

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.09.013

· 综述 ·

甲状腺未分化癌生物治疗的研究进展

Research progress on biotherapy for anaplastic thyroid carcinoma

管洋洋 综述;姜隽 审阅(西南医科大学附属医院 甲状腺外科,四川 泸州 646000)

[摘要] 甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)是一种高侵袭性、高致死性的甲状腺恶性肿瘤,其发生率低、生长速度快,确诊时常常已经处在晚期和远处转移,确诊患者病死率达100%,中位生存期仅为3~6个月。因ATC的罕见性以及其恶性程度高、侵袭性强,确诊ATC的患者常遵循个体化治疗原则,目前尚无标准化的治疗方案,因此多种方式联合生物治疗成为了目前关注的重点,如基因靶向治疗。既往研究表明,完全切除可延长ATC患者的生存期,而术后联合放疗可达到完全缓解和部分缓解,目前放疗已被证实可控制局部疾病,提高生活质量,但个体差异较大,其预后受多种因素影响,如年龄较大、高白细胞、甲状腺外侵犯、诊断时远处转移、不完全切除和放疗剂量等。

[关键词] 甲状腺未分化癌;分子学;生物治疗;靶向治疗

[中图分类号] R736.1;R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)09-0947-06

甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤,其分为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)、甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)和甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)。DTC包括甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC),其预后良好,约占甲状腺癌的85%和滤泡性甲状腺癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)。ATC为一高度侵袭性的甲状腺恶性肿瘤,患者预后差,中位生存期仅数月^[1]。ATC确诊时,常常伴有甲状腺外的侵犯和远处转移^[1]。ATC可来自带有BRAF突变的DTC,也可自发产生,也可能来自临床上无法检测到的显微镜下高分化的甲状腺肿瘤^[2]。目前对于ATC尚无统一的治疗方法,但在疾病早期联合手术、放化疗可提高患者生存率,确诊患者常采用个体化治疗原则,但个体差异较大,预后因素受多种因素影响,如年龄较大、高白细胞、甲状腺外侵犯、诊断时远处转移、不完全切除和放疗剂量等^[1]。目前已知的ATC的生物治疗方式,如抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)靶向治疗、修复P53基因缺失、抗BRAF靶向治疗、靶向miRNA等均可抑制肿瘤生长,从根本上降低肿瘤侵袭性,进一步改善ATC患者预后。现就目前ATC的生物治疗研究进展做一综述。

1 ATC的靶向治疗

1.1 抗EGFR靶向治疗

目前已知几种ATC生物学标志物,其在ATC组织中高表达,而在正常甲状腺组织中低表达或者不表达,因此靶向这些生物学标志物是ATC治疗中具有前景的治疗方式。EGFR是一种细胞膜受体,与肿

瘤的发生发展相关,其在正常甲状腺中无表达。甲状腺癌对放射性碘治疗的敏感性与其具有的促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)依赖性相关,而分化程度低的甲状腺癌表现为TSH依赖性的丧失,因此经TSH刺激后无法表达钠碘同向转运(Na/I symporter, NIS)以及对放射性碘疗法产生反应。人类甲状腺癌细胞中EGFR-1的完全激活可能代表了朝分化程度差、侵袭性表型及TSH依赖性丧失转化,其侵袭性行为主要是因为与碘代谢有关的甲状腺分化标志物表达的丧失,因此重建NIS的表达是治疗侵袭性甲状腺癌所面临的最大挑战之一。EGFR-1表达的上调可能是甲状腺癌丧失分化能力转化为低分化表型的标志^[3]。一项对EGFR-1抑制剂吉非替尼对于人碘难治性ATC的治疗稳定性的研究,引起了人们对其在临床应用中抗肿瘤作用的担忧^[4],但通过观察表明分化较差的甲状腺癌细胞对EGFR-1抑制剂敏感,可单独使用或可与化疗药物联合使用^[5],从而改善ATC患者的预后。

1.2 抗BRAF靶向及MEK和PI3K抑制剂治疗

ATC对放射性碘治疗抵抗,主要是因为ATC碘代谢受损所致。碘代谢受损可能是由丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.82070288);四川省科技厅资助项目(No.20ZDYF2108)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No.82070288), and the Grant from Science and Technology Department of Sichuan Province (No.20ZDYF2108)

