



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250273

http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250273

China Journal of General Surgery, 2025, 34(11):2442-2453.

· 文献综述 ·

分化型甲状腺癌的关键基因突变、分子诊断及靶向治疗研究进展

文兵兵^{1,2}, 唐宇凡^{2,3}, 周柏全^{2,3}, 沙颖^{1,2}, 余柯^{2,3}, 贾佳佳^{2,3}, 范瑞芳²

(1. 西北民族大学医学部, 甘肃 兰州 730030; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院 普通外科, 甘肃 兰州 730050; 3. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730030)

摘要

分化型甲状腺癌 (DTC) 总体预后良好, 但其恶性进展及对放射性碘治疗的抵抗与多种驱动基因突变密切相关。BRAF、RAS、TERT、RET等关键基因不仅影响肿瘤的分化程度、侵袭行为及复发风险, 也为风险分层、预后评估及个体化治疗提供重要依据。近年来, 多基因检测技术的普及显著提升了细胞学不确定结节的诊断准确率, 并在局部进展期病例的新辅助治疗决策中发挥关键作用。靶向治疗方面, 多靶点酪氨酸激酶抑制剂以及 BRAF、RET 等特异性靶向药物显著改善了放射性碘难治性 DTC 患者的生存结局, 但耐药与相关不良反应仍是限制长期获益的重要瓶颈。新近研究正在探索双靶组合和靶向联合免疫治疗, 以期进一步提高疗效。本文综述 DTC 主要基因突变的临床意义、多基因检测的应用价值以及靶向治疗的研究进展, 为精准管理提供参考。

关键词

甲状腺肿瘤; 基因; 突变; 分子靶向治疗; 综述

中图分类号: R736.1

Research progress on key gene mutations, molecular diagnosis, and targeted therapy in differentiated thyroid carcinoma

WEN Bingbing^{1,2}, TANG Yufan^{2,3}, ZHOU Baiquan^{2,3}, SHA Ying^{1,2}, YU Ke^{2,3}, JIA Jiajia^{2,3}, FAN Ruifang²

(1. Medicine Department of Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China; 2. Department of General Surgery, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China; 3. The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China)

Abstract

Differentiated thyroid carcinoma (DTC) generally carries a favorable prognosis; however, its malignant progression and resistance to radioactive iodine therapy are strongly associated with specific driver gene mutations. Alterations in key genes—such as BRAF, RAS, TERT, and RET—not only influence tumor differentiation, aggressiveness, and recurrence risk but also provide critical molecular information for risk stratification, prognostic evaluation, and individualized therapeutic decision-making. With the increasing availability of multi-gene testing, the diagnostic accuracy for cytologically indeterminate

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目 (22JR5RA004); 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院科研计划基金资助项目 (2021yxky045)。

收稿日期: 2025-05-15; **修订日期:** 2025-11-08。

作者简介: 文兵兵, 西北民族大学硕士研究生, 主要从事甲状腺癌基础及临床方面的研究。

通信作者: 范瑞芳, Email: fanruif@163.com

thyroid nodules has markedly improved, and gene profiling has become essential in guiding neoadjuvant strategies for locally advanced disease. Targeted therapies, including multi-kinase inhibitors and gene-specific inhibitors (e.g., BRAF and RET inhibitors), have significantly improved survival outcomes in patients with radioactive iodine-refractory DTC. Nevertheless, acquired resistance and treatment-related adverse events remain major limitations. Emerging evidence suggests that dual-target inhibition and combinations of targeted therapy with immunotherapy may yield additional clinical benefits. This review summarizes the clinical implications of major gene mutations in DTC, the application of multi-gene testing, and recent advances in targeted therapies to support precision management.

Key words

Thyroid Neoplasms; Genes; Mutation; Molecular Targeted Therapy; Review

CLC number: R736.1

近年来,分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)发病率持续上升,已成为内分泌系统最常见的恶性肿瘤之一^[1]。根据2022年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)分类标准^[2],DTC病理类型主要包括甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)、滤泡状甲状腺癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)、嗜酸细胞型甲状腺癌(oncocytic carcinoma, OCA)以及一些罕见亚型。有研究^[3-5]表明,基因突变在DTC恶性进展中发挥了关键作用,BRAF、RAS、TERT、RET等基因的突变与DTC的分化程度、临床分期、治疗及预后均密切相关。另外,靶向药物的应用为局部晚期或远处转移的放射性碘(radioactive iodine, RAI)难治性DTC(radioactive iodide refractory DTC, RAI-DTC)患者提供了新的治疗策略,生存获益明显提高。因此,研究DTC基因突变与临床病理的关系及靶向治疗对提高患者总生存期(overall survival, OS)具有重要意义。

1 DTC基因突变的临床病理特征

1.1 BRAF基因

1.1.1 BRAF分子信号转导机制 BRAF是MAPK/ERK通路的核心成员,当RAS蛋白激活并与GTP结合后,BRAF就被招募至细胞膜,解除自抑制单体构象并激活,通过MEK和ERK通路调节细胞生长、分化和凋亡^[6]。BRAF^{V600E}突变后,即便没有外部信号,BRAF依然持续激活下游通路,导致细胞异常增殖,促进肿瘤的发生与发展^[7]。激活的RAS蛋白还可以通过GAB结合蛋白募集PI3K,PI3K修饰产生的PIP3激活Akt和mTOR,调控细胞的生长

和代谢^[8]。所以,RAS/RAF/MEK/ERK通路与RAS/PI3K/Akt/mTOR存在交互作用,共同调控甲状腺肿瘤细胞的发生和发展。

1.1.2 BRAF^{V600E}突变的临床病理特征 BRAF突变根据其激酶活性及是否依赖RAS信号传导和RAF二聚化,分为I类、II类和III类^[9]。BRAF^{V600E}属于I类突变,它不依赖于RAS信号,发生在BRAF基因第600位将缬氨酸(V)替换为谷氨酸(E)而导致,此突变与甲状腺癌、结直肠癌、黑色素瘤等多种癌症密切相关,尤其对甲状腺癌恶性生物学行为的影响涉及多个方面^[10]。

Shi等^[11]发现,BRAF^{V600E}突变型较野生型患者的肿瘤直径、双侧病灶、甲状腺被膜外侵犯(extrathyroidal extension, ETE)、淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)及TNM分期等侵袭特征更为严重;通过BRAF^{V600E}突变丰度分层发现,高丰度组(>20%)的肿瘤直径、LNM、ETE风险比低丰度组(<20%)显著增加,且与晚期TNM分期明显相关。另一项研究^[12]也发现,在BRAF^{V600E}阳性患者中,肿瘤直径>1 cm、ETE及颈侧区LNM患者的复发风险更高,且与肿瘤多病灶及TNM分期相关。所以,BRAF^{V600E}突变提高了DTC患者肿瘤侵袭性、局部复发和远处转移的风险。Tao等^[13]发现,在BRAF野生型PTC患者中,LNM与病死率无明显关联;但在BRAF^{V600E}阳性PTC患者中,无LNM的病死率为1.4%,合并LNM的病死率上升至7.7%。因此,BRAF^{V600E}突变时,提示可能需要进行更加彻底的手术切除及治疗性中央区及颈侧区淋巴结清扫^[14]。

但也有研究^[15]发现,对于甲状腺微小癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)而言,即使合并BRAF^{V600E}+TERT双突变,也与不良的临床病

