“精准诊疗”管理甲状腺癌

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003121



甲状腺未分化癌的免疫治疗:曙光初现,未来可期

高日丽,关海霞
（广东省人民医院·广东省医学科学院内分泌科,广州 510080）

【摘 要】甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid carcinoma,ATC)是一种罕见但恶性程度极高的肿瘤,目前还没有有效的治疗方法。ATC的免疫微环境研究提示,免疫治疗可能使ATC患者获益。已有一些免疫治疗ATC的相关研究陆续开展。免疫检查点抑制剂(单独或与靶向药物联用)、嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cell,CAR-T)免疫疗法和个性化肿瘤疫苗(personalized tumor vaccines,PTV)等有望成为ATC治疗的未来方向。

【关键词】甲状腺未分化癌;免疫治疗;免疫检查点抑制剂;嵌合抗原受体T细胞;肿瘤疫苗
【中图分类号】R736.1;R979.5 【文献标志码】A 【收稿日期】2022-06-21

Immunotherapy: a promising therapy for anaplastic thyroid carcinoma

Gao Rili, *Guan Haixia*
(*Department of Endocrinology*, *Guangdong Provincial People's Hospital · Guangdong Academy of Medical Sciences*)

【Abstract】Anaplastic thyroid carcinoma (ATC) is rare but one of the most aggressive human cancers, and there is no effective treatments currently. Studies of immune microenvironment in ATC suggest that immunotherapy may benefit for ATC patients, and some studies about immunotherapy in ATC have been gradually conducted. Immune checkpoint inhibitors (given alone or combined with target agents), chimeric antigen receptor T cell (CAR-T), and personalized tumor vaccines (PTV) were expected to be the future direction of medical therapy for ATC.

【Key words】anaplastic thyroid carcinoma; immunotherapy; immune checkpoint inhibitor; chimeric antigen receptor T cell; tumor vaccine

甲状腺癌(thyroid carcinoma,TC)是最为常见的一种内分泌恶性肿瘤。2020年全球TC发病人数为58.6万人,在所有癌症中名列第九[1]。甲状腺未分化癌又称间变性甲状腺癌(anaplastic thyroid carcinoma,ATC)是甲状腺癌中的一种罕见亚型,占所有甲状腺恶性肿瘤的1%~2%,但它却是所有甲状腺肿瘤中恶性程度最高且预后极差的一个病理分类,中位生存期仅9.5个月[2]。手术、放射性碘治疗或促甲状腺激素抑制等传统治疗方案对ATC治疗效果不佳,靶向治疗仅能覆盖少部分基因突变的ATC受益者,因此亟需发掘新的治疗手段。

甲状腺癌免疫微环境研究发现,ATC具有高免疫浸润、高程序性死亡受体1/程序性死亡配体1(programmed death 1/programmed death ligand-1,PD-1/PD-L1)表达水平、高肿瘤突变负荷(tumor mutational burden,TMB)及高抑制性免疫细胞表达的特点,这些免疫微环境的改变与ATC的侵袭性及预后不良相关[3-4]。因此,免疫治疗可能是继靶向治疗之后的重要发展方向,能进一步扩大ATC患者的受益人群,为晚期尤其是免疫微环境发生显著改变的患者带来曙光。已在ATC中尝试应用的免疫治疗手段主要有免疫检查点抑制剂(immune-check point inhibitors,ICIs)和嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cell,CAR-T)免疫疗法,个性化肿瘤疫苗(personalized tumor vaccines,PTV)也有望成为ATC免疫治疗的新手段。