[作者简介] 管洋洋(1995—),女,硕士生,主要从事甲状腺肿瘤的研究, E-mail: 920610933@qq.com

[通信作者] 姜隽(JIANG Jun, corresponding author),博士,教授,硕士生导师,主要从事甲状腺肿瘤及心血管疾病的研究, E-mail: jiangjun@swmu.edu.cn

磷脂酰肌醇 3-羟基激酶 (phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K) 介导的, MAPK 和 PI3K 调控多种细胞的活性并参与多种类型肿瘤的进展^[6]。ATC 可源自分化型肿瘤, 如 PTC 或 FTC, 因此 ATC 通常会在其分化程度更高的肿瘤中保留已存在的驱动程序突变, 并积累可能导致疾病侵袭性的突变, 而在目前已知的 ATC 驱动程序突变中, 只有 BRAF^{V600E} 被证实是可操作的^[7]。已证实, 不可切除的 ATC 且携带 BRAF^{V600E} 突变的患者, 进行达拉非尼和曲美替尼化疗后, 可达到肿瘤的完全切除, 并改善了患者的整体生存率^[8]。有实验^[9]显示, BRAF^{V600E} 突变联合 PI3KCAH1047R 突变会在小鼠模型中引起从 PTC 到 ATC 的肿瘤进展。并进一步通过 PTC 小鼠模型证明, MAPK 途径与细胞内碘储存能力之间的关系, 而选择性的 MAPK 途径拮抗剂增加了 NIS 的表达从而增加了碘的摄取^[10]。因此, 通过 MEK 抑制 MAPK 通路是治疗碘难治性甲状腺癌有前景的策略^[11]。同样, 有研究^[12]提示, PI3K 通路的抑制会增加甲状腺癌细胞中放射性碘的摄取, 但此结果缺乏进一步的体内实验研究证实。ELMOKH 等^[13]通过体外研究证实, MEK 抑制剂诱导了含有 BRAF^{V600E} 突变的人 ATC 细胞系中 NIS mRNA 转录, 从而导致细胞中碘摄取增加; 在小鼠模型中已证实, 单独使用 MEK 或 BRAF^{V600E} 抑制剂或联合 PI3K 抑制剂可增加 NIS 的数量。目前已有研究^[14]认为, 对 BRAF^{V600E} 突变的 ATC 患者在手术和化疗后进行达拉非尼、曲美替尼、派姆单抗治疗将改善患者的生活质量。NIS 抑制是多因素的, 与表观遗传、转录和转录后调控有关, 涉及 DNA 甲基化、MAPK 信号转导和 miRNA^[14]。甲状腺癌对放射性碘治疗的敏感性与其具有的 TSH 依赖性相关, 而 ATC 表现为 TSH 依赖性的丧失, 经 TSH 刺激后无法表达 NIS 以及无法对放射性碘疗法产生反应。在放射性碘难治性甲状腺肿瘤中, BRAF 突变频率最高。目前的研究中, 多数具有前景性的 ATC 治疗方式主要是改善 NIS 的表达, 其次是减少肿瘤细胞的增殖、抑制肿瘤的生长和向周围组织的侵袭, 从而提高患者的生存率。

1.3 CD47 靶向治疗

根据目前已有的研究^[15-16]表明, 固有免疫细胞在恶性肿瘤的生物学行为中起非常重要的作用, 包括自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞和肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM)。其中, TAM 被认为是一把双刃剑, 其抑癌或者致癌作用取决于其激活状态。CD47 为免疫球蛋白家族成员, 在多种肿瘤类型中过表达, 如白血病、淋巴瘤等^[17-18]。CD47 可通过与巨噬细胞中的信号调节蛋白 α (signal

