

局部晚期甲状腺癌新辅助治疗进展和思考

樊倩妤, 黄秋艺, 陈健

Advances and Reflections on Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Thyroid Cancer

FAN Qianyu, HUANG Qiuyi, CHEN Jian

Department of Head and Neck Surgery, Hubei Cancer Hospital, The Seventh Clinical School Affiliated of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430079, China

Corresponding Author: CHEN Jian, E-mail: chenjian2003@aliyun.com

Abstract: The vast majority of thyroid cancers show a good prognosis. However, the treatment of locally advanced thyroid cancer presents a huge problem. The wide application of targeted and immunotherapy in neoadjuvant therapy for locally advanced thyroid cancer has become a new therapeutic direction. This article summarizes the research on neoadjuvant chemotherapy, radiotherapy, and targeted therapy and immunotherapy related to various pathological types of thyroid cancer, with a focus on the recent advancements and thoughts on the application of targeted and immunotherapeutic drugs in neoadjuvant therapy. The results provide additional options for the clinical treatment of locally advanced thyroid cancer.

Key words: Thyroid cancer; Neoadjuvant therapy; Molecular targeted therapy; Immunotherapy

Funding: Research Projects of Biomedical Center of Hubei Cancer Hospital

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

摘 要: 绝大多数甲状腺癌预后良好, 但局部晚期甲状腺癌的治疗却是一个棘手的问题。随着靶向和免疫治疗的广泛应用, 将其用于局部晚期甲状腺癌的新辅助治疗成为新的治疗方向。本文对不同病理类型甲状腺癌相关的新辅助化疗、放疗、靶向及免疫治疗研究进行总结, 重点阐述了新辅助治疗中应用靶向及免疫治疗药物的最新进展和思考, 为局部晚期甲状腺癌的临床治疗提供更多选择。

关键词: 甲状腺癌; 新辅助治疗; 分子靶向治疗; 免疫治疗

中图分类号: R736.1

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

过去几十年中甲状腺癌的发病率不断上升, 最新统计数据显示, 全球甲状腺癌的发病例数由2018年的56.7万例上升至2020年的58.6万例, 发病率在所有癌症中排名第九^[1-2]。且数据显示, 自2014年以来美国甲状腺癌死亡率也在持续上升^[3], 而局部晚期甲状腺癌是导致甲状腺癌患者死亡的主要原因之一。但随着甲状腺癌系统治疗的发展, 新辅助治疗的应用改变了局部晚期甲状腺癌患者的治疗选择及预后, 其中新辅助靶向治疗是当

下研究的热点。本篇综述将介绍近年来新辅助治疗在不同病理类型局部晚期甲状腺癌中的研究进展, 为局部晚期甲状腺癌的治疗提供更多选择。

1 研究现状

据2023年版国内专家共识, 局部晚期甲状腺癌指初诊时或持续或复发病灶对周围重要器官或结构呈侵袭状态, 即原发灶或转移淋巴结侵犯喉返神经、气管、食管、喉、颈部大血管、上纵隔或广泛皮肤肌肉的甲状腺癌, 伴或不伴有远处转移, 往往具有较差的预后^[4]。手术作为甲状腺癌治疗的核心和基础至关重要, 但局部晚期甲状腺癌的手术治疗困难重重, 部分患者在初诊时就已经失去手术机会, 可以进行手术的患者也会因手术范围广, 尤其涉及重要器官的切除和重建而增加致残或肿瘤复发风险, 导致患者的生存质量变差。Park等证实, 不能接受手术的甲状腺癌患者生存期最短, 中位总生存期 (overall survival, OS)

收稿日期: 2023-11-06; 修回日期: 2024-01-10

基金项目: 湖北省肿瘤医院生物医学中心专项科研基金 (2022SWZX11)

作者单位: 430079 武汉, 华中科技大学同济医学院附属湖北肿瘤医院头颈外科

通信作者: 陈健 (1979-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事头颈部肿瘤的基础和临床研究, E-mail: chenjian2003@aliyun.com; ORCID: 0000-0002-2944-3804

作者简介: 樊倩妤 (1999-), 女, 硕士在读, 主要从事头颈肿瘤的基础与临床研究, ORCID: 0000-0002-0467-2627

只有8.5个月^[5]，Wang等的研究也表明，在有甲状腺外侵犯的患者中，接受R0或R1切除的患者5年生存率优于R2切除的患者（94.4%、87.6%和67.9%）^[6]。因此，如何创造根治性手术机会是提高局部晚期甲状腺癌患者预后的关键，而新辅助治疗可能成为创造这一机会的重要策略。

