

晚期甲状腺癌免疫检查点疗法的研究进展

陈盼¹ 姜允正² 袁小洋² 邹境辉³ 王乐彤³ 古凌威³

¹南方医科大学珠江医院核医学科, 广州 510280; ²南方医科大学第一临床医学院, 广州 510515; ³南方医科大学第二临床医学院, 广州 510280

通信作者: 陈盼, Email: chenpan1211@126.com

【摘要】 甲状腺癌(TC)是内分泌系统最常见的恶性肿瘤。大部分患者早期经治疗后预后良好,但晚期 TC 仍缺乏有效治疗手段。甲状腺是人体免疫原性最强的组织之一,随着对 TC 免疫逃逸机制的深入研究以及免疫治疗在多种实体恶性肿瘤中的应用,TC 的免疫检查点疗法表现出相当大的治疗潜力,为晚期 TC 患者带来了新的希望。该文重点综述了免疫检查点疗法在 TC 中的最新进展,以期今后的研究提供新方向。

【关键词】 甲状腺肿瘤;免疫疗法;免疫检查点蛋白;免疫检查点抑制剂;发展趋势

基金项目: 南方医科大学珠江医院院长基金(yzjj2022qn32);南方医科大学 2023 年度大学生创新创业训练计划项目(S202312121106)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20241115-00400

Research progress of immune checkpoint therapy in advanced thyroid cancer

Chen Pan¹, Jiang Yunzheng², Yuan Xiaoyang², Zou Jinghui³, Wang Letong³, Gu Lingwei³

¹Department of Nuclear Medicine, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510280, China; ²The First Clinical Medical College, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; ³The Second Clinical Medical College, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China

Corresponding author: Chen Pan, Email: chenpan1211@126.com

【Abstract】 Thyroid cancer (TC) is the most prevalent malignancy of the endocrine system. While most patients achieve favorable prognoses with early treatment, patients with advanced TC face a scarcity of effective therapeutic strategies. The thyroid gland is one of the most immunogenic tissues in the human body. With the deepening understanding of immune evasion mechanisms in TC and the application of immunotherapy in various solid malignancies, immune checkpoint therapy for TC has shown considerable therapeutic potential, offering new hope for patients with advanced TC. This paper focuses on summarizing the latest advancements in immune checkpoint therapy for TC, aiming to provide new directions for future research.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Immunotherapy; Immune checkpoint proteins; Immune checkpoint inhibitors; Trends

Fund program: President Foundation of Zhujiang Hospital, Southern Medical University (yzjj2022qn32); 2023 College Student Innovation and Entrepreneurship Training Plan Program of Southern Medical University (S202312121106)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20241115-00400

甲状腺癌(thyroid cancer, TC)居中国恶性肿瘤发病第三位,晚期 TC 的死亡率呈上升趋势^[1]。过去 40 年里 TC 的发病率增长了 313%^[2],已成为内分泌系统最常见的恶性肿瘤。目前尚无被广泛接受的晚期 TC 定义,相关指南^[3]和共识^[4]指出晚期 TC 包括持续/复发转移性分化型 TC (differentiated TC, DTC)、侵袭性甲状腺髓样癌(medullary TC, MTC)及甲状腺未分化癌(anaplastic TC, ATC),其特征为局部侵袭、远处转移、常规治疗无效、肿瘤快速生长或生物标志物异常升高。手术、放射性碘(radioactive iodine, RAI)治疗及促甲状腺激素抑制治疗对大多数 TC 患者有效且预后良好,但晚期 TC 患者通常由于缺乏有效治疗手段而导致预后不良。对于难治性晚期 TC,分子靶向治疗是主要的治疗手段,然而部分患者对治疗反应不佳且容易产生耐药性,同时伴随明显的不良反应^[5]。免疫检查点疗法通过激活患者自身抗肿瘤免疫,

发挥杀灭肿瘤细胞的作用,是肿瘤治疗手段的重大突破。本文旨在综述晚期 TC 免疫检查点疗法的最新研究进展。

一、免疫检查点

甲状腺是人体免疫原性最强的组织之一,TC 微环境富含 22 种免疫细胞^[6],这是 TC 免疫疗法能够实现的良好条件。免疫检查点可调节免疫系统,防止过度免疫损伤正常组织,肿瘤细胞通过上调免疫检查点的表达来抑制免疫功能,从而实现免疫逃逸。

