·论著·

达拉非尼联合曲美替尼与多靶点酪氨酸激酶抑制剂二线治疗*BRAF* V600E突变放射性碘难治性晚期甲状腺癌的疗效

陈光亮[1,2],何霞云[2,3],黄乃思[2,4],陈嘉莹[2,4],桑友洲[1,2],杨亚男[1,2],沈春英[2,4],王玉龙[2,4],王宇[2,4],季冬梅[1,2]
(复旦大学 1.附属肿瘤医院肿瘤内科;2.上海医学院肿瘤学系;3.附属肿瘤医院放疗科;4.附属肿瘤医院头颈外科,上海 200032)

摘要 目的 比较达拉非尼联合曲美替尼(D+T)与多靶点酪氨酸激酶抑制剂(TKI)作为二线治疗在放射性碘难治性晚期甲状腺癌患者中的疗效,分析基因突变对疗效的潜在影响。**方法** 收集接受以D+T方案或TKI方案为基础的二线治疗的*BRAF* V600E突变放射性碘难治性晚期甲状腺癌患者39例(含9例低分化型甲状腺癌),其中D+T组30例,TKI组9例。采用倾向性评分重叠加权法控制混杂偏倚,比较2组患者中位无进展生存期(PFS)的差异。**结果** 经重叠加权后,2组患者基线特征达到均衡。D+T组中位PFS为13.3个月(95%*CI*:6.7~19.9),TKI组为3.5个月(95%*CI*:1.8~5.2)。加权Cox回归和随访时间截至30个月的敏感性分析结果均显示,D+T组进展或死亡风险呈降低趋势(*HR*分别为0.613和0.650)。探索性分析结果显示,D+T方案的PFS获益仅在无*TERT*启动子、*TP53*和PI3K/AKT通路相关基因突变患者中显著(*HR*<1),在基因突变患者中未显示明显获益。**结论** 在放射性碘难治性晚期甲状腺癌患者的二线治疗中,D+T方案较TKI方案显示出更长的中位PFS,伴随基因突变可能影响PFS获益。D+T方案可能为更优的二线治疗选择。

关键词 甲状腺癌;二线治疗;达拉非尼;曲美替尼;多靶点酪氨酸激酶抑制剂
中图分类号 R736.1 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)10-0865-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20261020.1217.008
DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2026.10.001

Efficacy of dabrafenib plus trametinib and multitargeted tyrosine kinase inhibitor as second-line therapy for *BRAF* V600E-mutant radioactive iodine-refractory advanced thyroid cancer

CHEN Guangliang[1,2],HE Xiayun[2,3],HUANG Naisi[2,4],CHEN Jiaying[2,4],SANG Youzhou[1,2],YANG Yanan[1,2],SHEN Chunying[2,4],WANG Yulong[2,4],WANG Yu[2,4],JI Dongmei[1,2]
(1. Department of Medical Oncology,Fudan University Shanghai Cancer Center,Shanghai 200032,China; 2. Department of Oncology,Shanghai Medical College,Fudan University,Shanghai 200032,China; 3. Department of Radiation Oncology,Fudan University Shanghai Cancer Center,Shanghai 200032,China; 4. Department of Head and Neck Surgery,Fudan University Shanghai Cancer Center,Shanghai 200032,China)

Abstract Objective To compare the efficacy of dabrafenib plus trametinib (D+T) with multitargeted tyrosine kinase inhibitor (TKI) as second-line therapy for *BRAF* V600E-mutant radioactive iodine-refractory advanced thyroid cancer,and to explore the potential impact of coexisting gene mutations on efficacy. **Methods** We retrospectively analyzed 39 patients with *BRAF* V600E-mutant radioactive iodine-refractory advanced thyroid cancer,including nine with poorly differentiated thyroid cancer. The patients received D+T-based (n = 30) or TKI-based (n = 9) second-line therapy. Propensity score overlap weighting was used to adjust confounding factors,and progression-free survival (PFS) was compared between groups. **Results** After overlap weighting,baseline characteristics were balanced between groups. Median PFS was 13.3 months (95%*CI*:6.7-19.9) in the D+T group and 3.5 months (95%*CI*:1.8-5.2) in the TKI group. Both weighted Cox regression and sensitivity analysis with follow-up truncated at 30 months showed a trend toward reduced risk of progression or death with D+T-based therapy,with hazard ratio (*HR*) of 0.613 and 0.650,respectively. Exploratory analyses revealed that the PFS benefit of D+T was apparent only in patients without TERT promoter,TP53,or PI3K/AKT pathway-related gene mutations,but not in those with these mutations. **Conclusion** In second-line therapy for radioactive iodine-refractory advanced thyroid cancer,D+T therapy showed longer median PFS than TKI therapy,and this benefit may be influenced by coexisting gene mutations. Overall,D+T therapy may represent a more favorable second-line option than TKI therapy.