regulatory protein alpha, SIRP α) 结合从而抑制靶细胞的吞噬作用^[19]。研究^[20]表明, 在人 ATC 中有大量 TAM 浸润, 并表达大量 CD47、钙网蛋白以及免疫检查点分子——程序性死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1) 和 PD-1 配体 1 (PD-L1)。通过动物实验证明, 抗 CD47 mAb 治疗可增加 TAM 数量并促进对肿瘤细胞的吞噬作用, 显著延缓肿瘤的生长。抗 CD47 可增加 TAM 中 PD-1 的表达, 从而达到抑制其吞噬作用的效果^[21], 同时也阻止了先天性抗肿瘤免疫^[22]。因此, 单独的抗 CD47 或者抗 PD-1 mAb 免疫疗法或联合使用可能代表了 ATC 患者一项有前景的治疗方式^[23]。目前已有研究^[24]表明, 对于 PD-L1 阳性的晚期 ATC 患者, 靶向 PD-1/PD-L1 可改善患者的预后。

1.4 抗 miR-17-92 靶向治疗

miRNA 被公认是基因表达的强大调控因子, 其可调控有助于肿瘤发生、发展的绝大多数生物学过程, miRNA 的失调同样是肿瘤发生的标志之一。在 ATC 中已检测到大量的 miR-17-92 簇, 它们可发挥促癌作用。miR-17-92 簇的 CRISPR/Cas9n 基因编辑可促进甲状腺滤泡分化, 而在正常甲状腺滤泡细胞中 miR-17-92 簇的诱导极大的削弱了甲状腺的分化并诱导了促癌作用^[25]。实验^[26]证实, 靶向 miR-17-92 基因调节区域, 可观察到甲状腺特异性基因 TPO 和 TG 的表达恢复, 并在一定程度上恢复 NIS 以及 PAX8 和 NKX2-1 转录因子的表达。研究^[27]发现, miR-17-92 基因沉默后, 细胞中 c-Myc 水平降低, 而 c-Myc 是 miR-17-92 的转录调节子之一, 同时 miR-17-92 协同/介导 Myc 促进肿瘤的发生。据目前的研究^[26], miR-17-92 的原癌基因簇与分化的丧失、NIS 表达丧失以及对转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β) 抗增殖信号的抵抗性有关。作为 miR-17-92 簇中的一员, miR-19a 可能通过刺激细胞增殖和减少凋亡而诱导高 DTC 细胞的恶性程度增加。在 PTC 细胞中, miR-19a 过度表达显著促进细胞的增殖, 使分化基因的表达降低, 并引起不良预后。在 ATC 细胞中抑制 miR-19a 减少了细胞增殖和与不良预后相关的基因表达, 但不影响分化^[28]。因此, 靶向 miR-17-92 可能为 ATC 患者提供新的治疗方案。

除此以外, miR-483-3p (Pard3) 在多种类型的肿瘤中过表达, 同时促进肺腺癌细胞的侵袭、转移和上皮间质转化^[29]。Pard 蛋白家族调控细胞极性、迁移和分裂。Rac1 特异性鸟嘌呤核苷酸交换因子 Tiam1 与 Pard 家族中的 Pard3 相互作用, 从而导致 Tiam1 介导的 Rac1 活化降低^[30]。目前认为, Pard3 与 TGF- β 相互作用, 导致 Pard 复合物发生变化^[31]。研究^[32]表明, ATC 细胞中的 TGF- β 1 诱导的上皮间质转化是由

miR-483-3p 介导的, 直接与 Pard3 结合, 从而影响 Tiam1/Rac1 信号转导, 在 ATC 细胞中 miR-483-3p 上调而 Pard3 下调; miR-483-3p 过表达后, miR-483-3p 在肿瘤组织中下调 Pard3 可能促进细胞迁移、侵袭和上皮间质转化。

