

· 专家述评 ·



王宇，主任医师，博士研究生导师，复旦大学附属肿瘤医院头颈外科主任。擅长头颈部常见良恶性肿瘤的手术治疗及综合治疗。致力于甲状腺及头颈部肿瘤腔镜和机器人手术，保留功能的喉、咽喉手术，口腔癌、局部晚期甲状腺癌等头颈部肿瘤术后缺损的修复与重建，晚期甲状腺癌、头颈部恶性肿瘤的综合治疗及探索性治疗。作为主持及主要参与者参加30余项国家级、省级、市局级及国际多中心基础及临床试验。主持多项甲状腺癌、头颈部肿瘤临床试验及适宜技术推广项目。作为第一作者及通信作者在国内核心期刊及SCI收录期刊*Head and Neck*、*Thyroid*、*Cell Discovery*上发表论文60余篇。担任多个国内核心期刊及SCI收录期刊的编委及审稿专家。担任国家癌症中心国家肿瘤质控中心甲状腺癌质控专家委员会委员、中国抗癌协会甲状腺肿瘤专业委员会副主任委员、中国医药教育协会头颈肿瘤专业委员会副主任委员、中国医疗保健国际交流促进会普通外科学分会副主任委员、中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会常委、上海市抗癌协会头颈肿瘤专业委员会候任主任委员。曾获多项全国性竞赛奖项。

2022年度甲状腺癌研究及诊疗新进展

渠宁，王钰婷，马奔，王宇

复旦大学附属肿瘤医院头颈外科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

[摘要] 甲状腺癌是近年来发病率显著升高的内分泌系统恶性肿瘤，治疗以外科治疗为主，术后根据情况辅以内分泌治疗、放射性核素治疗，某些情况下需辅以放疗、靶向治疗。然而甲状腺癌的死亡率亦有升高趋势，晚期或低分化/去分化患者的预后差且生存时间短。基础和临床研究的推进，使得甲状腺癌的个体化治疗取得了新进展。现对2022年度甲状腺癌领域的研究进展进行综述。

[关键词] 甲状腺癌；流行病学；基础研究；临床研究；进展

中图分类号：R736.1 文献标志码：A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.05.001

Advances in basic research, clinical diagnosis and treatment of thyroid cancer in 2022 QU Ning, WANG Yuting, MA Ben, WANG Yu (Department of Head and Neck Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WANG Yu, E-mail: neck130@sina.com.

[Abstract] Thyroid cancer is a common malignancy of the endocrine system with a significantly increased incidence in recent years. Surgical treatment is the primary treatment, followed by endocrine therapy and radionuclide therapy according to the clinical evaluations, and in some cases, radiotherapy and targeted therapy are needed. However, the mortality of thyroid cancer also tends to increase, especially in advanced or low/dedifferentiated patients with poor prognosis and short survival time. With the advancement of basic and clinical research, new progress has been made in individualized treatment of thyroid cancer. This article reviewed the

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82072951）；上海市科学技术委员会医学创新专项（22Y21900100）；国家自然科学基金青年项目（82203052）。

第一作者：渠宁（ORCID: 0000-0001-5670-4451），博士，副主任医师。

通信作者：王宇（ORCID: 003-2622-294X），博士研究生导师、主任医师，复旦大学附属肿瘤医院头颈外科主任，E-mail: neck130@sina.com。

research progress of thyroid cancer in 2022.

[Key words] Thyroid cancer; Epidemiology; Basic research; Clinical research; Progress

中国甲状腺癌的发病率逐年上升, 标化发病率从1990年的1.4/10万人年上升至2016年的14.65/10万人年, 已经成为中国发病率第7位的恶性肿瘤, 尤其在女性群体中的发病率不断上升^[1-3]。与2012年全国癌症流行病学统计数据^[4]相比, 2016年统计数据^[3]显示, 女性甲状腺癌的发病率由第7位上升至第3位。随着甲状腺癌的发病率不断上升, 因甲状腺癌死亡的患者数也逐渐升高, 虽然通过术前精准诊断、规范外科手术手术治疗、新技术应用及术后规范化个体化随访, 中国甲状腺癌患者的5年生存率已由2003—2005年的67.5%上升至2012—2015年的84.3%^[5], 但与发达国家的98%相比仍存在差距。复旦大学附属肿瘤医院收治的甲状腺癌患者的5年生存率达98.5%, 10年生存率达94.9%^[6]。现对2022年度甲状腺癌领域的研究进展进行综述。