Keywords thyroid cancer; second-line therapy; dabrafenib; trametinib; multitargeted tyrosine kinase inhibitor

基金项目:"癌症、心脑血管、呼吸和代谢性疾病防治研究"国家科技重大专项(2026ZD0553100)
作者简介:陈光亮(1986-),男,主治医师,博士.
通信作者:季冬梅,E-mail:jid09@fudan.edu.cn
收稿日期:2026-05-19
网络出版时间:2026-10-20 16:05:00

放射性碘难治性晚期甲状腺癌是甲状腺癌临床治疗的难点，其远处转移风险高，确诊后患者10年生存率仅约10%[1]。多靶点酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）如仑伐替尼、索拉非尼、安罗替尼等，已成为放射性碘难治性分化型甲状腺癌一线治疗的标准方案。临床试验证实，TKI可带来明确的生存获益，其中仑伐替尼的Ⅲ期临床试验结果显示，中位无进展生存期（progression-free survival，PFS）达18.3个月[2]。然而，TKI一线治疗进展后，目前尚无标准的二线治疗方案，临床实践中多根据经验换用其他TKI。尽管部分TKI临床研究[2-3]报道了既往接受过治疗或TKI暴露患者的疗效数据，但未明确患者在既往治疗后是否出现疾病进展，因此难以准确评估TKI在真正二线治疗人群中的疗效和安全性。此外，TKI常伴有高血压、腹泻、手足皮肤反应等治疗相关不良反应，部分患者因不耐受毒性或疾病进展而中断治疗[4]。国际上，美国食品药品监督管理局已批准将卡博替尼用于放射性碘难治性分化型甲状腺癌的二线治疗，Ⅲ期临床试验结果显示中位PFS达11.0个月[5]。但该药尚未在我国获得批准，目前我国放射性碘难治性晚期甲状腺癌的临床治疗仍缺乏标准二线治疗方案。

放射性碘难治性晚期甲状腺癌的发生、发展与明确的分子异常密切相关，其中*BRAF* V600E突变在分化型甲状腺癌（differentiated thyroid cancer，DTC）中发生率达40%~60%。该突变通过持续激活丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路驱动肿瘤增殖和去分化，是核心致病靶点[6]。因此，在分子分型指导下开展精准靶向治疗十分必要。与TKI泛靶点抑制、容易对正常组织造成非特异性损伤的作用机制不同，精准靶向治疗可特异性阻断肿瘤关键信号通路，在提高治疗针对性的同时降低脱靶毒性，更符合个体化治疗的需求[7]。

达拉非尼联合曲美替尼（dabrafenib plus trametinib，D+T）作为BRAF/MEK双靶点精准抑制剂，可协同阻断MAPK通路发挥靶向抗肿瘤作用，其疗效和安全性在*BRAF* V600E突变的多种肿瘤中已得到验证。Ⅲ期临床试验结果显示，D+T方案用于既往接受过治疗的*BRAF* V600E突变放射性碘难治性分化型甲状腺癌患者，中位PFS达12.8个月，客观缓解率为57.4%，显著优于安慰剂，且不良反应可控，与既往研究[8]一致。D+T方案可能成为甲状腺癌二线治疗的重要选择。

