



· 专家述评 ·



梁军，北京大学国际医院党委书记、院长、肿瘤中心主任，北京肿瘤医院大内科副主任，教授、博士研究生导师。原中国临床肿瘤学会副理事长，中国临床肿瘤学会指导委员会副主任委员，中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会主任委员，中国临床肿瘤学会胃癌专家委员会副主任委员，中国抗癌协会整合胃癌专家委员会副主任委员，中国临床肿瘤学会肝癌专家委员会副主任委员，国家卫生健康委能力建设和继续教育肿瘤学专家委员会副主任委员，中华医学会肿瘤学分会肿瘤内科专家委员会副主任委员，中国医师协会结直肠肿瘤内科治疗专业委员会副主任委员，中国抗癌协会肿瘤姑息和康复专业委员会副主任委员，国家抗癌药物临床应用监测管理与协调委员会副主任委员，中国中药协会肿瘤药物研究专家委员会主任委员，国家卫生健康委肝癌专家治疗组专家组成员。研究方向：消化道肿瘤的综合及个体化治疗。承担或参与包括国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项、国家十三五重点项目-中国肿瘤基因图谱计划及国家自然科学基金等国家级及省部级研究课题多项，在SCI收录期刊上发表论文数十篇，研究成果获中华医学科技奖、华夏医学科技奖等国家级及省部级奖励10余项。参编卫生部五年制本科生教材《肿瘤学概论》，作为专家组成员参与制定《原发性肝癌诊疗规范》《癌痛诊疗规范》《原发性肝癌诊疗指南》等多部指南与规范。

《2025版美国甲状腺学会成人分化型甲状腺癌管理指南》解读：基因分型指导下甲状腺癌的精准诊疗模式

王昊¹，梁军²

1. 康复大学青岛医院（青岛市市立医院）本部肿瘤放射治疗科，山东 青岛 266012；
2. 北京大学国际医院肿瘤中心，北京 102206

[摘要] 2025年美国甲状腺学会发布的《2025版美国甲状腺学会成人分化型甲状腺癌管理指南》，在基因分型方面做出了重大更新。本文以根据基因突变进行医疗决策为主线，系统解读了基因分型在确诊前鉴别诊断、确诊后家系分析、手术方式指导、术后复发风险评级、靶向治疗及免疫治疗中的作用及应用。指南更新了基因分型的规范化应用内容：① 病理学诊断方面，基因分型最早应用于病理学鉴别诊断，2025版ATA指南进一步明确了不同基因突变在不同病理学类型中的分布特征，协助病理科医师实现更精确分型，特别是对极低恶性潜能肿瘤的诊断，避免过度治疗。② 家系分析和遗传咨询方面，确诊后建议进行系统家系评估，2025版ATA指南建议根据临床证据严格分类并选择性进行胚系基因检测，根据分型执行相对应的遗传咨询策略。③ 手术和复发风险分层方面，2025版ATA指南进一步细化了基因分型在手术方式决策和复发风险分层中的辅助应用，继续强调基因分型是对传统危险度分层系统的补充。④ 靶向治疗方面，2025版ATA指南推荐治疗前进行基因分型，根据靶点精确指导靶向治疗。要求所有放射性碘难治性分化型甲状腺癌（differentiated thyroid cancer, DTC）患者在靶向治疗前均需进行基因检测，以突变类型为依据选择靶向药物；对使用靶点特异性药物后再次进展者，建议重新活检寻找可干预靶点；如无可治疗靶点，则推荐使用多激酶抑制剂。⑤ 免疫治疗方面，2025版ATA指南推荐治疗前进行基因检测，免疫治疗用于高肿瘤突变负荷（high tumor mutational burden, TMB-H）的放射性碘难治性DTC患者。本文对2025版ATA指

基金项目：无。

利益冲突：作者声明无利益冲突。

伦理批件：不需要。

知情同意：不需要。

引用本文：王昊，梁军. 《2025版美国甲状腺学会成人分化型甲状腺癌管理指南》解读：基因分型指导下甲状腺癌的精准诊疗模式 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(9): 833-840.

Funding: no.

Conflicts of interest: authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: WANG H, LIANG J. Interpretation of the 2025 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Differentiated Thyroid Cancer: precision treatment guided by genotyping [J]. China Oncol, 2025, 35(9): 833-840.