理特征无显著相关性。Heo等^[16]通过对PTMC(<1 cm)与PTC(>1 cm)患者的病死率和死因进行比较发现,PTMC的病死率为1.2%,在死亡的人数中,PTMC的肿瘤特异性死亡率仅占0.02%,死于其他恶性肿瘤高达58.9%;而PTC的肿瘤特异性死亡率为0.71%,显著高于PTMC。因此,PTMC的预后极好,对于低风险的PTMC可采取主动监测,避免过度处理;若伴有LNM、远处转移、肿瘤浸润引起喉返神经麻痹或侵犯气管,才考虑立即手术^[17]。

1.2 RAS基因

1.2.1 RAS分子信号转导机制 RAS蛋白通过GTP/GDP在活性与非活性间转换来精准调控细胞,当RAS结合GTP进入激活状态时,其构象可暴露出效应结合域,与效应分子特异性结合^[18]。已知的经典效应分子包括RAF激活MAPK/ERK通路、PI3K激活PI3K-Akt通路和RALGDS激活RAL通路^[19]。Catozzi等^[20]基于生物信息数据库,在43个效应蛋白下游构建了RAS效应因子网络,包含2 290个蛋白质,发现12个效应因子类别间存在高度信号串扰,58%的生物学过程已被证实与相应效应通路相关。迄今鉴定出的50余种RAS效应蛋白通过RAS结合域传递信号,构成MAPK、PI3K和RAL-GEF三大核心通路^[21]。所以,RAS突变通过破坏GTP酶活性导致信号持续活化,如KRAS突变通过激活RAF和PI3K促进肿瘤发生。

1.2.2 RAS突变的临床病理特征 RAS基因家族包括HRAS、KRAS和NRAS,属于GTP酶家族,RAS突变与癌症发生和发展密切相关^[22]。在甲状腺癌中,NRAS突变被发现是最常见的RAS突变类型,RAS突变型与野生型在T1/2期肿瘤、LNM、ETE及复发率等临床病理特征方面无显著差异,仅与组织学亚型有关,但RAS突变病例的远处转移风险和病死率明显高于野生型^[4,12]。在DTC肿瘤转移机制中,RAS常与多基因协同突变共同驱动。一项78例RAS突变甲状腺癌基因组研究^[23]发现,22%DTC存在TERT启动子突变、TP53或PIK3CA等基因变异,与单纯RAS突变相比,多基因突变的DTC原发肿瘤更大、远处转移发生率更高,且肿瘤特异性死亡率提高10倍以上。提示RAS突变能与其他基因突变协同增强肿瘤的侵袭性和转移潜能。

1.2.3 RAS突变的miRNA研究 RAS基因突变不仅出现在甲状腺恶性肿瘤中,也在良性肿瘤中存在。

Macerola等^[24]等通过对798个miRNA的表达分析,在RAS突变型甲状腺肿瘤中鉴定出12种显著异常的miRNA,其中miR-222-3p、miR-221-3p和miR-146b-5p显著上调,说明miRNA异常表达可能与RAS突变激活致癌信号通路密切相关。Stojanović等^[25]发现,miR-222-3p表达强度与PTC亚型分化程度、肿瘤大小、LNM及BRAF突变状态显著相关,其高表达是ETE和晚期pTNM分期的独立预测因子。另外有研究^[26]发现,与结节性甲状腺肿及正常甲状腺组织相比,miRNA-221和miRNA-222在甲状腺癌组织中显著过表达,这两种miRNA在甲状腺癌中呈现协同表达模式,可能在甲状腺癌发生发展中具有潜在作用。通过NanoString技术发现,miR-221-3p是PTC特征性miRNA的核心成员之一,检测miR-221-3p、miR-152-3p、miR-551b-3p和miR-7-5p等四种miRNA有助于诊断疑难病例^[27]。同时,血清miR-221-3p及miR-146a-5p水平在PTC患者中显著升高,其动态变化可有效监测术后疾病进展,尤其在甲状腺球蛋白不能提供有用信息时更有临床价值^[28]。miR-296-3p在正常甲状腺组织中高表达,PTC组织及细胞系中表达水平较低。有研究^[29]表明,高碘状态下环状RNA circ_0004851通过吸附miR-296-3p解除其对下游靶基因FGF11的转录抑制,激活促癌信号通路,促进PTC恶性进展;恢复miR-296-3p表达则显著抑制PTC细胞的增殖、迁移和侵袭能力,诱导细胞凋亡。裸鼠移植瘤模型也证实该信号轴在肿瘤生长调控中的关键作用。另有研究发现,miR-296-3p的调控网络与肿瘤放射敏感性密切相关,在KRAS或BRAF突变型肿瘤中,突变基因通过抑制miR-296-3p导致DNA修复蛋白RAD18异常高表达,靶向抑制RAD18可有效增强放射诱导的DNA损伤效应,在KRAS突变的胰腺癌和BRAF突变的甲状腺癌模型中,联合放疗显示出显著的协同抑瘤作用^[30]。这一发现为携带相关基因突变的甲状腺癌提供了潜在治疗靶点。

1.3 TERT基因

TERT启动子突变在侵袭性PTC中获得广泛研究。TERT启动子突变后激活端粒酶活性,延长端粒,赋予肿瘤细胞无限增殖能力,从而加速肿瘤进展^[31]。TERT启动子突变与高龄、较大肿瘤体积、肿瘤多灶性、晚期TNM分期、高频率的RAI治疗、RAI治疗前甲状腺球蛋白水平升高以及RAI治疗后手术区域外异常摄取等显著相关,TERT启动子与

BRAF^{V600E} 共突变将进一步加剧 PTC 的恶性程度^[32]。有研究^[33]发现,与野生型病例相比,*TERT* 启动子非热点突变 (C216T 突变) 病例的临床病理特征及 S100A10 表达水平均无显著差异;但 *TERT* 启动子热点突变 (C228T/C250T) 与 ETE、复发风险、TNM 分期以及 S100A10 表达增加呈正相关,并且 S100A10 表达则与 ETE、LNM 和复发风险之间存在密切的相关性。所以, *TERT* 突变导致患者预后较差的原因可能是 C228T/C250T 热点突变,并且与 S100A10 高表达存在潜在的关系。

在 *TERT* 启动子与 *BRAF* 共突变研究中,一项对 83 例 PTC 的队列研究^[34]证明, *TERT*+*BRAF* 双突变在老年女性患者中发生率高达 72.7%,明显高于老年男性组;并且双突变组的颈侧区 LNM 率高达 54.5%,显著高于单纯 *BRAF* 突变组。所以, *BRAF* 突变患者若合并 *TERT* 突变更易发生颈侧区 LNM。另一项对 75 例 *BRAF* 突变的高危 PTC 研究^[35]发现,合并 *TERT* 双突变的复发率高达 46.2%,明显高于单突变组的 6.6%。由此说明,此类双突变驱动具有性别差异以及能增加中高危 PTC 患者的复发风险。

Liu 等^[36]也发现, *BRAF* 与 *TERT* 变异常共存并协同促进 PTC 的复发,当 *BRAF*^{V600E} 与 *TERT* 双突变时, *TERT* 启动子区单核苷酸变异 (single-nucleotide variation, SNV) 为 rs2853669 TT 基因型的复发风险显著高于 TC/CC 基因型。同时携带 *BRAF*^{V600E}、*TERT* 变异及 rs2853669 TT 基因型的“遗传三联”患者复发率高达 76.5%,而三者均阴性且为 TC/CC 基因型者复发率仅 8.4%。所以,对 *BRAF*^{V600E} 与 *TERT* 双突变患者,可以检测 *TERT* 启动子区 SNV 状态来评估 PTC 的术后复发风险。