因此, 靶向 ATC 的生物标志物为其前景性的治疗方式。

2 P53 基因缺失促进 ATC 的发展过程

由 PTC 转化而来的 ATC 虽然不常见, 但其预后不良, 中位生存期仅为 5 个月^[33]。在侵袭性较强的甲状腺癌中, 肿瘤蛋白 P53 的突变频率逐渐增加, 并最终在 ATC 中达到最高^[34]。通过小鼠模型证明, BRAF^{V600E} 的表达足以在成年动物中引起肿瘤的发生, 而 P53 缺失则使其进展为真正的 ATC, 包括对 BRAF 抑制剂的固有抵抗、潜在的遗传学、快速的疾病发展和组织学改变等。在小鼠身上已证明, P53 基因的缺失, 可促进甲状腺低分化癌 (poorly differentiated thyroid carcinoma, PDTC) 的去分化, 甚至发展为 ATC^[35]。通过对人 ATC 标本分析发现, P53 是甲状腺癌进展中重要的肿瘤抑制因子, 结合 BRAF 突变和 P53 缺失在体内可协同促进向 ATC 的发展过程^[2]。因此, P53 基因可能是 ATC 的一种潜在性治疗靶点。且目前已有一些关于 P53 突变体重激活从而达到抗 ATC 效果的相关研究^[36]。

3 生存素抑制剂 YM155 抑制 ATC 细胞增殖

研究^[37]表明, 生存素在人类甲状腺癌和 ATC 细胞中过表达, 与更具侵袭性的甲状腺癌相关。YM155 除了抑制 ATC 细胞中生存素的表达外, 还减少了 claspin 的表达, claspin 是 S 期 DNA 复制所必须的, 并且在更具侵袭性的甲状腺癌中高表达。YM155 选择性地抑制生存素, 而对其他凋亡蛋白的影响很小, 可显著抑制 ATC 细胞增殖。此外, YM155 在 ATC 细胞中的作用, 还包括诱导 DNA 损伤、细胞周期停滞和凋亡等。但对正常甲状腺细胞的增殖活性无影响^[38]。因此支持将 YM155 用作 ATC 新型治疗的候选药物^[39]。

4 S100A8 的敲除降低 ATC 细胞的增殖和远处转移

S100 蛋白超家族已经成为慢性和急性炎症的关键促炎介质, 其中 S100A8 和 S100A9 为免疫原性蛋白 (又称钙卫蛋白), 它们由嗜中性粒细胞和髓样细胞持续表达和分泌, 同样起着促炎作用。研究^[40]发现, S100A8 和 S100A9 mRNA 和蛋白过表达仅在 ATC 中发现, 而未在乳头状或滤泡状甲状腺癌或良

性滤泡肿瘤中发现。目前对于 ATC 患者治疗的主要挑战是缺乏早期诊断的标志物, 因此这一发现可能为 ATC 的早期诊断提供生物标志物。经动物实验^[41]证明, 在细胞中使 S100A8 沉默时, ATC 肿瘤生长以及远处转移降低, 使得动物的存活期明显延长, 而 S100A9 沉默并未产生相同的效果。且研究表明, 钙卫蛋白复合物 S100A8/A9 诱导头颈部鳞状细胞癌 DNA 损伤反应, 促进凋亡及细胞死亡, 并在体外对顺铂和 X 射线具有敏感性^[42]。S100A8 在 ATC 中的重要作用表明, 其作为治疗靶标的潜在相关性可能不仅仅限于抑制肿瘤的生长, 抑制 S100A8 的表达或活性也可以增加肿瘤细胞的化疗药物敏感性, 而这些可能为 ATC 患者的治疗带来明显的益处。

5 雌激素相关受体 γ 逆激动剂 DN200434 增加 ATC 对放射性碘的敏感性

NIS 构成一种穿膜蛋白, 可诱导甲状腺滤泡细胞对碘化物的摄取, 从而增加 TSH 的刺激作用。在 ATC 中, NIS 的表达和功能障碍使 ATC 表现为逐渐的去分化、治疗抗性以及侵袭性, 出现肺、骨和局部淋巴结的转移, 因此恢复 ATC 中 NIS 的表达水平成为治疗 ATC 的关键。雌激素相关受体 (estrogen-related receptor, ERR), 包括 ERRA、ERRb 和 ERRg, 其同工型 (isoform) 在脑、心、胰和肝中表达, 其中 ERRg 在组织代谢中起关键作用, 可增强棕色脂肪组织中解偶联蛋白 1 的表达和脂肪酸氧化^[43]。根据 ERRg 引起雄激素敏感性和非敏感性前列腺癌的抑制, 是评估前列腺癌预后有前途的生物标志物, 因此 ERRg 可能是代谢紊乱和肿瘤的一种有吸引力的治疗靶标和生物标志物^[44]。ERRg 的逆激动剂 DN200434 具有生物相容性、高选择性和可口服的特点, 可作为 NIS 的助推剂, 有效上调碘处理基因和 ATC 肿瘤损伤中放射性碘的活性, 提高肿瘤对放射性碘的敏感性, 有效抑制肿瘤的生长, 可用于体内外 ATC 的治疗^[45]。