新辅助治疗是指在手术前进行的抗肿瘤治疗，主要应用于局部晚期的肿瘤。根据不同的肿瘤类型，治疗手段包括化疗、放疗、靶向和免疫治疗等。发展至今，新辅助治疗的作用短期来看，可以实现肿瘤的降期缩瘤，从而降低手术难度、减少手术并发症、实现重要器官功能保留；长期来看，有助于杀灭体内可能存在的肿瘤微转移灶，降低疾病的复发和转移率、延长患者的无进展生存期（progression-free survival, PFS）和OS；此外，还可以通过病理学缓解等指证预测预后、指导后续治疗。

已有研究证实，肺癌、乳腺癌、直肠癌、头颈部鳞癌等实体肿瘤经新辅助治疗后，预后得到改善。尽管新辅助治疗在甲状腺癌中的研究并不多见，但随着近几年针对甲状腺癌相关的分子机制研究的深入，特别是靶向治疗手段的更新，改变了甲状腺癌患者的治疗前景。2022年，美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）甲状腺癌诊疗指南第一次提出推荐局部晚期的甲状腺乳头状癌（papillary thyroid carcinoma, PTC）进行新辅助治疗^[7]。

2 新辅助化疗及放疗

除未分化型甲状腺癌（anaplastic thyroid carcinoma, ATC）外，大多数甲状腺癌对放化疗敏感性差。日本一项全国性前瞻性研究发现，使用紫杉醇（80 mg/m²）周方案化疗对于ATC患者新辅助治疗具有积极的临床效益，参与该研究的56位患者中位总生存期达到6.7个月^[8]。而关于新辅助化疗在分化型甲状腺癌（differentiated thyroid carcinoma, DTC）中作用的研究成果主要来源于以Besic为代表的学术团队，他们针对几类常见的DTC患者进行了新辅助化疗疗效的回顾性研究。在进行以长春新碱为基础的新辅助化疗后，44%的PTC患者肿瘤缩小了50%^[9]；超过65%的局晚期滤泡状甲状腺癌（follicular thyroid carcinoma, FTC）或Hürthle细胞癌患者的肿瘤缩小大于50%^[10]；38%的低分化甲状腺癌（poor differentiated thyroid carcinoma, PDTC）患者原发灶缩小30%以上^[11]。总

的来说，新辅助化疗对于局部晚期甲状腺癌患者确有积极疗效，能提高手术的肉眼切除率及生存时间等，但针对最常见的DTC，上述研究仅限于回顾性研究，并且缺乏与新辅助化疗毒性相关的报道，尚需要更多更高级别的证据增强其优势的论断。

甲状腺癌中关于新辅助放疗的研究主要在ATC患者中与化疗联合应用。Besic等给予53例初诊被判断为无法切除的ATC患者新辅助放化疗后有12例（22.6%）完成了手术，生存分析显示初始放化疗组预后并不劣于初始手术组^[12]。Segerhammar等则发现34例接受超分割法放疗联合多柔比星周方案化疗的新辅助方案后完成手术的ATC患者中仅有1例死于局部复发，未手术组则有4例死于局部复发，且手术患者的中位OS（5.4个月）优于全部患者的OS（3.3个月）^[13]。目前，手术联合放化疗的多学科多模式综合治疗方式已经是ATC患者的首选。虽然以上研究均证实了这种联合的新辅助治疗模式对于局控率的提高，但对于显著延长患者OS的证据仍不足，考虑到术前放疗可能产生的不良反应和导致的组织纤维化可能加大手术操作难度，新辅助放疗目前在甲状腺癌中并不作为常规的推荐治疗。