目前，放射性碘难治性晚期甲状腺癌的二线治疗仍以传统的TKI方案为主，尚无研究比较D+T方案和TKI方案在*BRAF* V600E突变放射性碘难治性晚期甲状腺癌二线治疗中的疗效和安全性。本研究通过回顾性分析放射性碘难治性晚期甲状腺癌患者中D+T方案和TKI方案的临床结局，为制定甲状腺癌个体化二线治疗方案提供数据支持。

1　材料与方法

1.1　一般资料

回顾性收集2021年12月至2025年12月间在复旦大学附属肿瘤医院接受二线治疗的放射性碘难治性晚期甲状腺癌患者的临床资料。纳入标准：（1）年龄≥18岁；（2）病理确诊为DTC或低分化型甲状腺癌（poorly differentiated thyroid cancer，PDTC）；（3）经分子检测确认携带*BRAF* V600E突变；（4）符合放射性碘难治诊断标准，包括所有已知病灶均不摄碘，或病灶虽摄碘，但^{131}I治疗后1年内出现疾病进展；（5）既往接受TKI一线治疗后出现疾病进展；（6）二线治疗采用基于D+T方案或TKI方案的靶向治疗或靶向治疗联合免疫治疗。排除标准：（1）既往接受过2种及2种以上系统性治疗；（2）临床资料不完整或随访数据缺失。本研究获得复旦大学附属肿瘤医院伦理委员会批准（2311286-19-2407A）。

本研究共纳入39例患者。根据二线治疗方案，将患者分为D+T组（n = 30）和TKI组（n = 9）。收集患者基线临床特征，包括年龄、性别、病理类型、TNM分期、既往治疗史、手术史、外照射放疗史和基因突变状态。根据是否携带基因突变，包括*TERT*启动子、*TP53*、PIK3CA /AKT1信号通路相关基因突变，分别将患者分为*TERT*启动子突变组（TERT$^+$组）和非*TERT*启动子突变组（TERT$^-$组），*TP53*突变组（TP53$^+$组）和非*TP53*突变组（TP53$^-$组），PI3K/AKT通路相关基因突变组（PI3K$^+$组）和非PI3K/AKT通路相关基因突变组（PI3K$^-$组）。PI3K/AKT通路相关基因突变定义为检测到*PIK3CA*、*PTEN*或*AKT1*任一基因突变。

1.2　治疗方案

所有患者均接受以靶向治疗方案为基础的二线治疗。D+T组：达拉非尼（150 mg口服，2次/d）联合

曲美替尼（2 mg口服，1次/d），持续用药直至疾病进展或不可耐受毒性。TKI组：根据临床医师决策，选用仑伐替尼、索拉非尼或安罗替尼等，根据药品说明书和患者耐受性调整药物剂量。2组均允许联合程序性死亡受体1抑制剂进行免疫治疗。

1.3　观察指标和疗效评价

主要终点为PFS。PFS的定义为自二线治疗开始至首次记录到疾病进展（根据实体瘤疗效评价标准1.1版评估）或全因死亡的时间。末次随访时未发生事件者按删失处理。

1.4　统计学分析

采用倾向性评分重叠加权法校正组间基线特征不均衡。首先，以治疗方案（D+T方案与TKI方案）为因变量，以基线特征为自变量，采用Firth惩罚logistic回归构建倾向性评分模型。基于赤池信息量准则，从多个候选模型中筛选最优变量组合，计算每例患者接受TKI治疗的倾向性评分。采用重叠加权法对每例患者赋予权重：D+T组权重=1−倾向性评分，TKI组权重=倾向性评分。采用标准化均差（standardized mean difference，SMD）评估加权前后2组基线协变量的均衡性，SMD<0.1为均衡性良好。

采用加权Kaplan-Meier法绘制生存曲线，描述2组中位PFS及其95%置信区间（confidence interval，*CI*）。采用加权Cox比例风险模型估计风险比（hazard ratio，*HR*）及其95%*CI*。*HR*<1提示D+T方案潜在获益。为评估结果稳健性，将随访时间截至30个月后重新拟合模型进行敏感性分析。

在全样本倾向性评分重叠权重基础上，在加权Cox模型中引入基因突变变量及其与治疗方案的交互项，估计各组内的治疗效应。基因突变数据缺失者（3例）归入阴性组，采用保守策略处理。模型加入L2正则化（惩罚系数=0.1），以稳定小样本估计。

