

PD-1/PD-L1 在甲状腺癌中的作用及机制研究进展

徐振国, 聂春磊, 张杰武

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨, 150081)

摘要: 肿瘤细胞中表达的程序性死亡配体(PD-L1)是新兴的生物标志物,它在抗肿瘤免疫治疗中具有非常重要的作用。程序性死亡受体 1(programmed cell death-1,PD-1)与其配体 PD-L1 属于 CD28/B7 家族,是一对共刺激分子,具有负性调控作用。最新研究发现,PD-L1 与 PD-1 的异常表达与多种癌症的发生、侵袭、转移相关。全文就 PD-1/PD-L1 生物学作用以及其在甲状腺癌的发生、发展中的机制研究进展、PD-1/PD-L1 信号通路抑制剂及其未来在甲状腺癌靶向治疗应用前景进行综述。

关键词: PD-1/PD-L1; 甲状腺癌; 分子通路; 侵袭性

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)10-0899-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.10.B013

Research Progress in the Role and Mechanism of PD-1/PD-L1 in Thyroid Carcinoma

XU Zhen-guo, NIE Chun-lei, ZHANG Jie-wu

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: Programmed cell death-ligand 1(PD-L1) expressed in tumor cells is a emerging biomarker, playing a pivotal role in anti-tumor immunotherapy. Programmed cell death-1(PD-1) and its ligand PD-L1, belonging to CD28/B7 family, are a pair of costimulatory molecules with function to negative regulate immune response to tumor. The latest studies have found that the abnormal expression of PD-L1 and PD-1 is associated with the occurrence, invasion, and metastasis of various malignant tumors. In this paper, we reviewed the biological function of PD-1/PD-L1 and its mechanism in the occurrence and progression of thyroid carcinoma, with a special focus on PD-1/PD-L1 signaling pathway inhibitor and its application in thyroid cancer targeted therapy in the future.

Subject words: PD-1/PD-L1; thyroid cancer; molecular pathway; invasiveness

甲状腺癌(thyroid cancer)是最常见的内分泌恶性肿瘤之一,在女性常见恶性肿瘤中发病率位居第5位^[1]。近三十年来,甲状腺癌发病率在世界各地呈逐年上升趋势^[2]。大多数甲状腺癌起源于滤泡细胞,分化甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)包括乳头状甲状腺癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)和滤泡甲状腺癌(follicular thyroid carcinoma, FTC),是最常见的两种亚型,占有甲状腺癌病例的90%~95%^[3]。其中超过80%甲状腺癌是乳头状甲

状腺癌。分化甲状腺癌发病率在过去几十年中急剧增加,是女性中“增长最迅速”的癌症^[4,5]。髓样癌(medullary thyroid carcinoma)和未分化癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)占有甲状腺癌的5%~10%,虽然少见,但其侵袭性强,易发生早期转移,且预后较差,其中未分化癌是预后较差的恶性肿瘤之一,其中位生存期仅有2~3个月。

近年来生物学标志物成为研究热点,以生物学标志物为基础的免疫治疗也越来越受关注,其中以程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1)/程序性死亡配体1(programmed cell death-ligand1, PD-L1)为靶点的免疫治疗应用于很多肿瘤,并且显示出了较好的疗效和耐受性,给众多肿瘤患者带来

基金项目: 海燕科研基金(省科技厅公关计划)(JJZD2017-03)

通讯作者: 张杰武,科主任,主任医师,博士;哈尔滨医科大学附属肿瘤医院头颈外科甲状腺病区,黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路150号(150081);E-mail: xzg199006@163.com

收稿日期: 2017-02-21; **修回日期:** 2017-03-31

了新的希望。

1 PD-1/PD-L1 的生物学结构

PD-1 是从凋亡的小鼠 T 细胞杂交瘤 2B4.11 中利用削减杂交的方法获得的, 由于与细胞凋亡相关而被命名为程序性死亡-1 受体^[6]。PD-1(CD279) 是 CD28 家族成员, 其胞质区含有 2 个酪氨酸残基, 靠近 N 端的 1 个位于免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosinebased inhibitory motif, ITIM) 中, 靠近 C 端的 1 个位于免疫受体酪氨酸转化基序(immunoreceptortyrosinebased switch motif, ITSM) 中。PD-1 主要在肿瘤浸润淋巴细胞 TIL(tumorinfiltrating lymphocytes)、B 淋巴细胞、NK 细胞、单核细胞以及树突细胞中表达^[7]。