3 新辅助靶向治疗

3.1 分化型甲状腺癌

自1992年甲状腺癌进展的分子模型被首次提出^[14]，人们对滤泡细胞来源甲状腺癌的分子生物学理解更加深入，其中以多靶点酪氨酸激酶抑制剂（multitargeted tyrosine kinase inhibitor, mTKIs）为代表的靶向药物在治疗DTC方面显示出前景。目前，索拉非尼和仑伐替尼已被美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准用于治疗转移性DTC。Ⅲ期“DECISION”试验评估了索拉非尼与安慰剂在进展性放射性碘（radioactive iodine, RAI）难治性的局部晚期或转移性DTC患者中的疗效和安全性，尽管两者在OS上无明显差异，但索拉非尼在PFS上的表现可观，并且未显示较强的药物毒性^[15]。Ⅲ期“SELECT”试验则证明仑伐替尼可延长RAI耐药DTC的PFS，中位缓解时间为18.3个月，ORR达64.8%^[16]，具有缓解时间短、缓解率高的优势。继SELECT研究之后，一项Ⅲ期临床研究进一步评估了仑伐替尼在中国RAIR-DTC患者中的疗效及安全性^[17]。结果显示，仑伐替尼组的中位PFS达23.9个月，ORR高达69.9%，此外，在不同亚组分析中仑伐替尼都表

现出更好的治疗效果。这不仅验证了SELECT研究结果，而且证实中国RAIR-DTC患者的获益更加显著。虽然目前仍没有完善的证据，但Ⅲ期试验数据对于靶向治疗在新辅助治疗中的潜在作用具有启发性，已有部分病例报道仑伐替尼用于局部晚期DTC及PDTC新辅助治疗的良好成效^[18-21]，同时，一项仑伐替尼新辅助治疗局部晚期DTC的Ⅱ期临床试验正在招募中（NCT04321954）。

除此之外，国产靶向药物也在向前发展。2021年复旦大学首次报道了应用国产mTKIs安罗替尼新辅助治疗局部晚期甲状腺癌患者的一项Ⅱ期临床试验结果，ORR为76.9%，意向手术人群的R0/R1切除率为61.5%^[22]。我科2023年收治的1例局部晚期PTC患者接受安罗替尼进行新辅助治疗，据AJCC第8版指南，患者初诊时分期为T4aN1bM0Ⅲ期，术前CT及气管镜可见气管食管明显受压，在应用安罗替尼治疗2周期后肿瘤缩小，气管食管受压较前缓解，疗效接近PR，最终手术达到R0切除。另一篇来自上海交通大学的病例报道了国产选择性靶向药物——阿帕替尼用于PTC患者的新辅助治疗，6周后肿瘤缩小50%以上并完成手术^[23]。阿帕替尼用于DTC新辅助治疗（NCT04180007）以及维罗非尼新辅助治疗BRAF突变的局部晚期PTC（NCT01709292）的临床试验正在开展，选择性靶向药物能否拥有不逊于mTKIs的新辅助疗效值得进一步研究。

3.2 甲状腺髓样癌

甲状腺髓样癌（medullary thyroid carcinoma, MTC）中也有关于应用mTKI的报道。一项回顾性研究显示，8例局部晚期不可手术的MTC患者，经mTKI（舒尼替尼和凡德他尼）治疗后有5例被评估为可以接受手术^[24]。还有其他病例报告证实了仑伐替尼或舒尼替尼用于新辅助治疗后成功手术的可能^[25-26]。此外，因为RET突变被发现在MTC发生发展过程中作用显著，2020年FDA批准其特

异性抑制剂塞尔帕替尼治疗晚期MTC。不久后，一例塞尔帕替尼成功用于新辅助治疗RET基因突变的局部晚期MTC病例被报道^[27]。塞帕卡替尼有着更短的半衰期和有限的抗血管生成活性，相对于同样获批治疗MTC的mTKIs凡德他尼和卡博替尼是一种更安全的抗血管生成药物，这种新辅助RET特异性抑制剂联合手术的方法应在临床试验的背景下继续更多的研究。

3.3 未分化型甲状腺癌

2018年FDA批准了BRAF/MEK抑制剂组合用于治疗BRAF突变的ATC患者。一项回顾性研究证实接受这种双靶组合的新辅助治疗后进行手术的患者手术范围得到缩减，拥有更高的PFS^[28]，但仍需要前瞻性的临床试验证实。最近也出现了针对野生型BRAF患者新辅助治疗病例的报道。如2例接受仑伐替尼及仑伐替尼联合抗PD-1抗体帕博利珠单抗的患者成功由不能手术转变为可手术^[29]；1例接受国产mTKI法米替尼联合抗PD-1抗体卡瑞利珠单抗新辅助治疗成功的病例被首次报道^[30]。此外，1例通过二代测序检测出ETV6-NTRK3基因融合的患者在仑伐替尼治疗12周后进展，改用针对NTRK基因融合的靶向药物恩曲替尼继续新辅助治疗9周后肿瘤明显缩小并完成手术^[31]，这提示我们不同的基因改变应用靶向药物新辅助治疗的可能。