作者介绍:高日丽,Email:gaorili@gdph.org.cn,
研究方向:内分泌肿瘤。
通信作者:关海霞,医学博士、主任医师、博士生导师,现任广东省人民医院大内科副主任兼内分泌科副主任。美国约翰霍普金斯大学医学院、美国波士顿大学医学中心、哈佛大学布莱根妇女医院访问学者。现任中华医学会内分泌学分会青委会副主委;中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会常委、青委会副主委;美国甲状腺学会出版委员会成员。参与多个国内甲状腺疾病诊治指南和共识的编写;主译《解读甲状腺癌》和《格雷夫斯病》。承担国家自然科学基金4项;代表论文发表在*JAMA Network Open*、*Nature Communications*、*J Clin Endocrinol Metab*和*Thyroid*等期刊。现任*Thyroid*和*Endocrine*期刊副主编,《中华内科杂志》、*J Clin Endocrinol Metab*和*Endocrine Practice*等期刊编委,《中华糖尿病杂志》通信编委。Email:hxguan@vip.126.com。
基金项目:广东省人民医院高层次全职引进人才配套科研资助项目(编号:KJ012020629)。
优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20221114.0910.008.html(2022-11-15)

1 ICIs在ATC治疗中的应用

免疫检查点是人体正常免疫系统中的抑制调节分子，犹如免疫细胞中的“刹车”，能防止免疫细胞过度活化而损伤正常组织和细胞。但在肿瘤微环境中，肿瘤细胞正是利用免疫系统中的这一特性，过度表达免疫检查点配体，诱导免疫系统中免疫检查点受体表达升高。当免疫检测点配体与受体结合后，即启动免疫系统的抑制效应，降低免疫细胞的抗肿瘤活性，促进肿瘤细胞的增殖与转移，最终导致肿瘤细胞免疫逃逸的发生[5-6]。

ICIs通过阻断肿瘤细胞与免疫细胞间的免疫检查点信号通路，恢复免疫细胞功能，从而起到抗肿瘤治疗效果[7]。ICIs主要分为免疫检查点配体抑制剂和免疫检查点受体抑制剂两类，常见的免疫检查点配体抑制剂包括PD-L1抗体、程序性死亡配体2（programmed death ligand-2，PD-L2）抗体，免疫检查点受体抑制剂则包括PD-1抗体、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic t lymphocyte-associated antigen-4，CTLA-4）抗体、T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白3（T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3，Tim-3）抗体和T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域（T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains，TIGIT）抗体等。迄今为止，进入临床中使用的只有PD-L1抗体、PD-1抗体和CTLA-4抗体，我国目前尚未有CTLA-4抗体的应用。

1.1 ICIs在ATC治疗中的应用

ICIs在多种肿瘤治疗中取得了喜人的成果，已成为小细胞肺癌、霍奇金淋巴瘤等多种肿瘤治疗的一线治疗方案，5年前首次进入ATC治疗领域。2017年的1例病案报道是ICIs在ATC患者应用中可查询的最早记录，研究者报道了一名52岁的ATC患者对ICIs单药治疗的疗效。此名患者已接受甲状腺切除术和淋巴结清除术，术后行2周期化疗，但耐受性较差，影像学显示肺部病灶有进展。进一步基因测序结果显示患者具有BRAF 600E基因突变，同时具有PD-L1表达升高。研究者先行威罗菲尼（BRAF抑制剂）治疗，随后加入纳武利尤单抗（PD-1抑制剂）治疗，但因患者对威罗菲尼副作用反应较大，最终停用威罗菲尼，仅用纳武利尤单抗单药治疗。最终患者共接受12个疗程纳武利尤单抗治疗。研究截止前已获得持续的影像及临床完全缓解高达20个月[8]。此报道唤起了研究者们对ICIs治疗ATC患者的研究热情。

2020年5月，一个Ⅰ期和Ⅱ期的临床研究结果进一步揭开了ICIs在ATC治疗探索中的面纱。Capdevila J等[9]报道，42名转移性ATC患者使用PD-1抑制剂spartalizumab治疗后，总缓解率（overall response rate，ORR）达19%，其中3例达到完全缓解（complete remission，CR；7%），5例达到部分缓解（partial remission，PR；12%），还有2例患者经免疫相关响应标准（immune-related response criteria，irRC）评估达到PR。研究截止时观察到的反应持续时间从16.7周至1.6年不等，但在截止时有11名患者已治疗超过11个月。此研究发现这些患者中PD-L1阳性患者（8/28，29%）的治疗响应率较PD-L1阴性患者（0/12，0%）高，并在PD-L1表达大于50%的患者亚组中观察到最高的缓解率（6/17，35%），此现象与患者是否存在BRAF基因突变不相关。这一研究提示PD-L1表达高的患者对PD-1抑制剂的治疗效果更佳，而BRAF基因突变情况对疗效影响不大。

