

甲状腺肿瘤诊疗新进展：从分子分型到靶向治疗的转化医学突破

乔 勇¹, 李永生², 陈洪让³, 刘学礼^{1*}

¹阜阳师范大学附属阜南医院(阜南县人民医院)普外科, 安徽 阜阳

²安徽医科大学第一附属医院血管与甲状腺外科, 安徽 合肥

³安徽医科大学第一附属医院肝胆胰及移植外科二病区, 安徽 合肥

收稿日期: 2025年4月28日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年5月31日

摘 要

近年来, 甲状腺肿瘤的研究取得了显著进展, 尤其是在分子分型和靶向治疗方面。这一领域的重要性体现在甲状腺肿瘤的临床管理和预后评估中, 传统的诊断和治疗方法逐渐无法满足个体化医疗的需求。当前, 分子特征的识别为甲状腺肿瘤的分类和治疗提供了新的依据, 但仍存在许多挑战, 例如早期诊断的难度和靶向治疗的适应症界定。本文旨在综述甲状腺肿瘤的分子特征及其在诊疗中的应用, 探讨最新的分子鉴定技术和靶向治疗策略, 以期临床医生提供一个全面的视角, 帮助他们在甲状腺肿瘤的管理中作出更为精准的决策。

关键词

甲状腺肿瘤, 分子分型, 靶向治疗, 转化医学, 诊疗新进展

New Advances in the Diagnosis and Treatment of Thyroid Tumors: Translational Medicine Breakthroughs from Molecular Typing to Targeted Therapy

Yong Qiao¹, Yongsheng Li², Hongrang Chen³, Xueli Liu^{1*}

¹Department of General Surgery, Fuyang Normal University Affiliated Funan Hospital (Funan County People's Hospital), Fuyang Anhui

²Department of Vascular and Thyroid Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

*通讯作者。

文章引用: 乔勇, 李永生, 陈洪让, 刘学礼. 甲状腺肿瘤诊疗新进展: 从分子分型到靶向治疗的转化医学突破[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 2681-2690. DOI: 10.12677/acm.2025.1551667

³Second Division of Hepatobiliary, Department of Pancreatic and Transplant Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: Apr. 28th, 2025; accepted: May 21st, 2025; published: May 31st, 2025

Abstract

In recent years, significant progress has been made in the study of thyroid tumors, particularly in molecular typing and targeted therapy. The importance of this field is reflected in the clinical management and prognostic evaluation of thyroid tumors, as traditional diagnostic and therapeutic approaches are increasingly inadequate to meet the demands of individualized medicine. Currently, the identification of molecular characteristics provides a novel basis for the classification and treatment of thyroid tumors; however, challenges persist, such as difficulties in early diagnosis and the precise delineation of indications for targeted therapies. This review aims to summarize the molecular features of thyroid tumors and their applications in diagnosis and treatment, while exploring the latest molecular profiling technologies and targeted therapeutic strategies. By integrating these advances, we seek to offer clinicians a comprehensive perspective to facilitate more precise clinical decision-making in thyroid tumor management.

Keywords

Thyroid Tumors, Molecular Typing, Targeted Therapy, Translational Medicine, New Advances in Diagnosis and Treatment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

甲状腺肿瘤是内分泌系统中一种常见的恶性肿瘤，其发病率近年来逐年上升，成为全球公共健康领域的重要关注点。传统上，甲状腺肿瘤的诊断和治疗主要依赖于病理学和影像学检查。然而，随着分子生物学技术的迅猛发展，分子分型逐渐成为研究甲状腺肿瘤的新热点。通过分析肿瘤的分子特征，科研人员能够识别出不同的分子亚型，为靶向治疗提供了新的依据。

近年来，研究显示，甲状腺肿瘤的分子特征与其临床表现及预后密切相关。例如，BRAFV600E 突变与乳头状甲状腺癌(PTC)相关，且往往与疾病的进展和对放射性碘(RAI)治疗的反应不佳有关。然而，某些 BRAFV600E 突变的 PTC 肿瘤表现出良好的临床行为，这提示可能存在不同预后的 BRAFV600E 突变亚型[1]。此外，FGFR 基因的改变在甲状腺癌生物学中也被认为是一个重要的分子驱动因子，研究表明 FGFR 的改变与肿瘤的进展及治疗抵抗相关，强调了 FGFR 作为靶向治疗的潜在重要性[2]。

在组学数据的支持下，研究者们能够更全面地理解甲状腺肿瘤的分子机制。通过对 539 名患者的基因组数据分析，发现不同的分子亚型(如 CS1 和 CS2)在预后、基因改变、信号通路激活和化疗反应方面具有显著差异，这为个体化治疗提供了依据[3]。此外，针对甲状腺癌的靶向治疗正在逐渐成为临床的研究重点，尤其是在识别出潜在的可靶向突变后，个体化治疗策略的实施显得尤为重要。

当前，许多研究已开始探索将分子分型应用于临床实践中，以期改善患者的预后和生活质量。例如，针对 RET 基因的突变，新的靶向治疗药物已在临床试验中显示出良好的效果，这为甲状腺癌患者提供了