另一方面, *TERT* 启动子突变可能与甲状腺癌的 RAI 亲和性相关。Nannini 等^[37]研究显示,48.7% 的 RAI-DTC 病例存在 *TERT*/TP53 突变,其发生 RAI 抵抗的时间 (time to RAI resistance, TTRR) 显著缩短至 35.4 个月。Tan 等^[5]也证明,在 DTC 患者中,与单纯 *BRAF*^{V600E} 突变相比,当 *BRAF*^{V600E} 合并 *TERT* 启动子共突变时,不仅多病灶的远处转移率显著增加 (85.7% vs. 33.3%),而且 RAI-DTC 的发生率显著提高 (82.4% vs. 6.3%),TTRR 显著缩短且疾病进展更快。因此, *TERT* 启动子变异不仅是导致转移和复发的高危因素,还是晚期 RAI-DTC 抵抗的重要风险因素。

1.4 RET 基因

RET 变异已在多种恶性肿瘤中被发现,在甲状腺癌和非小细胞肺癌中最为常见。*RET* 的异常活化与甲状腺癌的不良预后密切相关,并与远处转移风险显著升高存在强关联。*RET* 重排是指 *RET* 基因与其他基因重排,形成新的融合基因,通过影响 RAS/RAF/MAPK、PI3K/Akt/mTOR 及 PLC γ 三条信号通路,导致细胞异常增生^[38]。

有研究^[39]发现, *RET* 融合基因并未在任何低风险肿瘤或良性甲状腺组织中被检出,在 1 564 例甲状腺组织样本中,仅见于 PTC 患者,阳性率为 11.4% (113/993),且儿童及青少年患者的发生率是成人患者的 3 倍 (29.8% vs. 8.7%)。Ullmann 等^[40]通过对 327 例接受 PTC 手术的患者进行基因分型发现,携带 *RET* 重排的 PTC 患者比携带 *BRAF* 和 *RAS* 突变的患者更易发生 ETE、多病灶肿瘤和远处转移;与 *BRAF* 突变患者相比,无病生存期 (disease-free survival, DFS) 差异不显著,预后较 *RAS* 突变患者更差。所以, *RET* 重排可能赋予 PTC 侵袭性的表型。Zhang 等^[41]也发现,携带 *RET* 和 *TERT* 启动子双重变异的患者病死率显著高于仅携带 *RET* 重排的患者,后者随访期内没有发生死亡。这表明, *RET* 重排与 *TERT* 启动子突变共存影响患者的预后,也是导致患者病死率较高的因素之一。

1.5 其他基因

PAX8-PPAR γ 融合基因是由染色体 t (2; 3) (q13; p25) 易位导致的跨基因融合,融合蛋白同时包含 *PAX8* 的 DNA 结合结构域与 *PPAR γ* 的配体结合结构域,从而获得异常的转录调控能力。现有研究^[42]显示, *PAX8-PPAR γ* 融合在 FTC 中的检出率约为 1/3,不同报道的范围为 12%~53%。另一项分子流行病学研究^[43]指出, FTC 中最常见的驱动事件为 *RAS* 基因突变,其次为 *PAX8-PPAR γ* 融合,且与 *RAS* 基因突变相比, *PAX8-PPAR γ* 基因融合患者预后相对较好,而 *RAS* 基因突变患者预后较差;另外,携带该融合基因的肿瘤多呈滤泡生长模式,伴随明显的包膜形成及不同程度的包膜或血管侵犯^[44],基于其分子特征与流行病学表现, *PAX8-PPAR γ* 融合已逐渐成为 FTC 的重要辅助诊断标志,在滤泡样病变的临床诊断及病理分型中具有重要参考价值。

PIK3CA 和 *Akt* 基因突变通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,促进肿瘤细胞增殖,影响患者预

后^[45]。有研究表明,在FTC患者中,PI3K/Akt通路突变检出率为22.5%,且该基因突变与患者OS降低相关^[46]。TP53突变在甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)发病机制中常见,但在DTC中发生率相对较低。一项Meta分析^[47]显示,DTC患者TP53突变频率为6.1%,并且TP53突变与DTC患者的治疗反应不佳有关;携带TP53突变的患者中位OS仅为2~3年,远远短于TP53野生型患者。总体而言,PIK3CA/Akt和TP53基因突变不仅对DTC的治疗效果产生重要影响,而且促进肿瘤细胞的侵袭、转移及耐药,显著降低患者的长期OS率。

2 DTC的靶向治疗

2.1 多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)

目前在DTC中研究的大多数TKI主要靶向于血管内皮生长因子(VEGF)及其受体(VEGFR)相关信号通路。其中,索拉非尼(sorafenib)和仑伐替尼(lenvatinib)两种药物均被批准用于局部晚期或远处转移的RAIR-DTC^[48]。有研究^[49]发现,与索拉非尼相比,仑伐替尼可显著延长无进展生存期(progression-free survival, PFS),具有更高的客观缓解率(objective response rate, ORR),但出现重度高血压和蛋白尿等治疗相关不良事件(treatment-related adverse events, TRAE)的发生率较高。此外,两种药物虽有较高的疗效,但通过长期随访发现大部分患者最终仍会出现疾病进展。研究^[50]发现,通过上调FGF/FGFR、PDGF或ANGPT2旁路血管生成因子,建立VEGF非依赖性的血管生成途径对索拉非尼产生耐药。对于仑伐替尼的获得性耐药,Bertol等^[51]的一项临床前研究显示,耐药细胞常出现上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)并伴随多条促存活信号通路的激活导致。说明药物的耐药是多通路协同作用的结果。

卡博替尼(cabozantinib)是索拉非尼和仑伐替尼产生耐药后的多靶点TKI后续治疗药物。COSMIC-311试验III期临床研究(NCT03690388)^[52]发现,对于经仑伐替尼和(或)索拉非尼治疗后进展的RAIR-DTC患者,卡博替尼与安慰剂相比可显著延长晚期RAIR-DTC患者的中位PFS

(mPFS)(16.6个月 vs. 3.2个月),并且疗效不受既往仑伐替尼/索拉非尼治疗史及组织学亚型的影响。该研究确立了卡博替尼作为晚期RAIR-DTC二线治疗的优选地位。

多纳非尼(donafenib)是我国研制的针对RAIR-DTC的多靶点TKI药物。一项多中心II期研究(NCT02870569)^[53]评估了多纳非尼200 mg和300 mg两种剂量方案的疗效,结果表明,200 mg组和300 mg组的ORR分别为12.5%和13.33%,mPFS分别为9.44个月和14.98个月。该试验III期研究(NCT03602495)^[54]进一步验证了多纳非尼在RAIR-DTC中的疗效,300 mg组和安慰剂组的mPFS分别为12.9个月和6.4个月,ORR分别为23.3%和1.7%。该靶向药物为RAIR-DTC患者提供了一种可靠的治疗选择。

2.2 抗血管生成药

阿帕替尼(apatinib)是一种VEGFR-2靶向药物,在局部晚期或远处转移的RAIR-DTC中表现出良好的治疗效果。REALITY试验III期研究(NCT03048877)^[55]评估了阿帕替尼对局部晚期或转移性RAIR-DTC的疗效及安全性,阿帕替尼组及安慰剂的ORR分别为54.3%及2.2%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为95.7%及58.7%,mPFS为22.2个月及4.5个月,差异有统计学意义。阿帕替尼的常见不良事件包括高血压(34.8%)、手足综合征(17.4%)、蛋白尿(15.2%)和腹泻(15.2%),显示其在RAIR-DTC治疗中的可行性和安全性。

