酪氨酸激酶抑制剂在甲状腺癌中的研究进展

杨凯利[1]，韩恒通[2a, 2b]，李首华[1]，李晓晓[1]，杨 泽[2a, 2b]，马立斌[2a, 2b]，赵永勋[2a, 2b]

1 兰州大学 第一临床医学院，甘肃 兰州 730000；2 兰州大学第一医院 a 普通外科，b 甲状腺外科，甘肃 兰州 730000

摘要：近30年甲状腺癌发病率上升，其中大多数分化型患者规范治疗后预后良好，但未分化癌、髓样癌、放射性碘难治性分化型癌等亚型生存率低，传统治疗手段效果有限。酪氨酸激酶抑制剂可通过阻断血管内皮细胞生长因子受体等相关受体及下游信号通路，抑制肿瘤血管生成与肿瘤细胞增殖、诱导凋亡，为晚期患者提供新选择。本文系统总结酪氨酸激酶抑制剂在晚期不同甲状腺癌亚型中的临床研究进展与治疗方案，重点阐述其临床应用价值、个体化治疗潜力及目前临床应用与基础研究中的问题与挑战 。

关键词：甲状腺癌；酪氨酸激酶抑制剂；靶向治疗；临床研究；安全性；个体化治疗

中图分类号：R736.1；R730.5 **文献标识码：**A DOI：10.13885/j.issn.2097-681X.M20251552

Advances in tyrosine kinase inhibitor in thyroid carcinoma research

YANG Kaili[1], HAN Hengtong[2a, 2b], LI Shouhua[1], LI Xiaoxiao[1], YANG Ze[2a, 2b], MA Libin[2a, 2b], ZHAO Yongxun[2a, 2b]

1 The First Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2 a General Surgery, individualized therapy, b Thyroid Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract: The incidence rate of thyroid carcinoma has increased in the last 30 years. Most patients with differentiated thyroid carcinoma have a good prognosis after surgery, but the survival rate of undifferentiated carcinoma, medullary carcinoma, radioiodine refractory differentiated carcinoma and other subtypes is low, and the effect of traditional treatment limited. Tyrosine kinase inhibitors inhibit tumor angiogenesis and proliferation, induce apoptosis, and provide a new option for advanced patients by blocking related receptors such as vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) and downstream signaling pathways. This article summarized the progress in clinical study and treatment plans thereof in different late stage subtypes, emphasizing its application value, individualized potential, and unresolved issues, thus providing reference for clinical and research.

Keywords: thyroid carcinoma; tyrosine kinase inhibitors; targeted therapy; clinical study; safety; individualized therapy

甲状腺癌（thyroid carcinoma, TC）作为内分泌系统最常见的恶性肿瘤，其发病率与检出率在全球范围内均呈上升趋势，2022年已增至82.1万例，成为全球第7大常见癌[1]。尽管大多数分化型甲状腺癌（differentiated thyroid carcinoma, DTC）患者的预后相对较好，但部分亚型如甲状腺未分化癌（anaplastic thyroid carcinoma, ATC）、甲状腺髓样癌（medullary thyroid carcinoma, MTC）与放射性碘难治性分化型甲状腺癌（radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma,

收稿日期：2025-09-28 **修回日期：**2026-01-06 **接受日期：**2026-01-07

基金项目：甘肃省自然科学基金资助项目（17JR5RA272）；甘肃省教育科技创新项目（2022B-017）；兰州大学第一医院研究基金资助项目（ldyyyn2021-120，ldyyyn2020-98，ldyyyn2021-30）

作者简介：赵永勋，男，主任医师，博士，研究方向为甲状腺相关疾病，e-mail：zhaoyongxun@lzu.edu.cn，通信作者

RAIR-DTC）仍然面临着高复发率与高死亡率的双重挑战。TC传统的治疗方法包括手术、放射性^{131}I疗法、促甲状腺激素抑制剂治疗。对于无局部进展或远处转移的DTC患者，通过手术联合^{131}I治疗，多数可获得较高的10年生存率（>90%）[2]，然而这些手段在ATC、MTC与RAIR-DTC患者中效果有限，大多仅起姑息治疗作用。因此，探索新的、更有效的治疗策略以改善这类患者的生存质量与生存期，成为临床的迫切需求。