新的治疗选择[4]。此外，随着对肿瘤微环境的深入研究，免疫治疗也成为甲状腺癌治疗的新方向，尤其是在晚期患者中显示出良好的前景[5]。

总之，分子分型的进展为甲状腺肿瘤的靶向治疗开辟了新的视角。通过对甲状腺肿瘤分子特征的深入研究，结合临床表现，未来有望实现更有效的个体化治疗策略，提升患者的生存率和生活质量。

2. 甲状腺肿瘤的分子分型

2.1. 分子分型的重要性

甲状腺肿瘤的分子分型在现代医学中占据着越来越重要的地位，特别是在精确医学和个体化治疗的背景下。通过对肿瘤的分子特征进行深入分析，医生可以更好地了解肿瘤的生物学行为、预后以及对治疗的反应。近年来的研究表明，甲状腺肿瘤的分子分型不仅可以提高诊断的准确性，还能指导临床治疗的选择。例如，**BRAF V600E** 突变与甲状腺乳头状癌(PTC)患者的预后密切相关，且该突变与患者对放射性碘治疗的反应性有关[1]。此外，**FGFR** 基因的改变也被发现与甲状腺癌的发生和发展有关，这为靶向治疗提供了潜在的治疗靶点[2]。

2.2. 主要分子特征及其临床意义

甲状腺肿瘤的主要分子特征包括多种基因突变和染色体重排。其中，**BRAF** 和 **RAS** 基因突变是甲状腺乳头状癌(PTC)最常见的突变类型，**BRAF V600E** 突变通常与较差的临床预后相关[6]。除了 **BRAF** 和 **RAS** 之外，**RET** 融合基因也在甲状腺癌中扮演着重要角色，尤其是与甲状腺髓样癌(MTC)相关的 **RET** 基因重排，已成为个体化治疗的重要依据[7]。此外，**TERT** 启动子突变与肿瘤的高级别恶性程度相关，提示该突变可能在甲状腺癌的发展中起到关键作用[8]。

2.3. 分子分型对预后评估的影响

分子分型不仅在诊断中发挥作用，还显著影响预后评估。研究显示，分子分型可以帮助预测患者的生存期和复发风险。例如，具有高风险分子特征的 PTC 患者往往表现出更低的无病生存率，并且对常规治疗的反应较差[7]。在一项多组学研究中，研究者通过基因组分析识别出两种具有不同预后特征的甲状腺癌亚型，CS1 型与良好的预后相关，而 CS2 型则与较差的预后和更高的肿瘤负担相关[3]。这样的分子分型策略不仅可以帮助临床医生制定个体化治疗计划，还可能揭示新的治疗靶点，从而改善患者的预后和生活质量。

3. 甲状腺肿瘤的分子鉴定技术

甲状腺肿瘤的分子鉴定技术近年来取得了显著进展，为临床诊疗提供了重要的依据。通过基因组测序、RNA 测序与转录组分析以及蛋白质组学等方法，医生和研究者能够更好地理解甲状腺肿瘤的分子特征，从而制定更为精准的治疗方案。

3.1. 基因组测序技术

基因组测序技术在甲状腺肿瘤的分子鉴定中起着关键作用。通过对肿瘤样本进行全基因组测序，研究者能够识别出与特定甲状腺癌类型相关的基因突变和基因重排。例如，在乳头状甲状腺癌(PTC)中，**BRAF V600E** 突变与肿瘤的侵袭性和预后密切相关。此外，**RET** 基因重排也被认为是甲状腺髓样癌(MTC)的驱动突变之一，其在患者中具有较高的发生率[9]。通过对基因组的系统分析，研究者们不仅能够识别出肿瘤的关键驱动基因，还能发现可能的药物靶点，为靶向治疗提供依据。

在最新的研究中，针对甲状腺肿瘤的多中心回顾性研究表明，**FGFR** 基因家族的突变在某些甲状腺癌

中发挥了关键作用,特别是 **FGFR2** 的基因融合成为主要的分子驱动因素,提示 **FGFR** 突变可能成为新的治疗靶点[2]。基因组测序的广泛应用使得个体化治疗成为可能,通过对患者肿瘤的分子特征进行精准分析,医生能够制定更有效的治疗方案,显著提高患者的生存率和生活质量。

3.2. RNA 测序与转录组分析

RNA 测序(RNA-seq)和转录组分析为甲状腺肿瘤的分子鉴定提供了另一种重要的视角。这些技术能够揭示肿瘤细胞中基因表达的变化,帮助研究人员理解肿瘤的分子机制。在甲状腺癌中,不同的转录组特征与肿瘤的分子亚型和临床表现密切相关。例如,针对乳头状甲状腺癌的研究发现,特定的转录组模式与肿瘤的侵袭性、复发率及预后密切相关[7],这为临床决策提供了潜在的生物标志物。

此外,转录组分析还能够识别出与肿瘤微环境相关的关键因子,如免疫相关基因的表达变化。通过这种方式,研究者能够更全面地了解肿瘤的生物学特性,从而为开发新的治疗策略提供线索。例如,某些研究表明,MTC 中的免疫微环境和细胞因子的表达水平可能影响患者的预后以及对治疗的反应,表明转录组分析在优化个体化治疗方案中的重要性[10]。因此,RNA 测序与转录组分析的结合为甲状腺肿瘤的精准诊疗提供了新的可能性。