1.2 ICIs联合靶向药物在ATC治疗中的应用

ICIs单药治疗最大的不足是治疗响应率低，ICIs联合靶向药物治疗是弥补此不足的一个重要解决方法。2021年的一项回顾性研究中分析了6位经帕博利珠单抗联合仑伐替尼治疗的转移性ATC患者数据后发现，此患者中有4位患者达到CR（4/6，66%），有1位患者达到疾病稳定状态（stable disease，SD；1/6，16%），还有1位患者则为疾病进展状态（progressive disease，PD；1/6，16%）。所有患者的中位无进展生存期（progression-free survival，PFS）为16.5个月，总体生存期（overall survival，OS）为17.5个月。此研究进一步发现了所有长期（缓解时间大于2年）或完全缓解的患者主要为TMB高或PD-L1的肿瘤细胞阳性比例评分（tumor proportion score）>50%的患者[10]，这提示肿瘤微环境更恶劣的ATC患者反而对ICIs及靶向治疗更敏感。这明显提升了研究者们对恶性程度高的ATC患者治疗的信心。

根据以上回顾性分析研究的结果，帕博利珠单抗联合仑伐替尼治疗ATC进一步开展了一个Ⅱ期的前瞻性研究（ATLEP，Anaplastic Thyroid Carcinoma Lenvatinib Pembrolizumab，EUDRACT NO.2017-004570-3）。从目前已公布的数据中，有26名ⅣB期的ATC患者纳入分析，经治疗后有38.5%的患者达到PR（10/26）。对前16名ATC患者进行2年随访的中期分析结果表明，最佳总体反应（best overall response，BOR）为68.75%，PR率为68.75（11/16），SD率为31.25%（5/16），临床受益率（clinical benefit rate，CBR）为100%，PFS为8.3个月，OS则为10个月，有25%的患者存活时间已超过2年（4/16）[11]。以上这些结果提示ICIs联合靶向药物在ATC治疗中具有可观的前景。

目前在研的已披露部分数据的ICIs联合靶向药物治疗ATC的研究还有阿特珠单抗（atezolizumab，PD-L1抑制剂）联合靶向药物治疗。研究者们发现含BRAF突变的患者在使用阿特珠单抗联合威罗菲尼和考比替尼治疗后，缓解率（remission rate，RR）为71%，其中CR为6%（1/17），PR为65%（11/17），SD为23%（4/17）；而含有RAS、NF1或NF2突变的患者，在接受阿特珠单抗联合考比替尼治疗后，RR为7%，其中PR为7%（1/14），SD为50%（7/14），PD为29%（4/14）[12]。此外，目前还有一些ICIs联合靶向药物治疗ATC的临床研究正在招募阶段，比如帕博利珠单抗（pembrolizumab，PD-1抑制剂）联合TKI新辅助治疗含BRAF突变的ATC患者试验（NCT04675710）。不久的将来必定会有更多的相关数据披露，除了需关注ICIs联合靶向药物治疗在ATC中的疗效外，联合用药后出现的毒副作用是否有叠加效果也是未来值得关注的内容。

1.3 ICIs在ATC治疗中的困境与展望

ICIs在多种肿瘤治疗中已取得巨大成就，随着应用的广泛及了解的深入，其不足之处也慢慢被发现。首先是响应率低的问题，虽然对ICIs治疗有响应的患者可得到良好的治疗效果，但无论是在其他实体肿瘤中还是在ATC中，只有15%~20%的患者对ICIs治疗有响应[13]。针对这个问题，各国已有多位学者及临床医生进行了多方面的尝试，比如通过联合靶向、化疗、放疗和细胞因子，从而提高ICIs的治疗响应

率，但以上尝试尚未能从根本上解决问题。目前科学家开始从肿瘤对ICIs治疗的耐药机制去探讨ICIs在肿瘤治疗中响应率低的问题，期待能从根本上提高肿瘤对ICIs治疗的响应率[14]。