近年来，酪氨酸激酶（tyrosine kinase, TK）信号通路在非小细胞肺癌、乳腺癌、结直肠癌、TC等多种肿瘤发生与发展中的关键作用逐渐被揭示。酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor, TKI）作为一种靶向治疗药物，其靶点包括受体酪氨酸激酶（receptor tyrosine kinase, RTK）家族成员，如血管内皮细胞生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR）、表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）、血小板衍生生长因子受体（platelet-derived growth factor receptor, PDGFR）、成纤维细胞生长因子受体（fibroblast growth factor receptor, FGFR）、转染重排受体酪氨酸激酶（rearranged during transfection receptor tyrosine kinase, RET）等，以及*BCR-ABL*基因融合酪氨酸激酶、*SRC*酪氨酸激酶、贾纳斯激酶（Janus kinase, JAK）等。TKI通过特异性抑制异常激活的TK，在TC中展现出显著的治疗潜力，为TC患者带来了新的治疗希望。目前，已有多种TKI如索拉非尼、仑伐替尼等被批准用于TC的治疗，并取得了令人鼓舞的临床效果。当DTC患者对放射性^{131}I治疗无反应且疾病进展时，首选索拉非尼或仑伐替尼，两者均能显著延缓疾病进展。MTC常伴有*RET*基因突变，治疗中凡德他尼和卡博替尼是主要选择。ATC极具侵袭性，传统治疗效果差，对于携带*BRAF-V*600*E*突变的ATC患者，达拉非尼联合曲美替尼的方案显示出突破性疗效，能显著改善部分患者的生存[3]。

然而TKI在临床应用中仍面临诸多挑战：首先，耐药性问题尤为突出，无论是原发性耐药（初始治疗即无效）还是获得性耐药（治疗一段时间后失效），都严重限制了长期疗效，且机制复杂，包括靶点基因突变、旁路信号通路激活、肿瘤微环境改变等，成为亟待突破的瓶颈。其次，不良反应和个体差异也不容忽视。TKI普遍存在高血压、手足皮肤过敏反应、腹泻等副作用，部分患者可能因无法耐受而被迫减量或停药。同时，患者对药物的反应和代谢存在巨大个体差异，如何实现精准用药以平衡疗效与安全性，是临床实践中的另一大难题。因此，深入探讨TKI在TC中的分子机制、优化治疗方案、开发新型TKI以及探索联合治疗策略，已成为当前TC研究领域的重要方向。本文旨在系统综述近年来TKI在TC中的最新研究进展，为未来的临床应用与研究提供参考。

1　TC概述

1.1　TC流行病学

TC发病率存在显著的地理差异，环境、饮食、辐射暴露及遗传因素均与TC发生密切相关[4]。此外，高分辨率超声与细针穿刺（fine-needle aspiration, FNA）活检技术的普及应用，大幅提升了TC检出率，一定程度上推动了发病率上升[5]。不同病理类型的TC流行病学特征亦有所不同，甲状腺乳头状癌（papillary thyroid carcinoma, PTC）与甲状腺滤泡状癌最为常见，都属于高分化TC，预后较好。不同于DTC起源于甲状腺上皮细胞，MTC是起源于甲状腺滤泡旁细胞（C细胞），预后介于DTC与ATC之间。ATC则最为罕见且恶性程度最高，约占TC的5%以下，生长迅速，侵袭性强，预后极差，中位生存期为3～6个月[6]。不同病理类型TC的治疗策略及预后差异显著，临床需依据具体分型制定个体化诊疗方案。

TC是典型的致癌基因驱动肿瘤，其发生发展与特定RTK/RAS/RAF/MEK/ERK及PI3K/Akt/mTOR信号通路的异常激活及遗传突变的累积密切相关，且不同病理亚型的分子特征差异显著。PTC中最常见的是*RET*基因重排与*BRAF*基因突变，其中*RET*重排通过激活TK信号通路促进细胞增殖，而*BRAF*基因突变则通过MAPK信号通路发挥作用[7]。甲状腺滤泡状癌则常伴有*RAS*基因突变与*PAX*8/*PPARγ*基因重排，这些改变导致细胞增殖与分化调控失衡[8]。MTC主要由*RET*基因突变引起，该突变激活*RETTK*，导致细胞异常增殖与分化。ATC的分子特征更为复杂，常伴有多种基因突变，包括*TP*53、*PIK*3*CA*

等，这些突变导致细胞周期调控失控与凋亡抑制。此外血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）、血小板衍生生长因子（platelet-derived growth factor, PDGF）等生长因子及其受体的异常高表达在TC的血管生成与侵袭转移中也起重要作用。