3.3. 蛋白质组学在分子鉴定中的应用

蛋白质组学是研究生物体内所有蛋白质的结构和功能的学科,其在甲状腺肿瘤的分子鉴定中同样扮演着重要角色。通过分析肿瘤样本中的蛋白质表达谱,研究者能够识别出与肿瘤发展、转移和治疗反应相关的关键蛋白。例如,在甲状腺癌的研究中,发现某些特定的蛋白质标志物与肿瘤的预后及对治疗的反应密切相关,这为临床提供了重要的生物标志物[11]。

此外,蛋白质组学技术还可以用于评估肿瘤细胞对治疗的反应,例如通过检测肿瘤细胞中的信号通路激活状态,研究人员能够确定靶向治疗是否有效。近年来,针对 MTC 的蛋白质组学研究表明,某些蛋白的表达与肿瘤的耐药性相关,这为开发新的治疗策略提供了新的方向[12]。综上所述,蛋白质组学在甲状腺肿瘤的分子鉴定中具有广泛的应用前景,通过多组学的结合,能够为精准医学提供更为全面的支持。

4. 靶向治疗的最新进展

在近年来的研究中,甲状腺肿瘤的靶向治疗取得了显著进展,这为患者提供了新的治疗选择。随着对甲状腺肿瘤的分子特征和基因突变的深入了解,靶向治疗的策略逐渐被纳入临床应用中。例如,在甲状腺乳头状癌(PTC)中,**BRAF**、**RET**、**NRAS** 和 **PIK3CA** 等基因的突变已被确认与肿瘤的发生发展密切相关[13][14]。这些突变为靶向药物的开发提供了重要的靶点。例如,针对 **BRAF V600E** 突变的靶向药物已显示出良好的临床效果,为甲状腺肿瘤的治疗带来了新的希望。

在靶向药物的应用方面,已有多项临床试验评估了新药在甲状腺肿瘤中的疗效和安全性。例如,针对 **RET** 融合基因的靶向药物在治疗具有 **RET** 突变或融合的 PTC 患者中显示出良好的疗效,这为特定分子特征的患者提供了个性化治疗的可能性[15]。此外,随着新的靶向药物的不断开发,未来可能会有更多的药物进入临床试验阶段,从而丰富甲状腺肿瘤的治疗选择。

4.1. 靶向药物的开发与应用

靶向药物的开发与应用是甲状腺肿瘤治疗中的重要组成部分。近年来,随着分子生物学技术的发展,研究者们对甲状腺肿瘤的分子特征有了更深入的理解,从而催生了针对特定基因突变的靶向治疗策略。例如,**BRAF V600E** 突变在 PTC 中出现的频率较高,研究表明,这种突变与肿瘤的侵袭性和预后不良密切相关[15]。因此,开发针对 **BRAF** 突变的靶向药物成为了研究的重点。

除了 BRAF 外, RET 基因的融合也是甲状腺肿瘤中常见的分子特征之一。针对 RET 融合的靶向药物已经在临床试验中显示出良好的疗效, 这为具有 RET 融合的患者提供了新的治疗选择[13]。通过对甲状腺肿瘤的分子分型, 医生可以为患者制定个性化的治疗方案, 从而提高治疗效果。

此外, 随着国际标准的更新, 如 WHO 第五版分类的发布, 甲状腺肿瘤的分型和靶向治疗也随之更新[14]。新标准强调了基因突变在肿瘤分类中的重要性, 这为靶向药物的应用奠定了基础。总的来说, 靶向药物的开发与应用正在为甲状腺肿瘤的治疗带来革命性的变化。

4.2. 免疫治疗在甲状腺肿瘤中的前景

免疫治疗是近年来癌症治疗领域的一大突破, 其在甲状腺肿瘤中的应用也引起了广泛关注。尽管当前对甲状腺肿瘤的免疫治疗研究仍处于起步阶段, 但已有研究显示, 免疫检查点抑制剂在某些类型的甲状腺肿瘤中可能具有一定的疗效。研究表明, 甲状腺肿瘤细胞表面可能表达免疫检查点分子, 如 PD-L1, 这为免疫治疗提供了可能的靶点[16]。

在临床试验中, 针对甲状腺肿瘤的免疫治疗策略正在逐渐展开。例如, 研究者们正在评估联合免疫治疗与靶向治疗的效果, 以期提高治疗的有效性和耐受性。此外, 随着对免疫微环境的理解加深, 未来可能会开发出新的免疫治疗策略, 如肿瘤疫苗和细胞治疗等[17]。