6 转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, TfR1) 基因沉默

TfR1 是一种穿膜受体, 它的两个相同亚基的二聚体能够结合铁传递蛋白, 并将其转运进入细胞质^[46]。TfR1 的表达是由细胞对铁的需求介导的, 并在人体的各部位表达。TfR1 表达同样受到细胞增殖状态的调控, 这可能是由有丝裂原介导的。TfR1 是 c-Myc 原癌基因的直接转录靶标, 是人类恶性肿瘤中最常见的蛋白之一, 是细胞增殖和促进肿瘤发生的必要条件。同样, TfR1 基因是甲状腺肿瘤恶性进展的关键介质。实验^[47]证明, TfR1 基因沉默能够逐步

降低细胞增殖能力以及甲状腺癌的生长速度,此外还诱导了凋亡途径的激活,主要是因为TfR1的下调抑制细胞外信号调节激酶途径,同时降低c-Myc的表达,从而阻断细胞周期并激活细胞凋亡途径。故TfR1可能是ATC治疗的重要靶标,目前已有关于靶向TfR1抗体作为直接抗肿瘤药物的相关研究^[48]。

7 PAX8⁺或β-HCG⁺可能为ATC良好预后标志

Becker曾报道1例ATC患者血清中β-HCG阳性,经过试验,对另外一些患者的随访调查发现ATC患者β-HCG强阳性(尤其是血清β-HCG阳性)可能是具有良好预后的标志^[49]。同时在这些患者中,还检测出了PAX8,PAX8是肾癌、卵巢癌和甲状腺癌的免疫组织化学标志物,尤其是ATC非常敏感的标志物^[50]。研究^[49]发现,PAX8⁺患者生存期有所改善,接受手术的可能性更高。目前关于β-HCG和PAX8在ATC中研究较少,关于其表达与ATC预后之间的关系还需进一步验证。

8 结 语

ATC为一侵袭性极高的甲状腺恶性肿瘤,其在诊断时常伴有局部以及远处转移^[2],这种侵袭性行为主要是因为与碘代谢有关的甲状腺分化标志物表达的丧失,因此重建NIS的表达是治疗侵袭性甲状腺癌所面临的巨大挑战之一。面对如此巨大的挑战,越来越多的研究者开始关注生物治疗这一领域。对于ATC治疗方式的大多数研究都是回顾性研究并且患者例数少,故无法形成一种系统的治疗方式。在目前,大多数前瞻性治疗方式多在小鼠模型中取得良好效果,尚未应用到人体,所以鉴于此,ATC的治疗还面临许多的挑战,但是随着技术的不断进步,相信在不久的将来ATC的治疗将迎来更大的突破。