1 发病因素研究

5%~10%的分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC) 有家族遗传性, 可作为家族性肿瘤综合征的组成部分, 也可为非综合征型 (家族性非髓样甲状腺癌), DTC患者的一级亲属患DTC的风险明显增加^[7]。约25%的甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 有遗传性, 由胚系RET基因变异导致, 其MTC可作为2型多发性内分泌腺瘤病的表现之一^[8]。

与其他实体肿瘤一样, 引起甲状腺癌发病率快速上升的原因很多。目前研究^[9]发现, 辐射暴露是甲状腺癌较明确的危险因素, 尤其是在儿童期接受辐射暴露时, 其他原因还包括肥胖、碘摄入异常 (过多或缺乏)、基因及遗传等综合因素。

中国女性甲状腺癌的发病率从2000年到2016年增长了近10倍, 15~45岁的女性人群容易罹患甲状腺癌, 女性甲状腺癌的发病率是男性的3~4倍^[3]。目前认为女性发病率更高可能与雌激素水平及生殖因素有关, 但机制尚不清楚, 雌激素可促进干细胞自我更新, 因此可能参与肿瘤的发

生、发展过程。女性甲状腺功能紊乱高发的原因可能与免疫功能的性别差异有关。此外, 目前检查仪器灵敏度和精准度的增加 (高分辨率超声) 也显著地提升了早期甲状腺癌的检出率, 借助高分辨率超声, 甲状腺肿块的检出率可达20%~76%, 因此在一定程度上表现为甲状腺癌的发病率升高, 其中检出的肿块仅有5%~15%可能是恶性, 大多数甲状腺结节是良性的, 只需定期复查而不需要特殊处理^[10]。

2 基础研究进展

2022年甲状腺癌领域取得了大量的基础研究成果, 国内研究占很大比例, 其中不乏高质量的创新性研究成果。

2.1 揭示甲状腺癌细胞内重要的促癌分子或信号轴

2022年4月Franco等^[11]报道了儿童DTC的基因变异与临床病理学参数的相关性分析结果, 通过对131例儿童DTC的基因变异检测, 发现变异频率依次为RET融合、BRAF突变、NTRK融合、RAS突变和PAX8-PPARG融合, 携带RET或NTRK基因融合的患者预后更差, 提示基因分析不但可以提高术前细针穿刺的诊断准确率, 同时对于术后肿瘤全身治疗的选择具有潜在的实用性帮助。后续研究也将针对甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) BRAF突变和RET/NTRK融合之间的分化评分差异、具有相同致癌改变的儿童和成人差异等问题展开相关探索。

2022年8月Doolittle等^[12]研究显示, 细胞周期蛋白依赖性激酶7 (cyclin-dependent kinase 7, CDK7) 通过NOTCH1-cMYC信号轴介导甲状腺未分化癌 (anaplastic thyroid carcinoma, ATC) 的干性调控, 靶向NOTCH1-cMYC信号轴是治疗ATC的潜在治疗策略。该研究通过降低CDK7活性观察是否可以通过抑制癌症干细胞的活性来阻止ATC的进展, 证实CDK7活性抑制剂如何作用于ATC进展相关及转录敏感的基因。本研究中的NOTCH1和cMYC基因, 当受到异常转录调控

时,可能导致肿瘤干细胞的功能改变,从而导致甲状腺癌的进展。

2.2 揭示多样化肿瘤微环境促进肿瘤发生、发展的机制

2022年3月Zhang等^[13]报道了PTC免疫逃逸分子机制及靶向治疗的研究成果,结合临床样本和系列小鼠遗传模型,证明*BRAF* V600E突变通过增加骨髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)外显率促进甲状腺癌的发展,揭示*BRAF* V600E突变相关PTC启动发育因子TBX3,以TLR2-NF κ B依赖的方式上调CXC族趋化因子受体2(CXC chemokine receptor 2, CXCR2)的配体,招募MDSC到肿瘤微环境中。抑制CXCR2或抑制MDSC可提高丝裂原活化蛋白激酶抑制剂(mitogen-activated protein kinase inhibitor, MAPKi)的疗效。临床上,TBX3高表达与*BRAF* V600E突变及CXCR2配体增加相关,并伴有大量MDSC浸润。因此,该研究揭示*BRAF* V600E-TBX3-CXCL-MDSC轴可以指导患者分层,并可以靶向提高MAPKi在晚期甲状腺癌患者中的疗效。