程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)与程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)结合后抑制 T 细胞活化、增殖和细胞因子产生,使肿瘤得以逃脱免疫监视^[7]。D'Andréa 等^[8]统计 18 项临床研究共 3 107 例患者,发现 PD-L1 促进分化良好的 DTC 进展和复发,且 PD-L1 的过表达预示预后不良,有助于识别有进展风险的患者并进

行早期治疗。Wang 等^[9]研究发现儿童甲状腺乳头状癌 (papillary TC, PTC) 患者血浆细胞外囊泡 PD-L1 浓度与肿瘤 T 分期显著相关,且术后显著下降进一步验证了其来源于肿瘤组织,提示血浆细胞外囊泡 PD-L1 可作为评估儿童 PTC T 分期和免疫状态的潜在生物标志物。细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4) 是另一个重要的免疫检查点分子,通过与 CD28 竞争结合 CD80,抑制 T 细胞活化^[10]。Shi 等^[11]研究发现,CTLA-4 的高表达与 MTC 分期为晚期和较短的无结构性复发生存期显著相关,提示 CTLA-4 不仅可作为 MTC 的潜在预后指标,还可能成为免疫治疗的有效靶点。

PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 作为免疫检查点疗法的经典靶点,在多种肿瘤的免疫逃逸中发挥了重要作用,相关疗法已取得显著的临床效果。此外,一些新兴免疫检查点正引起广泛关注,如淋巴细胞活化基因 3 (lymphocyte-activation gene-3, LAG-3)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3 (T cell immunoglobulin domain and mucin domain-containing molecule 3, TIM-3) 和 T 细胞活化免疫球蛋白抑制 V 型结构域 (V-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation, VISTA),这些均为负向免疫检查点,通过抑制 T 细胞功能进而抑制免疫反应。陈肖玥等^[12]研究发现,LAG-3 在 DTC 中表达明显增高,且 LAG-3 的阳性表达与更差的预后相关,提示 LAG-3 可能成为 DTC 免疫治疗的潜在靶点。Shi 等^[11]发现 MTC 患者的预后随着 TIM-3 表达水平上升而变差,表明 TIM-3 的上调可能作

为肿瘤复发的有效生物标志物。此外,TIM-3 抑制剂与 CTLA-4 抑制剂或 PD-1 抑制剂的组合具有更强的抗肿瘤效果^[13],未来有望应用于晚期 TC 的治疗。Luo 等^[14]对 22 例 ATC、44 例低分化 TC (poorly differentiated TC, PDTC) 和 168 例 PTC 患者进行了免疫组织化学分析,发现 VISTA 在 ATC 与 PDTC 中均有较强表达,且在 ATC 患者中仅有 1 例 (4.5%) 阴性表达,PDTC 患者中仅有 16 例 (36.4%) 为阴性,而在 PTC 中阴性例数高达 129 例 (76.8%),并且 VISTA 的较高表达与不良的预后和较短的生存期有关。

二、免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs)

免疫检查点在 TC 中的分子机制以及在不同亚型 TC 中的表达情况提示其在肿瘤免疫逃逸机制中扮演着至关重要的角色,免疫检查点的异常表达往往使得肿瘤细胞能够逃避免疫系统的监视与攻击,从而促进肿瘤的生长与扩散。ICIs 是针对癌症患者开发的一种机制与传统化疗药物完全不同的新型药物,通过利用患者免疫系统的特异性和效力来杀死肿瘤^[15] (图 1)。近年来,ICIs 已被批准用于多种恶性肿瘤 (表 1),特别是抗 CTLA-4 和抗 PD-L1/PD-1 抗体的应用,彻底改变了许多癌症的治疗。《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 免疫检查点抑制剂临床应用指南 2024》^[16] 将 ICIs I 级推荐为多种癌症的一线治疗选择,但对于 TC 有待进一步验证其疗效及安全性。《中国抗癌协会甲状腺癌整合诊治指南 (2022 精简版)》^[17] 指出,具有 PD-L1 高表达的 IV c 期 ATC,在其