【参 考 文 献】

- [1] SMALLRIDGE R C, AIN K B, ASA S L, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2012, 22(11): 1104-1139. DOI:10.1089/thy.2012.0302.
- [2] AKAISHI J, SUGINO K, KITAGAWA W, et al. Prognostic factors and treatment outcomes of 100 cases of anaplastic thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2011, 21(11): 1183-1189. DOI: 10.1089/thy.2010.0332.
- [3] LANDRISCINA M, PANNONE G, PISCAZZI A, et al. Epidermal growth factor receptor 1 expression is upregulated in undifferentiated thyroid carcinomas in humans[J]. *Thyroid*, 2011, 21(11): 1227-1234. DOI:10.1089/thy.2011.0172.
- [4] PENNELL N A, DANIELS G H, HADDAD R I, et al. A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2008, 18(3): 317-323. DOI:10.1089/thy.2007.0120.
- [5] LANDRISCINA M, MADDALENA F, FABIANO A, et al. Erlotinib enhances the proapoptotic activity of cytotoxic agents and synergizes with paclitaxel in poorly-differentiated thyroid carcinoma cells[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(2): 473-480.
- [6] KIM E K, CHOI E J. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(4): 396-405. DOI:10.1016/j.bbadis.2009.12.009.
- [7] CABANILLAS M E, FERRAROTTO R, GARDEN A S, et al. Neoadjuvant BRAF- and immune-directed therapy for anaplastic thyroid carcinoma[J/OL]. *Thyroid*, 2018, 28(7): 945-951[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6425982/>. DOI:10.1089/thy.2018.0060.
- [8] WANG J R, ZAFEREO M E, DADU R, et al. Complete surgical resection following neoadjuvant dabrafenib plus trametinib in BRAF^{V600E}-mutated anaplastic thyroid carcinoma[J/OL]. *Thyroid*, 2019, 29(8): 1036-1043[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6707029/>. DOI:10.1089/thy.2019.0133.
- [9] CHARLES R P, SILVA J, IEZZA G, et al. Activating BRAF and PIK3CA mutations cooperate to promote anaplastic thyroid carcinogenesis[J/OL]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12(7): 979-986[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4635659/>. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0158-T.
- [10] CHAKRAVARTY D, SANTOS E, RYDER M, et al. Small-molecule MAPK inhibitors restore radioiodine incorporation in mouse thyroid cancers with conditional BRAF activation[J/OL]. *J Clin Invest*, 2011, 121(12): 4700-4711[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3225989/>. DOI: 10.1172/JCI46382.
- [11] LIU Y Y, ZHANG X L, RINGEL M D, et al. Modulation of sodium iodide symporter expression and function by LY294002, Akti-1/2 and Rapamycin in thyroid cells[J/OL]. *Endocr Relat Cancer*, 2012, 19(3): 291-304[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3736852/>. DOI:10.1530/ERC-11-0288.
- [12] BOZORG-GHALATI F, HEDAYATI M, DIANATPOUR M, et al. Effects of a phosphoinositide-3-kinase inhibitor on anaplastic thyroid cancer stem cells[J/OL]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(8): 2287-2291[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5697493/>. DOI:10.22034/APJCP.2017.18.8.2287.
- [13] ELMOKH O, TAELEMAN V, RADOJEWSKI P, et al. MEK inhibition induces therapeutic iodine uptake in a murine model of anaplastic thyroid cancer[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(7): 917-923. DOI:10.2967/jnumed.118.216721.
- [14] GALRÃO A L, CAMARGO R Y, FRIGUGLIETTI C U, et al. Hypermethylation of a New Distal Sodium/Iodide Symporter (NIS) enhancer (NDE) is associated with reduced NIS expression in thyroid tumors[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(6): E944-E952. DOI:10.1210/jc.2013-1450.
- [15] MANTOVANI A, SICA A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22(2): 231-237. DOI:10.1016/j.coi.2010.01.009.
- [16] VESELY M D, KERSHAW M H, SCHREIBER R D, et al. Natural innate and adaptive immunity to cancer[J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 235-271. DOI:10.1146/annurev-immunol-031210-101324.
- [17] EDRIS B, WEISKOPF K, VOLKMER A K, et al. Antibody therapy targeting the CD47 protein is effective in a model of aggressive