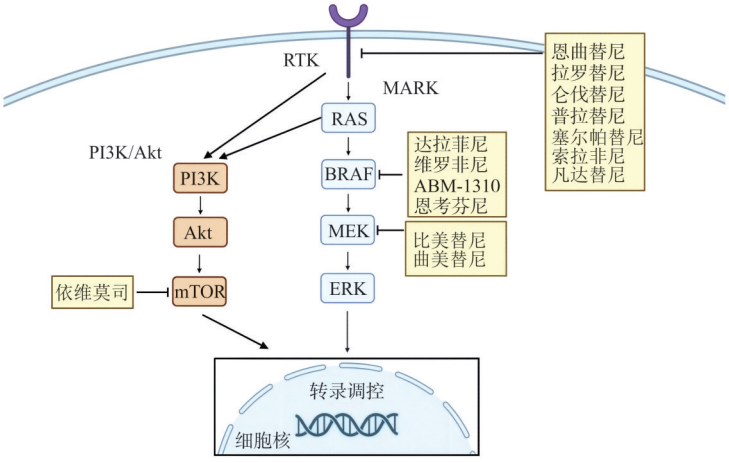
1.2 TC的诊断与治疗现状

早期诊断对于提高TC患者的生存率与生活质量至关重要。当前TC诊断采用临床评估、影像学及病理学检查相结合的综合诊断模式，超声检查和FNA是主要评估手段。高分辨率甲状腺超声为TC初筛首选，能够准确评估甲状腺结节恶性风险特征（如低回声、微小钙化、边缘模糊、纵横比>1）并进行分层。FNA及细胞学检查是术前评估关键，超声提示结节恶性特征或随访中结节短期内明显增大时，需及时行FNA明确病变性质，其诊断准确率达70%~90%[9]。分子标志物检测、液体活检等新兴技术进一步提高了TC的诊断效能，促进了低风险结节的非手术管理。

当前TC治疗已形成基于病理分型的个体化方案体系，精准靶向与免疫治疗的快速发展和临床应用显著改善患者预后。85%~90%的DTC患者以手术为核心初始治疗；5%~15%的DTC会进展为RAIR-DTC，目前一线治疗以TKI为主，如仑伐替尼和索拉非尼[10]。MTC治疗以根治性手术为核心，晚期病例一线治疗用凡德他尼和卡博替尼，*RET*突变者优选普拉替尼或塞尔帕替尼，可实现更优疗效且降低传统TKI的毒副作用[11]。对于恶性程度最高的ATC患者，既往以化疗为主，中位生存期仅3~6个月，近年来基于分子靶点的治疗显著改善预后：*BRAF V*600*E*突变患者联用达拉非尼+曲美替尼（Ⅱ期研究中位总生存期达14.5个月）[12]。此外，ATC治疗强调多学科团队协作，通过手术、放疗、化疗与靶向治疗的综合应用，进一步延长患者生存。由于TKI在TC的治疗中展现出显著疗效，已成为TC的重要治疗选择。多项随机对照试验的系统回顾与网络荟萃分析[13]显示，TKI在晚期转移性TC治疗中具有较好的疗效与安全性，能够显著延长患者的无进展生存期（progression-free survival, PFS）与总生存期（overall survival, OS）。

2 TKI概述

TKI是靶向治疗核心药物，其作用机制围绕TK活化周期精准调控（图1）。TK异常激活是肿瘤发生发展的关键驱动因素，TKI主要通过3种机制阻断其功能：一是三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）竞争性结合TK的ATP结合位点，抑制底物磷酸化，阻断PI3K-AKT-mTOR、RAS-RAF-MEK-ERK等下游通路，抑制肿瘤细胞增殖与存活[14]；二是不可逆抑制剂（如奥希替尼）与TK活性位点关键氨基酸残基共价结合，实现长效抑制，尤其对携带耐药突变的靶点具有高效抑制



RTK 受体酪氨酸激酶；RAS 鼠类肉瘤蛋白；BRAF 丝/苏氨酸蛋白激酶；ABM-1310 新型BRAF抑制剂；MEK 丝裂原活化蛋白激酶激酶；ERK细胞外信号调节激酶；mTOR 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白。

图1 基于酪氨酸激酶抑制剂的甲状腺癌治疗中主要分子靶点示意图

作用[15]；三是诱导TK呈现非活性构象，阻止其自身磷酸化[16]。TKI作用特异性取决于分子结构与靶点空间匹配度，靶点基因突变（如*EGFR T790M*）所致结合位点构象改变，是TKI耐药的核心机制及研发方向。

总体而言，TKI通过精准靶向TK，干预肿瘤细胞的信号传导网络，不仅能够直接抑制肿瘤细胞的增殖，还能通过抗血管生成作用，阻断肿瘤的营养供应，从而多角度、多层次地发挥抗肿瘤效应。随着研究的深入，TKI在TC治疗中的应用前景愈发广阔。

