

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

甲状腺未分化癌的综合治疗

殷德涛, 张朋宇

引用本文:

殷德涛,张朋宇. 甲状腺未分化癌的综合治疗[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(2): 85-89.

YIN Detao,ZHANG Pengyu. Comprehensive Treatment of Anaplastic Thyroid Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2022, 49(2): 85-89.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.1276>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

甲状腺未分化癌88例治疗及预后分析

Treatment and Prognosis of Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Clinical Study of 88 Cases

肿瘤防治研究. 2019, 46(05): 431-435 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1639>

鼻咽癌的综合治疗进展

Progress on Comprehensive Treatment of Nasopharyngeal Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(08): 667-671 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0636>

雄激素剥夺疗法和免疫疗法在前列腺癌治疗中的研究进展

A Comprehensive Review of Androgen Deprivation Therapy and Immunotherapy on Prostate Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(10): 867-872 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0787>

PD1/PD-L1激活促进癌症发生、发展和转移的研究进展

Novel Findings on Activation of PD1/PD-L1 that Contributes to Cancer Development and Metastasis

肿瘤防治研究. 2017, 44(6): 423-427 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0087>

甲状腺功能减退与子宫内膜癌的相关性分析

Correlation of Hypothyroidism and Endometrial Carcinoma

肿瘤防治研究. 2019, 46(05): 452-455 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1902>



杂志官网



微信公众号

甲状腺未分化癌的综合治疗

殷德涛, 张朋宇

Comprehensive Treatment of Anaplastic Thyroid Cancer

YIN Detao, ZHANG Pengyu

Department of Thyroid Surgery, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China



殷德涛 主任医师、二级教授、博士生导师、郑州大学第一附属医院河医院区甲状腺外科主任。中国医师协会外科学分会甲状腺外科医师委员会 (CTA) 委员; 中国研究型医院学会甲状腺委员会常委, 青委会副主委; 中国中西医结合学会理事; 河南省中西医结合学会甲状腺分会主任委员等。《Thyroid》《Anti-cancer Agents》《Archives of Medical Research》特约审稿人; 担任《中国普通外科杂志》《中华医学杂志》《中华实验外科杂志》《中华内分泌外科杂志》《国际外科学杂志》等编委或通信编委。作为第一完成人, 获河南省科技进步奖二等奖两项, 主持国家自然科学基金面上项目一项, 省部级科研课题25项, 在国家级核心期刊发表学术论著一百余篇, SCI收录期刊发表学术论著二十余篇。荣获河南省高层次人才特殊支持“中原千人计划”学者、河南省优秀专家、河南省学术技术带头人、河南省青年科技专家、河南省高校省级青年骨干教师等荣誉二十余项。

Abstract: Anaplastic thyroid cancer (ATC) is a rare malignancy, accounting for 1%-2% of all thyroid cancers, however, ATC accounts for the majority of deaths from thyroid cancer.

Currently, the main comprehensive treatments are surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. Based on the latest American Thyroid Association guidelines and the related literatures, we summarize the most reasonable and effective therapeutic strategies to improve the survival rate of patients with ATC as well as the quality of life.

Key words: Anaplastic thyroid cancer; Surgery; Chemoradiotherapy; Immunotherapy; Targeted therapy

Funding: Major Scientific Research Projects of Traditional Chinese Medicine in Henan Province (No. 20-21ZYZD14); Cultivation of Young and Middle-aged Health Science and Technology Innovation Leading Talents in Henan Province (No. YXKC2020015).

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 甲状腺未分化癌 (ATC) 是一种罕见的肿瘤, 占甲状腺癌的1%~2%, 其死亡病例占甲状腺癌致死病例的大多数。目前, 主要采用的治疗方式包括手术、放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗。本文根据最新的美国甲状腺学会 (ATA) 指南和近年相关文献, 阐述ATC的综合治疗方式以提高ATC患者的生存率和生活质量。