2.3 特异性靶向药物

2.3.1 BRAF基因靶向药物 BRAF^{V600E}是甲状腺癌中最常见的基因突变,作为MAPK通路的关键驱动突变,能持续激活BRAF/MEK/ERK信号促进肿瘤细胞增殖与去分化,并且是DTC进展为局部晚期及远处转移RAIR-DTC的重要原因之一。

维罗非尼(vemurafenib)是一种特异性BRAF^{V600E}激酶抑制剂,通过选择性阻断突变型BRAF激酶的活性,使下游MEK/ERK信号传导受到抑制,从分子水平上干预了肿瘤细胞的增殖分化状态^[56]。一项开放标签、多中心的II期临床试验显示^[57],维罗非尼单药用于BRAF^{V600E}突变且未接受过VEGFR-TKI的RAIR-DTC患者时,ORR为38.5%;而既往接受过VEGFR-TKI治疗者的ORR为27.3%。提示维罗非尼对未接受过TKI治疗的BRAF^{V600E}突变

患者表现出抗肿瘤活性。但维罗非尼的临床疗效常因短期反应和通过异质性反馈机制产生的获得性耐药而受到限制, Ma 等^[58]研究发现,通过敲低 SHP2 或使用 SHP2 抑制剂 SHP099 降低其活性,可显著增强 $BRAF^{V600E}$ 突变甲状腺癌细胞对维罗非尼的早期敏感性并逆转后期耐药性。双硫仑 (disulfiram, DSF) 作为一种戒酒药物,已被证实能以铜 (Cu) 依赖性方式发挥强效抗肿瘤作用。Xie 等^[59]发现, DSF/Cu 对 $BRAF^{V600E}$ 突变甲状腺癌细胞的增殖和集落形成能力表现出比单独 DSF 处理更强的抑制作用。DSF/Cu 通过活性氧依赖性抑制 MAPK/ERK 和 PI3K/Akt 信号通路杀伤甲状腺癌细胞;同时发现, DSF/Cu 能显著增强 $BRAF^{V600E}$ 突变甲状腺癌细胞对维罗非尼的敏感性。以上研究说明, SHP2 靶蛋白以及 DSF/Cu 在甲状腺癌 BRAF 靶向治疗中具有潜在的应用价值,虽尚处于研究阶段,但为 $BRAF^{V600E}$ 突变甲状腺癌提供了新的治疗策略。

另外, BRAF 抑制剂与 MEK 抑制剂联合应用也显示出一定的可行性。一项多中心 II 期随机对照研究 (NCT01723202)^[60]通过评估达拉非尼 (dabrafenib) 单药治疗与达拉非尼+MEK 抑制剂曲美替尼 (trametinib) 联合治疗 $BRAF$ 突变 RAIR-DTC 的疗效,单药治疗组及联合治疗 ORR 分别为 42% 和 48%, 1 年 PFS 分别为 50% 和 73%, 差异无统计学意义;但联合治疗组的 TRAE 发生率更高。另一项 II 期非对照研究 (JRCT2011200018)^[61]评估了恩考芬尼联合 MEK 抑制剂比尼替尼 (binimetinib) 在 $BRAF^{V600E}$ 突变甲状腺癌患者中的疗效与安全性。22 例甲状腺癌患者中, 17 例为 DTC, 5 例为 ATC。结果发现, DTC 患者的 ORR 为 47.1% (8/17), 而 ATC 患者 ORR 达 80% (4/5)。全组 12 个月的持续缓解率 (durable response rate, DRR)、PFS 和 OS 分别为 90.9%、78.8% 和 81.8%。27.3% (6/22) 患者出现 3 级 TRAE, 未发生 4/5 级 TRAE。综上,采用达拉非尼联合曲美替尼治疗 $BRAF$ 突变 RAIR-DTC 并没有比达拉非尼单药的疗效更优,相反副作用明显提高;但恩考芬尼联合比尼替尼治疗则显示出临床获益,且安全性可接受,说明双靶联合疗法或可成为治疗 $BRAF^{V600E}$ 突变甲状腺癌的新选择。

2.3.2 RET 基因靶向药物 普拉替尼 (pralsetinib) 是受体酪氨酸激酶 RET 抑制剂,可选择性抑制 RET 激酶活性。ARROW 试验 I/II 期研究 (NCT03037385)^[62]证明了普拉替尼能适用于 RET

突变甲状腺癌患者的治疗, ORR 达 89% (8/9)。该试验 (NCT03037385)^[63]长期随访进一步评估了普拉替尼在晚期及转移性 RET 突变甲状腺癌中的疗效及安全性,结果显示,普拉替尼在既往接受过治疗的 RET 融合阳性的甲状腺癌患者中, ORR 为 90.9%, 中位缓解持续时间 (median duration of response, mDOR) 和 mPFS 分别为 23.6 个月和 25.4 个月, 97.1% 患者出现 TRAE。该研究为普拉替尼获批应用于 RET 融合阳性的甲状腺癌患者奠定了基础。

3 靶向治疗联合免疫治疗的探索性进展

靶向治疗可通过阻断关键致癌通路直接抑制肿瘤生长,而免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 通过阻断 PD-1/PD-L1 或 CTLA-4 信号通路解除 T 细胞的抑制信号,重新激活效应 T 细胞,恢复免疫反应并增强其抗肿瘤活性^[64]。二者的联合应用在甲状腺癌中尚处于探索阶段,一项 II 期临床研究 (NCT02973997)^[65]发现,仑伐替尼联合帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 可提高局部晚期 RAIR-DTC 初治患者的持久疗效 (ORR 为 65.5%, mPFS 为 26.8 个月),并且对仑伐替尼治疗后进展的患者仍有效 (ORR 为 16%, mPFS 为 10.0 个月),提示仑伐替尼联合帕博利珠单抗可作为局部晚期 RAIR-DTC 的一种可行治疗策略。此外,另一项 II 期 CaboNivoIpi 试验 (卡博替尼+纳武利尤单抗+伊匹木单抗)^[66]在既往接受 VEGFR 靶向治疗进展的 11 例 RAIR-DTC 患者中,采用 2 周卡博替尼诱导,诱导后每 6 周进行 1 次三联方案治疗,随后以卡博替尼联合纳武利尤单抗维持。结果显示,在 10 例可评估患者中,6 个月内 ORR 为 10%, mPFS 为 9.0 个月, mOS 为 19.2 个月。治疗相关 ≥ 3 级不良事件发生率为 55%, 5 级不良事件为 18%, 该研究未达到预设疗效阈值。说明三联方案在该群体中的获益有限且毒性负担较高,也由此说明了靶向治疗联合免疫治疗并非一定优于单纯靶向治疗,但现有的研究也受限于纳入患者数量过少,也缺乏足够的循证医学证据来进行验证。

已完成的 DTC 靶向治疗临床试验见表 1,正在进行的 DTC 靶向治疗临床试验见表 2, DTC 关键基因突变频率及临床意义见表 3, DTC 靶向药物作用机制见图 1。