3　TKI在TC治疗中的应用

TKI在TC中的研究呈现从广谱抑制向精准个体化靶向的清晰演进轨迹，该过程紧密围绕TC不同亚型的分子遗传学特征展开，从早期多靶点TKI（如索拉非尼、仑伐替尼）的抗血管生成与肿瘤细胞增殖信号通路的多通路抑制，到精准靶向*RET*突变位点的新一代高选择性抑制剂（如凡德他尼、卡博替尼、塞尔帕替尼、普拉替尼）在MTC中的应用，实现了从经验性治疗向分子分型指导的个体化治疗转变。

3.1　第一代TKI在TC治疗中的应用

第一代TKI核心聚焦于RAIR-DTC与晚期MTC两类传统治疗效果极差的亚型，核心策略是利用多靶点TKI阻断肿瘤血管生成及肿瘤细胞增殖关键通路。在RAIR-DTC中，索拉非尼成为首个突破性药物：基于DTC中高频存在的VEGFR通路激活（与肿瘤侵袭、转移相关）及部分患者的*RET*/*BRAF*突变。索拉非尼通过抑制VEGFR1~3、RET、BRAF等多靶点，在Ⅲ期DECISION研究中[17]显著延长RAIR-DTC患者的中位PFS至10.8个月（安慰剂组5.8个月），客观缓解率（objective response rate, ORR）达12.2%，于2013年成为首个获批用于RAIR-DTC的TKI。在MTC中，凡德他尼针对MTC中高频的*RET*突变，通过特异性抑制RET及VEGFR2，在Ⅲ期ZETA研究[18]中使晚期MTC患者的中位PFS延长至30.5个月（安慰剂组19.3个月），ORR达45%，于2011年获批用于晚期MTC治疗；同期卡博替尼[抑制RET、间质表皮转化因子（mesenchymal to epithelial transition factor, MET）、VEGFR 2]也在Ⅱ期研究[19]中显示对晚期MTC的ORR达28%，为后续应用奠定基础。但第一代TKI存在明显局限：多靶点抑制导致脱靶毒性，如索拉非尼的手足皮肤反应发生率达50%、凡德他尼的QT间期延长风险，且ORR较低（多<15%），难以实现深度缓解，同时对*BRAF-V600E*突变型DTC的疗效有限[20]。

3.2　第二代TKI在TC治疗中的应用

第二代TKI以提升RAIR-DTC疗效、覆盖更多MTC亚型为目标，通过优化靶点组合，增强对成FGFR、MET等通路的抑制，提升抗肿瘤活性，同时探究在ATC中的应用潜力。在RAIR-DTC领域，仑伐替尼凭借对VEGFR 1~3、FGFR1~4、PDGFR的多靶点抑制优势，在Ⅲ期SELECT研究[21]中实现显著突破：RAIR-DTC患者的中位PFS达18.3个月（安慰剂组3.6个月），ORR提升至64.8%，于2015年获批用于RAIR-DTC治疗。在MTC患者中，Ⅲ期EXAM研究[22]显示，晚期MTC患者接受卡博替尼治疗的中位PFS达11.2个月（安慰剂组4.0个月），ORR达28%，且对*RET*野生型MTC（约占MTC的10%~20%）同样有效，弥补了凡德他尼对野生型*RET*抑制活性不足的缺陷。在ATC患者中，第二代TKI开始探索：小样本研究[23]显示，仑伐替尼联合紫杉醇治疗晚期ATC的中位OS达7.6个月，较传统化疗（OS约为3~6个月）显著改善，为这一预后极差（5年生存率<10%）的亚型提供了首个靶向治疗方向。但第二代TKI仍面临挑战：VEGFR通路抑制相关的心血管毒性，如仑伐替尼的高血压发生率达73%，需密切监测，且长期应用易出现耐药，限制了患者的长期获益。

3.3　第三代TKI在TC治疗中的应用

第三代TKI是针对TC中明确的驱动突变基因（*RET*融合/突变、*BRAF-V600E*）开发的高选择性TKI，显著提升疗效并降低毒性，同时推动精准治疗。在*RET*融合/突变的DTC及MTC患者中，高选择性RET抑制剂塞尔帕替尼、普拉替尼实现突破：针对*RET*融合阳性DTC（<10%），塞尔帕替尼在Ⅰ/Ⅱ期LIBRETTO-001研究[19]中显示客观缓解率为79%；针对*RET*突变型MTC（约占