TKI组样本量较小（$n = 9$），因此本研究为探索性分析，主要目的为提出研究假设待后续研究验证，不提供确定性疗效比较结论。因此，本研究不计算*P*值，重点报告效应估计值及其95%*CI*，重点强调效应方向而非统计学显著性。所有统计分析采用R 4.3.1软件完成，使用survival、survey、coxphf等程序包。

2　结果

2.1　D+T组和TKI组患者基线特征的比较

D+T组和TKI组患者部分基线特征欠均衡，包括既往索拉非尼治疗比例（SMD=0.841）、病理类型DTC比例（SMD=0.551）、*TERT*启动子突变比例（SMD=0.477）、既往安罗替尼治疗比例（SMD=0.458）和女性比例（SMD=0.412）。见表1。为控制上述混杂因素对PFS比较结果的影响，本研究采用倾向性评分重叠加权法校正上述混杂偏倚，确保2组患者的基线特征具有可比性。

2.2　倾向性评分重叠加权后的基线均衡性

采用倾向性评分重叠加权法控制混杂偏倚。基于赤池信息量准则筛选的最优模型纳入4个变量：非DTC病理类型、既往索拉非尼治疗史、既往安罗替尼治疗史和既往免疫治疗联合TKI治疗史。模型显示，非DTC病理类型（$OR = 21.43$，95%*CI*：1.86~246.5，$P = 0.014$）和既往索拉非尼治疗（$OR = 31.05$，95%*CI*：1.48~650.3，$P = 0.027$）与治疗方案分配存在较强关联。经重叠加权后，2组倾向性评分分布重叠良好，各基线特征均SMD<0.1（图1），达到均衡，2组间各基线特征均具有可比性。

2.3　PFS分析

加权Kaplan-Meier生存曲线显示，D+T组中位PFS为13.3个月（95%*CI*：6.7~19.9），TKI组中位PFS为3.5个月（95%*CI*：1.8~5.2），D+T组中位PFS较TKI组延长9.8个月。全人群加权Cox回归分析显示，与TKI组相比，D+T组疾病进展或死亡风险呈降低趋势（$HR = 0.613$，95%*CI*：0.164~2.287）。见图2。为排除长期随访病例的干扰，将随访时间截至30个月进行敏感性分析，结果显示，D+T组较TKI组仍显示相似的获益趋势，加权Cox回归$HR = 0.650$（95%*CI*：0.163~2.596），与全人群加权Cox回归分析结果一致，提示PFS获益并非由少数超长随访病例所致。

2.4　基因突变对疗效的影响

为探索基因突变对疗效的影响，根据*TERT*启动子、*TP53*和PI3K/AKT通路相关基因突变状态进行分层分析（表2）。结果显示，伴随不同基因突变对PFS的影响在D+T组和TKI组中方向总体一致。在无基因突变患者（$TERT^-$组、$TP53^-$组、$PI3K^-$组）中，D+T组较TKI组均*HR*<1（交互作用$P < 0.05$）；在基因突变患者（$TERT^+$组、$TP53^+$组、$PI3K^+$组）中，D+T组较TKI组均*HR*>1（交互作用$P < 0.05$）。这提示，D+T方案的PFS获益主要在无基因突变患者中，而在基因突变