表 1 已完成的DTC靶向治疗临床试验
Table 1 Completed clinical trials of targeted therapy in DTC

研究编号	研究设计	纳入病例	例数 (n)	试验组/对照组			结论
				干预	mPFS(月)	ORR(%)	
NCT02973997 ^[49]	II期	局部晚期或远处转移的RAIR-DTC,既往接受仑伐替尼治疗后进展或未接受过仑伐替尼治疗	57	初治组(n=30):仑伐替尼+帕博利珠单抗/进展组(n=27):仑伐替尼+帕博利珠单抗	26.8/10.0	65.5/16	对于仑伐替尼初治患者,帕博利珠单抗可延长仑伐替尼疗效的持续时间;对于仑伐替尼治疗后进展的患者,加用帕博利珠单抗也是可行的挽救治疗方案
NCT03690388 ^[52]	III期	索拉非尼/仑伐替尼/索拉非尼+仑伐替尼治疗后进展的局部晚期或远处转移的RAIR-DTC	258	卡博替尼(n=170)/安慰剂(n=88)	16.6/3.2	33/0	无论既往接受仑伐替尼或索拉非尼治疗,卡博替尼均能为RAIR-DTC患者带来获益
NCT02870569 ^[53]	II期	局部晚期或远处转移的RAIR-DTC	35	多纳非尼 300 mg 组(n=18)/多纳非尼 200 mg 组(n=17)	14.98/9.44	13.33/12.5	多纳非尼治疗RAIR-DTC安全可行,两种剂量方案的ORR相似,但高剂量方案的PFS更优
NCT03602495 ^[54]	III期	进展性RAIR-DTC	191	多纳非尼 300 mg(n=128)/安慰剂(n=63)	12.9/6.4	23.3/1.7	多纳非尼的疗效及耐受性良好,可成为RAIR-DTC患者新的治疗选择
NCT03048877 ^[55]	III期	进展性局部晚期或转移性RAIR-DTC	92	阿帕替尼(n=46)/安慰剂(n=46)	22.2/4.5	54.3/2.2	阿帕替尼具有显著的PFS和OS获益,且安全性可控
NCT01723202 ^[60]	II期	BRAF 突变的进展性RAIR-DTC	53	达拉非尼+曲美替尼(n=27)/达拉非尼单药(n=26)	15.1/10.7	48/42	与达拉非尼单药治疗相比,达拉非尼联合曲美替尼方案对该类患者在疗效上无明显优势,副作用更大
jRCT2011200018 ^[61]	II期	BRAF ^{V600E} 突变的局部晚期或远处转移的甲状腺癌	22	DTC(n=17):恩考芬尼+比尼替尼/ATC(n=5):恩考芬尼+比尼替尼	两组均未达到	47.1/80	恩考芬尼联合比尼替尼治疗DTC或ATC均显示出临床获益,有望成为BRAF ^{V600E} 突变甲状腺癌的新的治疗选择
NCT03037385 ^[62]	I/II期	既往接受过系统治疗(包括RAI)的晚期或转移性RET融合阳性甲状腺癌	22	普拉替尼	25.4	90.9	普拉替尼在晚期/转移性RET变异甲状腺癌治疗中具有深度及持久的临床活性,并且安全性可控

表 2 正在进行的DTC靶向治疗临床试验
Table 2 Ongoing clinical trials of targeted therapy in DTC

研究编号	研究设计	国家	纳入病例	例数 (n)	试验组/对照组	主要终点	次要终点	起止时间
NCT06787911 ^[67]	II期	中国	局部晚期DTC	14	新辅助治疗:多纳非尼+信迪利单抗/未行新辅助治疗	ORR	R ₀ /R ₁ 切除率、PFS、DCR等	2024年7月24日—2026年9月30日
NCT06475989 ^[68]	III期	美国	局部晚期或转移性RAIR-DTC	264	卡博替尼/达拉非尼+曲美替尼	PFS	ORR、OS、RT、TRAE	2024年8月22日—2030年9月30日
NCT04940052 ^[69]	III期	全球41个地区	晚期或远处转移的BRAF ^{V600E} 突变阳性RAIR-DTC	153	达拉非尼+曲美替尼/达拉非尼安慰剂+曲美替尼安慰剂	PFS	ORR、OS、DOR、TRAE	2021年11月15日—2027年6月3日
NCT04061980 ^[70]	II期	美国	远处转移的BRAF ^{V600E} 突变阳性RAIR-DTC	24	恩考芬尼+比尼替尼+纳武利尤单抗/恩考芬尼+比尼替尼	ORR	PFS、DOR、OS、≥3级TRAE	2020年10月30日—2027年10月30日

表 2 正在进行的 DTC 靶向治疗临床试验 (续)

Table 2 Ongoing clinical trials of targeted therapy in DTC (continued)

研究编号	研究设计	国家	纳入病例	例数 (n)	试验组/对照组	主要终点	次要终点	起止时间
NCT05994365 ^[71]	真实世界	中国	局部晚期或转移性 RAIR-DTC	380	安罗替尼/未接受安罗替尼或类似小分子抗血管抑制剂治疗	ORR, PFS	DCR, DOR, OS, TRAE	2023 年 8 月—2028 年 12 月
NCT05989425 ^[72]	II 期	中国	局部晚期或转移性 DTC	32	新辅助治疗: 索凡替尼/未行新辅助治疗	ORR	R ₀ /R ₁ 切除率、DCR, PFS, TRAE	2023 年 8 月 4 日—2026 年 8 月 4 日
NCT05668962 ^[73]	II 期	美国	RET 融合阳性的 RAIR-DTC	30	RET 抑制剂赛普替尼+ ¹³¹ I+重组人促甲状腺素	ORR	TRAE、 ¹³¹ I 摄取恢复率、PFS, OS 等	2023 年 3 月 1 日—2026 年 1 月 1 日

表 3 DTC 关键基因突变频率及临床意义

Table 3 Mutation frequencies and clinical implications of key gene mutations in DTC:

突变基因	疾病名称	突变频率 (%)	预后影响	可用靶向药物
<i>BRAF</i> ^{V600E} [12]	PTC	87.7	肿瘤体积较大、ETE 和 LNM、复发的概率更高	TKI, BRAF 抑制剂
<i>RAS</i> ^[4]	FTC	41.34	与远处转移风险和死亡风险有关	TKI, MEK 抑制剂
<i>TERT</i> ^[32]	PTC	1.1	常见于高龄患者,且多与较大肿瘤体积、多灶性病变及晚期 TNM 分期有关	TKI
<i>TERT+BRAF</i> ^{V600E} [33]	PTC	11.7	增强肿瘤侵袭性,加剧 DTC 的恶化	TKI, BRAF 抑制剂
<i>RET</i> 融合 ^[40]	PTC	4.3	更易发生 ETE、多病灶肿瘤和远处转移	TKI, RET 抑制剂
<i>PAX8-PPARγ</i> ^[42]	FTC	12~53	似乎不影响 FTC 的预后	TKI
<i>PIK3CA/Akt</i> ^[46]	FTC	22.5	使患者 OS 降低	TKI
<i>TP53</i> ^[47]	DTC	13.33	治疗反应不佳	TKI