除此之外，两项共纳入28例局部晚期或转移性甲状腺癌患者的针对NTRK融合阳性实体瘤应用拉罗替尼的临床试验（NCT02122913和NCT02576431）^[32]，以及各类甲状腺癌中进行尝试的靶向药物，如阿贝西利（NCT04552769）、可泮利塞（NCT04462471）、比美替尼（NCT04061980）、多纳非尼（NCT03602495）等，都为我们展示了其他靶向药物治疗甲状腺癌的可能。目前国际指南推荐的可应用于甲状腺癌的靶向药物见表1。

表1 甲状腺癌目前指南推荐的靶向药物

Table 1 Targeted drugs recommended by current guidelines for thyroid cancer

Drug name	Indications	Target point
Sorafenib	RAIR-DTC	VEGFR1/2/3, RET/PTC, BRAF, etc.
Lenvatinib		VEGFR1/2/3, KIT, RET, etc.
Dabrafenib	BRAF-mutated anaplastic thyroid carcinoma (DTC is also recommended)	BRAF
Trametinib		MEK1/2, BRAF V600E
Selpercatinib	RET-mutations MTC, RET fusion-positive TCs	RET
Pralsetinib		
Vandetanib	MTC (DTC is also recommended)	RET, EGFR, VEGFR, etc.
Cabozantinib		RET, MET, VEGFR1/2/3, KIT, etc.
Anlotinib	MTC/RAIR-DTC	VEGFR, PDGFR, FGFR, c-Kit

Notes: MTC: medullary thyroid carcinoma; RAIR-DTC: radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma; TC: thyroid carcinoma.

4 新辅助免疫治疗

临床上广泛用于治疗实体肿瘤的免疫疗法，指的是通过应用免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）阻断免疫检查点与其配体的结合，解除免疫检查点引起的免疫功能抑制，从而重新激活免疫细胞发挥抗肿瘤作用^[33]。近年来，一些免疫治疗药物包括抗PD-L1/PD-1和抗CTLA-4等免疫检查点抑制剂为一些晚期患者带来了较好的临床获益。一项评估帕博利珠单抗在PD-L1表达阳性的患者中安全性和抗肿瘤活性的I b期临床试验共纳入22例患者，57%的FTC患者和60%的PTC患者病情稳定，中位时间为7个月，6和12个月PFS分别为59%和36%^[34]。这显示帕博利珠单抗或许是针对局部晚期甲状腺癌有效的治疗策略。目前，国际上关于甲状腺癌新辅助治疗单独应用免疫药物的研究较少，多为靶向治疗中联合应用。如前述来自美国的单中心队列新辅助BRAF/MEK抑制剂治疗ATC的研究中，被纳入新辅助治疗队列的患者有27例（84.4%）加用了免疫药物^[28]。与此同时，国内也已有多项在研的mTKI联合PD-1新辅助治疗局部晚期甲状腺癌的临床研究。目前全球在研的甲状腺癌新辅助治疗相关的临床研究见表2。

此外，嵌合抗原受体T细胞（chimeric antigen receptor T cell, CAR-T）疗法作为一种新兴免疫疗法，在过去的十年中取得了令人印象深刻的进展。此种疗法通过靶向在肿瘤细胞表面异常表达的肿瘤相关抗原，使T细胞直接与肿瘤细胞相结合从而杀伤肿瘤细胞。2017年Min等首次报道了一种细胞间黏附分子（ICAM-1）特异性CAR-T细胞治疗晚期甲状腺癌的开发^[35]，2021年李兴睿团队进行了促甲状腺激素受体（thyrotropin receptor, TSHR）CAR-T治疗DTC的实验^[36]，二者在体外和动物模型中都取得了显著治疗效果。2022年报道了1例复发RAI难治性甲状腺癌