患者中未显示明显获益。然而，由于基因突变例数较少，未来需扩大样本量进一步确证。上述分组分析结果均为探索性，需进行前瞻性研究验证。

表1　D+T组和TKI组患者基线特征的比较

Tab.1　Comparison of baseline characteristics between the D+T and TKI groups

Baseline characteristics	D+T group (n = 30)	TKI group (n = 9)	SMD
Age (year)	61.1 ± 10.5	63.1 ± 5.8	0.232
Female [n (%)]	14 (46.7)	6 (66.7)	0.412
Histological type [n (%)]			
DTC	24 (80.0)	5 (55.6)	0.542
PDTC	6 (20.0)	4 (44.4)	0.542
Distant metastases [n (%)]			
Lung metastasis	13 (43.3)	2 (22.2)	0.462
Liver metastasis	1 (3.3)	0 (0)	0.263
Brain metastasis	1 (3.3)	0 (0)	0.263
Bone metastasis	6 (20.0)	2 (22.2)	0.054
Prior thyroidectomy [n (%)]	24 (80.0)	7 (77.8)	0.054
Prior external beam radiotherapy [n (%)]	4 (13.3)	1 (11.1)	0.068
Prior first-line systemic therapy [n (%)]			
Lenvatinib	10 (33.3)	3 (33.3)	0.000
Sorafenib	1 (3.3)	3 (33.3)	0.841
Anlotinib	7 (23.3)	4 (44.4)	0.458
Immunotherapy+TKI	15 (50.0)	4 (44.4)	0.111
Co-mutation [n (%)]			
TERT promoter	11 (39.3)	5 (62.5)	0.477
TP53	3 (10.7)	1 (12.5)	0.056
PI3K/AKT	4 (14.3)	1 (12.5)	0.052
Second-line targeted therapy combined with immunotherapy [n (%)]	10 (33.3)	4 (44.4)	0.229