MTC的60%~90%)，普拉替尼在Ⅰ/Ⅱ期ARROW研究[24]中ORR达60%，且因靶点选择性高，高血压、肝酶升高发生率显著低于第二代多靶点TKI，已成为*RET*融合/突变TC的一线治疗方案。在*BRAF-V*600*E*突变TC患者中，BRAF抑制剂联合MEK抑制剂（达拉非尼+曲美替尼）克服了单一BRAF抑制剂的耐药问题：针对*BRAF-V*600*E*突变型PTC患者研究[25]显示联合方案的中位PFS达21.7个月，ORR达73.1%；在*BRAF-V*600*E*突变型ATC中，Ⅱ期ROAR研究[3]显示联合方案的ORR达69%，中位OS达14.5个月，于2020年获批用于*BRAF*突变型ATC治疗，成为首个改善ATC生存的靶向方案。

3.4 第四代TKI在TC治疗中的应用

随着分子病理学的进展和靶向药物的不断革新，TKI在晚期TC的治疗中，已从最初的广谱多靶点抑制，迈入了基于精准分子分型的个体化治疗时代。这种演变深刻改变了RAIR-DTC、MTC以及极高危的ATC的治疗格局。当前，TC TKI研究的核心方向为探索第三代TKI的耐药机制（如*RET G*810*R*突变、*BRAF V*600*E*+*MEK*突变），开发新一代TKI以特异性靶向耐药突变位点，同时通过结构优化提升药物对突变激酶的亲和力与选择性，降低脱靶效应导致的毒副作用，目前虽处于临床早期但成果显著，针对普拉替尼/塞尔帕替尼耐药的新一代RET抑制剂已陆续进入Ⅰ/Ⅱ期临床，初步结果提示较好的耐受性与抗肿瘤活性，标志着“第四代”研发迈入早期验证阶段[26]。此外，针对耐药机制中“旁路激活”（如PI3K/Akt/mTOR通路异常激活、MET扩增）的问题，同步探索双靶点或多靶点联合抑制策略，以阻断耐药信号代偿通路。同时探索TKI与免疫检查点抑制剂（如PD-1抗体）的联合策略，以克服肿瘤微环境免疫抑制，进一步提升深度缓解率与长期生存率。

4 讨论与小结

耐药机制的复杂性是制约TC TKI治疗疗效的核心瓶颈，其耐药的发生并非单一因素驱动，而是多途径协同作用的结果。靶点继发性突变最为常见，如*BRAF V*600*E*突变患者接受BRAF抑制剂治疗后，易出现*BRAF V*600*E*扩增、*MEK*1、*MEK*2突变；*RET*融合阳性患者经第二代RET抑制剂治疗后，可能发生*RET G*810*S*、*V*804*L*突变，均导致药物结合失效[27]。旁路通路激活是另一重要耐药途径，核心驱动通路被抑制时，肿瘤细胞可通过上调MET、EGFR等旁路重构信号网络，如RAIR-DTC中*MET*扩增介导索拉非尼耐药[28]。此外，肿瘤微环境改变也会降低TKI敏感性。未来应研发新一代不可逆抑制剂增强突变靶点亲和力；基于耐药后ctDNA动态检测精准匹配方案；采用TKI与MEK抑制剂、MET抑制剂联合治疗，同步阻断核心与旁路通路。

然而TKI的治疗效果并非无懈可击（表1），其相关不良反应严重影响患者治疗依从性，核心管理目标是优化干预策略提升耐受性。常见不良反应如高血压、手足皮肤反应、腹泻，均与药物脱靶效应相关：高血压源于VEGFR抑制导致血管功能紊乱，严重时引发心脑血管并发症；手足皮肤反应因PDGFR抑制破坏角质形成细胞功能；腹泻则与肠道黏膜上皮细胞转运功能异常相关[29]。临床管理体系包括：剂量调整采用“低剂量起始递增”或按不良反应分级暂停/下调剂量；对症治疗针对性干预，如高血压用血管紧张素转换酶抑制剂/钙通道阻滞剂，手足皮肤反应提前保湿+局部激素/止痛药物，腹泻用洛哌丁胺并补充水电解质。高选择性TKI优势显著，如塞尔帕替尼精准靶向突变*RET*，3级及以上高血压、手足皮肤反应发生率较多靶点TKI降低60%以上，大幅提升患者耐受性。总之，TKI已成为TC（尤其是RAIR-DTC、MTC、*BRAF*突变型ATC）的核心治疗手段，疗效随药物代际升级显著提升，而安全性可通过分子分型指导用药、个体化剂量调整及早期毒性干预实现有效管理。未来需进一步探索TKI的耐药机制及联合治疗策略，以进一步改善患者的生存获益。

TKI在TC治疗中的研究取得了显著进步（表1），不断改变晚期患者的治疗格局（表2）。其发展轨迹清晰地体现了从非选择性多靶点药物向高选择性抑制剂的演进。以索拉非尼、仑伐替尼和卡博替尼为代表的多靶点TKI，通过抑