患者在应用了TSHR CAR-T治疗后9个月达到部分缓解^[37]。这让我们看到了CAR-T治疗晚期甲状腺癌潜力。

5 存在的问题

首先，应用TKIs常见的不良反应包括高血压、手足皮肤反应、胃肠道毒性、蛋白尿等^[15-17]，而作为新辅助治疗的一个显著可能的缺点是手术后伤口愈合受损，增加形成瘻的风险，仑伐替尼已有致命性出血和瘻管形成的报道^[38-39]。一项入组10例ATC患者的真实世界研究观察发现，一例患者死于仑伐替尼导致的气胸和纵隔气肿^[40]。此类致命性不良事件都与靶向药物快速缩小肿瘤相关。因此，使用这些药物作为新辅助治疗可能需要判断药物给药和手术之间的间隔时间，而过长的间隔是否可能导致肿瘤进展，Maurer等发现ATC约4周的新辅助靶向治疗期似乎与其他研究中至少3个月的新辅助治疗时间拥有相似的效果^[29]。但目前关于局部晚期甲状腺癌接受TKIs治疗后愈合受损或伤口裂开的报告有限，需要更多的证据来确定术前停用药物的时机。另一方面，使用更有选择性的抑制剂可能会避免伤口并发症，如维罗非尼用于BRAF突变的PTC、应用阿帕替尼等选择性TKIs。

其次，TKIs药物易耐药的缺陷是限制其使用的一大瓶颈，而非ATP竞争性抑制剂有望克服以上缺陷，已经成为此类药物研究的热点。除此之外，使用两种靶向不同信号转导通路的药物、与其他疗法联合治疗等手段相比于只使用一种靶向疗法或许可以更大程度地减缓耐药与疾病进展。但Bertol等针对晚期甲状腺癌的体内试验显示，无论高低剂量的仑伐替尼均可缩小肿瘤，而抗PD-1单药和联合用药未展现出缩瘤效应，或许对于甲状腺癌这类低突变负担肿瘤，还需要进一步的研究开发更有效的联合治疗方法^[41]。

表2 甲状腺癌新辅助治疗相关的临床研究
Table 2 Clinical studies related to neoadjuvant therapy for thyroid cancer

NCT number	Treatment	Disease types	Sample size	Phase
NCT04321954	Lenvatinib	DTC	30	II
NCT01709292	Vemurafenib	PTC	24	II
NCT04180007	Apatinib	DTC	10	II
NCT04612894	Apatinib+Camrelizumab	TC	31	II
NCT04524884	Surufatinib+Toripalimab	DTC	10	II
NCT04521348	mTKI+anti-PD-1 antibody	TC	115	II
NCT04675710	Dabrafenib and Trametinib+Pembrolizumab	ATC	30	II

Notes: PTC: papillary thyroid carcinoma; ATC: anaplastic thyroid carcinoma.

6 展望

尽管甲状腺癌大多数预后良好,但治疗期间或治疗后仍可能有相当部分患者被诊断为局部晚期或有转移性病变。局部晚期甲状腺癌进行外科治疗可显著改善绝大多数患者的预后和生活质量,可手术难度较大,技术要求高,常需要多学科参与,缺乏高水平证据和良好的预后评估手段。而靶向药物和免疫药物不仅可以有效诱导肿瘤退缩,与传统化疗相比,药物相关不良反应也较少,越来越多的研究将其纳入晚期甲状腺癌患者的临床实践。2022年美国头颈学会和国际甲状腺肿瘤学专家组关于甲状腺癌突变检测的共识声明也提出,所有ATC患者和大多数无法治愈的RAI难治性DTC患者均应接受体细胞突变检测,通过揭示可靶向的突变,为晚期甲状腺癌患者提供可以延长生存期的全身治疗选择^[42]。另外,将靶向或免疫药物加入新辅助治疗作为减少肿瘤负荷的第一步,可能会优化局部晚期甲状腺癌预后并减少与治疗相关的并发症,降低手术难度、提高R0切除的概率,为更多患者提供手术机会。但局部晚期甲状腺癌的治疗是涉及多学科的复杂诊疗,具有高度的专业性,应该由具有丰富临床经验的甲状腺癌多学科综合治疗协作组(multidisciplinary treatment, MDT)进行新辅助治疗的评估、用药以及后续的手术治疗指导。