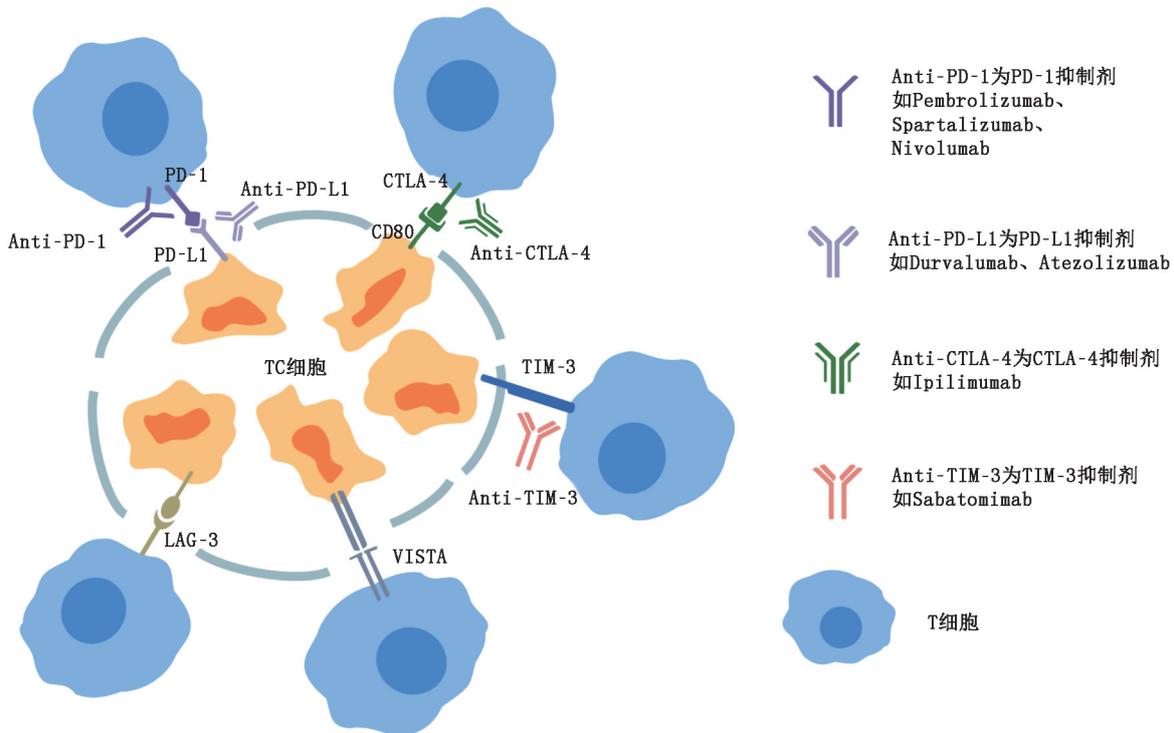


图 1 免疫检查点抑制剂 (ICIs) 治疗甲状腺癌 (TC) 示意图。ICIs 治疗通过靶向多个关键通路来恢复 T 细胞的抗肿瘤活性,ICIs 可以作用于程序性死亡受体 1 (PD-1)、程序性死亡受体配体 1 (PD-L1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 或 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3 (TIM-3) 从而阻断相应通路,解除肿瘤微环境对 T 细胞的抑制,使 T 细胞恢复对肿瘤细胞的识别和杀伤能力,其他如淋巴细胞活化基因 3 (LAG-3) 和 T 细胞活化免疫球蛋白抑制 V 型结构域 (VISTA) 等通路也参与抑制 T 细胞活性。Pembrolizumab 为帕博利珠单抗 (简称单抗),Spartalizumab 为斯巴达珠单抗,Nivolumab 为纳武利尤单抗,Durvalumab 为度伐利尤单抗,Atezolizumab 为阿替利珠单抗,Ipilimumab 为伊匹木单抗,Sabatolimab 为沙巴托利单抗

表 1 美国食品与药品监督管理局批准的可用 ICI 治疗的肿瘤

药物	靶点	EC	NSCLC	SCLC	RCC	TNBC	Melanoma	GC	BTC	MCC	ESC
Pembrolizumab	PD-1	√	√	-	√	√	√	√	√	√	√
Nivolumab	PD-1	-	√	√	√	-	√	√	-	-	√
Durvalumab	PD-L1	√	√	√	-	-	-	-	√	-	-
Atezolizumab	PD-L1	-	√	√	-	√	√	-	-	-	-
Ipilimumab	CTLA-4	-	√	-	√	-	√	-	-	-	√
Tremelimumab	CTLA-4	-	√	-	-	-	-	-	-	-	-