总之, 免疫治疗在甲状腺肿瘤中的前景广阔, 未来的研究将有助于进一步探索其在不同类型甲状腺肿瘤中的应用潜力, 并为患者提供更多的治疗选择。

4.3. 联合治疗策略的研究进展

联合治疗策略在甲状腺肿瘤的治疗中越来越受到重视。研究表明, 单一靶向药物或免疫治疗的效果可能有限, 而通过联合使用不同机制的药物, 可以实现协同增效, 从而提高治疗效果。例如, 将靶向药物与免疫检查点抑制剂结合使用的方案逐渐被提出并进入临床试验阶段。初步研究结果显示, 这种联合治疗能够有效提高患者的反应率和生存期[16]。此外, 随着对甲状腺肿瘤分子特征的深入了解, 研究者们正在探索基于分子分型的个性化联合治疗策略。不同的分子特征可能对应不同的药物组合, 从而为患者提供更加精准的治疗方案[15]。例如, 对于具有 RET 融合的患者, 可以考虑将靶向 RET 的药物与其他靶向治疗或免疫治疗结合, 以期实现更好的疗效。总之, 联合治疗策略的研究进展为甲状腺肿瘤的治疗提供了新的思路 and 方向。未来的研究将继续探索不同药物组合的最佳方案, 以实现更好的治疗效果。

5. 靶向治疗的转化医学

5.1. 从基础研究到临床应用的桥梁

近年来, 甲状腺肿瘤的分子分型研究为靶向治疗的临床应用提供了重要的理论基础。基础研究揭示了不同甲状腺癌亚型的分子特征, 例如 BRAF 和 RAS 突变的存在, 以及 FGFR 基因的改变, 这些都与特定的组织学亚型密切相关[1][2]。通过分析患者的肿瘤组织样本, 研究人员能够识别出与肿瘤生物学相关的关键分子标志物, 从而为个体化治疗提供依据。例如, BRAF V600E 突变与甲状腺癌的预后密切相关, 显著影响患者对放射性碘(RAI)治疗的反应[1]。此外, FGFR 基因的改变被认为是甲状腺癌的一类新型主要驱动因素, 相关的靶向药物也已进入临床试验阶段, 显示出良好的治疗潜力[2]。

这种从基础研究到临床应用的桥梁不仅体现在对分子标志物的识别上, 还包括对患者个体化治疗方案制定。随着基因组学和蛋白质组学技术的发展, 研究者能够在分子水平上深入探讨肿瘤的发生和发展机制, 进而开发出新的靶向治疗策略。例如, 最新的研究表明, 利用多组学数据分析甲状腺癌患者的分子特征, 可以更好地指导临床治疗, 选择合适的靶向药物, 从而提高治疗效果[3][18]。

5.2. 转化医学在甲状腺肿瘤管理中的角色

转化医学在甲状腺肿瘤管理中的角色愈加重要,尤其是在推动基础研究成果向临床应用的转化方面。通过整合临床数据与分子生物学研究,转化医学能够为甲状腺肿瘤患者提供更为精准的治疗方案。研究表明,不同的甲状腺癌亚型在分子特征、临床表现及预后上存在显著差异,这使得个体化治疗成为可能[19]。

例如,针对 **BRAF** 突变的靶向药物(如达拉非尼和曲美替尼)在治疗甲状腺癌方面已显示出良好的疗效。临床试验结果表明,这些药物不仅能延缓肿瘤进展,还能提高患者的生存率[20]。另外,针对 **FGFR** 的靶向治疗也在不断推进,相关研究显示有潜力改善 **FGFR** 突变型甲状腺癌患者的预后[2]。因此,转化医学的应用不仅能提升甲状腺肿瘤的治疗效果,还能为研究人员提供新的研究方向和临床实践的反馈。

5.3. 未来研究方向与挑战

尽管在甲状腺肿瘤的分子分型与靶向治疗方面取得了显著进展,但仍面临诸多挑战。首先,甲状腺癌的分子特征复杂且多样,如何准确识别和分类不同亚型依然是一个巨大的挑战[18][21]。其次,虽然靶向治疗在某些患者中显示出良好的疗效,但对靶向药物的耐药性问题依然普遍,如何克服耐药性以提高治疗成功率是当前研究的重点之一[22][23]。

未来的研究方向应集中在更深入的分子机制研究、耐药机制的解析以及新靶点的发现上。此外,随着个体化治疗理念的推广,结合人工智能与大数据分析,进行精准医学的研究将成为一个重要趋势。通过整合多组学数据和临床信息,研究者能够更全面地理解肿瘤的生物学特性,从而指导临床决策,提高甲状腺肿瘤的管理水平[19][24]。

6. 临床实践中的应用案例

6.1. 典型案例分析

在临床实践中,通过对甲状腺肿瘤的典型案例分析,可以更好地理解其分子特征对治疗选择的影响。例如,某项研究对 227 例携带 **BRAF** 突变的甲状腺乳头状癌(PTC)通过甲状腺分化评分(TDS)对 PTC 进行分子分型,将肿瘤划分为 **BRAF-TDS_{hi}**(高分化)和 **BRAF-TDS_{lo}**(低分化)两种亚型,揭示了显著的临床与分子异质性:**BRAF-TDS_{lo}** 亚型在黑人 and 西班牙裔人群中高发,表现为更大肿瘤体积(2.95 ± 1.7 cm)、更高淋巴结转移(3.9 ± 5.8 枚)及远处转移率(3%),且对放射性碘治疗反应差(完全缓解率仅 57%);而 **BRAF-TDS_{hi}** 亚型则呈现 **RAS** 信号通路富集、**TGF β -SMAD** 通路相关 **miR-204/205/144** 高表达等分子特征,治疗完全缓解率达 94%。这种基于碘代谢基因和微小 RNA 调控网络的分子分型体系,不仅精准区分了肿瘤侵袭性和预后差异,更通过揭示 **RAS** 和 **TGF β** 通路的关键作用,为靶向治疗提供了新方向——针对高分化亚型可开发 **RAS** 抑制剂或 **miRNA** 调控疗法,而低分化亚型则需探索克服治疗抵抗的联合靶向策略,充分体现了分子分型指导个体化靶向治疗在提升疗效和预后预测中的双重优势[1]。这一发现强调了分子分型在个体化治疗中的重要性,特别是在选择适合的靶向治疗时。