髓系细胞在抗肿瘤防御中发挥重要作用,受肿瘤衍生和治疗因素的影响,但髓系细胞及其祖细胞在肿瘤浸润前的作用尚不清楚^[14]。Rabold等^[15]通过单细胞转录组测序揭示甲状腺癌患者的单核细胞存在抗原呈递的转录上调、细胞因子产生能力降低和活性氧物质的过度产生,而髓系细胞在其浸润肿瘤之前发生了明显的转录和功能变化,并且在骨髓中已经开始,提示髓系细胞在肿瘤免疫微环境的形成中发挥重要作用。

3 临床研究进展

3.1 诊断及预后方面的研究进展

要实现甲状腺结节的精准诊断,就要搭建超声学+细胞学+基因学体系。如多基因检测可以将甲状腺癌的单基因检出率提高10%~15%,使甲状腺结节恶性风险的评估准确率达90%以上^[16],不仅可减少*BRAF*阴性PTC的漏诊率,完善甲状腺癌的亚类分型,也可囊括特殊类型甲状腺癌(滤泡癌、MTC、低分化癌、ATC、转移癌)的筛查。依托临床基因组、临床质谱检测、

病理学检查等多个技术平台,甲状腺结节和甲状腺癌患者目前可选择*BRAF*单基因、甲状腺肿瘤基因检测panel、甲状腺癌8、19、26等多基因监测项目。目前已有基于大量超声图像训练的人工智能模型可以辅助判断DTC的淋巴结转移。已有研究^[17]表明,基于卷积神经网络的人工智能模型可以鉴别甲状腺结节的良恶性,其诊断准确率与高年资超声科医师相当。基于卷积神经网络的人工智能模型可以基于甲状腺癌原发灶的超声影像对甲状腺癌的淋巴结转移进行预测,但其准确率相对有限。

基于多组学研究揭示甲状腺癌的精准化分子标志物方面,Montero-Conde等^[18]的研究提出了一个永生化过程模型,并基于5p_{ter}和TERT位点的染色质空间组织揭示了一种新的疾病预后标志物,通过对106例肿瘤样本的RNA测序探究端粒相关变异,通过对比健康人群,侵袭性肿瘤中有5个端粒酶全酶复合物基因上调,多模型综合分析后,确定TRER和TREC是独立的预后指标。与TERT再表达相关的改变特征表明,启动子突变、甲基化和(或)复制增加仅在具有侵袭性的肿瘤中同时发生。定量荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)分析显示,端粒长度在这些恶性肿瘤中显著缩短,这与Ki-67免疫组织化学检测的高肿瘤快速增殖速度相一致。RNA测序数据分析也表明,短端粒肿瘤在一些端粒酶复合物基因所在的5mb-亚端粒区域表现出更高的转录活性。基因上调富集对于特定的染色体末端如TERT所在的5p具有显著意义。5p端和TERT位点的Co-FISH分析显示,与正常端粒长度肿瘤相比,短端粒长度肿瘤的染色质外形更松散。该研究揭示了甲状腺癌中的永生化生物学进程和潜在标志物,发现端粒缩短促使5p亚端粒区域重组,导致TERT基因座转录改变及突变积累。

针对甲状腺结节细针抽吸细胞学检查无法明确诊断的病例,Sun等^[19]开发了一种基于蛋白质生物标志物组的人工智能工具,用于甲状腺结节诊断分类。该研究首先基于回顾性研究队列的1724个福尔马林固定石蜡包埋(formalin-fixed and

parrffin-embedded, FFPE) 甲状腺组织样本的蛋白质组, 建成了19个蛋白质生物标志物的神经网络模型, 在对恶性甲状腺结节进行分类时达到了91%以上的准确率。通过288个回顾性队列的盲法分析进行外部验证(准确率89%, FFPE法)和来自12个独立临床中心的294例细针穿刺活检(准确率85%)的前瞻性队列进行验证, 结果表明, 在多中心回顾性和前瞻性临床队列中整合高通量蛋白质组学和人工智能技术, 可以通过穿刺样本利用微量蛋白组学检测结合人工智能的方法提高结节良恶性诊断的准确率, 首次揭示了微量蛋白组在甲状腺结节细针穿刺样本中的应用价值。