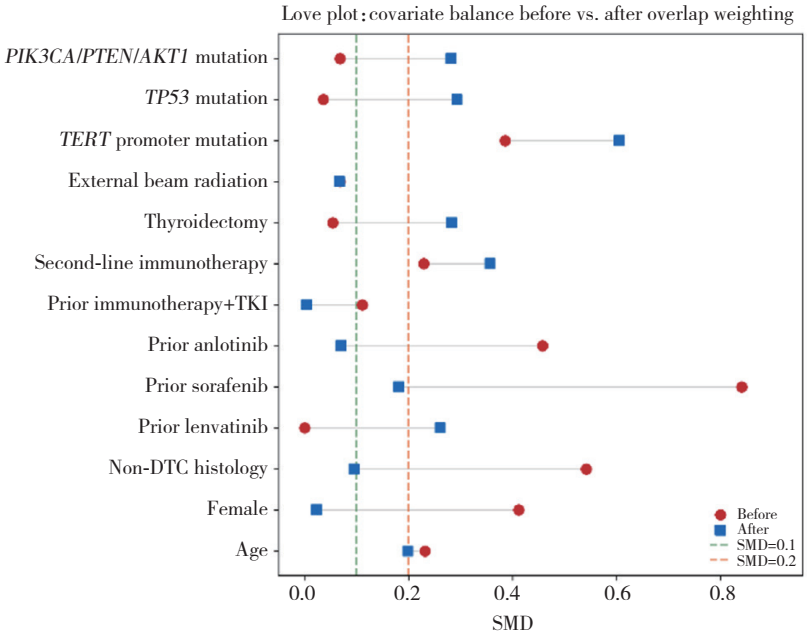


图1　重叠加权前后的倾向性评分分布

Fig.1　Distribution of propensity scores before and after overlap weighting

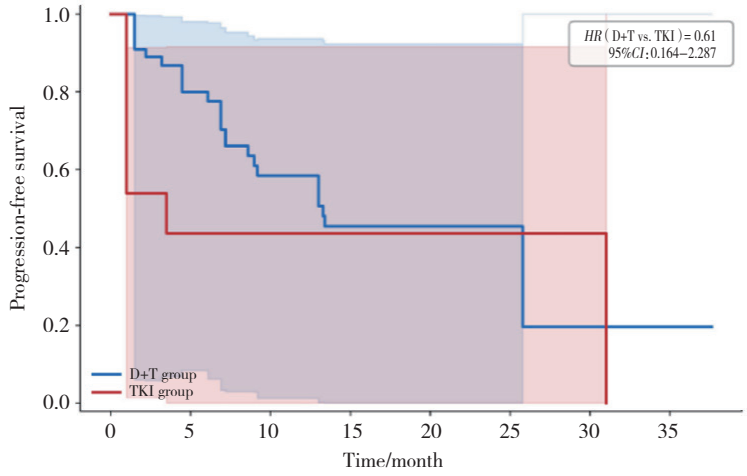


图2　重叠加权Kaplan-Meier生存曲线

Fig.2　Overlap-weighted Kaplan-Meier survival curve

表2　伴随不同基因突变对PFS的影响

Tab.2　Effect of gene mutation status on PFS

Item	*n*	*HR* (D+T vs. TKI)	95%*CI*	Interaction *P*
TERT promoter				0.003 7
TERT$^-$	23	0.414	0.071–2.414	
TERT$^+$	16	1.201	0.142–10.158	
TP53				0.002 3
TP53$^-$	35	0.523	0.111–2.452	
TP53$^+$	4	3.991	0.074–214.391	
PI3K/AKT				0.002 7
PI3K$^-$	34	0.524	0.112–2.461	
PI3K$^+$	5	3.848	0.073–203.611	

3　讨论

本研究回顾性分析接受二线治疗的*BRAF* V600E突变放射性碘难治性晚期甲状腺癌患者的临床资料，比较了D+T方案与TKI方案的疗效。结果显示，D+T组中位PFS达13.3个月，优于TKI组的3.5个月，呈现临床获益趋势；加权Cox回归提示，D+T方案可能降低疾病进展或死亡风险（*HR* = 0.613，95%*CI*：0.164~2.287）。伴随基因突变状态的探索性分析发现，在无*TERT*启动子、*TP53*或PI3K/AKT通路相关基因突变的患者中，D+T组较TKI组PFS获益更明显；而在携带上述突变的患者中，未显示明显获益。上述结果提示，对于TKI一线治疗后进展的*BRAF* V600E突变的患者，D+T方案有望成为重要的二线治疗选择；同时，除*BRAF* V600E外的突变事件可能影响BRAF/MEK抑制剂的疗效和靶向应答异质性，这为未来深化甲状腺癌分子分型指导下的精准干预提供了重要依据。

既往研究[9]显示，仑伐替尼治疗进展后换用索拉非尼客观缓解率仅11.1%，提示TKI一线治疗进展后换用其他TKI的疗效有限。本研究中，TKI组患者中位PFS仅为3.5个月，同样提示获益受限，与上述研究结论基本吻合。2025年欧洲肿瘤内科学会公布的D+T方案全球Ⅲ期临床试验结果显示，该方案在经过系统治疗的*BRAF* V600E突变RAIR-DTC患者中，中位PFS达12.8个月[8]，与本研究结果（D+T组患者中位PFS为13.3个月）高度一致，验证了D+T方案在实际临床中的稳健疗效。国际上已获得批准的卡博替尼的中位PFS为11.0个月[5]，本研究D+T组患者中位PFS为13.3个月，与其疗效相当并呈现一定优势。更

重要的是，卡博替尼目前尚未在我国批准上市，我国甲状腺癌患者在实际临床中缺乏标准二线治疗选择。在此背景下，D+T相关临床研究结果为我国放射性碘难治性晚期甲状腺癌患者的临床治疗决策提供了循证医学依据，并为临床实践提供了新的治疗选择。

*TERT*启动子突变对疗效的潜在修饰作用的生物学机制可能是，*TERT*启动子突变可上调端粒酶逆转录酶表达，增强肿瘤细胞端粒维持能力，进而促进细胞永生化和疾病进展[10]。既往研究[11-12]提示，*TERT*启动子突变常与MAPK通路激活（如*BRAF* V600E突变）协同驱动甲状腺癌的去分化和侵袭性表型。本研究中，*TERT*启动子突变患者从D+T方案获益有限，可能的原因是*TERT*启动子突变介导的端粒维持机制促进肿瘤细胞持续存活，使其对MAPK通路的依赖程度降低，或者*TERT*启动子与*BRAF* V600E共突变时更易激活其他旁路信号通路（如PI3K/AKT、转化生长因子β等），从而削弱了单纯阻断MAPK通路的治疗效应。但由于样本量较小可能带来偶然性和偏倚，该假设仍需基础和转化研究进一步验证。

本研究的方法学优势体现在2个方面。首先，作为单中心回顾性研究，本研究反映了真实的临床实践，弥补了随机对照试验因严格的纳入和排除标准导致的外部效度不足。其次，本研究采用倾向性评分重叠加权法有效校正了基线不均衡，加权后所有协变量均SMD<0.1，实现了组间基线特征充分均衡，显著降低了选择偏倚和混杂因素干扰，提升了组间比较的可靠性。