此外，ICIs相关性副作用问题同样值得重视。ICIs主要通过恢复人体中正常的免疫功能、靠自身的免疫系统起抗肿瘤治疗的作用，相较传统的放疗、化疗等治疗手段具有副作用较小的优势。随着对ICIs用药经验愈加丰富，逐渐了解到ICIs可能会导致一系列新的免疫相关不良反应（immune-related adverse events，irAEs），可累及全身所有组织和器官，严重者甚至导致患者死亡。irAEs主要与免疫系统重新激活、免疫细胞失去免疫检查点这个“刹车系统”的监督而过度活化，损伤到正常组织及细胞相关[15]。较常发生的irAEs有皮肤炎症、甲状腺炎等，相对罕见但可能致命的irAEs则有肺炎、肝炎或心肌炎等。irAEs根据美国国家癌症研究所颁布的不良反应通用术语标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events，CTCAE）分为1~5级（1：轻度；2：中度；3：重度；4：危及生命；5：死亡）。相同的ICIs在不同的肿瘤中及不同ICIs在同一肿瘤治疗中引起的irAEs种类、发生率、出现时间及严重程度均不同，但总体来说除ICIs相关性内分泌腺体损伤外，大部分irAEs是可逆的。根据ICIs相关毒性管理指南，一般3级或以上的不良反应即建议暂停ICIs使用，而抗肿瘤治疗的中断为患者带来了更大的危害[16]。因此，在未来的免疫治疗中，无论是在其他肿瘤治疗中还是在ATC的治疗中，规范监测ICIs相关副作用的发生、及早发现及诊治并发症、降低ICIs治疗的中断率是必然趋势。Capdevila J等[9]的研究提到在ATC中最常见的irAEs为瘙痒（12%）、疲劳（7%）和发热（7%），但真实世界不良反应的发生率可能比临床研究和文献报道发生率高很多。甲状腺是irAEs中最易受损的器官之一，ATC作为甲状腺肿瘤中的一种亚型，对ICIs的治疗效果、irAEs的发生率及治疗效果与irAEs间的联系仍需进一步探讨。

在ICIs治疗ATC的探讨中，ICIs对ATC的作用机制也是值得思考的问题之一。传统观点认为，免疫检查点配体主要表达于肿瘤细胞中，免疫检查点受体则主要表达于免疫细胞中。随着研究的深入，科学家发现免疫细胞也有免疫检查点配体的表达，而肿瘤细胞中也有免疫检查点受体的表达[17]。近期在ATC肿瘤细胞中也发现PD-1受体的表达，并且PD-1受体在ATC细胞中的表达水平与细胞增殖、转移及侵袭能力相关，当使用PD-1抑制剂干预肿瘤细胞后，ATC细胞的凋亡增加、侵袭能力减弱[18]。此研究结果提示PD-1抑制剂可能可通过同时抑制肿瘤细胞及免疫细胞中PD-1的表达，起到双重调控治疗ATC的效果，因此在ATC患者中同时检测免疫细胞及肿瘤细胞中PD-1表达的水平，对PD-1抑制剂的使用可能具有较好的指导意义。

2 CAR-T免疫疗法

CAR-T免疫疗法是指利用基因工程技术对患者T细胞进行改造，将带有特异性抗原识别结构域及T细胞激活信号的遗传物质转染给已分离出患者体内的T细胞，生成具有肿瘤特异性的CAR-T细胞，在体外扩增后再回输患者体内，使CAR-T细胞直接与肿瘤细胞表面的特异性抗原相结合而被激活，从而通过释放穿孔素、颗粒霉素B等直接杀伤肿瘤细胞，或通过释放趋化因子等募集人体内源性免疫细胞间接杀伤肿瘤细胞，达到肿瘤免疫治疗的目的[19-20]。