Shi等^[20]利用全外显子测序、RNA测序、DNA甲基化芯片、蛋白组学和磷酸化蛋白组学等描绘102个MTC的多组学综合图谱, 除了特征明确的*RET*和*RAS*原癌基因外, 新发现了*BRAF*和*NF1*驱动基因。基于蛋白质组的MTC分层鉴别出3种分子异质性亚型, 分别为代谢亚型、基础亚型和间充质亚型, 其在遗传驱动因素、表观遗传修饰谱、临床病理学因素和临床结局方面各不相同。此外, 该研究分析了每个蛋白质组亚型的假定治疗靶点, 发现两个腱蛋白家族成员TNC/TNXB可能作为MTC的潜在预后生物标志物。

3.2 治疗方面的研究进展

PTC是甲状腺癌最常见的病理学类型, 占全部甲状腺癌的80%~90%^[21-22]。

甲状腺癌的治疗以手术治疗为主, 腔镜甲状腺手术(endoscopic thyroid surgery, ETS)是过去20年甲状腺外科的主要进展。随着器械和设备的更新, 尤其是在高清腔镜与机器人辅助系统问世之后, ETS的临床应用日益广泛。研究^[23]显示, 在严格选择病例的前提下, ETS可取得与开放手术同样的效果, 但接受ETS的绝大多数是低危PTC, 且目前仍缺乏随机对照研究和长期随访数据来评价ETS与常规手术的等效性, 因此将ETS应用于甲状腺癌必须严格把握适应证, 并由经验丰富的外科医师来完成, 坚持“安全第一, 彻底性第二, 美容第三”的原则^[24-25]。

甲状腺癌术后根据情况常辅以内分泌治疗、放射性核素治疗, 某些情况下还需辅以放疗、靶

向治疗。比较少见的滤泡癌、MTC治疗仍然以手术治疗为主。ATC的恶性程度很高, 少数患者有手术机会, 部分患者行放疗、化疗可能有一定效果, 但总体来说预后较差, 生存时间短。同时需要注意, 肿瘤治疗的个体化很重要, 每例患者的病情、诉求不同, 临床诊治需要有一定的灵活性。

3.2.1 放化疗及非手术治疗进展

无远处转移的甲状腺癌存在局部复发的高危因素, 初始手术治疗无法达到根治目的, 可行术后放疗以提高疗效。尤其对术后病灶残留、淋巴结转移和甲状腺外侵犯者, 若病灶不摄碘或在¹³¹I治疗后仍有残留或其他治疗手段无效时, 术后放疗能明显降低局部复发率, 但对中位总生存期(overall survival, OS)和无远处转移生存率无明显影响^[26]。对于R0或近R0手术的R1、R2的ATC, 术后放疗对患者的预后明显有益。放疗剂量 ≥ 60 Gy能延长局部无进展生存期(progression-free survival, PFS)和OS。Kwon等^[27]回顾性分析1 147例ATC患者发现, IVA、IVB的ATC行术后放疗的效果优于单纯手术治疗。

DTC对化疗不敏感, 化疗仅作为姑息治疗或其他手段无效时的尝试治疗。对持续性或复发性MTC, 化疗仅用于激酶抑制剂治疗失败、不能参加临床研究者, 小样本研究^[28]显示, 以达卡巴嗪为基础的联合化疗方案, 客观缓解率(objective response rate, ORR)为15%~42%。对缺乏其他治疗选择(包括临床试验)的转移性ATC, 建议化疗。

¹³¹I治疗DTC主要在清灶、清甲或残甲消融时发挥作用, 但清甲、辅助及清灶治疗间不是递进关系。另外, 5%~25%的DTC会发生远处转移, 其中约1/3在自然病程或治疗过程中肿瘤细胞形态和功能发生失分化, 浓聚碘的能力丧失, 最终发展为放射性碘难治性DTC(radioactive iodine-refractory DTC, RAI-DTC)^[29]。RAI-DTC的判断预示患者从后续单一¹³¹I治疗获益的概率降低, 建议行促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)抑制治疗下的主动监测随访。