目前, PD-1 的配体主要有两个, 分别是 PD-L1 (B7H1) 和 PD-L2 (B7-DC)。PD-L1 (B7H1) 属于 B7 家族, 是 290 个氨基酸组成的跨膜糖蛋白, 具有 IgV 和 IgC 样区、跨膜区及胞浆区尾部, 在肿瘤组织中高表达, PD-L1 与其 T 细胞上的受体 PD-1 相互作用, 在免疫应答的负性调控方面发挥着重要作用。B7H1 (PD-L1 或 CD274) 是一种细胞表面糖蛋白, 通常在 B 和 T 细胞表达, 有时也表达在单核细胞, 巨噬细胞和树突细胞(APC)^[8]。PD-L1 在多种肿瘤细胞表面表达, 例如: 食管癌、头颈部肿瘤、结肠癌、卵巢癌、膀胱癌、乳腺癌等^[9]。PD-L1 在肿瘤细胞表面和体外模型的表达预示着在肿瘤微环境中癌细胞可以借助 PD-L1 与 PD-1 结合而发生免疫逃逸^[10]。PD-L2 主要表达在巨噬细胞和树突状细胞表面, 它在肿瘤细胞表面表达远没有 PD-L1 普遍。并且由于受组织分布的影响, 它在组织里的表达也非常受限。因此, 肿瘤细胞表面的 PD-L2 在介导 PD-1 阳性淋巴细胞抗肿瘤免疫应答过程中发挥的作用非常小。

2 PD-1/PD-L1 与肿瘤的免疫逃逸机制

目前, 越来越多的证据表明, 肿瘤的发生伴有特殊肿瘤免疫微环境的形成。肿瘤细胞可以逃避免疫监测和破坏宿主的免疫检查点, 以避免被宿主免疫系统消除。在癌症发生时, 许多免疫监测途径可以被癌症利用, 癌症细胞通过上调细胞表面分子信号, 从

而抑制 T 细胞活化或诱导凋亡, 从而促进癌症进展和转移^[11]。

目前发现的免疫检查点包括 CTLA-4~CD80/CD86, PD-1~PD-L1/PD-L2, GAL9~TIM3 (galectin-9/T cell immunoglobulin and mucindomain 3), TCR~LAG3 (T cell receptor/lymphocyte activation gene 3), HVE-M~BTLA (hepatitis virus entry mediator/B and T lymphocyte aenutor)^[12]。其中 PD-1/PD-L1 已成为近年来肿瘤免疫治疗的研究热点。PD-1/PD-L1 信号通路是肿瘤细胞抑制机体免疫、逃避免疫攻击的重要武器。PD-1/PD-L1 通路能够调节多重的免疫抑制机制, 具体表现如下: ①诱导活化 T 细胞凋亡: PD-1 通过与其配体 PD-L1 和 PD-L2 的结合, 即与免疫监测位点结合, 产生抑制信号, 凋亡活化的 T 细胞。②增强调节性 T 细胞功能: PD-1 也表达于其他免疫调节性 T 细胞 (Treg 细胞), 包括 B 细胞和自然杀伤 (NK) 细胞, 因此阻断 PD-1 可以提高 NK 细胞的杀伤作用, 抑制调节性 T 细胞数量和功能, 从而增加抗肿瘤细胞毒作用^[13,14]。③诱导 T 细胞无反应性: PD-1 通路也是对慢性感染宿主反应调节的关键, 例如肝炎和艾滋病毒中慢性抗原持续刺激导致 T 细胞衰竭和免疫逃逸^[15,16]。④肿瘤细胞利用 PD-L1、PD-L2 发生免疫逃逸: PD-L1 (B7H1 或 CD274) 主要表达在 B 和 T 细胞和巨噬细胞表面, 而 PD-L2 (B7-DC 或 CD273) 主要表达于抗原呈递细胞^[17]。PD-L1 与 PD-L2 表达方式存在差异, 这与他们各自功能相关, 与 PD-L1 介导的更广泛的抗炎效应相比, PD-L2 主要在调节 T 细胞的激活中起作用^[18]。肿瘤细胞能够利用 PD-L1、PD-L2 与肿瘤浸润性淋巴细胞表面表达 PD-1 结合, 从而发生免疫逃逸^[19]。