药物	靶点	GEJC	HCC	UC	HL	cSCC	HNSCC	CRC	ASPS	MPM	CC
Pembrolizumab	PD-1	√	√	√	√	√	√	√	-	√	√
Nivolumab	PD-1	√	√	√	√	-	√	√	-	√	-
Durvalumab	PD-L1	-	√	-	-	-	-	-	-	-	-
Atezolizumab	PD-L1	-	√	√	-	-	-	-	√	-	-
Ipilimumab	CTLA-4	-	√	-	-	-	-	√	-	√	-
Tremelimumab	CTLA-4	-	√	-	-	-	-	-	-	-	-

注:ICIs 为免疫检查点抑制剂,Pembrolizumab 为帕博利珠单抗(简称单抗),Nivolumab 为纳武利尤单抗,Durvalumab 为度伐利尤单抗,Atezolizumab 为阿替利珠单抗,Ipilimumab 为伊匹木单抗,Tremelimumab 为曲美木单抗,PD-1 为程序性死亡受体 1,PD-L1 为程序性死亡受体配体 1,CTLA-4 为细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4,EC 为子宫内膜癌,NSCLC 为非小细胞肺癌,SCLC 为小细胞肺癌,RCC 为肾细胞癌,TNBC 为三阴性乳腺癌,Melanoma 为黑色素瘤,GC 为胃癌,BTC 为胆道癌,MCC 为默克尔细胞癌,ESC 为食管癌,GEJC 为胃食管结合部癌,HCC 为肝细胞癌,UC 为尿路上皮癌,HL 为霍奇金淋巴瘤,cSCC 为皮肤鳞状细胞癌,HNSCC 为头颈部鳞状细胞癌,CRC 为结直肠癌,ASPS 为肺泡软组织肉瘤,MPM 为恶性胸膜间皮瘤,CC 为宫颈癌。√为已被批准,-为未被批准

他适用靶向药物时可选择 ICI。

1. PD-1/PD-L1 抑制剂。Mehnert 等^[18]开展了一项评估 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗(简称单抗)(Pembrolizumab)在治疗晚期局限性或转移性 PTC 和甲状腺滤泡状癌(follicular TC, FTC)患者的安全性和抗肿瘤活性的试验,结果显示 Pembrolizumab 治疗晚期 PTC 和 FTC 患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)为 9%,中位无进展生存(progression-free survival, PFS)期为 7 个月,6 个月和 12 个月总生存(overall survival, OS)率分别高达 100%和 90%。Oh 等^[19]研究使用 Pembrolizumab 治疗 103 例晚期 PTC 或 FTC 患者,结果显示 ORR 为 6.8%,中位 PFS 期为 4.2 个月,中位 OS 期为 34.5 个月,且 12 个月 OS 率为 81.6%。Capdevila 等^[20]使用 PD-1 抑制剂斯巴达珠单抗(Spartalizumab)治疗 42 例局部晚期和(或)转移性 ATC 患者,结果显示 ORR 为 19%,中位 PFS 期为 1.7 个月,中位 OS 期为 5.9 个月;此外,部分患者对治疗表现出持久的反应,3 例完全缓解,5 例部分缓解。另一项研究使用 PD-L1 抑制剂量伐利尤单抗(Durvalumab)与 RAI 联合治疗 11 例复发或转移性 TC 患者,结果显示 ORR 为 18.2%,中位 PFS 期为 9.8 个月,表明 Durvalumab 联合 RAI 治疗具有良好的安全性^[21]。Wächter 等^[22]发现 PD-L1 抑制剂阿替利珠单抗(Atezolizumab)与放疗联用可显著抑制 ATC 细胞的增殖,该研究为 ATC 患者提供了新的治疗思路,放疗与免疫治疗的联合应用可能成为一种有前景的治疗策略。虽然上述临床研究的 ORR 均较低,但免疫检查点疗法凭借其良好的安全性和长期疗效,在 TC 的治疗中展现出较大的应用潜力。