关键词: 甲状腺未分化癌 (ATC); 手术治疗; 放化疗; 免疫治疗; 靶向治疗

中图分类号: R736.1

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

甲状腺未分化癌 (anaplastic thyroid cancer, ATC) 是一种罕见的肿瘤, 在甲状腺癌中占比极低^[1], 但却占甲状腺肿瘤导致的所有死亡病例的50%以上。ATC侵袭性强, 预后不佳, 中位生存时间仅为3~4月。ATC通常增长迅速并且入侵颈部临

近组织以及颈部淋巴结, 而大约一半的患者伴有远处转移^[2-4]。ATC的区域侵入性会导致局部的压迫症状, 如吞咽困难、呼吸困难、颈部疼痛, 这些症状通常手术也难以解决。本文结合2021年美国甲状腺学会《甲状腺未分化癌病人管理指南》^[5]以及相关文献对ATC的手术、放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗等疗法的最新成果进行阐述。

1 手术治疗

1.1 局限性病灶可以切除时

许多临床病例报告显示进行手术切除的患者比未经手术的患者有更高的整体生存率。一项对1 683例ATC患者的系统性回顾研究显示, 未经

收稿日期: 2021-11-05; 修回日期: 2021-12-10

基金项目: 河南省中医药研究重大专项 (20-21ZYZD14); 河南省中青年科技创新领军人才项目 (YXKC2020015)

作者单位: 450052 郑州, 郑州大学第一附属医院甲状腺外科

作者简介: 殷德涛 (1972-), 男, 博士, 主任医师, 教授, 主要从事甲状腺疾病的外科诊疗研究

手术治疗的整体生存时间为2.1月，而经手术治疗的患者整体生存时间为6.6月，结合辅助治疗更是增加到了9.6月^[6]。不过由于ATC常伴有远处转移，所以外科手术治疗通常被限制。如果肿瘤局限在甲状腺内，特别是单个病灶、直径<5 cm且没有扩散，可以进行甲状腺切除术的病例，最理想的手术方式是甲状腺全部或近全切除术，并联合颈部中央区及颈侧区治疗性淋巴结清扫术^[5]，其依据是由于20%的ATC患者合并有分化型甲状腺癌（differentiated thyroid carcinoma, DTC），并且有研究显示，无论是否联合辅助性的放疗和化疗，手术完全切除病灶（R0/R1）都能提高患者的无病生存时间和整体生存时间（overall survival, OS）^[6]。因此，对于局限性病灶（即ⅣA期/ⅣB期）、且术前评估可以实现R0/R1切除的患者，2021版ATC指南强烈推荐进行手术切除^[5]。

1.2 侵犯周围组织器官及颈部淋巴结转移时

ATC有广泛侵犯性特点，大约10%的ATC患者病灶局限在甲状腺内，48%的患者伴有腺外侵犯或者淋巴结转移，而剩下的患者均伴有广泛远处转移^[6]。在有腺外侵犯或淋巴结转移的患者中，57%的患者气管侵犯、62%的患者食管侵犯、29%的患者喉侵犯、42%的患者颈动脉侵犯以及43%的患者颈内静脉侵犯^[7]。尽管一名熟练的甲状腺外科医生在切除甲状腺过程中能保留喉返神经和甲状旁腺，但甲状腺未分化癌的侵袭性特征使根治性切除变得困难重重。因此术前应作好充分检查，其中包括高频超声、CT、MRI和（或）PET-CT扫描以及喉镜和支气管镜检查，详细评估肿瘤局部情况和可切除性以及周围脏器受侵情况。对于术前检查评估病灶局限于一侧甲状腺，而对侧完全正常，当发现病灶同侧的喉返神经受侵或损伤，或者同侧的甲状旁腺无法辨认，我们推荐行病灶侧的甲状腺腺叶切除术，但为了阴性切缘必须切除对侧甲状腺时，对另一侧喉返神经以及甲状旁腺的确认和保护要格外重视^[8]。对于广泛侵犯周围组织和血管结构的ⅣB期ATC患者，完全切除病灶的生存优势并不明确，可能和大多数患者会发生局部复发或远处转移有关^[5]。而关于减瘤手术对患者整体生存率的数据也有限，有些研究支持减瘤手术是由于能缓解气管及食管的压迫，增加术后放化疗的效果，提高患者的生存时间。但由于ATC进展迅速，伤口的并发症也可能会推迟放射治疗或全身治疗，因此是否