CAR-T免疫疗法在血液系统肿瘤领域中取得了神速的进展，国内已有两款靶向CD19、适用于弥漫大B细胞淋巴瘤和（或）滤泡性淋巴瘤的CAR-T细胞疗法被批准上市。目前，CAR-T细胞疗法也进入实体瘤领域，期待能够进一步扩大肿瘤患者的受益人群，ATC也是其研究领域之一。目前报道的唯一一个可应用于ATC治疗的是靶向细胞间黏附分子1（intercellular adhesion molecular-1，ICAM-1）的ICAM-1 CAR T细胞。ICAM-1分子在甲状腺乳头状癌（papillary thyroid carcinoma，PTC）和ATC中高表达，Min IM等[21]在PTC及ATC细胞中观察到ICAM-1 CAR T细胞对肿瘤细胞具有强力的特异性杀伤作用，并在ATC小鼠模型中观察到ICAM-1 CAR T细胞延长了小鼠的肿瘤缓解期，显著改善了ATC小鼠的生存情况。该团队在后续研究中进一步改造CAR-T细胞，目前已开发出第三代具有低亲和力的ICAM-1 CAR T细胞，能更有效地与具有较高水平ICAM-1表达的肿瘤细胞结合，从而避开表达低水平ICAM分子的正常细胞，产生更大的临床获益[22]。这款CAR-T细胞产品已进入ATC和复发/难治性低分化甲状腺癌患者的Ⅰ期临床试验中（NCT04420754）。

CAR-T免疫治疗在部分血液肿瘤中取得了巨大的成功，但是在实体瘤中的探索可谓道阻且长。总体来说，物理屏障、肿瘤抗原短缺、肿瘤微环境的免疫抑制等因素仍明显阻碍了CAR-T在实体瘤中的研究进展[23]。ATC治疗中，如何发现特异的ATC靶点、如何精准把CAT-T细胞“导航”至ATC病灶，以及如何协助CAR-T细胞充分浸润病灶是未来继续探讨CAR-T细胞在ATC治疗中的重点研究方向之一。

3 PTV治疗

PTV治疗是肿瘤治疗领域中继ICIs及CAR-T治疗后的又一研究热点。PTV治疗通过基因测序和生物信息学方法，寻找因肿瘤细胞基因突变而产生、仅存在肿瘤细胞的肿瘤新[又称肿瘤特异性抗原（tumor specific antigen，TSA）]，然后构建个体化的肿瘤疫苗，回输到体内激活免疫细胞，进而杀死带有上述neoantigen的肿瘤细胞，是一种个体化精准细胞免疫治疗[24]。靶向TSA的个性化肿瘤疫苗较传统靶向肿瘤中异常表达或过度表达的自身抗原[又称肿瘤相关抗原（tumor-associated antigen，TAA）]肿瘤疫苗具有免疫原性高、抗肿瘤免疫持续时间长、不会误伤正常细胞与组织等优点。

PTV制备的关键是从肿瘤组织和匹配的正常组织中鉴定出肿瘤细胞特有的非同义体细胞突变、突变表达谱和人白细胞抗原分型，因此遗传变异大、TMB高的肿瘤更容易鉴定出所需的neoantigen[25]。ATC的特点是基因组复杂、TMB高和未分化严重，以上这些特点较其他甲状腺肿瘤更符合PTV制备所需的遗传特性[26-28]。随着基因测序的发展及生物信息学算法的升级，在ATC患者中进行个性化肿瘤疫苗的探索指日可待。此外，鉴于ICIs在肿瘤治疗中具有广泛的临床效应，个性化肿瘤疫苗联合ICIs是目前的发展方向之一，已有多个临床试验正在将个性化肿瘤疫苗与PD-1/PD-L1抑

制剂、CTLA-4抑制剂在不同肿瘤类型中联合应用。ATC作为一种遗传变异大、TMB高的肿瘤，ICIs联合PTV治疗可能在这种遗传背景的肿瘤中更易取得协同、互补作用，产生较单药治疗更显著的抗肿瘤治疗效应。因此，未来除了可在ATC中开展个体化肿瘤疫苗治疗外，还可在ATC中进行ICIs联合个体化肿瘤疫苗的尝试。