2. 联合治疗。尽管 ICI 单药治疗在部分患者中显示出疗效,但具有一定的局限性。相比之下,ICI 联合或 ICI 联合免疫抑制剂治疗不仅可以更大程度地激活患者自身的免疫反应,增强对肿瘤细胞的攻击力,还可能适用于更广泛的患者群体^[23]。

Sehgal 等^[24]使用 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗(Nivolumab)

联合 CTLA-4 抑制剂伊匹木单抗(Ipilimumab)治疗 49 例晚期 TC 患者,发现 Nivolumab 联合 Ipilimumab 的疗效因 TC 亚型而异:在 DTC 患者中,ORR 为 9.4%,中位 PFS 期为 7.1 个月,12 个月 OS 率为 87.2%;在 ATC 患者中,ORR 为 30%,中位 PFS 期为 4.3 个月,12 个月 OS 率为 55.6%;MTC 患者中未观察到 ORR。上述结果提示 Nivolumab 与 Ipilimumab 的联用方案在 DTC 和 ATC 患者中展现出一定疗效,特别是在 ATC 中疗效较好^[24]。体外研究和小鼠实验表明仑伐替尼(Lenvatinib)与 Pembrolizumab 之间有协同作用,能够促进 ICI 诱导的免疫反应^[25]。Dierks 等^[26]使用 Lenvatinib 与 Pembrolizumab 联合治疗晚期 TC 患者,共纳入 6 例 ATC 和 2 例 PDTC 患者;结果显示,Lenvatinib 与 Pembrolizumab 联合治疗对晚期 ATC 和 PDTC 患者有显著疗效:中位 PFS 期为 17.75 个月,中位 OS 期为 18.5 个月,ATC 患者 ORR 为 66%,2 例 PDTC 患者均达到部分缓解。该研究还发现,高 PD-L1 表达或较高突变负荷的患者更可能获益。这表明 Lenvatinib 与 Pembrolizumab 的联合治疗对晚期 TC 是一种有效的治疗选择。除上述联合治疗策略外,还有几种联合方案在临床试验中也取得了初步成效。1 例 RAI 难治性 DTC (RAI-refractory DTC, RAI-DTC)患者接受阿帕替尼(Apatinib)联合 PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)治疗,12 个月时达到部分缓解^[27]。另外,目前一些免疫双抗或免疫联合治疗的临床试验正在开展中,如具有 PD-1 和 CTLA-4 双重抑制作用的沃达利单抗(Vudalimab)治疗 TC (NCT05453799),PD-L1 抑制剂 Durvalumab 与 CTLA-4 抑制剂曲美木单抗(Tremelimumab)联合治疗 TC (NCT03753919)等。

免疫检查点疗法在晚期 TC 的治疗中展现出了一定的效果,但整体有效率偏低且存在显著的个体差异。ICI 可能导致一系列免疫相关不良事件,大多轻微且可逆,但少数情况下可能出现危及生命的严重毒性与不良反应,需密切监测管理,以减少对患者治疗效果和生存质量的影响。此外,大部

分与 TC 相关的 ICI 临床试验仍处于早期阶段,缺乏充分的循证医学证据证实其在 TC 免疫治疗中的可行性,并且目前尚缺乏可靠的生物标志物来准确预测能够从免疫治疗中获益的患者,这导致治疗效果在不同患者间存在显著差异。如何提高免疫治疗疗效及有效筛选出能够从治疗中获益的患者一直是该领域的研究热点。

核医学显像技术在评估 ICI 疗效方面具有巨大潜力,主要体现在早期评估治疗反应、监测肿瘤代谢活动、动态观察免疫细胞活性变化,以及预测治疗效果等方面,且优于传统成像方法^[28]。直接针对 PD-L1/PD-1、CTLA-4、LAG-3 等免疫检查点,免疫细胞和免疫效应分子的放射性药物,为评价 ICI 治疗过程中肿瘤微环境的动态变化提供了可能^[29]。研究表明 PD-1/PD-L1、CTLA-4 和 TIM-3 等免疫检查点的单抗探针在黑色素瘤、非小细胞肺癌和三阴性乳腺癌等多种癌症的临床应用中展现出良好的安全性和诊断有效性^[30]。此外,人工智能技术在医学领域的应用愈发广泛,PET/CT 影像学通过对影像学数据进行高维量化,提取比传统视觉观察更详细的特征,在指导 ICI 治疗决策、疗效评价及 PD-L1 等免疫检查点表达状态等方面均取得良好结果,具有较好的应用前景^[31-32]。尽管如此,目前尚无免疫 PET 显像在 TC 免疫检查点治疗中的应用,未来需进一步开发这种新兴的核医学技术,以将其应用于 TC 患者。随着医学新技术的不断涌现,相信未来将有更多的患者受益于免疫 PET 显像。