南中基因分型在DTC临床管理中的应用要点进行了全面梳理和深入解读。

[关键词] 分化型甲状腺癌；指南；基因分型；临床决策；精准诊疗

中图分类号：R736.1 文献标志码：A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.09.003

Interpretation of the 2025 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Differentiated Thyroid Cancer: precision treatment guided by genotyping WANG Hao¹, LIANG Jun² [1. Department of Radiotherapy, Qingdao Hospital, University of Health and Rehabilitation Science (Qingdao Municipal Hospital), Qingdao 266012, Shandong Province, China; 2. Oncology Medical Center, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China]

Correspondence to: LIANG Jun E-mail: liangjun1959@aliyun.com

[Abstract] The “2025 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Differentiated Thyroid Cancer” introduce significant updates in genotyping. This article systematically interpreted the role and clinical applications of genotyping in pre-diagnostic differentiation, post-diagnostic familial analysis, surgical approach guidance, postoperative recurrence risk stratification, as well as targeted therapy and immunotherapy with a focus on mutation-based medical decision-making. Key updates on standardized genotyping applications include: ① In pathological diagnosis, genotyping was first applied in pathological differentiation. The 2025 ATA guidelines further clarify the distribution patterns of different genetic mutations across pathological subtypes, enabling more precise classification, particularly for tumors of very low malignant potential, to avoid overtreatment. ② In familial analysis and genetic counseling, systematic familial evaluation is recommended post-diagnosis. The 2025 ATA guidelines propose strict clinical evidence-based categorization and selective germline genetic testing, with tailored genetic counseling strategies based on genotype. ③ In surgical approach and recurrence risk stratification, the 2025 ATA guidelines refine the auxiliary role of genotyping in surgical decision-making and recurrence risk stratification, reiterating that genotyping complements traditional risk stratification systems. ④ In targeted therapy, the 2025 ATA guidelines establish genotyping-guided precision therapy, mandating genetic testing for all radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (DTC) patients before targeted therapy to select mutation-specific agents. For patients progressing on target-specific drugs, re-biopsy is recommended to identify actionable targets. If no treatable target exists, multi-kinase inhibitors are advised. ⑤ In immunotherapy, pre-treatment genetic testing is recommended, with immunotherapy indicated for radioiodine-refractory DTC patients exhibiting high tumor mutational burden (TMB-H). This article provided a comprehensive review and in-depth analysis of the clinical applications of genotyping in DTC management as outlined in the 2025 ATA guidelines.

[Key words] Differentiated thyroid cancer; Guideline; Genotyping; Clinical Management; Precision diagnosis and treatment

2025年美国甲状腺学会（American Thyroid Association, ATA）发布了《2025版美国甲状腺学会成人分化型甲状腺癌管理指南》^[1]（简称2025版ATA指南），对比《2015版美国甲状腺学会成人甲状腺结节及分化型甲状腺癌管理指南》^[2]（简称2015版ATA指南）有重大更新，其中核心更新之一为围绕基因突变类型进行医疗决策，确立了基因分型指导下的精准诊疗模式。

1 分子分型辅助组织形态学用于病理学诊断

2025版ATA指南强调，病理学诊断应采用组织形态学与分子分型相结合的综合评估方法。

2025版ATA指南根据世界卫生组织（World Health Organization, WHO）甲状腺肿瘤分类进行不同病理学类型的突变谱介绍，包含分化型甲状腺癌（differentiated thyroid cancer, DTC）的4种主要类型：滤泡性甲状腺癌（follicular thyroid cancer, FTC）、浸润性包裹性滤泡亚型乳头状甲状腺癌（invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer, IEFVPTC）、乳头状

甲状腺癌（papillary thyroid cancer, PTC）和嗜酸细胞性甲状腺癌（oncocyctic thyroid cancer, OTC）；同时还新增了新的高级别滤泡细胞来源的非未分化癌类别的突变谱情况（恶性程度介于DTC与未分化癌之间），包括甲状腺低分化癌（poorly differentiated thyroid cancer, PDTC）、高级别分化型甲状腺癌（differentiated high-grade thyroid cancer, DHGTC）。相对2015版ATA指南对不同病理学类型的基因突变研究进展进行了完善和补充，用于辅助病理学分型及良恶性鉴别诊断（表1）。

2025版ATA指南另一个更新为通过组织细胞学特点联合分子分型鉴别极低恶性潜能的肿瘤，如具有乳头样细胞核特征的非浸润性滤泡性甲状腺肿瘤（noninvasive follicular tumors with papillary-like nuclear features, NIFTP）和具有不确定恶性潜能的滤泡性肿瘤（follicular tumors with uncertain malignant potential, FUMP），不建议常规进行补充性甲状腺切除术/淋巴结清扫