行减瘤手术也要结合患者的病情及意愿。对于术前评估难以手术切除的病灶，可考虑使用新辅助疗法，使那些难以切除的肿瘤变得可以切除^[3,9]。另外鉴于ATC预后不佳，通常不建议进行超大范围的根治性切除术（包括喉切除术、气管切除术、食管切除术和（或）重大血管或纵隔切除术），只有在多学科团队进行充分讨论后才应有选择性的考虑^[5]。

1.3 气管切开术

有研究显示在ATC患者中，40%的患者需进行气管切开术，并且这些表现有呼吸困难患者的总体存活率低^[10]。气管切开可有效缓解患者的呼吸窘迫，保持气道通畅，以促进其他治疗效果，从而延长患者生存时间。但另一方面，需要气管切开术的ATC患者多患有晚期局部疾病，长期存活率较低，而且气管切开造成的不适（如分泌物的增加、咳嗽、言语和吞咽改变、频繁吸吮的需求等）都会增加患者的痛苦。因此对于没有即将出现气道损害的患者，不建议进行气管切开术^[5]。另外对于进行放射治疗的ATC患者，需要密切监测气道。由于ATC的影响、声带麻痹以及放疗导致的咽内水肿都会致使气道变得狭窄。症状较轻时，可通过湿润气道、适度休息以及使用短期的皮质类固醇进行缓解^[5]。

1.4 全身转移时

对于全身性疾病患者，目前更多的是采取化疗以及靶向治疗。当为了缓解或预防可能的并发症，避免当前或最终发生的气道、食管梗阻或者重大出血性并发症时，可以考虑切除原发肿瘤。对于较小的局限性转移病灶，在不影响系统治疗的情况下，建议进行手术切除^[5]。

2 放疗

无论是在原发灶成功切除后作为综合治疗的一部分，还是应用在不能或不全切除肿瘤后的积极姑息治疗中，体外放射治疗（XRT）都是ATC有效治疗的重要组成部分。对于无法通过手术完全切除病灶的ATC患者，放疗还可以缩小肿瘤体积、降低局部并发症，增加手术机会，可较为有效地降低ATC的转移和复发风险，提高患者的存活率^[11]。一些研究、指南显示ATC患者的生存时间与较高的放疗剂量有关^[4-5,12]。一项对不可切除的ATC患者放疗剂量的研究显示，与接受45~59.9 Gy放疗患者相比，接受60~75 Gy放疗患者的整体生存时间明显提高^[13]。另外考虑到快速繁殖率和高剂量的需求，

并且为了满足当靶区放射剂量超过60 Gy时减少放射带来的不良反应,推荐使用超分割法,以降低局部复发的死亡率^[14]。当放疗联合手术或化疗时,可显著提高ATC患者的整体生存时间^[15-16]。由于调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)对肿瘤病灶针对性强、对脊髓和癌旁正常组织损伤小,建议对所有R0、R1和R2切除后,状态良好、无转移性疾病证据且希望进行积极治疗的患者,均行IMRT联合化疗。即使是不可切除的ATC患者,也建议使用IMRT治疗^[5]。

3 化疗

通常ATC在诊断时已经是一个全身性疾病,多伴有淋巴结转移以及远处转移。化疗是全身治疗的重要手段之一。对于有明确放疗意向的患者,指南建议使用含紫杉烷(紫杉醇或多西他赛)的细胞毒性化疗,还可联合蒽环类药物(阿霉素)或铂(顺铂或卡铂)进行化疗^[5]。然而单一的化疗药物对ATC很难实现有效治疗^[16],可与放疗相结合^[17]。虽然目前并没明确数据显示放疗和化疗应在何时开始以及他们的顺序,但鉴于ATC增长迅速,以及放疗更多的是在伤口愈合后开始,因此建议尽早开始(手术后一周内)细胞毒性化疗。也有研究报告从手术到化疗的中位时间为19天,从手术到放疗开始的中位时间为27天^[18]。目前辅助化疗尚未产生临床显著的结果,更多的是作为靶向治疗前的过渡性疗法和没有其他治疗选择的转移性ATC患者的最终疗法。对于肿瘤不可切除以及处于进展期并计划积极治疗的ATC患者,在突变结果和(或)突变指定疗法可行前,建议早期进行细胞毒性化疗,用来作为初始和潜在的过渡方法^[5]。