3 PD-L1/PD-1 与甲状腺癌

B7H1 表达在多种肿瘤细胞表面, 包括食管, 头颈部, 结肠, 卵巢, 膀胱, 乳腺和皮肤, 其表达能够进一步上调许多的炎症细胞因子 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-1^[9]。

3.1 PD-L1/PD-1 在甲状腺癌中的表达

Chowdhury 等^[20]通过 IHC 回顾性分析了 251 例患者的病理组织, 其中良性甲状腺结节 66 例, PTC 185 例。在 185 例 PTC 组织中, 123 例 (66.5%) 显示出胞质 PD-L1 表达, 74 例 (40.0%) 显示膜 PD-L1

表达,并且在74例侵袭性PTC中,71例(95.9%)显示细胞质PD-L1表达,53例(71.6%)膜PD-L1表达,而非侵袭性PTC的分别为53例(47.7%)和21例(18.9%);该研究随访患者超过190个月,主要随访患者的临床病理学因素及疾病结果,得出在PTC患者中PD-L1⁺预示着患者有更大的转移风险,更短的无病生存期。Cunha等^[21]研究表明80%DTC癌细胞表面有PD-L1表达,指出B7H1表达与分化型甲状腺癌(DTC)侵袭性的特征相关联,表明其是DTC细胞免疫逃避的机制。Angell等^[22]最近发现BRAFV600E基因表达的乳头状甲状腺癌患者,17个DTC患者样品中有9个患者的样品(53%)表达PD-L1,PD-L1表达显著增加,拥有更大程度的抑制性免疫细胞浸润,这显示PTC侵袭性更高,患者有更差的预后。Bastman等^[23]通过免疫组化、PCR技术、流式细胞学等方法发现PD-1⁺CD8⁺T细胞和PD-1⁺CD4⁺T细胞在DTC组织高表达,并且PD-L1主要在pT4甲状腺癌(61%)以及ATC表达,通过一系列实验证明阻断PD-1受体可能对侵袭性的甲状腺癌患者起治疗作用。

3.2 PD-L1/PD-1 在甲状腺癌转移淋巴结中的表达

在发生淋巴结转移的甲状腺癌患者中,研究者发现PD-1⁺T细胞会出现不同程度的功能衰竭。Severson等^[24]从12个患者的淋巴结中收集肿瘤相关白细胞和肿瘤细胞以进一步分析区域淋巴结转移性分化型甲状腺癌(regional metastatic differentiated thyroid cancer, mDTC)相关PD-1⁺T细胞的表型和潜在功能,发现PD-1⁺Tim-3⁺CD8⁺T淋巴细胞在不同程度的mDTC患者中显示出不同程度的功能性衰竭变化,并且实验将12例患者淋巴结分成两组:肿瘤相关性淋巴结(TILN)和非肿瘤相关性淋巴结(UILN),进一步研究发现与UILN相比,在TILN中PD-1⁺CD4⁺、PD-1⁺CD8⁺T细胞富集,使得TILN更易发生结外侵犯。French等^[25]通过收集19例颈清患者的94个淋巴结,把它们分成两组:受累及淋巴结和未受累及淋巴结。为了表征对转移性PTC的免疫应答,评估了CD4⁺T在淋巴结中的极化程度,分析PD-1⁺T细胞的耗竭,得出PTC侵袭性与PD-1⁺T细胞、调节性T细胞在淋巴结中的丰富程度有关。