- metastatic leiomyosarcoma[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(17): 6656-6661[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3340056/>. DOI:10.1073/pnas.1121629109.
- [18] SCHÜRCH C M, FORSTER S, BRÜHL F, et al. The "don't eat me" signal CD47 is a novel diagnostic biomarker and potential therapeutic target for diffuse malignant mesothelioma[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 7(1): e1373235[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5739575/>. DOI:10.1080/2162402X.2017.1373235.
- [19] CHAO M P, WEISSMAN I L, MAJETI R. The CD47-SIRPα pathway in cancer immune evasion and potential therapeutic implications[J/OL]. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(2): 225-232[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319521/>. DOI: 10.1016/j.coi.2012.01.010.
- [20] CHAO M P, JAISWAL S, WEISSMAN-TSUKAMOTO R, et al. Calreticulin is the dominant pro-phagocytic signal on multiple human cancers and is counterbalanced by CD47[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(63): 63ra94[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4126904/>. DOI:10.1126/scitranslmed.3001375.
- [21] SCHÜRCH C M, ROELLI M A, FORSTER S, et al. Targeting CD47 in anaplastic thyroid carcinoma enhances tumor phagocytosis by macrophages and is a promising therapeutic strategy[J/OL]. *Thyroid*, 2019, 29(7): 979-992[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6648226/>. DOI:10.1089/thy.2018.0555.
- [22] GORDON S R, MAUTE R L, DULKEN B W, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity[J/OL]. *Nature*, 2017, 545(7655): 495-499[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5931375/>. DOI: 10.1038/nature22396.
- [23] 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.
- [24] GUI L, LIU S Y, ZHANG Y, et al. A remarkable and durable response to sintilimab and anlotinib in the first-line treatment of an anaplastic thyroid carcinoma without targetable genomic alterations: a case report[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 2741-2746[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8068508/>. DOI:10.2147/OTT.S305196.
- [25] FUZUIWARA C S, SAITO K C, KIMURA E T. Thyroid follicular cell loss of differentiation induced by microRNA miR-17-92 cluster is attenuated by CRISPR/Cas9n gene silencing in anaplastic thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2020, 30(1): 81-94. DOI:10.1089/thy.2018.0601.
- [26] LI Y L, CHOI P S, CASEY S C, et al. MYC through miR-17-92 suppresses specific target genes to maintain survival, autonomous proliferation, and a neoplastic state[J/OL]. *Cancer Cell*, 2014, 26(2): 262-272[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4191901/>. DOI:10.1016/j.ccr.2014.06.014.
- [27] O'DONNELL K A, WENTZEL E A, ZELLER K I, et al. C-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression[J]. *Nature*, 2005, 435(7043): 839-843. DOI:10.1038/nature03677.
- [28] CALABRESE G, DOLCIMASCOLO A, CARUSO G, et al. miR-19a is involved in progression and malignancy of anaplastic thyroid cancer cells[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 9571-9583[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6859471/>. DOI:10.2147/OTT.S221733.
- [29] SONG Q C, XU Y F, YANG C L, et al. miR-483-5p promotes invasion and metastasis of lung adenocarcinoma by targeting RhoGDI1 and ALCAM[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(11): 3031-3042. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-13-2193.
- [30] MERTENS A E, RYGIEL T P, OLIVO C, et al. The Rac activator Tiam1 controls tight junction biogenesis in keratinocytes through binding to and activation of the Par polarity complex[J/OL]. *J Cell Biol*, 2005, 170(7): 1029-1037[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2171536/>. DOI:10.1083/jcb.200502129.
- [31] ARANDA V, NOLAN M E, MUTHUSWAMY S K. Par complex in cancer: a regulator of normal cell polarity joins the dark side[J/OL]. *Oncogene*, 2008, 27(55): 6878-6887[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3017320/>. DOI:10.1038/onc.2008.340.
- [32] ZHANG X P, LIU L, DENG X Z, et al. MicroRNA 483-3p targets Pard3 to potentiate TGF-β1-induced cell migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition in anaplastic thyroid cancer cells [J/OL]. *Oncogene*, 2019, 38(5): 699-715[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6756112/>. DOI:10.1038/s41388-018-0447-1.
- [33] MCFADDEN D G, VERNON A, SANTIAGO P M, et al. p53 constrains progression to anaplastic thyroid carcinoma in a Braf-mutant mouse model of papillary thyroid cancer[J]. *PNAS*, 2014, 111(16): E1600-E1609. DOI:10.1073/pnas.1404357111.
- [34] NIKIFOROV Y E, NIKIFOROVA M N. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(10): 569-580. DOI:10.1038/nrendo.2011.142.
- [35] NIKITSKI A V, ROMINSKI S L, CONDELLO V, et al. Mouse model of thyroid cancer progression and dedifferentiation driven by STRN-ALK expression and loss of p53: evidence for the existence of two types of poorly differentiated carcinoma[J/OL]. *Thyroid*, 2019, 29(10): 1425-1437[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6797076/>. DOI:10.1089/thy.2019.0284.
- [36] HUANG S, ZHANG L L, XU M M, et al. Co-delivery of 131I and Prima-1 by self-assembled CD44-targeted nanoparticles for anaplastic thyroid carcinoma theranostics[J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(3): e2001029. DOI:10.1002/adhm.202001029.
- [37] PANNONE G, SANTORO A, PASQUALI D, et al. The role of survivin in thyroid tumors: differences of expression in well-differentiated, non-well-differentiated, and anaplastic thyroid cancers[J]. *Thyroid*, 2014, 24(3): 511-519. DOI:10.1089/thy.2013.0196.
- [38] XU Q Q, MACKAY R P, XIAO AY, et al. Ym155 induces oxidative stress-mediated DNA damage and cell cycle arrest, and causes programmed cell death in anaplastic thyroid cancer cells[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1961[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7920419/>. DOI:10.3390/ijms22041961.
- [39] MEHTA A, ZHANG L S, BOUFRAQECH M, et al. Inhibition of survivin with YM155 induces durable tumor response in anaplastic thyroid cancer[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(18): 4123-4132[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4573822/>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-3251.
- [40] ITO Y, ARAI K, NOZAWA R, et al. S100A8 and S100A9 expression is a crucial factor for dedifferentiation in thyroid carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(10): 4157-4161.
- [41] REEB A N, LI W, SEWELL W, et al. S100A8 is a novel therapeutic target for anaplastic thyroid carcinoma[J/OL]. *J Clin Endocrinol*