4 靶向治疗

近年来,靶向治疗越来越多地被应用于无法手术切除的晚期ATC患者。研究发现,靶向治疗可提高ATC患者的生存率。BRAF基因是ATC中最常见的基因突变,存在于40%~70%的病例中^[19],而当乳头状甲状腺癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)与ATC共存时,超过90%的患者可能存在BRAF^{V600E}突变。对于BRAF^{V600E}基因突变的ATC患者,研究显示用达拉非尼+曲美替尼治疗,表现出整体的高反应率以及长期反应,延长了生存时间,而且毒性可控。这也是第一个在BRAF^{V600E}突变ATC中展示强大临床活性的治疗方案^[20]。为此,

2018年美国FDA批准BRAF/MEK抑制剂组合(达拉非尼+曲美替尼)用于治疗携带BRAF^{V600E}突变的ATC患者。建议IVC期存在BRAF^{V600E}突变的ATC患者使用这些药物。对于IVB期不可切除阶段的ATC患者,考虑行前期放化疗。当患者存在放化疗禁忌证或不希望进行前期放化疗时,也可以考虑使用这些药物进行全身治疗^[5]。目前这组抑制剂组合作为新辅助剂的相关研究也在进行中,用来将不可切除的原发肿瘤转换为可切除肿瘤。并且有研究显示新辅助疗法后,进行手术切除利于长期存活(1年的总存活率达到94%, $n=20$)^[3]。另一项研究显示,对于BRAF^{V600E}突变的6例ATC患者,通过达拉非尼+曲美替尼的组合进行新辅助治疗,均实现了完整的手术切除,一年生存率达到83%,局部控制更是达到100%^[9]。

目前对于BRAF野生型患者缺乏有效治疗。可以考虑同时进行放射治疗和化疗,也可考虑其他激酶抑制剂,如乐伐替尼和帕唑帕尼,也表现出对ATC的活性。许多抗血管生成药,如乐伐替尼、卡博替尼、帕唑帕尼、吉非替尼和伊马替尼等已经用于控制ATC生长的治疗。索拉非尼是首个被推荐用于治疗ATC的抗血管生成药物。在一项使用索拉非尼治疗ATC的二期临床试验中,局部控制率为40%,平均生存时间约5月^[21]。乐伐替尼也是一个多激酶抑制剂,可作用于血管内皮生长因子受体1-3、成纤维细胞生长因子受体1-4、血小板源生长因子受体 α 、RET和KIT。乐伐替尼并不明显抑制肿瘤细胞增殖,而是阻碍肿瘤细胞的转移和侵犯。有研究显示使用乐伐替尼的ATC患者对比安慰剂组,生存时间提高了3.2月^[22]。

PI3K/Akt/mTOR信号通路在ATC细胞中也起到重要作用,一些抗mTOR抑制剂已经被应用并产生效果。依维莫司通过阻断细胞间PI3K/Akt/mTOR信号通路实现抑制肿瘤生长、肿瘤细胞营养代谢及肿瘤血管生成的三重抗肿瘤作用。有研究报道,应用依维莫司治疗ATC患者的反应时间达到18月^[23]。

在ATC的治疗中,还有其他通过靶向治疗可控的分子突变,包括RET重排、ALK重排、NTRK融合和TSC2突变。对于更常见的突变,包括TERT(75%)、TP53(63%)和RAS(24%),目前靶向治疗极具挑战性^[24]。对于IVC期NTRK和RET基因融合的患者,推荐在临床试验背景下使用FDA批准的TRK抑制剂(拉罗替尼和恩曲替尼)和RET抑制剂(塞尔帕替尼和普拉替尼)^[5]。