最近, Ji等^[26]的一项关于评估PD-L1表达的意义及其与PTC的临床病理因素和疾病结果的关联

的研究中发现,PD-L1表达在52.3%(136/260)PTC肿瘤组织中,显著高于相应的非肿瘤甲状腺组织。而且,PD-L1表达与更差的无病生存期、原始肿瘤大于4cm、肿瘤多灶、淋巴结转移相关,从而证明PD-L1可以增强PTC的侵袭性,并且可以预测PTC患者的预后。Ahn等^[27]回顾性研究407例甲状腺癌患者的病理组织,评估PD-L1在不同类型甲状腺癌中的表达,并且分析PD-L1表达与TERT启动子、BRAF突变和疾病进展等临床病理因素的关系,发现分别有6.1%甲状腺乳头状癌、7.6%的滤泡性甲状腺癌和22.2%的未分化甲状腺癌患者表达PD-L1。研究发现PD-L1在未分化甲状腺癌中高表达,进而确定抗PD-L1对于未分化甲状腺癌患者来说是新的治疗方向。

4 PD-1/PD-L1 信号通路抑制剂及其在甲状腺癌中的应用前景

以上研究提示在免疫逃逸介导的肿瘤的发生、发展过程中,PD-1/PD-L1通路是肿瘤微环境中免疫抑制的重要机制。因此,研究针对PD-1/PD-L1信号通路的靶向药物,可以抑制肿瘤细胞的免疫逃逸过程,从而抑制肿瘤的发生与发展。

4.1 PD-1/PD-L1 信号通路抑制剂研究进展

Pidilizumab、lambrolizumab、nivolumab和AMP-224是靶向PD-1的mAbs,而BMS-936559、ME-DI4736、MPDL3280A和MSB0010718C是PD-L1的mAb^[28]。单克隆抗体PD-1和PD-L1的临床试验在患者中显示出较好的临床疗效,特别是对黑色素瘤、肺癌、肾癌、膀胱癌、结直肠癌和胃癌,整体反应率达到16%~100%^[29-30]。第一个由FDA批准的mAb是pembrolizumab(Keytruda),也称为兰布罗单抗。在治疗经过一线治疗(包括用ipilimumab的免疫治疗KEYNOTE-001试验或研究者选择性化疗KEYNOTE-002)的晚期黑色素瘤患者方面,兰布罗单抗显示出显示出较好的临床疗效^[31-32]。第二个PD-1靶向单抗获得FDA批准是nivolumab(Opdivo),在离体黑色素瘤模型的一项研究中,加入相同的抗体导致Treg对CTL的抑制作用的暴露并刺激它们的增殖^[33]。Nivolumab已在胶质母细胞瘤和恶性黑色素瘤的患者进行Ⅱ期和Ⅲ期临床试验。针对

PD-L1 的 mAb 也已经进行了临床试验。BMS-936559 是阻断 PD-L1 的完全人单克隆 IgG4 抗体。抗 PD-L1 抗体能够抑制鼠同基因中的肿瘤生长,使肿瘤模型具有持久的抗肿瘤免疫力。BMS-936559 可以在体外逆转 Treg 介导的抑制性免疫,并且不引起抗体依赖性细胞毒性或补体依赖性细胞毒性。BMS-936559 的第一次临床试验证明了它的高耐受性和持久疗效^[34]。

4.2 PD-1/PD-L1 信号通路抑制剂在甲状腺癌中的应用前景

正如上文所述,PD-1/PD-L1 通过诱导活化 T 细胞凋亡、促进 T 细胞无反应性和疲惫以及增强功能调节性 T 细胞,从而促进甲状腺癌的发生、发展。在肿瘤细胞利用 PD-1/PD-L1 信号通路抑制机体免疫、逃避免疫攻击方面,虽然甲状腺癌中生理相关性 CD8⁺T 细胞的频率(40~1497 cells/mm²)仍有待确定,但是很多数据显示抗肿瘤 CD8⁺T 细胞反应已在进展期 DTC 患者产生效应,并且这一过程可以通过抗 PD-1 疗法进一步增强^[23]。