Ho等^[30]报道了司美替尼与放射性碘治疗的Ⅲ期临床试验结果,司美替尼具有增加肿瘤中放射性碘亲和力的作用,通过比较单独使用司美替尼与联合使用司美替尼及放射性碘观察两者联合应用对缓解率的影响,发现两者联合使用并没有提高患者的临床缓解率,提示未来应着重从基因型选择药物促进放射性碘的疗效。

BRAF V600E和*TERT*启动子突变与PTC的不良临床结果相关,为研究两者突变与疗效的关系,Cao等^[31]通过研究126例接受过放射性碘治疗的患者,采用药物筛选、蛋白质组学和生化分析相结合的方法,发现重新激活细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号转导通路可以诱导产生对RET抑制剂的获得性抵抗。进一步研究发现成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)信号转导通路的激活是ERK信号转导通路激活的深层机制,导致对RET抑制剂获得性耐药。FGFR和RET联合抑制剂可逆转对RET抑制剂的获得性耐药,降低细胞活力,抑制*CCDC6-RET*重排的甲状腺细胞和动物模型中的肿瘤生长。该研究发现*BRAF* V600E和*TERT*启动子突变与放射性碘治疗PTC疗效差显著相关,证明*BRAF* V600E和*TERT*可以作为预测放射性碘治疗PTC效果的生物标志物。

甲状腺癌的原发灶及转移灶的非手术治疗主要有热消融和经皮乙醇注射治疗等^[32],尚缺乏大样本、前瞻性的随机对照研究,因此仅作为某些特殊患者的补充治疗手段,对有些麻醉或手术高风险和拒绝手术者可用,但应避免盲目扩大适应症。

3.2.2 靶向治疗研究进展

由于DTC会出现广泛性全身转移和碘抵抗,因此目前仍有部分患者疗效不佳,属于难治性甲状腺癌。甲状腺癌晚期、局部复发或转移,都将导致甲状腺癌患者的生存期大幅度缩短,这类患者迫切需要一种有助于控制或延缓疾病进展的新药物、新疗法。因此,开发合适的靶向治疗、免疫治疗及联合疗法成为走出难治性甲状腺癌治疗困境的关键。

从2011年第一款甲状腺癌用药凡德他尼获批,到2020年第11款甲状腺癌用药安罗替尼获批,使甲状腺癌的治疗更趋于精准化,意味着目前已步入甲状腺癌精准治疗新时代。

(1) 2022年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)甲状腺临床指南^[33]推荐:①增加“达拉非尼/曲美替尼”用于*BRAF* V600E突变既往治疗后进展且无满意的可选治疗方案的患者;②对于局部复发、晚期或转移性系统治疗方法进行改进,首选方案“仑伐替尼(1类证据)”,其他推荐方案新增“索拉非尼(1类证据)”;如果仑伐替尼和(或)索拉非尼治疗后出现进展,新增“卡博替尼(1类证据)”推荐方案。③ATC的系统治疗修改其他推荐方案,包括“紫杉醇/卡铂(2类证据)”、“多西他赛/阿霉素(2类证据)”,新增在某些情况下有用的项目—“阿霉素/顺铂(阿霉素60 mg/m²,静脉注射,顺铂40 mg/m²,静脉注射,每3周1次)”。

2022年4月Subbiah等^[34]公布了对ATC药物的Ⅱ期临床试验研究成果,发现达拉非尼联合曲美替尼在*BRAF* V600E突变的ATC中具有显著的临床获益和可控制的药物不良反应。达拉非尼联合曲美替尼可显著提高患者的长期生存率,为ATC提供了有意义的治疗选择。

手术是局部晚期甲状腺癌的主要治疗手段。然而,一些局部晚期患者不适合R0/1切除术。局部晚期甲状腺癌的新辅助治疗已成为新热点,但除了复旦大学附属肿瘤医院的Ⅱ期临床试验^[35]以外,多为单个案例及病例系列报道。

索凡替尼靶向参与肿瘤血管生成和肿瘤免疫逃避的多种激酶(VEGFR1-3、FGFR1和CSF-1R),对RAIR-DTC患者是有效、易耐受和安全的^[36]。此外,索凡替尼联合特瑞普利单抗在晚期实体瘤中显示出较好的抗肿瘤活性和可接受的安全性。2022年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会报道的一项临床试验(NCT04524884)纳入10例局部晚期甲状腺癌患者,中位年龄53.4岁(31~76岁),结果显示,9例患者接受≥4个周期的索