5 免疫治疗

在ATC组织中存在肿瘤相关巨噬细胞、自然杀伤细胞和其他肿瘤浸润性淋巴细胞, 表现出了肿瘤-免疫细胞相互作用的相关性^[25]。肿瘤细胞以PD-1/PD-L1相互作用为机制而实现免疫逃逸, PD-1/PD-L1通路抑制剂通过阻断PD-1/PD-L1的相互作用, 激活细胞毒性T细胞, 促进肿瘤细胞的死亡和清除。据报道, 22%~29%的ATC肿瘤样本中表达PD-L1, 显示出有希望针对PD-1/PD-L1轴的治疗^[26]。Spartalizumab (PDR001) 是一种人源化免疫球蛋白4单克隆抗体, 可以阻断与PD-L1和PD-L2的相互作用^[27]。在一项对42例ATC患者使用Spartalizumab的试验研究中, 无论是否合并BRAF突变, 都有反应, 在PD-L1的表达 $\geq 50\%$ 的患者(6/17, 35.3%)中, 反应率最高, 在PD-L1阳性的患者中一年生存率达到了52.1%^[28]。对于具有高PD-L1表达的IVC期ATC患者, 免疫检查点(PD-L1、PD-1)抑制剂可在其他靶点突变缺失的情况下作为一线或后续治疗^[5]。

6 姑息治疗

鉴于ATC预后极差, 对于一些不愿采取激进治疗的患者, 姑息治疗在患者治疗期间的任何时间都是有效的, 及时评估和治疗疼痛以及其他生理、心理和精神问题来预防并缓解患者痛苦。通过姑息性减瘤手术或低剂量放疗缓解肿瘤局部压迫导致的疼痛、呼吸困难、吞咽困难以及远处转移导致的对应症状。关注患者的个人情况和心理状况, 提供医疗咨询, 加强营养支持, 减轻病痛, 提高患者的生活质量。

7 小结

ATC恶性程度高、临床进展快、极易局部侵犯和远处转移。明确诊断后, 应及时处理。对于局限性病灶、术前评估可实现R0或R1切除的ATC患者, 进行手术切除联合放化疗效果显著。对于局部侵犯较重。术前评估难以切除的ATC患者, 可以进行新辅助疗法(放化疗或BRAF/MEK抑制剂联合)缩小肿瘤体积, 以期能够行手术切除。对于所有ATC患者, 建议行基因检测。对于BRAF^{V600E}突变患者, 达拉非尼联合曲美替尼已取得较好疗效。对于靶点突变缺失的患者, 当PD-L1高表达时, 可考虑使用免疫检查点(PD-L1、PD-1)抑制剂进行治疗。对于常规治疗无效的晚期ATC患者, 建议进行姑息治疗来控制局部症

状, 减轻痛苦, 提高生活质量。

参考文献:

- [1] 王龙龙, 李红强, 裴群刚, 等. 甲状腺癌21980例患者临床病理特征与发病趋势分析[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(14): 1072-1076. [Wang LL, Li HQ, Chang QG, *et al.* Clinical pathology and incidence trend of thyroid cancer based on 21 980 cases[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2020, 100(14): 1072-1076.]
- [2] Lin B, Ma H, Ma M, *et al.* The incidence and survival analysis for anaplastic thyroid cancer: a SEER database analysis[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9): 5888-5896.
- [3] 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.
- [4] 刘敬敬, 曹水. 甲状腺未分化癌88例治疗及预后分析[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(5): 431-435. [Liu JJ, Cao S. Treatment and Prognosis of Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Clinical Study of 88 Cases[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2019, 46(5): 431-435.]
- [5] Bible KC, Kebebew E, Brierley J, *et al.* 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*, 2021, 31(3): 337-386.
- [6] Hu S, Helman SN, Hanly E, *et al.* The role of surgery in anaplastic thyroid cancer: A systematic review[J]. *Am J Otolaryngol*, 2017, 38(3): 337-350.
- [7] Ahmed S, Ghazarian MP, Cabanillas ME, *et al.* Imaging of Anaplastic Thyroid Carcinoma[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39(3): 547-551.
- [8] Saini S, Tulla K, Maker AV, *et al.* Therapeutic advances in anaplastic thyroid cancer: a current perspective[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 154.
- [9] Wang JR, Zafereo ME, Dadu R, *et al.* Complete Surgical Resection Following Neoadjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in BRAF(V600E)-Mutated Anaplastic Thyroid Carcinoma[J]. *Thyroid*, 2019, 29(8): 1036-1043.
- [10] Tashima L, Mitzner R, Durvesh S, *et al.* Dyspnea as a prognostic factor in anaplastic thyroid carcinoma[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2012, 269(4): 1251-1255.
- [11] 殷德涛, 刘晨光. 甲状腺癌的放射治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(3): 206-208. [Yin DT, Liu CG. Radiotherapy for thyroid cancer[J]. *Zhongguo Shi Yong Wai Ke Za Zhi*, 2019, 39(3): 206-208.]
- [12] Glaser SM, Mandish SF, Gill BS, *et al.* Anaplastic thyroid cancer: prognostic factors, patterns of care, and overall survival[J]. *Head Neck*, 2016, 38 Suppl 1: E2083-E2090.
- [13] Pezzi TA, Mohamed ASR, Sheu T, *et al.* Radiation therapy dose is associated with improved survival for unresected anaplastic thyroid carcinoma: outcomes from the National Cancer Data Base[J]. *Cancer*, 2017, 123(9): 1653-1661.
- [14] Takahashi N, Matsushita H, Umezawa R, *et al.* Hypofractionated Radiotherapy for Anaplastic Thyroid Carcinoma: 15 Years of Experience in a Single Institution[J]. *Eur Thyroid J*, 2019, 8(1): 24-30.

- [15] Zhou W, Yue Y, Zhang X. Radiotherapy Plus Chemotherapy Leads to Prolonged Survival in Patients With Anaplastic Thyroid Cancer Compared With Radiotherapy Alone Regardless of Surgical Resection and Distant Metastasis: A Retrospective Population Study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 748023.
- [16] Xia Q, Wang W, Xu J, *et al.* Evidence from an updated meta-analysis of the prognostic impacts of postoperative radiotherapy and chemotherapy in patients with anaplastic thyroid carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 2251-2257.
- [17] Abe I, Lam AK. Anaplastic Thyroid Carcinoma: Current Issues in Genomics and Therapeutics[J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(3): 31.
- [18] Prasongsook N, Kumar A, Chintakuntlawar AV, *et al.* Survival in Response to Multimodal Therapy in Anaplastic Thyroid Cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(12): 4506-4514.
- [19] 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.
- [20] Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, *et al.* Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(1): 7-13.
- [21] Savvides P, Nagaiah G, Lavertu P, *et al.* Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid[J]. *Thyroid*, 2013, 23(5): 600-604.
- [22] Cabanillas ME, Habra MA. Lenvatinib: Role in thyroid cancer and other solid tumors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 42: 47-55.
- [23] Wagle N, Grabiner BC, Van Allen EM, *et al.* Response and acquired resistance to Everolimus in anaplastic thyroid Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(15): 1426-1433.
- [24] Xu B, Fuchs T, Dogan S, *et al.* Dissecting Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Comprehensive Clinical, Histologic, Immunophenotypic, and Molecular Study of 360 Cases[J]. *Thyroid*, 2020, 30(10): 1505-1517.
- [25] French JD, Bible K, Spitzweg C, *et al.* Leveraging the immune system to treat advanced thyroid cancers[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(6): 469-481.
- [26] Zwaenepoel K, Jacobs J, De Meulenaere A, *et al.* CD70 and PD-L1 in anaplastic thyroid cancer-promising targets for immunotherapy[J]. *Histopathology*, 2017, 71(3): 357-365.
- [27] Naing A, Gainor JF, Gelderblom H, *et al.* A first-in-human phase 1 dose escalation study of spartalizumab (PDR001), an anti-PD-1 antibody, in patients with advanced solid tumors[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000530.
- [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.

[编辑: 刘红武; 校对: 杨卉]

作者贡献:

殷德涛: 论文设计与撰写

张朋宇: 文献搜集、整理与论文撰写