Bastman 等^[23]在研究中发现 23 例 PT4 甲状腺肿瘤患者中,有 16 例患者表达 PD-L1⁺TAM。同时,在 ATC 样本组织中也检测到 CD8⁺T 和 Treg 的浸润,8 个 ATC 样本中有 6 个样本 PD-L1 弥漫性表达。我们推测 ATC 患者可以通过抗 PD-1 /PD-L1 疗法与其他化疗的组合来减缓肿瘤生长。既然 Tregs 可以表达 PD-1 和 PD-L1,那么阻断 PD-1/PD-L1 相互作用,可以抑制 Tregs 的诱导分化功能^[35]。因此,抗 PD-1 和抗 PD-L1 疗法可抑制肿瘤相关 Treg 的作用。在原发性甲状腺肿瘤中也发现肿瘤相关巨噬细胞(TAM)和未成熟树突细胞(iDC)^[36,37]。Brauner 等^[38]研究结果表明对 BRAFV600E 突变的患者而言,抗 PD-L1 治疗能增强 BRAFi(BRAF inhibitor)使肿瘤衰退的作用,并且可以加强 ATC 的抗肿瘤免疫应答。Hong 等^[39]研究显示 Bardoxolone methyl 抗氧化炎症调节因子 I 期试验在 1/4ATC 患者显示出较好的临床疗效,这预示着免疫治疗可以对 ATC 起作用。Wu 等^[40]也检测到 PD-L1 在 ATC 中的表达,PD-L1 表达于 23% ATC 患者中,这些患者癌组织分化不良,多数由于肿瘤太大(>7cm)、不可切除性、机体功能状态差不能手术。这表明免疫治疗可作为 ATC 强有力的治疗措施或可作为 ATC 患者的当前疗法的佐剂。

5 小结与展望

目前在许多肿瘤中抗 PD-1/PD-L1 已有显著效果,可是在甲状腺癌方面抗 PD-1/PD-L1 靶向治疗还仅仅局限于 ATC 的治疗。我们可以预测未来 PD-1/PD-L1 可以作为一种分子标志物,作为分化型甲状腺癌患者的侵袭性及预后的指标。高表达 PD-L1 的分化型甲状腺癌患者是否对抗 PD-L1 起反应,将是我们未来研究的重点。我们必须进行进一步的研究来更好地了解 PD-1/PD-L1 在甲状腺癌发展中的作用,从而指导临床治疗,为甲状腺癌患者提供新的免疫靶向治疗方向。

参考文献:

- [1] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010 [J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(5): 277-300.
- [2] Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, et al. World-wide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. Journal of cancer epidemiology [J]. J Cancer Epidemiol, 2013, 2013: 965212.
- [3] Brenner H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis [J]. Lancet, 2002, 360(9340): 1131-1135.
- [4] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64: 9-29.
- [5] Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States [J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, 140 (4): 317-322.
- [6] Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death [J]. EMBO J, 1992, 11(11): 3887-3895.
- [7] Wang L, Han R, Hancock WW, et al. Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand PD-L1 are required for allograft tolerance [J]. Eur J Immunol, 2007, 37(10): 2983-2990.
- [8] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity [J]. Annu Rev Immunol, 2008, 26: 677-704.
- [9] Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion [J]. Nat Med, 2002, 8(8): 793-800.
- [10] Mahoney KM, Freeman GJ, McDermott DF. The Next immune-check-point inhibitors: PD-1/PD-L1 blockade in melanoma [J]. Clin Ther, 2015, 37(4): 764-782.
- [11] Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance [J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(4): 263-267.
- [12] Patel SP, Osada T, Osada K. Modulation of Immune system inhibitory checkpoints in colorectal cancer [J]. Current