目前关于局部晚期甲状腺癌新辅助治疗报道的数据主要基于回顾性研究、病例报告和序列结论,较难开展随机对照研究,这需要不同中心及科室加强合作和协作,进行更多的队列研究甚至相关的机制研究,提供更多高级别证据。总而言之,新辅助治疗在局部晚期甲状腺癌中的安全性、疗效和高质量研究等方面仍存在疑惑,如何提高疗效、保证治疗安全和开展高质量研究是亟待解决的问题,合理的用药周期和治疗间隔、免疫靶向联合治疗、基于突变检测的精准药物选择和广大医师协作等是今后研究的方向。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 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.
- [3] Megwalu UC, Moon PK. Thyroid Cancer Incidence and Mortality Trends in the United States: 2000-2018[J]. *Thyroid*, 2022, 32(5): 560-570.
- [4] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会, 中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会普通外科学分会等. 局部进展期甲状腺癌新辅助治疗中国专家共识(2023版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2023, 43(8): 841-848. [Thyroid Surgeon Committee of the Surgical Branch of the Chinese Medical Association, Thyroid Disease Professional Committee of the Chinese Research Hospital Association, and General Surgery Branch of the Chinese Healthcare International Exchange Promotion Association, *et al.* Chinese expert consensus on neoadjuvant treatment of locally advanced thyroid cancer (2023 edition)[J]. *Zhongguo Shi Yong Wai Ke Za Zhi*, 2023, 43(8): 841-848.]
- [5] Park H, Park J, Park SY, *et al.* Clinical Course from Diagnosis to Death in Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8): 2323.
- [6] Wang LY, Nixon IJ, Patel SG, *et al.* Operative management of locally advanced, differentiated thyroid cancer[J]. *Surgery*, 2016, 160(3): 738-746.
- [7] 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.
- [8] Onoda N, Sugino K, Higashiyama T, *et al.* The Safety and Efficacy of Weekly Paclitaxel Administration for Anaplastic Thyroid Cancer Patients: A Nationwide Prospective Study[J]. *Thyroid*, 2016, 26(9): 1293-1299.
- [9] Besic N, Auersperg M, Dremelj M, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in 16 patients with locally advanced papillary thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2013, 23(2): 178-184.
- [10] Besic N, Auersperg M, Gazic B, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in 29 patients with locally advanced follicular or Hürthle cell thyroid carcinoma: a phase 2 study[J]. *Thyroid*, 2012, 22(2): 131-137.
- [11] Besic N, Dremelj M, Schwartzbartl-Pevce A, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in 13 patients with locally advanced poorly differentiated thyroid carcinoma based on Turin proposal - a single institution experience[J]. *Radiol Oncol*, 2015, 49(3): 271-278.
- [12] Besic N, Auersperg M, Us-Krasovec M, *et al.* Effect of primary treatment on survival in anaplastic thyroid carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2001, 27(3): 260-264.
- [13] Segerhammar I, Larsson C, Nilsson IL, *et al.* Anaplastic carcinoma of the thyroid gland: treatment and outcome over 13 years at one institution[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 106(8): 981-986.
- [14] Fagin JA. Genetic basis of endocrine disease 3: Molecular defects in thyroid gland neoplasia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 75(6): 1398-1400.
- [15] Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, *et al.* Sorafenib in radioactive

- iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet, 2014, 384(9940): 319-328.
- [16] Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, *et al.* Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 372(7): 621-630.
- [17] Zheng X, Xu Z, Ji Q, *et al.* A Randomized, Phase III Study of Lenvatinib in Chinese Patients with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(20): 5502-5509.
- [18] Tsuboi M, Takizawa H, Aoyama M, *et al.* Surgical treatment of locally advanced papillary thyroid carcinoma after response to lenvatinib: A case report[J]. Int J Surg Case Rep, 2017, 41: 89-92.
- [19] Stewart KE, Strachan MWJ, Srinivasan D, *et al.* Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Locally Advanced Differentiated Thyroid Cancer: A Case Report[J]. Eur Thyroid J, 2019, 8(2): 102-107.
- [20] Gay S, Monti E, Trambaiolo Antonelli C, *et al.* Case report: lenvatinib in neoadjuvant setting in a patient affected by invasive poorly differentiated thyroid carcinoma[J]. Future Oncol, 2019, 15(24s): 13-19.
- [21] Alshehri K, Alqurashi Y, Merdad M, *et al.* Neoadjuvant lenvatinib for inoperable thyroid cancer: A case report and literature review[J]. Cancer Rep (Hoboken), 2022, 5(2): e1466.
- [22] Huang NS, Wei WJ, Xiang J, *et al.* The Efficacy and Safety of Anlotinib in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Thyroid Cancer: A Single-Arm Phase II Clinical Trial[J]. Thyroid, 2021, 31(12): 1808-1813.
- [23] Zhang Y, Deng X, Ding Z, *et al.* Preoperative neoadjuvant targeted therapy with apatinib for inoperable differentiated thyroid cancer: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(12): e25191.
- [24] Grasic Kuhar C, Lozar T, Besic N, *et al.* Outcome of Patients with Locally Advanced Metastatic Medullary Thyroid Cancer and Induction Therapy with Tyrosine Kinase Inhibitors in Slovenia[J]. Adv Ther, 2021, 38(12): 5684-5699.
- [25] Golingan H, Hunis B, Golding AC, *et al.* Neoadjuvant Lenvatinib In Advanced Unresectable Medullary Thyroid Carcinoma: A Case Report[J]. AACE Clin Case Rep, 2020, 6(2): e73-e78.
- [26] Cleary JM, Sadow PM, Randolph GW, *et al.* Neoadjuvant treatment of unresectable medullary thyroid cancer with sunitinib[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(23): e390-e392.
- [27] Jozaghi Y, Zafereo M, Williams MD, *et al.* Neoadjuvant selpercatinib for advanced medullary thyroid cancer[J]. Head Neck, 2021, 43(1): E7-E12.
- [28] Zhao X, Wang JR, Dadu R, *et al.* Surgery After BRAF-Directed Therapy Is Associated with Improved Survival in BRAFV600E Mutant Anaplastic Thyroid Cancer: A Single-Center Retrospective Cohort Study[J]. Thyroid, 2023, 33(4): 484-491.
- [29] Maurer E, Eilsberger F, Wächter S, *et al.* Mutation-based, short-term "neoadjuvant" treatment allows resectability in stage IVB and C anaplastic thyroid cancer[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2023, 280(3): 1509-1518.
- [30] Yang S, Ji D, Xue F, *et al.* Neoadjuvant famitinib and camrelizumab, a new combined therapy allowing surgical resection of the primary site for anaplastic thyroid carcinoma[J]. Cancer Rep (Hoboken), 2023, 6(1): e1770.
- [31] Damásio I, Simões-Pereira J, Donato S, *et al.* Entrectinib in the neoadjuvant setting of anaplastic thyroid cancer: a case report[J]. Eur Thyroid J, 2023, 12(1): e220179.
- [32] Cabanillas ME, Drilon A, Farago AF, *et al.* 1916P Larotrectinib treatment of advanced TRK fusion thyroid cancer[J]. Ann Oncol, 2020, 31: S1086.
- [33] 张文欣, 郭弘洁, 潘孝汇, 等. 免疫检查点抑制剂的研究进展[J]. 药理学进展, 2022, 46(12): 910-921. [Zhang WX, Guo HJ, Pan XH, *et al.* Research Progress of Immune Checkpoint Inhibitors[J]. Yao Xue Jin Zhan, 2022, 46(12): 910-921.]
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] Li H, Zhou X, Wang G, *et al.* CAR-T Cells Targeting TSHR Demonstrate Safety and Potent Preclinical Activity Against Differentiated Thyroid Cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(4): 1110-1126.
- [37] Ding J, Li D, Liu X, *et al.* Chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed and refractory thyroid cancer[J]. Exp Hematol Oncol, 2022, 11(1): 59.
- [38] Obata K, Sugitani I, Ebina A, *et al.* Common carotid artery rupture during treatment with lenvatinib for anaplastic thyroid cancer[J]. Int Cancer Conf J, 2016, 5(4): 197-201.
- [39] Kitamura M, Hayashi T, Suzuki C, *et al.* Successful recovery from a subclavicular ulcer caused by lenvatinib for thyroid cancer: a case report[J]. World J Surg Oncol, 2017, 15(1): 24.
- [40] Kim M, Ahn J, Song DE, *et al.* Real-world experience of lenvatinib in patients with advanced anaplastic thyroid cancer[J]. Endocrine, 2021, 71(2): 427-433.
- [41] Bertol BC, Bales ES, Calhoun JD, *et al.* Lenvatinib Plus Anti-PD-1 Combination Therapy for Advanced Cancers: Defining Mechanisms of Resistance in an Inducible Transgenic Model of Thyroid Cancer[J]. Thyroid, 2022, 32(2): 153-163.
- [42] Shonka DC, 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.

[编辑: 尤婷婷; 校对: 杨卉]

作者贡献:

樊倩妤: 文献检索、论文撰写

黄秋艺: 文献检索

陈 健: 论文修改及指导