术和（或）放射性碘治疗。在NIFTP中仅可见代表低恶性程度的*BRAF*K601E, *BRAF*V600E及*TERT*启动子等高危突变不应在NIFTP或FUMP中检出，可以作为排除选项。

2 家族性非髓样甲状腺癌 (familial nonmedullary thyroid cancer, FNMTC) 的分子分型应用

2015版ATA指南已经建立了FNMTC诊疗的初步框架：筛查和诊断（A2）部分主要讨论非综合征性FNMTC的筛查证据不足，但强调了对已知遗传综合征家族的高危筛查；病理学诊断（B15）部分要求病理科医师识别与遗传综合征相关的特定癌亚型，并提示临床医师进行遗传咨询和综合征相关筛查；手术治疗（B7）部分将家族性DTC作为选择更广泛手术（全甲状腺切除术）的一个决策因素。2025版ATA指南进一步完善了筛查内容和流程。

2.1 筛查和诊断

在筛查和诊断方面进一步完善了FNMTC的分类，提出胚系检测原则并进一步明确了哪些个体需要进行甲状腺超声筛查：

(1) 综合征性FNMTC：推荐胚系基因检测，包含多发性错构瘤综合征（Cowden syndrome）/ PTEN错构瘤肿瘤综合征（PTEN hamartoma tumor syndrome, PHTS）^[3]、*DICER1*肿瘤易感综合征^[4]、家族性腺瘤性息肉病（familial adenomatous polyposis, FAP）^[5]、Carney复合体、Werner综合征（推荐2，表2）。

(2) 非综合征性FNMTC：非综合征性FNMTC

家族不建议进行胚系基因检测。该类型虽然通过连锁分析和测序相结合的方法已鉴定出候选基因，但是这些候选基因中的变异只对个别家族很重要，并不重复出现，似乎是该家族的独特变异，因此不推荐胚系基因检测^[6]。如果其家族出现其他恶性肿瘤聚集，可考虑行胚系基因检测（如*CHEK2*）^[7]（推荐3，表2）。

(3) 有FNMTC病史的个体，要求纳入常规健康管理，包括详细病史采集和针对性颈部检查。若家族中有3名或3名以上一级或二级亲属确诊为NMTC的成员，则建议对符合FNMTC临床诊断标准的一级亲属进行超声筛查。对于仅有2名患病成员但存在其他高危特征（如发病年龄极低）或家族结构有限的家庭，也可考虑进行超声筛查（推荐4）。

2.2 手术治疗

在手术治疗方面，2025版ATA指南与2015版ATA指南一致：强调在决策时需考虑其潜在的更具有侵袭性的行为和双侧性风险，在讨论甲状腺切除术范围（腺叶切除或全切）时指出，家族性甲状腺癌史是倾向于选择全甲状腺切除术的危险因素之一。对于最初只接受腺叶切除、术后病理学检查证实为DTC的患者，如果其有FNMTC家族史，这是考虑进行全甲状腺切除术的一个影响因素。

2.3 复发风险评估

强调FNMTC患者的术后风险评估并不使用一套独立的系统，而是采用与散发性DTC相同的框架，即2025版ATA复发风险分层系统。

表1 不同病理学类型的相关基因突变情况

Tab. 1 Gene mutation profiles associated with distinct pathological types

Pathological type	<i>BRAF</i> V600E	<i>NRAS/HRAS/KRAS</i>	<i>TERT</i>	<i>TP53</i>	<i>RET</i>	<i>PAX8/PPARγ</i>	Note
NIFTP	None (<i>BRAF</i> K601E seen)	60%	Rare	Rare	Rare	30%	THADA fusion (30%)
PTC	46%-90%	10%-20%	10%-15%	Rare	10%-15%	Rare	NTRK fusion (7%)
IEFVPTC	Common	70%	10%-15%	Rare	Uncommon	40%	Molecular profile similar to FTC
FTC	Rare	30%-45%	10%-15%	Rare	Rare	25%	PIK3CA, PTEN mutations also occur
OTC	Rare	Visible	10%-15%	Rare	Rare	Rare	Characterized by mitochondrial DNA mutations, near-haploid genome
PDTC/DHTC	Common	Common	Common	Common	Uncommon	Uncommon	Often arise from PTC/ FTC progression, harbor additional high-risk mutations
ATC	25%-70%	15%-40%	65%-75%	50%-70%	Rare	Rare	Higher tumor mutation burden, harbors multiple high-risk mutations

NIFTP: Noninvasive follicular tumors with papillary-like nuclear features.