本研究存在一定局限性。第一，样本量偏小，尤其是TKI组仅9例，这与临床实践高度相关。TKI一线治疗进展后，临床普遍认为同类靶点序贯获益有限，更倾向于更换为D+T等精准靶向方案，导致TKI二线治疗入组困难。此外，目前二线治疗的临床实践尚未标准化，TKI方案较为混杂，在有限的样本量下难以根据不同药物进行进一步分析。第二，回顾性设计固有的信息偏倚、数据缺失和潜在混杂难以完全避免，故本研究的疗效评价仅采用PFS，未纳入其他肿瘤客观缓解率等疗效指标。第三，未系统收集并比较安全性数据，无法全面进行2组的获益-风险评估。第四，由于为单中心数据，结论有待多中心、大样本、前瞻性研究验证。

综上所述，本研究表明，在*BRAF* V600E突变的放射性碘难治性晚期甲状腺癌患者中，作为二线治疗，D+T方案较序贯TKI方案呈现出潜在PFS获益趋势，伴随基因突变状态可能影响PFS获益。本研究结果为后续前瞻性验证研究提供了假设基础，并支持D+T方案成为经TKI方案治疗后更优的二线治疗选择。未来需开展前瞻性、大样本队列研究，进一步验证D+T方案的疗效和安全性，明确分子标志物指导下的精准治疗路径。

参考文献：

[1] Machlah Y M，Srasra L M，Theurer S，et al. Real-world data show limited efficacy of sequential cabozantinib treatment in RAIR-(P) DTC [J]. Endocr Relat Cancer，2026，33 (2)：e250461. DOI：10.1530/ERC-25-0461.

[2] Schlumberger M，Tahara M，Wirth L J，et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer [J]. N Engl J Med，2015，372 (7)：621-630. DOI：10.1056/NEJMoa1406470.

[3] 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]. Lancet，2014，384 (9940)：319-328. DOI：10.1016/S0140-6736 (14) 60421-9.

[4] Díaz Vico T，Martínez-Amores Martínez B，Mihic Góngora L，et al. Systemic therapeutic options in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer：current indications and optimal timing [J]. Cancers，2025，17 (11)：1800. DOI：10.3390/cancers17111800.

[5] Brose M S，Robinson B G，Sherman S I，et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer：updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial [J]. Cancer，2022，128 (24)：4203-4212. DOI：10.1002/cncr.34493.

[6] Xing M Z，Haugen B R，Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer [J]. Lancet，2013，381 (9871)：1058-1069. DOI：10.1016/S0140-6736 (13) 60109-9.

[7] Araque K A，Gubbi S，Klubo-Gwiezdzinska J. Updates on the management of thyroid cancer [J]. Horm Metab Res，2020，52 (8)：562-577. DOI：10.1055/a-1089-7870.

[8] Saba N F，Ismaila N，Adkins D，et al. Systemic treatment of thyroid cancer：ASCO guideline [J]. J Clin Oncol，2026，44 (14)：1349-1372. DOI：10.1200/JCO-26-00235.

[9] Kish J K，Chatterjee D，Wan Y，et al. Lenvatinib and subsequent therapy for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer：a real-world study of clinical effectiveness in the United States [J]. Adv Ther，2020，37 (6)：2841-2852. DOI：10.1007/s12325-020-01362-6.

[10] Hanahan D. Hallmarks of cancer：then and now，and beyond [J]. Cell，2026，189 (8)：2254-2277. DOI：10.1016/j.cell.2025.12.049.

[11] Song Y S，Park Y J. Genomic characterization of differentiated thyroid carcinoma [J]. Endocrinol Metab (Seoul)，2019，34 (1)：1-10. DOI：10.3803/EnM.2019.34.1.1.

[12] Chung J H. BRAF and TERT promoter mutations：clinical application in thyroid cancer [J]. Endocr J，2020，67 (6)：577-584. DOI：10.1507/endocrj.EJ20-0063.

（编辑　陈　姜）