnccn.2020.0012.

[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] Chen Y, Wang Q, Shi B, et al. Development of a sandwich ELISA for evaluating soluble PD-L1 (CD274) in human sera of different ages as well as supernatants of PD-L1$^+$ cell lines[J]. Cytokine, 2011, 56(2): 231-238. DOI:10.1016/j.cyto.2011.06.004.

[14] Aghajani MJ, Roberts TL, Yang T, et al. Elevated levels of soluble PD-L1 are associated with reduced recurrence in papillary thyroid cancer[J]. Endocr Connect, 2019, 8(7): 1040-1051. DOI: 10.1530/EC-19-0210.

[15] Ahn S, Kim TH, Kim SW, et al. Comprehensive screening for PD-L1 expression in thyroid cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2017, 24(2): 97-106. DOI:10.1530/ERC-16-0421.

[16] Cantara S, Bertelli E, Occhini R, et al. Blockade of the programmed death ligand 1 (PD-L1) as potential therapy for anaplastic thyroid cancer[J]. Endocrine, 2019, 64(1): 122-129. DOI: 10.1007/s12020-019-01865-5.

[17] D'Andréa G, Lassalle S, Guevara N, et al. From biomarkers to therapeutic targets: the promise of PD-L1 in thyroid autoimmunity and cancer[J]. Theranostics, 2021, 11(3): 1310-1325. DOI:10.7150/thno.50333.

[18] Aghajani MJ, Yang T, Schmitz U, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition and its association with PD-L1 and CD8 in thyroid cancer[J]. Endocr Connect, 2020, 9(10): 1028-1041. DOI:10.1530/EC-20-0268.

[19] Chintakuntlawar AV, Rumilla KM, Smith CY, et al. Expression of PD-1 and PD-L1 in anaplastic thyroid cancer patients treated with multimodal therapy: results from a retrospective study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(6): 1943-1950. DOI:10.1210/jc.2016-3756.

[20] Chowdhury S, Veyhl J, Jessa F, et al. Programmed death-ligand 1 overexpression is a prognostic marker for aggressive papillary thyroid cancer and its variants[J]. Oncotarget, 2016, 7(22): 32318-32328. DOI:10.18632/oncotarget.8698.

[21] Shi RL, Qu N, Luo TX, et al. Programmed death-ligand 1 expression in papillary thyroid cancer and its correlation with clinicopathologic factors and recurrence[J]. Thyroid, 2017, 27(4): 537-545. DOI:10.1089/thy.2016.0228.

[22] Al-Jundi M, Thakur S, Gubbi S, et al. Novel targeted therapies for metastatic thyroid cancer—a comprehensive review[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(8): 2104. DOI:10.3390/cancers12082104.

[23] Siraj AK, Parvathareddy SK, Pratheeshkumar P, et al. PD-L1 is an independent prognostic marker in middle eastern PTC and its expression is upregulated by $BRAF^{V600E}$ mutation[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(3): 555. DOI:10.3390/cancers13030555.

[24] Yao D, Xia J, Li J, et al. CD47 is associated with the up-regulation of the PD-1 oncogenic signaling pathway[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(12): 5612-5621.

[25] 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.

[26] Elisei R, Pinchera A. Advances in the follow-up of differentiated or medullary thyroid cancer[J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8(8): 466-475. DOI:10.1038/nrendo.2012.38.

[27] Laha D, Nilubol N, Boufraqech M. New therapies for advanced thyroid cancer[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 82. DOI:10.3389/fendo.2020.00082.

[28] Sukari A, Kukreja G, Nagasaka M, et al. The role of immune checkpoint inhibitors in anaplastic thyroid cancer (Case Series)[J]. Oral Oncol, 2020, 109: 104744. DOI:10.1016/j.oraloncology.2020.104744.

[29] 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.

[30] Nabhan F, Kander E, Shen R, et al. Pembrolizumab in a patient with treatment-naïve unresectable BRAF-mutation negative anaplastic thyroid cancer[J]. Case Rep Endocrinol, 2021, 2021: 5521649. DOI:10.1155/2021/5521649.

[31] Yang SR, Tsai MH, Hung CJ, et al. Anaplastic thyroid cancer successfully treated with radiation and immunotherapy: a case report[J]. AACE Clin Case Rep, 2021, 7(5): 299-302. DOI:10.1016/j.aace.2021.03.003.

[32] Zhi J, Zhang P, Zhang W, et al. Inhibition of BRAF sensitizes thyroid carcinoma to immunotherapy by enhancing tsMHCII-mediated immune recognition[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(1): 91-107. DOI:10.1210/clinem/dgaa656.

[33] Gunda V, Gigliotti B, Ashry T, et al. Anti-PD-1/PD-L1 therapy augments lenvatinib's efficacy by favorably altering the immune microenvironment of murine anaplastic thyroid cancer[J]. Int J Cancer, 2019, 144(9): 2266-2278. DOI:10.1002/ijc.32041.

[34] 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.

[35] 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.

[36] 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.

[37] Dierks C, Seufert J, Aumann K, et al. Combination of lenvatinib and pembrolizumab is an effective treatment option for anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma[J]. Thyroid, 2021, 31(7): 1076-1085. DOI:10.1089/thy.2020.0322.

(收稿日期:2021-10-19)