- Colorectal Cancer Reports, 2013, 9(4): 391–397.
- [13] Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells [J]. *J Exp Med*, 2009, 206(13): 3015–3029.
- [14] Terme M, Ullrich E, Aymeric L, et al. IL-18 induces PD-1 dependent immunosuppression in cancer [J]. *Cancer Res*. 2011, 71; 5393–5399.
- [15] Boni C, Fiscaro P, Valdatta C, et al. Characterization of hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell dysfunction in chronic HBV infection [J]. *J Virol*, 2007, 81: 4215–4225.
- [16] Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, et al. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression [J]. *Nature*, 2006, 443: 350–354.
- [17] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity [J]. *Annu Rev Immunol* 2008, 26: 677–704.
- [18] Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy: inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1 [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18: 6580–6587.
- [19] Ahmadzadeh M, Johnson LA, Heemskerk B, et al. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired [J]. *Blood*, 2009, 114: 1537–1544.
- [20] Chowdhury S, Veyhl J, Jessa F, et al. Programmed death-ligand 1 overexpression is a prognostic marker for aggressive papillary thyroid cancer and its variants [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 32318–32328.
- [21] Cunha LL, Marcello MA, Morari EC, et al. Differentiated thyroid carcinomas may elude the immune system by B7H1 upregulation [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(1): 103–110.
- [22] Angell TE1, Lechner MG, Jang JK, et al. BRAFV600E in papillary thyroid carcinoma is associated with increased programmed death ligand 1 expression and suppressive immune cell infiltration [J]. *Thyroid*, 2014, 24(9): 1385–1393.
- [23] Bastman JJ, Serracino HS, Zhu Y, et al. Tumor-infiltrating T Cells and the PD-1 checkpoint pathway in advanced differentiated and anaplastic thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(7): 2863–2873.
- [24] Severson JJ, Serracino HS, Mateescu V, et al. PD-1+Tim-3+ CD8+ T lymphocytes display varied degrees of functional exhaustion in patients with regionally metastatic differentiated thyroid cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(6): 620–630.
- [25] French JD, Kotnis GR, Said S, et al. programmed death-1 T cells and regulatory T cells are enriched in tumor-involved lymph nodes and associated with aggressive features in papillary thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6): E934–E943.
- [26] Ji Q, Shi R, Luo T, et al. Programmed death-ligand 1 expression in papillary thyroid cancer and its correlation with clinicopathological factors and recurrence [J]. *Thyroid*, 2016, [Epub ahead of print].
- [27] Ahn S, Kim TH, Kim SW, et al. Comprehensive screening for PD-L1 expression in thyroid cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(2): 97–106.
- [28] Sznol M, Chen L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(5): 1021–1034.
- [29] Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, et al. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway [J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(1): 24–33.
- [30] Spigel DR, Gettinger SN, Horn L, et al. Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (Suppl): abstr 8008.
- [31] Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 908–918.
- [32] Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a Phase 1 trial [J]. *Lancet*, 2014, 384(9948): 1109–1117.
- [33] Wang W, Lau R, Yu D, et al. PD1 blockade reverses the suppression of melanoma antigen-specific CTL by CD4+ CD25 (Hi) regulatory T cells [J]. *Int Immunol*, 2009, 21: 1065–1077.
- [34] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2455–2465.
- [35] Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells [J]. *J Exp Med*, 2009, 206: 3015–3029.
- [36] Qing W, Fang WY, Ye L, et al. Density of tumor-associated macrophages correlates with lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma [J]. *Thyroid*, 2012, 22: 905–910.
- [37] Scarpino S, Stoppacciaro A, Ballerini F, et al. Papillary carcinoma of the thyroid: hepatocyte growth factor (HGF) stimulates tumor cells to release chemokines active in recruiting dendritic cells [J]. *Am J Pathol*, 2000, 156: 831–837.
- [38] Brauner E, Gunda V, Vanden Borre P, et al. Combining BRAF inhibitor and anti PD-L1 antibody dramatically improves tumor regression and anti tumor immunity in an immunocompetent murine model of anaplastic thyroid cancer [J]. *Ontarget*, 2016, 7(13): 17194–17211.
- [39] Hong DS, Kurzrock R, Supko JG, et al. A phase I first-in-human trial of bardoxolone methyl in patients with advanced solid tumors and lymphomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18: 3396–3406.
- [40] Wu H, Sun Y, Ye H, et al. Anaplastic thyroid cancer: outcome and the mutation/expression profiles of potential targets [J]. *Pathol Oncol Res*, 2015, 21(3): 695–701.