此外,在哥伦比亚的一项研究中首次在哥伦比亚人群中对乳头状甲状腺癌(PTC)进行了整合分子分型与临床特征的综合分析,通过对 231 例患者(81.82%为女性,平均诊断年龄 46 岁)的下一代测序(NGS)检测,揭示了 **BRAF** (V600E)、**IDH1**、**RAS** 家族及 **PIK3CA** 等驱动基因突变,并发现经典型 PTC 中高频存在的 **CCDC6-RET** 融合(17.03%)及 **PDGFRA/CDK4/KIT** 等拷贝数变异[13]。分子分型显示:经典型(57.64%)与高细胞亚型(28.82%)在 **RET** 融合和 **BRAF** 突变分布上存在显著差异,其中 **RET** 融合阳性病例可能从选择性 **RET** 抑制剂(如普拉替尼)中获益,而 **BRAF** 突变患者可适用 **BRAF/MEK** 靶向联合治疗。尽管该队列 10 年死亡率(3.9%)和复发率(6.93%)低于全球平均水平,但分子特征与侵袭性行为的关联(如

BRAF 突变与淋巴结转移的相关性)为术前风险评估提供了生物标志物,使得针对高危患者早期启用多激酶抑制剂(如仑伐替尼)或免疫联合疗法成为可能。这种基于 NGS 的分子分型体系不仅填补了拉美地区 PTC 基因图谱空白,更通过揭示可成药靶点(如 RET、BRAF)和预后相关变异,为推进哥伦比亚 PTC 的精准手术规划、动态监测及个体化靶向治疗策略奠定了分子基础。

6.2. 成功的靶向治疗实例

靶向治疗在甲状腺肿瘤的管理中展现出越来越多的成功案例。以 BRAF V600E 突变为例,这种突变在甲状腺乳头状癌中极为常见,并且常与疾病的侵袭性相关。最新的研究表明,针对 BRAF V600E 突变的靶向药物,如 BRAF 抑制剂,能够显著改善患者的预后。在一项多中心的观察性研究中,针对 BRAF 突变的靶向治疗显示出明显的临床益处,包括疾病的局部控制和延长的生存期[25]。

此外,研究还发现靶向治疗与免疫治疗的联合使用可进一步提高治疗效果。在治疗 BRAFV600E 突变的晚期甲状腺癌患者时,BRAF/MEK 抑制剂与免疫检查点抑制剂联合应用,显示出良好的疗效,尤其是在提高患者的生存率方面具有显著优势[25]。这些成功的靶向治疗实例为甲状腺癌患者提供了新的希望,并强调了在治疗过程中进行分子检测的重要性。

6.3. 临床试验结果的解读

近年来,针对甲状腺肿瘤的多项临床试验结果为靶向治疗的应用提供了坚实的依据。例如,针对不同分子亚型的靶向疗法在治疗效果上存在显著差异。在一项涉及 539 名患者的多组学数据分析中,研究者发现两种甲状腺癌分子亚型(CS1 和 CS2)在预后、基因改变及治疗反应上存在显著差异。CS2 亚型与较差的预后相关,并且对某些化疗药物显示出更高的敏感性,提示临床上应根据分子特征进行个体化治疗策略的制定[3]。

此外,另一项研究显示,PD-L1 在不同类型甲状腺癌中的表达差异显著,并且与患者的无进展生存期(PFS)相关,特别是在未分化甲状腺癌(ATC)患者中,PD-L1 阳性表达与较短的 PFS 相关[5]。这些试验结果的解读不仅为临床医生提供了重要的指导,也为未来的研究方向提供了依据,强调了在甲状腺肿瘤管理中进行分子分型和靶向治疗的重要性。

7. 未来的研究方向

7.1. 新型靶向药物的研发

在甲状腺肿瘤的治疗中,新型靶向药物的研发正成为一个快速发展的领域。近年来,研究者们发现了多种与甲状腺癌发生发展相关的分子靶点,例如 BRAF、RET 和 FGFR 等突变,这些突变不仅为靶向治疗提供了新的策略,还为个体化治疗奠定了基础。例如,FGFR 在甲状腺癌中的作用逐渐受到关注,研究显示 FGFR 的基因融合和变异可能是部分甲状腺肿瘤的重要驱动因素,这为开发新的小分子抑制剂提供了依据[2]。此外,BRAF V600E 突变在乳头状甲状腺癌中非常常见,且与疾病的预后密切相关,因此针对该突变的靶向药物,如达拉非尼(Dabrafenib)和美克替尼(Trametinib)的联合应用,显示出良好的疗效,显著改善了患者的生存预后[25]。