三、小结与展望

ICI 的发展和肿瘤免疫逃逸机制的研究推动晚期 TC 的治疗进入精准医疗的新时代。ICI 为高度侵袭性和晚期 TC 患者提供新的治疗选择,虽然取得了显著疗效,但仍面临着不良反应、耐药性、缺乏精准筛选手段及高昂治疗成本等挑战。未来的研究还需要继续探索更安全、有效的治疗方案,特别是如何更精准地筛选出能够从免疫疗法中获益的 TC 患者,这不仅能提高疗效,还能减少治疗的不良反应。相信大规模的基础研究和临床试验将进一步推动免疫检查点疗法的发展,为晚期 TC 患者的治疗提供安全有效的新策略。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 陈盼:研究设计、论文撰写;姜允正:研究实施;袁小洋、邹境辉、王乐彤、古凌威:研究实施、数据整理与分析

参 考 文 献

- [1] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035. Zheng RS, Chen R, Han BF, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. Chin J Oncol, 2024, 46(3): 221-231. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- [2] Boucai L, Zafereo M, Cabanillas ME. Thyroid cancer: a review[J]. JAMA, 2024, 331(5): 425-435. DOI:10.1001/jama.2023.26348.
- [3] Haddad RI, Bischoff L, Ball D, et al. Thyroid carcinoma, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(8): 925-951. DOI:10.6004/jcn.2022.0040.
- [4] Shonka DC Jr, Ho A, Chintakuntlawar AV, et al. American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section and International Thyroid Oncology Group consensus statement on mutational testing in thyroid cancer: defining advanced thyroid cancer and its targeted treatment[J]. Head Neck, 2022, 44(6): 1277-1300. DOI:10.1002/hed.27025.
- [5] Zhang Y, Xing Z, Liu T, et al. Targeted therapy and drug resistance in thyroid cancer[J]. Eur J Med Chem, 2022, 238: 114500. DOI:10.1016/j.ejmech.2022.114500.
- [6] Moretti S, Menicali E, Nucci N, et al. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE immunotherapy of advanced thyroid cancer: from bench to bedside[J]. Eur J Endocrinol, 2020, 183(2): R41-R55. DOI:10.1530/EJE-20-0283.
- [7] 张国强,罗全勇. PD-1/PD-L1 免疫检查点在甲状腺疾病中的作用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(2): 118-121. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211019-00363. Zhang GQ, Luo QY. Roles of PD-1/PD-L1 immune checkpoint in thyroid diseases[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(2): 118-121. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211019-00363.
- [8] 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.
- [9] Wang G, He L, Wang S, et al. EV PD-L1 is correlated with clinical features and contributes to T cell suppression in pediatric thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(8): dgaa309. DOI:10.1210/clinem/dgaa309.
- [10] Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy[J]. Blood, 2018, 131(1): 58-67. DOI:10.1182/blood-2017-06-741033.
- [11] Shi X, Li CW, Tan LC, et al. Immune co-inhibitory receptors PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, and TIGIT in medullary thyroid cancers: a large cohort study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(1): 120-132. DOI:10.1210/clinem/dgaa701.
- [12] 陈肖玥,孙健雯,张国强,等. 免疫检查点 IDO-1、LAG-3、TIM-3 与分化型甲状腺癌临床病理特征及预后的相关性[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(4): 196-200. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200609-00227. Chen XY, Sun JW, Zhang GQ, et al. Correlation of IDO-1, LAG-3 and TIM-3 with clinicopathological features and prognosis of differentiated thyroid cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(4): 196-200. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200609-00227.
- [13] Ngiow SF, von Scheidt B, Akiba H, et al. Anti-TIM3 antibody promotes T cell IFN- γ -mediated antitumor immunity and suppresses established tumors[J]. Cancer Res, 2011, 71(10): 3540-3551. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-11-0096.
- [14] Luo Y, Yang YC, Shen CK, et al. Immune checkpoint protein expression defines the prognosis of advanced thyroid carcinoma[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 859013. DOI:10.3389/fendo.2022.859013.
- [15] Sun J, Shi R, Zhang X, et al. Characterization of immune landscape in papillary thyroid cancer reveals distinct tumor immunogenicity and implications for immunotherapy[J]. Oncoimmunology, 2021, 10(1): e1964189. DOI: 10.1080/2162402X.2021.1964189.
- [16] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂临床应用指南 2024[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 1-245. Chinese Society of Clinical Oncology Guidelines Working Commit-