表1　TKI治疗TC的临床试验汇总

临床试验	TKI	研究阶段	*n*	纳入人群特征	干预措施	关键结果	不良事件
DECISION[30]	索拉非尼	Ⅲ期	417	进展性RAIR-DTC	索拉非尼400 mg每日2次vs安慰剂	中位PFS：10.8个月vs 5.8个月；ORR：12.2% vs 0.5%	手足皮肤反应、腹泻、脱发、皮疹/脱裂、疲劳、体重减轻和高血压
SELECT[21]	仑伐替尼	Ⅲ期	392	进展性RAIR-DTC	仑伐替尼24 mg每日1次vs安慰剂	中位PFS：18.3个月vs 3.6个月；ORR：64.8% vs 1.5%	高血压、腹泻、疲劳或无力、食欲减退、体重下降和恶心
EXAM[31]	卡博替尼	Ⅲ期	330	进展性晚期MTC	卡博替尼140 mg每日1次vs安慰剂	中位PFS：11.2个月vs 4.0个月；ORR：28% vs 0%	腹泻、掌足红斑异常、体重和食欲减退、恶心和疲劳
ZETA[18]	凡德他尼	Ⅲ期	331	晚期MTC	凡德他尼300 mg每日1次vs安慰剂	中位PFS：30.5个月vs 19.3个月；ORR：45% vs 13%	腹泻、皮疹、恶心、高血压和头痛
LIBRETTO-531[32]	塞尔帕替尼	Ⅲ期	291	*RET*突变型MTC	塞尔帕替尼160 mg每日2次vs卡博替尼/凡德他尼	塞尔帕替尼组中位PFS未达到，对照组16.8个月	高血压、口干、腹泻和丙氨酸氨基转移酶水平升高
ARROW[29]	普拉替尼	Ⅰ/Ⅱ期	142	*RET*突变型MTC、*RET*融合阳性TC	普拉替尼400 mg每日1次	*RET*突变MTC：经治患者ORR = 60%，初治患者ORR=71%；*RET*融合阳性TC：ORR = 89%，12个月缓解持续率=86%	高血压、中性粒细胞减少症、淋巴减少症、贫血和肺炎
ALTER 01031[33]	安罗替尼	ⅡB期	91	晚期MTC患者	安罗替尼12 mg每日1次vs安慰剂	中位PFS：20.7个月vs11.1个月；ORR：48.4%	掌足红斑异症综合征、蛋白尿和甘油三酯血症

TKI　酪氨酸激酶抑制剂；RAIR-DTC　放射性碘难治性分化型甲状腺癌；PFS　无进展生存期；ORR　客观缓解率；TC　甲状腺癌；RET转染期间重排原癌基因；MTC　甲状腺髓样癌。

表2　TKI治疗TC指南汇总

指南名称	发布/更新年份	推荐人群	推荐药物及级别	关键更新点
NCCN TC指南[34]	2024	1. RAIR-DTC进展期； 2. 晚期MTC； 3. 不可切除/转移性ATC	1. 索拉非尼、仑伐替尼（1类推荐）； 2. 卡博替尼、凡德他尼（MTC，2A类）； 3. 达拉非尼+曲美替尼（*ATC*/*BRAF*突变，1类）	新增“达拉非尼+曲美替尼用于*BRAF V600E*突变ATC一线治疗”；强调“TKI治疗前需进行靶点检测”
ESMO TC指南[35]	2023	1.进展性RAIR-DTC； 2.晚期MTC； 3.转移性ATC	1.仑伐替尼（RAIR-DTC，Ⅰ级推荐）； 2. 卡博替尼（MTC，Ⅰ级）； 3. 达拉非尼+曲美替尼（*ATC*/*BRAF*突变，Ⅰ级）	明确“RAIR-DTC患者TKI治疗时机：疾病进展且无根治性治疗方案时启动”
ATA DTC指南[36]	2021	进展性RAIR-DTC	索拉非尼、仑伐替尼（优先推荐）； 安罗替尼、普拉替尼（二线推荐）	首次纳入“中国原研TKI（安罗替尼）”推荐；提出“基于疗效和安全性的个体化药物选择”
CSCO TC指南[37]	2025	RAIR-DTC	1. 多那非尼、塞尔帕替尼针对*RET*融合基因阳性）； 2.拉罗替尼/恩曲替尼针对*NTRK*融合基因阳性	1. 新增了多那非尼及针对特定基因（*RET*, *NTRK*）融合的高选择性抑制剂推荐； 2. 对安罗替尼和普拉替尼的推荐级别进行了调整； 3. 新增了ATC的系统治疗推荐
CACA TC指南[38]	2025	全类型晚期TC	泛靶点抗血管生成TKI（如多纳非尼、安罗替尼）	新增了泛靶点抗血管生成TKI的适应证