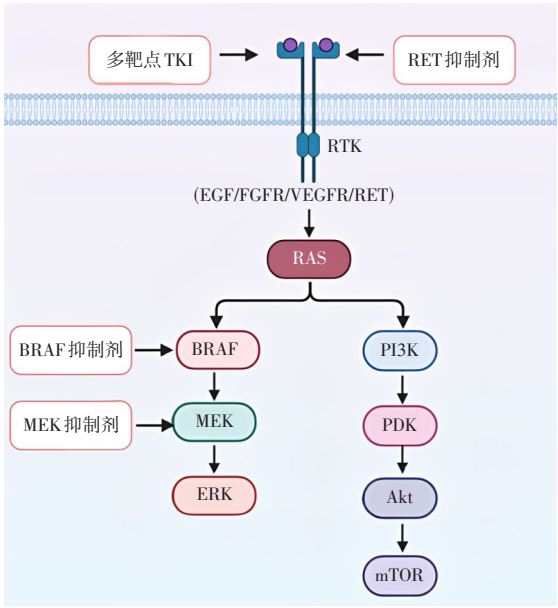


图 1 DTC 的靶向药物作用机制示意图

Figure 1 Mechanisms of action of targeted therapies in DTC

4 多基因检测应用

细针穿刺活检 (fine needle aspiration, FNA) 联合细胞病理学评估是甲状腺结节良恶性鉴别的

重要手段, 但仍有 20%~30% 患者细胞学检查无法明确诊断^[74]。通过多基因检测关键基因的突变可显著提高术前诊断的准确性。Ren 等^[75]通过二代测序 (next-generation sequencing, NGS) 技术对 22 个相关基因进行联合检测, 结果发现 PTC 的基因突变总体检出率高达 93.8% (181/193), 其中 *BRAF* 突变高达 81.9%, 而 *RAS* 和 *TERT* 启动子突变仅为 1.0% 和 3.6%, *RET/NTRK3* 基因融合占 10.4%; 对于细胞学无法明确诊断的甲状腺结节, NGS 检测的诊断敏感度为 79.2% (38/48), 特异度为 80.0% (8/10)。另一项研究^[76]也表明, 与单纯 FNA 细胞病理学评估相比, NGS 多基因检测联合细胞学评估可将诊断敏感度从 68.6% 提升至 89.3%, 特异度从 87.5% 提升至 95.2%, 阳性预测值从 95.9% 提升至 98.9%、阴性预测值从 39.8% 提升至 64.5%, 准确率从 72.2% 提升到 90.3%。这一结果提示, 在无法明确诊断的情况下, 将细胞学与多基因检测相结合能够显著提升甲状腺结节的诊断准确性。

多基因检测还应用在局部进展期甲状腺癌新辅助治疗中, 目的是识别具有治疗指导意义的突变驱动基因, 从而为解剖学上边界可切除或暂不

可切除的病例匹配相应靶向方案,实现肿瘤降期,提高 R_0/R_1 切除率并优化后续综合治疗方案^[77]。此外,2025年美国甲状腺协会发布的《成人分化型甲状腺癌管理指南》将分子特征纳入风险分层与临床管理的辅助决策^[78]。在术后疾病进展或出现RAIR-DTC时,通过多基因检测可识别驱动突变,从而为精准靶向治疗的选择提供关键依据。

5 总结与展望

DTC的发生发展与*BRAF*、*RAS*、*TERT*、*RET*等关键基因突变密切相关,这些分子事件不仅影响肿瘤的侵袭性表型及生物学行为,也为风险分层和个体化治疗提供了重要依据。多基因检测是识别驱动基因突变的重要手段,基于检测结果既有助于评估DTC患者的复发及预后风险,也可作为局部晚期或RAIR-DTC患者选择适合的多靶点TKI或特异性靶向药物,从而显著延长PFS。但耐药和TRAE仍然是限制长期获益的主要瓶颈。目前临床上正在探索双靶治疗及靶向+免疫治疗,前者虽尚未获得国家药品监管部门正式批准,但已有研究提示其在部分患者中可带来较为可观的临床获益,可能成为耐药后的潜在治疗选择;而靶向+免疫治疗虽已有探索性研究,相关临床试验报道较少,目前尚缺乏其优于单纯靶向治疗或双靶联合治疗的充分临床证据,未来需在大样本、多中心研究基础上,进一步阐明靶向+免疫治疗对DTC不同分子亚型的治疗影响,探索更为合理的给药方案与联合策略,在提高疗效的同时尽量降低毒性负担。随着分子分型技术的普及和精准治疗理念的深入,相信DTC患者的长期生存及生活质量将进一步得到改善。

作者贡献声明:文兵兵负责文献检索与论文撰写;唐宇凡、周柏全、沙颖负责文献回顾;余柯、贾佳佳负责论文内容细节修订与语言润色;范瑞芳负责研究设计、写作指导、论文审阅及修改。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for

- 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3):229–263. doi:10.3322/caac.21834.
- [2] Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization classification of thyroid tumors: a standardized diagnostic approach[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2022, 37(5): 703–718. doi:10.3803/EnM.2022.1553.
- [3] Zhang Z, Zhang X, Yin YF, et al. Integrating *BRAF*^{V600E} mutation, ultrasonic and clinicopathologic characteristics for predicting the risk of cervical central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1):461. doi:10.1186/s12885-022-09550-z.
- [4] Riccio I, Laforteza A, Landau MB, et al. Decoding *RAS* mutations in thyroid cancer: a meta-analysis unveils specific links to distant metastasis and increased mortality[J]. *Am J Otolaryngol*, 2025, 46(1):104570. doi:10.1016/j.amjoto.2024.104570.
- [5] Tan G, Jin B, Qian X, et al. *TERT* promoter mutations contribute to adverse clinical outcomes and poor prognosis in radioiodine refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 23719. doi:10.1038/s41598-024-75087-9.
- [6] Liu NF, Enomoto M, Marshall CB, et al. Reconstitution and characterization of *BRAF* in complex with 14-3-3 and *KRAS4B* on nanodiscs[J]. *Protein Sci*, 2024, 33(6):e5016. doi:10.1002/pro.5016.
- [7] Schubert L, Mariko ML, Clerc J, et al. *MAPK* pathway inhibitors in thyroid cancer: preclinical and clinical data[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(3):710. doi:10.3390/cancers15030710.
- [8] Christen D, Lauinger M, Brunner M, et al. The *mTOR* pathway controls phosphorylation of *BRAF* at T401[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):428. doi:10.1186/s12964-024-01808-2.
- [9] Wang W, Lian B, Xu C, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of solid tumors with *BRAF* mutations[J]. *Innovation (Camb)*, 2024, 5(6):100661. doi:10.1016/j.xinn.2024.100661.
- [10] Liu Q, Jiang X, Tu W, et al. Comparative efficiency of differential diagnostic methods for the identification of *BRAF*^{V600E} gene mutation in papillary thyroid cancer (Review) [J]. *Exp Ther Med*, 2024, 27(4):149. doi:10.3892/etm.2024.12437.
- [11] Shi D, Yao M, Wu D, et al. Detection of genetic mutations in 855 cases of papillary thyroid carcinoma by next generation sequencing and its clinicopathological features[J]. *Diagn Pathol*, 2024, 19(1): 146. doi:10.1186/s13000-024-01573-3.
- [12] Ye Z, Xia X, Xu P, et al. The prognostic implication of the *BRAF*^{V600E} mutation in papillary thyroid cancer in a Chinese population[J]. *Int J Endocrinol*, 2022, 2022:6562149. doi:10.1155/2022/6562149.
- [13] Tao Y, Wang F, Shen X, et al. *BRAF*^{V600E} status sharply differentiates lymph node metastasis-associated mortality risk in papillary thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(11): 3228–3238. doi:10.1210/clinem/dgab286.