除了针对已知突变的药物外,研究者们还在探索组合疗法的潜力。例如,结合免疫检查点抑制剂与靶向药物的治疗策略,正逐渐展现出在甲状腺癌治疗中的应用前景。通过这种方式,研究者们希望能克服单一药物治疗带来的耐药性,使患者获得更长的无进展生存期[26]。总之,未来的新型靶向药物的研发不仅要关注靶点的选择,还需综合考虑多种因素,包括患者的基因背景和肿瘤特征,以实现个体化治疗的目标。

7.2. 分子分型技术的进步

近年来,分子分型技术的进步为甲状腺肿瘤的早期诊断和精准治疗提供了新的可能性。传统的甲状腺肿瘤分类主要依赖于组织学特征,而现代分子分型技术通过对肿瘤基因组进行高通量测序,可以识别出特定的基因突变、结构变异及其表达谱,从而更准确地进行分型。例如,研究发现 **BRAF** 突变与乳头状甲状腺癌的临床特征和预后密切相关,而 **RET** 基因融合则与某些甲状腺癌亚型的发生有显著关联[7]。

通过这些分子分型,医生能够更好地评估患者的预后并制定个体化治疗计划。此外,分子分型还可以辅助筛选适合靶向疗法的患者。例如,针对特定突变的靶向药物在临床应用中取得了良好的效果,显示出分子分型在治疗中的重要性[21]。未来,随着技术的不断进步,分子分型有望成为甲状腺癌管理的标准流程,帮助医生制定更为精准的治疗方案。

7.3. 个体化治疗的前景

个体化治疗是甲状腺肿瘤管理中的重要发展方向。随着对甲状腺癌分子生物学特征的深入理解,个体化治疗策略逐渐成为可能。当前的研究表明,甲状腺癌患者的基因组背景差异显著,这使得靶向治疗的效果存在个体差异。针对不同患者的基因突变,制定个体化的靶向治疗方案,能够提高治疗的有效性和安全性。

例如,针对 **BRAF V600E** 突变的患者,使用 **BRAF** 抑制剂联合其他靶向药物进行治疗已显示出良好的临床效果。此外,对于那些对常规治疗产生耐药的患者,个体化的免疫治疗方案也展现出良好的前景,特别是在 **PD-L1** 表达较高的肿瘤中,免疫检查点抑制剂的应用可能显著改善患者的生存期[8]。未来的研究将继续探索更多的生物标志物,以指导个体化治疗的实施,最终使每位患者都能获得最佳的治疗效果。通过个体化治疗,甲状腺肿瘤患者的预后有望得到进一步改善,为临床提供新的治疗思路。

8. 总结与展望

近年来,甲状腺肿瘤的诊疗正处于快速发展的阶段,尤其在分子生物学的推动下,个体化治疗的理念得到了进一步的深化。分子分型技术的进步使得我们能够更为精准地识别不同类型甲状腺肿瘤的生物特征,从而为患者提供量身定制的治疗方案。这一转变不仅提升了疗效,也为患者带来了更大的生存希望。靶向治疗作为这一领域的一个重要进展,已显示出在改善患者预后方面的巨大潜力。通过靶向特定的分子通路,治疗可以更为有效地抑制肿瘤的生长,减少传统化疗带来的副作用。目前,已有多种靶向药物获得批准用于临床,变革了以往单一化的治疗模式。然而,靶向治疗的有效性并非在所有患者中均得到验证,这也提示我们在推广靶向治疗时需谨慎评估患者的个体差异。在当前的研究背景下,如何平衡不同研究结果之间的观点和发现显得尤为重要。尽管大量研究支持分子分型和靶向治疗的优势,但也有部分研究未能得出一致的结论,部分靶向药物在某些患者中的疗效有限,甚至可能导致耐药性。因此,未来的研究应进一步关注分子机制的深入探索,明确不同甲状腺肿瘤的生物标志物,以指导靶向药物的合理应用。在临床应用层面,如何将分子分型的研究成果转化为切实可行的治疗策略,将是未来研究的核心方向之一。我们需要建立多学科合作的框架,整合肿瘤生物学、分子遗传学以及临床医学的力量,以实现个体化治疗的真正落地。此外,患者的具体情况、肿瘤的生物学术性和社会经济因素等都应纳入考虑,以确保治疗方案的全面性和有效性。

同时,肿瘤微环境(如免疫抑制性细胞 **TAMs**、**Tregs**,血管新生因子及细胞外基质重塑)的深入研究,揭示了其通过调控免疫逃逸、治疗抵抗等机制影响预后的关键作用。免疫治疗(如 **PD-1/PD-L1** 抑制剂、**CAR-T** 疗法)的兴起,为晚期甲状腺癌提供了新策略,尤其是针对 **TME** 中高免疫浸润或特定免疫检查点表达的亚型(如 **MSI-H/dMMR** 型)。靶向治疗与免疫治疗的联合应用成为前沿方向:例如, **BRAF** 抑制剂