凡替尼+特瑞普利单抗治疗,其中5例(55.6%)患者部分缓解(partial response, PR),其余4例患者疾病稳定(stable disease, SD),ORR为55.6%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为100.0%,5例PR患者和2例SD患者在新辅助治疗后接受R0切除术(77.8%)。该研究仍在进行中,现有结果显示,索凡替尼联合特瑞普利单抗作为局部晚期甲状腺癌的新辅助治疗是可行的。

(2) *RET*基因是甲状腺恶性肿瘤发生、发展的重要驱动基因之一,*RET*基因可调节细胞增殖、生长、分化、迁移和凋亡,*RET*基因变异被认为是甲状腺癌等多种瘤种发生、发展的重要因素。研究^[8]显示,几乎所有遗传性MTC和约50%的散发性MTC均存在*RET*突变,10%~20%的PTC患者存在*RET*融合,并有19.4%的RAIR-PTC患者存在*RET/PTC*重排。

包括中国抗癌协会指南在内的多个指南推荐^[24-25, 33, 37]:对症状性或进展性的持续/复发或转移性MTC,应考虑凡他尼布、卡罗替尼、安罗替尼等靶向治疗;对存在*RET*突变的症状性或进展性的持续/复发或转移性MTC,推荐塞普替尼和普拉替尼。

值得一提的是,ARROW研究^[38]中的甲状腺癌研究数据持续更新,普拉替尼在*RET*突变甲状腺癌中继续保持优异的临床疗效和可管理的安全性。截至2021年10月18日,普拉替尼在经凡德他尼/卡博替尼治疗的*RET*突变MTC患者中的中位缓解持续时间(duration of response, DoR)和中位PFS均为25.8个月,而在初治*RET*突变MTC患者中均尚未达到,提示普拉替尼会为初治MTC患者带来更长的生存获益。此外,无论是对于预后较差的M918T位点突变,还是其他突变亚型,普拉替尼均显示出明显的抗肿瘤作用^[38]。

高选择性*RET*抑制剂是*RET*突变或融合患者的优先靶向治疗选择,但长期使用后可发生耐药。Raman等^[39]通过药物筛选、蛋白质组学和生物化学综合分析,发现FGFR信号的激活是对*RET*抑制剂的适应性抵抗机制。FGFR和*RET*的联合抑制阻止了*CCD6-RET*重排甲状腺癌细胞和动物模型中对*RET*抑制剂的适应性耐药性。

(3) 对于“钻石”靶点NTRK,全球首个不分肿瘤来源用于初始治疗的靶向药,拉罗替尼于2018年11月26日被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市,用于成人和儿童具有*NTRK*基因融合的实体瘤治疗。*NTRK*的融合可发生于各种类型的实体瘤中,在甲状腺癌中的发生率可达5%~25%^[40]。2020年欧洲肿瘤内科学会(European Society of Medical Oncology, ESMO)年会初步公布了拉罗替尼治疗*NTRK*融合甲状腺癌的单臂临床试验数据^[41],纳入的28例患者中,79%的患者接受过¹³¹I治疗,57%的患者接受过靶向治疗、免疫治疗或化疗等系统治疗。结果显示,所有患者的ORR为75%,其中DTC患者的ORR高达90%,而ATC患者ORR仅为29%。从当前的随访数据来看,中位PFS和中位DoR均未达到。整体人群的中位OS为27.8个月,其中ATC患者的中位OS为14.1个月,而DTC的中位OS仍未达到。除了拉罗替尼外,目前全球对于NTRK药物的研发正在进行中,期待能让更多患者带来新希望。

4 总结与展望

在国内甲状腺癌发病率迅速增长的背景下,进行精准诊断和规范化治疗是提高生存率及改善患者生活质量的关键。令人振奋的是,目前基础研究、转化研究和临床研究齐头并进,已经取得不少重要进展。甲状腺癌分子生物学特性和临床转化研究的深入及发病机制的阐述,终将改善甲状腺癌尤其是持续、复发和转移性甲状腺癌患者的预后。