TKI　酪氨酸激酶抑制剂；TC　甲状腺癌；RAIR-DTC　放射性碘难治性分化型甲状腺癌；MTC　甲状腺髓样癌；ATC　甲状腺未分化癌。

制VEGFR、RET等多条通路，在RAIR-DTC和MTC的临床试验中成功延长了PFS。针对特定驱动基因的高选择性TKI展现出卓越的疗效和改善的安全性。当前的研究焦点集中于克服获得性耐药、探索联合治疗策略。未来方向包括开发新一代TKI、利用生物标志物指导的个体化治疗以及将其与其他靶向治疗和免疫治疗策略相结合，以进一步提升疗效和患者生存获益。

利益冲突声明 所有作者均不存在利益冲突。

作者贡献声明 杨凯利：论文框架设计、文献查阅及论文撰写；韩恒通：提出研究方向、参与修订与审核；李首华、李晓晓、杨 泽、马立斌：文献查阅与整理及修订；赵永勋：参与框架设计、修订及最终审核。

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: a cancer journal for clinicians, 2024, 74(3): 229-263.

[2] ITO Y, MIYAUCHI A, KIHARA M, et al. Overall survival of papillary thyroid carcinoma patients: a single-institution long-term follow-up of 5 897 patients[J]. World journal of surgery, 2018, 42(3): 615-622.

[3] SUBBIAH V, KREITMAN R J, WAINBERG Z A, et al. Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial[J]. Nature medicine, 2023, 29(5): 1103-1112.

[4] KRUGER E, TORAIH E A, HUSSEIN M H, et al. Thyroid carcinoma: a review for 25 years of environmental risk factors studies[J]. Cancers, 2022, 14(24): 6172.

[5] 肖乐,鲁虹霞,蔡建民,等. 人工智能在甲状腺结节超声诊断及预测甲状腺癌颈部淋巴结转移中的应用进展[J]. 兰州大学学报(医学版), 2024, 50(9): 89-94.

[6] MANIAKAS A, DADU R, BUSAIDY N L, et al. Evaluation of overall survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma, 2000-2019[J]. JAMA oncology, 2020, 6(9): 1397.

[7] SHANG S X, YANG H M, CHEN M X, et al. Correlation between genetic alterations and clinicopathological features of papillary thyroid carcinomas[J]. Journal of international medical research, 2024, 52(3): 0300060524 1233166.

[8] SAKAGUCHI K, OKIYAMA Y, TANAKA S. In silico search for drug candidates targeting the PAX8-PPARγ fusion protein in thyroid cancer[J]. International journal of molecular sciences, 2024, 25(10): 5347.

[9] LIND P, JACOBSON A, NORDENSTRÖM E, et al. Diagnostic sensitivity of fine-needle aspiration cytology in thyroid cancer[J]. Scientific reports, 2024, 14: 24216.

[10] YU J Y, LIU Z R, SU Y L, et al. Tyrosine kinase inhibitors for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Clinical endocrinology, 2024, 100(4): 379-388.

[11] PELIZZO M R, MAZZA E I, MIAN C, et al. Medullary thyroid carcinoma[J]. Expert review of anticancer therapy, 2023, 23(9): 943-957.

[12] SUBBIAH V, KREITMAN R J, WAINBERG Z A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase Ⅱ ROAR basket study[J]. Annals of oncology, 2022, 33(4): 406-415.

[13] ZHAO M J, LI R W, SONG Z M, et al. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for advanced metastatic thyroid cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine, 2024, 103(15): e37655.

[14] ZHAO Z, BOURNE P E. How ligands interact with the kinase hinge[J]. ACS medicinal chemistry letters, 2023, 14(11): 1503-1508.

[15] LIU B X, LIU X Y, XING H F, et al. A new, potential and safe neoadjuvant therapy strategy in epidermal growth factor receptor mutation-positive resectable non-small-cell lung cancer-targeted therapy: a retrospective study[J]. Frontiers in oncology, 2024, 14: 1349172.

[16] WEINGARTNER K A, TRAN T, TRIPP K W, et al. Dimerization and autophosphorylation of the MST family of kinases are controlled by the same set of residues[J]. Biochemical journal, 2023, 480(15): 1165-1182.

[17] SILAGHI H, LOZOVANU V, GEORGESCU C E, et al. State of the art in the current management and future directions of targeted therapy for differentiated thyroid cancer[J]. International journal of molecular sciences, 2022, 23(7): 3470.