- tee. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) immune checkpoint inhibitor clinical practice [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2024; 1-245.
- [17] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会. 中国抗癌协会甲状腺癌整合诊治指南(2022 精简版) [J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(7): 325-330. DOI:10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20221410. China Anti-Cancer Association Committee of Thyroid Oncology. China Anti-Cancer Association guidelines for holistic integrative management of thyroid cancer (2022 abridged version) [J]. Chin J Clin Oncol, 2023, 50(7): 325-330. DOI:10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20221410.
- [18] 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.
- [19] Oh DY, Algazi A, Capdevila J, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab monotherapy in patients with advanced thyroid cancer in the phase 2 KEYNOTE-158 study [J]. Cancer, 2023, 129(8): 1195-1204. DOI:10.1002/cncr.34657.
- [20] 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.
- [21] Desilets A, Wong W, Krishnamoorthy GP, et al. Abstract PO-072: durvalumab in combination with radioactive iodine in recurrent/metastatic thyroid cancers: update on clinical and correlative analyses [J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(18_Suppl): PO-072. DOI:10.1158/1557-3265.AACRAHNS23-PO-072.
- [22] Wächter S, Roth S, Gercke N, et al. Anti-proliferative effect of radiotherapy and implication of immunotherapy in anaplastic thyroid cancer cells [J]. Life (Basel), 2023, 13(6): 1397. DOI:10.3390/life13061397.
- [23] Barbari C, Fontaine T, Parajuli P, et al. Immunotherapies and combination strategies for immuno-oncology [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(14): 5009. DOI:10.3390/ijms21145009.
- [24] Sehgal K, Pappa T, Shin KY, et al. Dual immune checkpoint inhibition in patients with aggressive thyroid carcinoma: a phase 2 non-randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2024, 10(12): 1663-1671. DOI:10.1001/jamaoncol.2024.4019.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Li J, Zhang X, Mu Z, et al. Response to apatinib and camrelizumab combined treatment in a radioiodine refractory differentiated thyroid cancer patient resistant to prior anti-angiogenic therapy: a case report and literature review [J]. Front Immunol, 2022, 13: 943916. DOI:10.3389/fimmu.2022.943916.
- [28] Irvani A, Hicks RJ. Imaging the cancer immune environment and its response to pharmacologic intervention, part 1: the role of ¹⁸F-FDG PET/CT [J]. J Nucl Med, 2020, 61(7): 943-950. DOI:10.2967/jnumed.119.234278.
- [29] 朱凯, 刘彩云, 辛文斌, 等. 靶向肿瘤免疫微环境放射性药物研究进展 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(9): 559-563. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230817-00023. Zhu K, Liu CY, Xin WB, et al. Research progress in radiopharmaceuticals targeting tumor immune microenvironment [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(9): 559-563. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230817-00023.
- [30] 张迪, 陈虞梅, 赵海涛, 等. 免疫 PET 显像在肿瘤诊疗中的研究进展 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(2): 113-117. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200608-00225. Zhang D, Chen YM, Zhao HT, et al. Recent advancement of clinical immunoPET imaging in tumor diagnosis and therapy [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(2): 113-117. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200608-00225.
- [31] Mu W, Jiang L, Shi Y, et al. Non-invasive measurement of PD-L1 status and prediction of immunotherapy response using deep learning of PET/CT images [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(6): e002118. DOI:10.1136/jitc-2020-002118.
- [32] Yang M, Li X, Cai C, et al. [¹⁸F]FDG PET-CT radiomics signature to predict pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: a multicenter study [J]. Eur Radiol, 2024, 34(7): 4352-4363. DOI:10.1007/s00330-023-10503-8.

(收稿日期:2024-11-15)