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] ZHENG R, ZHANG S, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. J Natl Cancer Center, 2022, 2(1):1-9
- [2] ZHOU M G, WANG H D, ZENG X Y, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2019, 394(10204): 1145-1158.
- [3] 张新洲,刘劲松,许 娟,等. 2005—2016年中国甲状腺癌发病和死亡趋势分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(24):

- 1725–1733.
ZHANG X Z, LIU J S, XU X, et al. Trends of thyroid cancer incidence and mortality in China from 2005 to 2016 [J]. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2022, 29(24): 1725–1733.
- [4] CHEN W Q, ZHENG R S, ZUO T T, et al. National cancer incidence and mortality in China, 2012 [J]. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28(1): 1–11.
- [5] HONGMEI, ZENG, PHD, et al. Changing cancer survival in China during 2003–15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): e555–e567.
- [6] VACCARELLA S, LORTET-TIEULENT J, COLOMBET M, et al. Global patterns and trends in incidence and mortality of thyroid cancer in children and adolescents: a population-based study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(3): 144–152.
- [7] 黄志刚, 陈晓红. 分化型甲状腺癌个体化分层治疗的策略和意义 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 52 (6): 405–409
HUANG Z G, CHEN X H. The strategy and significance of individualized stratified therapy for differentiated thyroid carcinoma [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 52(6): 405–409.
- [8] ROMEI C, CIAMPI R, ELISEI R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(4): 192–202.
- [9] 贺青卿, 于芳, 范子义, 等. 单中心2 038例甲状腺癌20年随访及危险因素分析 [J]. *中华内分泌外科杂志*, 2022, 16(1): 18–22.
HE Q Q, YU F, FAN Z Y, et al. Risk factor analysis of 20-year follow-up of 2 038 cases of thyroid cancer: a single center study [J]. *Chin J Endocr Surg*, 2022, 16(1): 18–22.
- [10] LI X C, ZHANG S, ZHANG Q, et al. Diagnosis of thyroid cancer using deep convolutional neural network models applied to sonographic images: a retrospective, multicohort, diagnostic study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2): 193–201.
- [11] FRANCO A T, RICARTE-FILHO J C, ISAZA A, et al. Fusion oncogenes are associated with increased metastatic capacity and persistent disease in pediatric thyroid cancers [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(10): 1081–1090.
- [12] DOOLITTLE W K L, ZHAO L, CHENG S Y. Blocking CDK7-mediated NOTCH1-cMYC signaling attenuates cancer stem cell activity in anaplastic thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2022, 32(8): 937–948.
- [13] ZHANG P T, GUAN H X, YUAN S K, et al. Targeting myeloid derived suppressor cells reverts immune suppression and sensitizes *BRAF*-mutant papillary thyroid cancer to MAPK inhibitors [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1588.
- [14] 孙海燕, 弓磊, 于振涛, 等. 髓源性抑制细胞联合免疫检查点抑制剂抗肿瘤治疗的研究进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47(9):716–721
SUN H Y, GONG L, YU Z T, et al. Advances in anti-tumor therapy of myeloid-derived suppressor cells combined with immunological checkpoint inhibitors [J]. *Cancer Res Prev Treat*, 2020, 47(9):716–721
- [15] RABOLD K, ZOODSMA M, GRONDMAN I, et al. Reprogramming of myeloid cells and their progenitors in patients with non-medullary thyroid carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6149.
- [16] YIP L, SOSA J A. Molecular-directed treatment of differentiated thyroid cancer: advances in diagnosis and treatment [J]. *JAMA Surg*, 2016, 151(7): 663–670.
- [17] PENG S, LIU Y H, LV W M, et al. Deep learning-based artificial intelligence model to assist thyroid nodule diagnosis and management: a multicentre diagnostic study [J]. *Lancet Digit Health*, 2021, 3(4): e250–e259.
- [18] MONTERO-CONDE C, LEANDRO-GARCÍA L J, MARTÍNEZ-MONTES Á M, et al. Comprehensive molecular analysis of immortalization hallmarks in thyroid cancer reveals new prognostic markers [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(8): e1001.
- [19] SUN Y T, SELVARAJAN S, ZANG Z L, et al. Artificial intelligence defines protein-based classification of thyroid nodules [J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1): 85.
- [20] SHI X, SUN Y, SHEN C, et al. Integrated proteogenomic characterization of medullary thyroid carcinoma [J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1): 120.
- [21] National Cancer Center, Thyroid Cancer Expert Committee of National Cancer Quality Control Center. Quality control index for standardized diagnosis and treatment of thyroid cancer in China (2022 edition) [J]. *Chin J Oncol*, 2022, 44(9): 902–907.
- [22] FILETTI S, DURANTE C, HARTL D, et al. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 1856–1883.
- [23] ZHANG Z Y, SUN B T, OUYANG H, et al. Endoscopic lateral neck dissection: a new frontier in endoscopic thyroid surgery [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 796984.
- [24] 中国抗癌协会. 中国肿瘤整合诊治指南 (CACA) 甲状腺癌 2022版 [M]. 天津科学技术出版社, 2022.
China Anti-Cancer Association. China Cancer Integrated Diagnosis and Treatment Guidelines (CACA) for thyroid cancer 2022 edition [M]. Tianjin Science and Technology Press, 2022.
- [25] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 甲状腺癌诊疗指南 (2022年版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2022, 42(12): 1343–1357, 1363.
National Health Commission of the People's Republic of China Medical Administration and Hospital Administration. Guidelines for the diagnosis and treatment of thyroid carcinoma [J]. *Chin J Pract Surg*, 2022, 42(12): 1343–1357, 1363.
- [26] 纪玲霞, 周爱琴, 周雪梅. 调强放疗治疗甲状腺癌术后残留和复发的临床效果研究 [J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(5): 858–860
JI L X, ZHOU A Q, ZHOU X M. Clinical study on the effect of