[18] WELLS S A Jr, ROBINSON B G, GAGEL R F, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-

blind phase Ⅲ trial［J］. Journal of clinical oncology，2012，30(2)：134-141.

［19］WIRTH L J，SHERMAN E，ROBINSON B，et al. Efficacy of selpercatinib inRET-altered thyroid cancers［J］. New England journal of medicine，2020，383(9)：825-835.

［20］KIM S Y，KIM S M，CHANG H，et al. Safety of tyrosine kinase inhibitors in patients with differentiated thyroid cancer：real-world use of lenvatinib and sorafenib in Korea［J］. Frontiers in endocrinology，2019，10：384.

［21］SCHLUMBERGER M，TAHARA M，WIRTH L J，et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer［J］. New England journal of medicine，2015，372(7)：621-630.

［22］SCHLUMBERGER M，ELISEI R，MÜLLER S，et al. Overall survival analysis of EXAM，a phase Ⅲ trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma［J］. Annals of oncology，2017，28(11)：2813-2819.

［23］KIM S Y，KIM S M，KIM J W，et al. Survival with lenvatinib for the treatment of progressive anaplastic thyroid cancer：a single-center，retrospective analysis［J］. Frontiers in endocrinology，2020，11：599.

［24］HADDAD R I，BISCHOFF L，BALL D，et al. Thyroid carcinoma，version 2.2022，NCCN clinical practice guidelines in oncology［J］. Journal of the national comprehensive cancer network，2022，20(8)：925-951.

［25］JEON Y，PARK S，LEE S H，et al. Combination of dabrafenib and trametinib in patients with metastatic BRAFV600E-mutated thyroid cancer［J］. Cancer research and treatment，2024，56(4)：1270-1276.

［26］ZHOU Y L，CAO J J，ZHANG S Q，et al. Review and analysis of clinical trials of selective RET inhibitors for the treatment of thyroid cancer［J］. Frontiers in oncology，2025，15：1683624.

［27］ZERFAOUI M，PATEL D，ZHANG Y Q，et al. Loss of the aryl hydrocarbon receptor promotes cancer cell resistance to BRAFV600E targeted therapies［J］. Signal transduction and targeted therapy，2025，10：158.

［28］LEE M，MORRIS L G. Genetic alterations in thyroid cancer mediating both resistance to BRAF inhibition and anaplastic transformation［J］. Oncotarget，2024，15(1)：36-48.

［29］SUBBIAH V，HU M I，WIRTH L J，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］. The lancet diabetes & endocrinology，2021，9(8)：491-501.

［30］BROSE M S，NUTTING C M，JARZAB B，et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory，locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer：a randomised，double-blind，phase 3 trial［J］. The lancet，2014，384(9940)：319-328.

［31］ELISEI R，SCHLUMBERGER M J，MÜLLER S P，et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer［J］. Journal of clinical oncology，2013，31(29)：3639-3646.

［32］HADOUX J，ELISEI R，BROSE M S，et al. Phase 3 trial of selpercatinib in AdvancedRET-mutant medullary thyroid cancer［J］. New England journal of medicine，2023，389(20)：1851-1861.

［33］LI D P，CHI Y，CHEN X H，et al. Anlotinib in locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma：a randomized，double-blind phase ⅡB trial［J］. Clinical cancer research，2021，27(13)：3567-3575.

［34］HADDAD R I，BISCHOFF L，APPLEWHITE M，et al. NCCN guidelines® insights：thyroid carcinoma，version 1.2025：featured updates to the NCCN guidelines®［J］. Journal of the national comprehensive cancer network，2025，23(7)：e250033.

［35］FILETTI S，DURANTE C，HARTL D M，et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer［J］. Annals of oncology，2022，33(7)：674-684.

［36］GULEC S A，AHUJA S，AVRAM A M，et al. A joint statement from the American thyroid association，the European association of nuclear medicine，the European thyroid association，the society of nuclear medicine and molecular imaging on current diagnostic and theranostic approaches in the management of thyroid cancer［J］. Thyroid®，2021，31(7)：1009-1019.

［37］LIN Y S，WANG R F，HUANG R，et al. Chinese management guidelines for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer（2025 edition）［J］. European journal of nuclear medicine and molecular imaging，2025，52(10)：3859-3876.

［38］苏艳军，彭颖，董治中，等. 2025版《中国肿瘤整合诊治指南（CACA）-甲状腺癌》系统解读［J］. 中国普通外科杂志，2025，34(5)：867-878.

（责任编辑：金　红）