- Metab, 2015, 100(2): E232-E242[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4318889/>. DOI: 10.1210/jc.2014-2988.
- [42] ARGYRIS P P, SLAMA Z M, ROSS K F, et al. Calprotectin and the initiation and progression of head and neck cancer[J/OL]. *J Dent Res*, 2018, 97(6): 674-682[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5960878/>. DOI:10.1177/0022034518756330.
- [43] DIXEN K, BASSE A L, MURHOLM M, et al. ERR γ enhances UCP1 expression and fatty acid oxidation in brown adipocytes[J]. *Obesity*, 2013, 21(3): 516-524. DOI:10.1002/oby.20067.
- [44] SINGH T D, SONG J, KIM J, et al. A novel orally active inverse agonist of estrogen-related receptor gamma (ERR γ), DN200434, A booster of NIS in anaplastic thyroid cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(16): 5069-5081. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-18-3007.
- [45] KIM J, SONG J, JI H D, et al. Discovery of potent, selective, and orally bioavailable estrogen-related receptor- γ inverse agonists to restore the sodium iodide symporter function in anaplastic thyroid cancer[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(4): 1837-1858. DOI:10.1021/acs.jmedchem.8b01296.
- [46] BENNETT M J, LEBRÓN J A, BJORKMAN P J. Crystal structure of the hereditary haemochromatosis protein HFE complexed with transferrin receptor[J]. *Nature*, 2000, 403(6765): 46-53. DOI: 10.1038/47417.
- [47] CAMPISI A, BONFANTI R, RACITI G, et al. Gene silencing of transferrin-1 receptor as a potential therapeutic target for human follicular and anaplastic thyroid cancer[J/OL]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 16: 197-206[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7033459/>. DOI:10.1016/j.omto.2020.01.003.
- [48] CANDELARIA P V, LEOH L S, PENICHERET M L, et al. Antibodies targeting the transferrin receptor 1 (TfR1) as direct anti-cancer agents[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 607692[2021-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8010148/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.607692.
- [49] BECKER N, CHERNOCK R D, NUSSENBAUM B, et al. Prognostic significance of β -human chorionic gonadotropin and PAX8 expression in anaplastic thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2014, 24(2): 319-326. DOI:10.1089/thy.2013.0117.
- [50] BISHOP J A, SHARMA R, WESTRA W H. PAX8 immunostaining of anaplastic thyroid carcinoma: a reliable means of discerning thyroid origin for undifferentiated tumors of the head and neck[J]. *Hum Pathol*, 2011, 42(12): 1873-1877. DOI:10.1016/j.humpath.2011.02.004.

[收稿日期] 2021-05-09

[修回日期] 2021-09-14

[本文编辑] 党瑞山