- intensive modulation radiotherapy in the treatment of residue and recurrence after thyroid cancer [J]. *Pract J Cancer*, 2022, 37(5): 858–860
- [27] KWON J, KIM B H, JUNG H W, et al. The prognostic impacts of postoperative radiotherapy in the patients with resected anaplastic thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 59: 34–45.
- [28] ORLANDI F, CARACI P, BERRUTI A, et al. Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer [J]. *Ann Oncol*, 1994, 5(8): 763–765.
- [29] SCHLUMBERGER M, LEBoulLEUX S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(3): 176–188.
- [30] HO A L, DEDECJUS M, WIRTH L J, et al. Selumetinib plus adjuvant radioactive iodine in patients with high-risk differentiated thyroid cancer: a phase III, randomized, placebo-controlled trial (ASTRA) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(17): 1870–1878.
- [31] CAO J J, ZHU X L, SUN Y R, et al. The genetic duet of *BRAF* V600E and *TERT* promoter mutations predicts the poor curative effect of radioiodine therapy in papillary thyroid cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(10): 3470–3481.
- [32] NABHAN F, DEDHIA P H, RINGEL M D. Thyroid cancer, recent advances in diagnosis and therapy [J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(5): 984–992.
- [33] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in thyroid cancer (2022 version I) [DB/OL]. [2023-04-28]. <http://www.nccn.org>.
- [34] 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]. *Ann Oncol*, 2022, 33(4): 406–415.
- [35] HUANG N S, WEI W J, 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.
- [36] SARONNI D, GAUDENZI G, DICITORE A, et al. Preclinical evaluation of novel tyrosine-kinase inhibitors in medullary thyroid cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(18): 4442.
- [37] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 分化型甲状腺癌诊疗指南2021 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2021, 34(12): 1164–1201.
- Working Committee of the Guidelines of the Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) differentiated thyroid cancer [J]. *J Cancer Control Treat*, 2021, 34(12): 1164–1201.
- [38] 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]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(8): 491–501.
- [39] RAMAN R, VILLEFRANC J A, ULLMANN T M, et al. Inhibition of FGF receptor blocks adaptive resistance to RET inhibition in CCDC6-RET-rearranged thyroid cancer [J]. *J Exp Med*, 2022, 219(6): e20210390.
- [40] LEE Y A, LEE H, IM S W, et al. *NTRK* and *RET* fusion-directed therapy in pediatric thyroid cancer yields a tumor response and radioiodine uptake [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(18): e144847.
- [41] WAGUESPACK S G, DRILON A, LIN J J, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with *TRK* fusion-positive thyroid carcinoma [J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 186(6): 631–643.

(收稿日期: 2023-03-20 修回日期: 2023-05-08)