可通过下调 VEGF 改善肿瘤血管正常化,增强 T 细胞浸润;而 MEK 抑制剂可能通过调节趋化因子释放,协同 PD-1 抑制剂提升抗肿瘤免疫应答。然而,免疫微环境的异质性(如“冷肿瘤”与“热肿瘤”的差异)导致部分患者响应有限,需结合分子分型(如 TMB、PD-L1 表达)筛选获益人群。此外,TME 中代谢重编程过程(如乳酸堆积、色氨酸耗竭)对免疫细胞功能的抑制机制,为开发靶向代谢酶(如 IDO、ARG1)的联合疗法提供了理论依据。未来研究需在多学科框架下整合三大方向:分子机制纵深探索:解析驱动突变(如 BRAF、RET)与 TME 的动态互作,明确其对免疫细胞招募、极化的调控网络;生物标志物体系优化:构建融合分子分型(基因变异)、免疫微环境特征(如 CD8⁺ T 细胞密度)和临床病理参数的多维分层模型,精准预测靶向/免疫治疗响应;治疗策略创新:开发靶向-免疫-代谢调控的联合方案(如 BRAF 抑制剂 + PD-1 抗体 + IDO 抑制剂),并探索基于 TME 重塑的局部治疗(如溶瘤病毒、纳米药物递送系统)。通过融合分子分型、TME 解析与个体化治疗,甲状腺肿瘤诊疗将突破传统模式局限,最终实现从“一刀切”到“量体裁衣”的跨越,为患者提供更高效、低毒的治疗选择。

综上所述,甲状腺肿瘤的诊疗正朝着更加个体化和精准化的方向发展。分子分型和靶向治疗的结合为患者提供了新的希望,但也带来了新的挑战。未来的研究需在深入理解分子机制的基础上,探索更为有效的治疗方案,以实现更高的治愈率和更好的生活质量。只有通过不断的探索与实践,才能真正推动甲状腺肿瘤诊疗的变革,为患者带来福音。

基金项目

国家自然科学基金(82402898);安徽省转化医学研究项目(2023zhyx-C51);安徽省弘德善医医学发展和医疗救助基金会临床科研发展专项基金(KYZX2024004)。

参考文献

- [1] Boucai, L., Seshan, V., Williams, M., Knauf, J.A., Saqcena, M., Ghossein, R.A., *et al.* (2021) Characterization of Subtypes of BRAF-Mutant Papillary Thyroid Cancer Defined by Their Thyroid Differentiation Score. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **107**, 1030-1039. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab851>
- [2] Sabbagh, M.F., Janovitz, T., Dias-Santagata, D., Siegmund, S., Nardi, V., Wirth, L.J., *et al.* (2024) FGFR Alterations in Thyroid Carcinoma: A Novel Class of Primary Drivers with Significant Therapeutic Implications and Secondary Molecular Events Potentially Mediating Resistance in Thyroid Malignancy. *Thyroid*, **34**, 1137-1149. <https://doi.org/10.1089/thy.2024.0216>
- [3] Wang, Z., Han, Q., Hu, X., *et al.* (2025) Multi-Omics Clustering Analysis Carries out the Molecular-Specific Subtypes of Thyroid Carcinoma: Implicating for the Precise Treatment Strategies. *Genes & Immunity*, **26**, 137-150. <https://doi.org/10.1038/s41435-025-00322-w>
- [4] Raue, F. and Frank-Raue, K. (2025) What Is New in Diagnostics and Management of Medullary Thyroid Carcinoma. In: Raue, F. and Frank-Raue, K. Eds., *Medullary Thyroid Carcinoma*, Springer Nature, 1-8. https://doi.org/10.1007/978-3-031-80396-3_1
- [5] Shobab, L., Al-Souri, D., Mathews-Kim, L., McCoy, M., Kuenstner, W., Hubbard, G.K., *et al.* (2024) PD-L1 Expression Varies in Thyroid Cancer Types and Is Associated with Decreased Progression Free Survival (PFS) in Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Cancers*, **16**, Article 3632. <https://doi.org/10.3390/cancers16213632>
- [6] Matrone, A., Citro, F., Gambale, C., Prete, A., Minaldi, E., Ciampi, R., *et al.* (2023) BRAF K601E Mutation in Oncocytic Carcinoma of the Thyroid: A Case Report and Literature Review. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 6970. <https://doi.org/10.3390/jcm12226970>
- [7] Armos, R., Bojtor, B., Podani, J., Illyes, I., Balla, B., Putz, Z., *et al.* (2024) Descriptive Analysis of Common Fusion Mutations in Papillary Thyroid Carcinoma in Hungary. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 10787. <https://doi.org/10.3390/ijms251910787>
- [8] Boruah, M., Gaddam, P., Agarwal, S., Mir, R.A., Gupta, R., Sharma, M.C., *et al.* (2023) PD-L1 Expression in Rare and Aggressive Thyroid Cancers: A Preliminary Investigation for a Role of Immunotherapy. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **19**, 312-320. https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_1471_22
- [9] Okafor, C., Hogan, J., Raygada, M., Thomas, B.J., Akshintala, S., Glod, J.W., *et al.* (2021) Update on Targeted Therapy