综上可见，ATC是罕见的但恶性程度极高的甲状腺肿瘤，传统的治疗手段对ATC的治疗效果甚微，新型靶向治疗可覆盖的患者及疗效有限，仍需继续发展其他疗法，扩大ATC患者的获益人群。免疫治疗是通过改善患者的免疫功能，利用患者自身的免疫功能去抗肿瘤治疗，对治疗有响应的患者能获得较好的疗效与较长的生存期。初步研究表明，ICIs在ATC治疗中具有可观的前景，CAR-T和PTV疗法也可能成为对抗ATC的“奇兵”。但ATC的免疫治疗仍面临诸多挑战。未来道路上，如何提高免疫治疗在ATC中的响应率、平衡疗效与副作用间的关系、鉴定出ATC的特异性靶点及对异质性大的患者提供个体化治疗，都值得研究者们思考和进一步探索。

参 考 文 献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] Maniakas A, Dadu R, Busaidy NL, et al. Evaluation of overall survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma, 2000-2019[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(9): 1397-1404.

[3] French JD. Immunotherapy for advanced thyroid cancers—rationale, current advances and future strategies[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(11): 629-641.

[4] Ulisse S, Tuccilli C, Sorrenti S, et al. PD-1 ligand expression in epithelial thyroid cancers: potential clinical implications[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1405.

[5] Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion[J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(8): 486-499.

[6] Yu XB, Gao RL, Li YQ, et al. Regulation of PD-1 in T cells for cancer immunotherapy[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 881: 173240.

[7] Diesendruck Y, Benhar I. Novel immune check point inhibiting antibodies in cancer therapy—opportunities and challenges[J]. Drug Resist Updat, 2017, 30: 39-47.

[8] 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.

[9] Capdevila J, Wirth LJ, Ernst T, et al. PD-1 blockade in anaplastic thyroid carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(23): 2620-2627.

[10] 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.

[11] Christine D, Juri R, Jochen S, et al .Lenvatinib/ Pembrolizumab in metastasized anaplastic thyroid carcinoma (ATC): interim results of the atlep trial[J]. Thyroid, 2021, 31(S1): P-1-A-114.

[12] Cabanillas ME, Dadu R, Ferrarotto R, et al. Atezolizumab combinations with targeted therapy for anaplastic thyroid carcinoma(ATC)[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15 Suppl): 6514.

[13] Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 306.

[14] Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance[J]. Annu Rev Pathol, 2021, 16: 223-249.

[15] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 158-168.

[16] Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, et al. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: practical recommendations for diagnosis and clinical management[J]. Cancer, 2018, 124(6): 1111-1121.

[17] Kleffel S, Posch C, Barthel SR, et al. Melanoma cell-intrinsic PD-1 receptor functions promote tumor growth[J]. Cell, 2015, 162(6): 1242-1256.

[18] Liotti F, Kumar N, Prevete N, et al. PD-1 blockade delays tumor growth by inhibiting an intrinsic SHP2/Ras/MAPK signalling in thyroid cancer cells[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 22.

[19] June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer[J]. Science, 2018, 359(6382): 1361-1365.

[20] Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies[J]. Blood Cancer J, 2021, 11: 69.

[21] 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.

[22] Vedvyas Y, McCloskey JE, Yang YP, et al. Manufacturing and preclinical validation of CAR T cells targeting ICAM-1 for advanced thyroid cancer therapy[J]. Sci Rep, 2019, 9: 10634.

[23] Jo Y, Ali LA, Shim JA, et al. Innovative CAR-T cell therapy for solid tumor: current duel between CAR-T spear and tumor shield[J]. Cancers, 2020, 12(8): 2087.

[24] Blass E, Ott PA. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(4): 215-229.

[25] Yoo SK, Song YS, Lee EK, et al. Integrative analysis of genomic and transcriptomic characteristics associated with progression of aggressive thyroid cancer[J]. Nat Commun, 2019, 10: 2764.

[26] Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(13): 3059-3068.

[27] Landa I, Ibrahimpasic T, Boucai L, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers [J]. J Clin Invest, 2016, 126(3): 1052-1066.

[28] Xu B, Ghossein R. Genomic landscape of poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma[J]. Endocr Pathol, 2016, 27(3): 205-212.

（责任编辑：唐秋姗）