- [14] Li GY, Tan HL, Chen P, et al. Predictive factors for level V lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma with BRAF^{V600E} mutation and clinicopathological features[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:3371–3378. doi:10.2147/CMAR.S247914.
- [15] Lee J, Ha EJ, Roh J, et al. Presence of TERT ± BRAF^{V600E} mutation is not a risk factor for the clinical management of patients with papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Surgery*, 2021, 170(3): 743–747. doi:10.1016/j.surg.2021.03.056.
- [16] Heo J, Ryu HJ, Park H, et al. Mortality rate and causes of death in papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Endocrine*, 2024, 83(3): 671–680. doi:10.1007/s12020-023-03510-8.
- [17] Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, et al. Indications and strategy for active surveillance of adult low-risk papillary thyroid microcarcinoma: consensus statements from the Japan association of endocrine surgery task force on management for papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Thyroid*, 2021, 31(2): 183–192. doi:10.1089/thy.2020.0330.
- [18] Xiao H, Wang G, Zhao M, et al. Ras superfamily GTPase activating proteins in cancer: Potential therapeutic targets? [J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 248:115104. doi:10.1016/j.ejmech.2023.115104.
- [19] Healy FM, Turner AL, Marensi V, et al. Mediating kinase activity in ras-mutant cancer: potential for an individualised approach?[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1441938. doi: 10.3389/fphar.2024.1441938.
- [20] Catozzi S, Ternet C, Gourrage A, et al. Reconstruction and analysis of a large-scale binary Ras-effector signaling network[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 24. doi: 10.1186/s12964-022-00823-5.
- [21] Mozzarelli AM, Simanshu DK, Castel P. Functional and structural insights into RAS effector proteins[J]. *Mol Cell*, 2024, 84(15): 2807–2821. doi:10.1016/j.molcel.2024.06.027.
- [22] Silverman I, Gerber M, Shaykevich A, et al. Structural modifications and kinetic effects of KRAS interactions with HRAS and NRAS: an in silico comparative analysis of KRAS mutants[J]. *Front Mol Biosci*, 2024, 11: 1436976. doi: 10.3389/fmolb.2024.1436976.
- [23] Bikas A, Ahmadi S, Pappa T, et al. Additional oncogenic alterations in RAS-driven differentiated thyroid cancers associate with worse clinicopathologic outcomes[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(14): 2678–2685. doi:10.1158/1078-0432.CCR-23-0278.
- [24] Macerola E, Poma AM, Vignali P, et al. microRNA expression profiling of RAS-mutant thyroid tumors with follicular architecture: microRNA signatures to discriminate benign from malignant lesions[J]. *J Endocrinol Invest*, 2023, 46(8): 1651–1662. doi:10.1007/s40618-023-02023-5.
- [25] Stojanović S, Dobrijević Z, Šelemetjev S, et al. miR-203a-3p, miR-204-3p, miR-222-3p as useful diagnostic and prognostic tool for thyroid neoplasia spectrum[J]. *Endocrine*, 2023, 79(1):98–112. doi:10.1007/s12020-022-03185-7.
- [26] Khan R, Riaz A, Abbasi SA, et al. Identification of transcriptional level variations in microRNA-221 and microRNA-222 as alternate players in the thyroid cancer tumor microenvironment[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):15800. doi:10.1038/s41598-023-42941-1.
- [27] Rogucki M, Sidorkiewicz I, Niemira M, et al. Expression profile and diagnostic significance of microRNAs in papillary thyroid cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(11): 2679. doi: 10.3390/cancers14112679.
- [28] Verrienti A, Pecce V, Grani G, et al. Serum microRNA-146a-5p and microRNA-221-3p as potential clinical biomarkers for papillary thyroid carcinoma[J]. *J Endocrinol Invest*, 2025, 48(3): 619–631. doi:10.1007/s40618-024-02467-3.
- [29] Li JJ, Ru ZX, Yang X, et al. Circ_0004851 regulates the molecular mechanism of miR-296-3p/FGF11 in the influence of high iodine on PTC[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 586. doi: 10.1186/s12967-024-05405-2.
- [30] Wolfe AR, Feng HH, Zuniga O, et al. RAS-RAF-miR-296-3p signaling axis increases Rad18 expression to augment radioresistance in pancreatic and thyroid cancers[J]. *Cancer Lett*, 2024, 591:216873. doi:10.1016/j.canlet.2024.216873.
- [31] Barger CJ, Suwala AK, Soczek KM, et al. Conserved features of TERT promoter duplications reveal an activation mechanism that mimics hotspot mutations in cancer[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5430. doi:10.1038/s41467-022-33099-x.
- [32] Kim MJ, Kim JK, Kim GJ, et al. TERT promoter and BRAF^{V600E} mutations in papillary thyroid cancer: a single-institution experience in Korea[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(19): 4928. doi: 10.3390/cancers14194928.
- [33] Li P, Huang C, Liu X, et al. The impact of C216T and hot spot mutations of the TERT promoter on the clinicopathologic characteristics and S100A10 expression in papillary thyroid carcinoma: a comparative study[J]. *Diagn Pathol*, 2025, 20(1): 15. doi:10.1186/s13000-025-01613-6.
- [34] Guo W, Huang JW, Shi TP, et al. Genotypes of papillary thyroid carcinoma with high lateral neck metastasis in Chinese population[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 816897. doi: 10.3389/fonc.2022.816897.
- [35] Huang JY, Wang JZ, Xv J, et al. Genetic alterations and allele frequency of BRAF^{V600E} and TERT mutation in papillary thyroid carcinoma with intermediate-to-high recurrence risk: a retrospective study[J]. *Clin Exp Med*, 2024, 24(1):76. doi:10.1007/s10238-024-01320-4.
- [36] Liu R, Zhu G, Tan J, et al. Genetic trio of BRAF and TERT alterations and rs2853669TT in papillary thyroid cancer aggressiveness[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2024, 116(5): 694–701. doi:

- 10.1093/jnci/djad265.
- [37] Nannini M, Repaci A, Nigro MC, et al. Clinical relevance of gene mutations and rearrangements in advanced differentiated thyroid cancer[J]. *ESMO Open*, 2023, 8(6): 102039. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.102039.
- [38] Regua AT, Najjar M, Lo HW. RET signaling pathway and RET inhibitors in human cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:932353. doi: 10.3389/fonc.2022.932353.
- [39] Bulanov Pekova B, Sykороva V, Mastnikova K, et al. RET fusion genes in pediatric and adult thyroid carcinomas: cohort characteristics and prognosis[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2023, 30(12): e230117. doi:10.1530/ERC-23-0117.
- [40] Ullmann TM, Thiesmeyer JW, Lee YJ, et al. RET fusion-positive papillary thyroid cancers are associated with a more aggressive phenotype[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29:4266-4273. doi: 10.1245/s10434-022-11418-2.
- [41] Zhang W, Lin S, Wang Z, et al. Coexisting RET/PTC and TERT promoter mutation predict poor prognosis but effective RET and MEK targeting in thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(12):3166-3175. doi:10.1210/clinem/dgae327.
- [42] Prete A, Borges de Souza P, Censi S, et al. Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:102. doi:10.3389/fendo.2020.00102.
- [43] Nylén C, Mechera R, Maréchal-Ross I, et al. Molecular markers guiding thyroid cancer management[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8):2164. doi:10.3390/cancers12082164.
- [44] Chiba T. Molecular pathology of thyroid tumors: essential points to comprehend regarding the latest WHO classification[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(4): 712. doi: 10.3390/biomedicines12040712.
- [45] Peng Y, Wang Y, Zhou C, et al. PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: are we making headway? [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:819128. doi:10.3389/fonc.2022.819128.
- [46] Novis E, Glover A, Grady JP, et al. Oncogenic mutations in the TP53 and PI-3 kinase/AKT pathway are independent predictors of survival for advanced thyroid cancer: Analysis from the Molecular Screening and Therapeutics (MoST) program[J]. *Surgery*, 2025, 177:108858. doi:10.1016/j.surg.2024.05.058.
- [47] Lacka K, Maciejewski A, Tyburski P, et al. Rationale for testing TP53 mutations in thyroid cancer-original data and meta-analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(3): 1035. doi: 10.3390/ijms26031035.
- [48] Sukrithan V, Jain P, Shah MH, et al. Kinase inhibitors in thyroid cancers[J]. *Endocr Oncol*, 2023, 3(1): e220062. doi: 10.1530/EO-22-0062.
- [49] Kim M, Jin M, Jeon M, et al. Lenvatinib compared with sorafenib as a first-line treatment for radioactive iodine-refractory, progressive, differentiated thyroid carcinoma: real-world outcomes in a multicenter retrospective cohort study[J]. *Thyroid*, 2023, 33(1): 91-99. doi:10.1089/thy.2022.0054.
- [50] Hofmann MC, Kunnimalaiyaan M, Wang JR, et al. Molecular mechanisms of resistance to kinase inhibitors and redifferentiation in thyroid cancers[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2022, 29(11): R173-R190. doi:10.1530/ERC-22-0129.
- [51] 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. doi:10.1089/thy.2021.0371.
- [52] Brose MS, Robinson B, Sherman SI, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8):1126-1138. doi:10.1016/S1470-2045(21)00332-6.
- [53] Lin YS, Yang H, Ding Y, et al. Donafenib in progressive locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: results of a randomized, multicenter phase II trial[J]. *Thyroid*, 2021, 31(4):607-615. doi:10.1089/thy.2020.0235.
- [54] Lin Y, Qin S, Yang H, et al. Multicenter randomized double-blind phase III trial of donafenib in progressive radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(15):2791-2799. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-3613.
- [55] Lin Y, Qin S, Li Z, et al. Apatinib vs placebo in patients with locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: the REALITY randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(2): 242-250. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.6268.
- [56] Shan KS, Rehman TU, Ivanov S, et al. Molecular targeting of the BRAF proto-oncogene/mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway across cancers[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(1): 624. doi: 10.3390/ijms25010624.
- [57] Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(9):1272-1282. doi:10.1016/S1470-2045(16)30166-8.
- [58] Ma W, Tian M, Hu L, et al. Early combined SHP2 targeting reverses the therapeutic resistance of vemurafenib in thyroid cancer[J]. *J Cancer*, 2023, 14(9):1592-1604. doi:10.7150/jca.83853.
- [59] Xie JY, Liu J, Zhao M, et al. Disulfiram/Cu kills and sensitizes BRAF-mutant thyroid cancer cells to BRAF kinase inhibitor by ROS-dependently relieving feedback activation of MAPK/ERK and PI3K/AKT pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4):3418. doi: 10.3390/ijms24043418.
- [60] Busaidy NL, Konda B, Wei L, et al. Dabrafenib versus

- dabrafenib + trametinib in BRAF-mutated radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer: results of a randomized, phase 2, open-label multicenter trial[J]. *Thyroid*, 2022, 32(10): 1184–1192. doi:10.1089/thy.2022.0115.
- [61] Tahara M, Kiyota N, Imai H, et al. A phase 2 study of encorafenib in combination with binimetinib in patients with metastatic BRAF-mutated thyroid cancer in Japan[J]. *Thyroid*, 2024, 34(4):467–476. doi:10.1089/thy.2023.0547.
- [62] Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(8):491–501. doi:10.1016/S2213-8587(21)00120-0.
- [63] Zhou Q, Zhao J, Chang JH, et al. Efficacy and safety of pralsetinib in patients with advanced RET fusion-positive non-small cell lung cancer[J]. *Cancer*, 2023, 129(20): 3239–3251. doi: 10.1002/cncr.34897.
- [64] Sharma P, Goswami S, Raychaudhuri D, et al. Immune checkpoint therapy-current perspectives and future directions[J]. *Cell*, 2023, 186(8):1652–1669. doi:10.1016/j.cell.2023.03.006.
- [65] French JD, Haugen BR, Worden FP, et al. Combination targeted therapy with pembrolizumab and lenvatinib in progressive, radioiodine-refractory differentiated thyroid cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(17):3757–3767. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-3417.
- [66] Konda B, Sherman EJ, Massarelli E, et al. Cabozantinib plus ipilimumab/nivolumab in patients with previously treated advanced differentiated thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2025, 110(3):830–837. doi:10.1210/clinem/dgae512.
- [67] Wang Y. Donafenib Combined With Anti-PD-1 Antibody for Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Thyroid Cancer[EB/OL]. Available at:<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06787911>.
- [68] ECOG-ACRIN Cancer Research Group. The U.S. government does not review or approve the safety and science of all studies listed on this website[EB/OL]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06475989>.
- [69] PharmaceuticalsNovartis. Study of efficacy and safety of dabrafenib plus trametinib in previously treated patients with locally advanced or metastatic, radio-active iodine refractory BRAF^{V600E} mutation-positive differentiated thyroid cancer[EB/OL]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04940052>.
- [70] Taylor MH. Encorafenib and binimetinib with or without nivolumab in treating patients with metastatic radioiodine refractory BRAF V600 mutant thyroid cancer[EB/OL]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04061980>.
- [71] Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group. Study of anlotinib hydrochloride capsules in the treatment of locally advanced or metastatic radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma [EB/OL]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05994365>.
- [72] Chen JY. Surufatinib as neoadjuvant treatment for locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer [EB/OL]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05989425>.
- [73] Wirth LJ. Restor. Upti-131. + Selpercatinib in RET F-P RAI-R TC [EB/OL]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05668962>.
- [74] Fei M, Ding D, Ouyang X, et al. The value of NGS-based multi-gene testing for differentiation of benign from malignant and risk stratification of thyroid nodules[J]. *Front Oncol*, 2024, 14:1414492. doi:10.3389/fonc.2024.1414492.
- [75] Ren M, Yao Q, Bao L, et al. Diagnostic performance of next-generation sequencing and genetic profiling in thyroid nodules from a single center in China[J]. *Eur Thyroid J*, 2022, 11(3): e210124. doi:10.1530/ETJ-21-0124.
- [76] Zhang M, Hu X, Liu L, et al. Clinical value of multi-gene testing in distinguishing benign and malignant thyroid nodules[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(4): e35960. doi: 10.1097/MD.00000000000035960.
- [77] 中华医学会肿瘤学分会, 中国医药教育协会头颈肿瘤专业委员会, 中国医师协会耳鼻咽喉科医师分会头颈外科学组. 局部晚期头颈部鳞状细胞癌新辅助治疗专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2025, 105(20): 1578–1595. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20241230-02960.
- Oncology Group of Chinese Medical Association, Head and Neck Tumor Specialty Committee of Chinese Pharmaceutical Education Association, Head and Neck Surgery Group of the Otorhinolaryngology Society of the Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on neoadjuvant therapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma[J]. *National Medical Journal of China*, 2025, 105(20):1578–1595. doi:10.3760/cma.j.cn112137-20241230-02960.
- [78] Ringel MD, Sosa JA, Baloch Z, et al. 2025 American thyroid association management guidelines for adult patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2025, 35(8):841–985. doi: 10.1177/10507256251363120.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 文兵兵, 唐宇凡, 周柏全, 等. 分化型甲状腺癌的关键基因突变、分子诊断及靶向治疗研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2025, 34(11):2442–2453. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250273

Cite this article as: Wen BB, Tang YF, Zhou BQ, et al. Research progress on key gene mutations, molecular diagnosis, and targeted therapy in differentiated thyroid carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(11):2442–2453. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250273