- in Medullary Thyroid Cancer. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 708949. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.708949>
- [10] Prabhash, K., Saldanha, E., Patil, V., *et al.* (2024) *RET* Alterations Differentiate Molecular Profile of Medullary Thyroid Cancer. *JCO Precision Oncology*, **8**, e2300622. <https://doi.org/10.1200/PO.23.00622>
 - [11] Yu, F., Zeng, G., Yang, L., Zhou, H. and Wang, Y. (2024) LAMB3: Central Role and Clinical Significance in Neoplastic and Non-Neoplastic Diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **178**, Article 117233. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117233>
 - [12] Trocchianesi, S., Po, A., Citarella, A., Spinello, Z., Ruggetti, A., Besharat, Z.M., *et al.* (2023) Molecular Mechanisms of the Tyrosine Kinase Inhibitor Pralsetinib Activity in *in-vitro* Models of Medullary Thyroid Carcinoma: Aberrant Activation of the HH-Gli Signaling Pathway in Acquired Resistance. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **164**, Article 114995. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114995>
 - [13] Cruz-Romero, S.D., González, S., Juez, J.Y., Becerra, D.S., Baldión, A.M., Hakim, J.A., *et al.* (2024) TIROSEC: Molecular, Clinical and Histopathological Profile of Papillary Thyroid Carcinoma in a Colombian Cohort. *Advances in Therapy*, **41**, 792-805. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02756-y>
 - [14] Chiba, T. (2024) Molecular Pathology of Thyroid Tumors: Essential Points to Comprehend Regarding the Latest WHO Classification. *Biomedicines*, **12**, Article 712. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040712>
 - [15] Hang, J., Chen, J., Kuo, P., Lai, H., Lee, T., Tai, S., *et al.* (2023) A Shift in Molecular Drivers of Papillary Thyroid Carcinoma Following the 2017 World Health Organization Classification: Characterization of 554 Consecutive Tumors with Emphasis on Braf-Negative Cases. *Modern Pathology*, **36**, Article 100242. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2023.100242>
 - [16] Alexandraki, K.I., Papadimitriou, E., Spyroglou, A., Karapanagioti, A., Antonopoulou, I., Theohari, I., *et al.* (2024) Immunohistochemical Expression of Ephrin Receptors in Neuroendocrine Neoplasms: A Case-Series of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms and a Systematic Review of the Literature. *Endocrine*, **87**, 1323-1332. <https://doi.org/10.1007/s12020-024-04079-6>
 - [17] Melone, V., Salvati, A., Palumbo, D., Giurato, G., Nassa, G., Rizzo, F., *et al.* (2022) Identification of Functional Pathways and Molecular Signatures in Neuroendocrine Neoplasms by Multi-Omics Analysis. *Journal of Translational Medicine*, **20**, Article No. 306. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03511-7>
 - [18] Alsugair, Z., Descotes, F., Lopez, J., Lasolle, H., Chazot, F.B., Lifante, J., *et al.* (2024) Clinically Aggressive Follicular Cell-Derived Thyroid Carcinoma: A Comprehensive Series with Histomolecular Characterization and Discovery of Novel Gene Fusions. *Human Pathology*, **153**, Article 105674. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2024.105674>
 - [19] Rivera, J.P. and Hang, J. (2025) Next-Generation Immunohistochemistry in Thyroid Neoplasm: A Practical Review on the Applications in Diagnosis and Molecular Classification. *Endocrine Pathology*, **36**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1007/s12022-025-09851-6>
 - [20] Gao, X., Hong, C., Xie, Y. and Zeng, X. (2023) Immunotherapy or Targeted Therapy: What Will Be the Future Treatment for Anaplastic Thyroid Carcinoma? *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1103147. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1103147>
 - [21] Qin, L., Chen, C., Gui, Z. and Jiang, Y. (2024) IRX5's Influence on Macrophage Polarization and Outcome in Papillary Thyroid Cancer. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article 1399484. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1399484>
 - [22] Mortensen, A.C.L., Imgenberg-Kreuz, J., Spiegelberg, D., Botling, J. and Nestor, M. (2023) Utilizing CD44v6 and V600EBRAF-Mutation for *in vitro* Targeted Combination Therapy of Thyroid Carcinomas. *Heliyon*, **9**, e22594. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22594>
 - [23] Zhang, L., Feng, Q., Wang, J., Tan, Z., Li, Q. and Ge, M. (2023) Molecular Basis and Targeted Therapy in Thyroid Cancer: Progress and Opportunities. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, **1878**, Article 188928. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.188928>
 - [24] Currie, G. (2024) Molecular Theranostics: Principles, Challenges and Controversies. *Journal of Medical Radiation Sciences*, **72**, 156-164. <https://doi.org/10.1002/jmrs.836>
 - [25] Hamidi, S. and Maniakas, A. (2023) Recent Advances in Anaplastic Thyroid Cancer Management. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, **30**, 259-264. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000823>
 - [26] Voinea, I., Petrova, E., Dumitru, N., Cocolos, A., Ioachim, D., Goldstein, A.L., *et al.* (2024) Pathogenesis and Management Strategies in Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: From Molecular Mechanisms toward Therapeutic Approaches: A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article 7161. <https://doi.org/10.3390/jcm13237161>