表2 FNMTTC筛查策略

Tab. 2 Screening strategy for FNMTTC

Syndrome (gene)	Histology	Other features	Lifetime risk	Germline genetic testing
Cowden syndrome/PHTS (<i>PTEN</i>)	FTC*, PTC	Breast cancer, endometrial cancer, goiter, macrocephaly	3%-10%	Recommended
<i>DICER1</i> tumor predisposition (<i>DICER1</i>)	PTC, FTC*, PDTC	Pleuropulmonary blastoma, cystic nephroma, ovarian sex cord stromal tumors	Up to 12%	Recommended
FAP (<i>APC</i>)	CMTC, PTC	Colon polyposis, CHRPE, desmoids	OR=9.2 (CI: 2.1-34.7)	Recommended
Carney complex (<i>PRKARIA</i>)	FTC*, PTC	Pigmented abnormalities of the skin, myxomas, schwannomas, and endocrine tumors	Unknown	Recommended
Werner syndrome (<i>WRN</i>)	FTC*, PTC	Premature aging, cataracts, DM, other cancers	Unknown	Recommended
Unexpected findings in tumor gene testing	DTC	Suspected hereditary pathogenic gene mutations (e.g., <i>PTEN</i> , <i>RET</i> , <i>APC</i> , etc.)	Unknown	Recommended
non-syndromic FNMTTC	DTC	If ≥ 3 family members have thyroid cancer without the aforementioned high-risk factors.	Unknown	If with history of other malignant tumors, recommended.
Non-FNMTTC	DTC	If ≤ 2 family members have thyroid cancer without the aforementioned high-risk factors.	Unknown	Not recommended

*: OTC was previously included as a subtype of FTC and is likely also associated with these hereditary predispositions. CHRPE: Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium; CMTC: Cribiform-morular thyroid carcinoma; DM: Diabetes mellitus; OR: Odds ratio.

3 基因检测在指导手术方式和ATA复发风险分级系统中的作用

3.1 术前基因分型对指导术式的作用

2025版ATA指南与2015版ATA指南基本保持一致：术前基因检测的目的主要为鉴别良恶性及病理学分型，不推荐在病理学诊断明确的情况下为指导术式进行基因检测。若因病理学鉴别诊断需要已获得基因检测结果，可结合临床、影像学和细胞学资料指导手术范围。主要适用于临床决策困难的情况，例如cT2N0肿瘤（肿瘤2~4 cm，无临床淋巴结转移）患者，当常规评估无法明确选择腺叶切除还是全切时，结合是否有高风险分子谱（如*BRAF*^{V600E}和*TERT*启动子或*TP53*突变的组合）决定手术范围^[8]（推荐10）。

这部分内容提到一项有关分子风险分组的回溯性研究^[8]：低风险组为单*RAS*或*RAS*样突变；中风险组为*BRAF*^{V600E}或*BRAF*样突变；高风险组为*RAS/BRAF*合并*TERT*、*TP53*、*AKT1*或*PI3KCA*突变。但由于此类研究均为回溯性研究，无法纠正入组人群的选择偏倚，因此2025版ATA指南仅将其结论作为传统方法基础上评估高危程度的参考因素。

3.2 基因检测在ATA复发风险分级系统中的作用

2015版ATA指南与2025版ATA指南对基因检测在ATA复发风险分级系统中的定位基本相同，基因分型为非核心地位，但承认其价值；在实际操作中不改变初始分层，可优化风险预估。不建

议常规对组织学标本进行术后分子谱分析。在病理学鉴别诊断中已检测的基因数据可以辅助用于复发风险评估。

2025版ATA指南丰富和完善了基因风险分型：2015版ATA指南主要提到高危共突变：*BRAF*^{V600E}与*TERT*启动子共突变，*BRAF*与*TP53*、*PIK3CA*、*AKT1*共突变。2025版ATA指南新增了*RAS*与*EIF1AX*、*TERT*、*TP53*、*PIK3CA*、*AKT1*共突变等其他高危风险突变类型；2025版ATA指南同时提出了低风险分子标记（用于“下调”风险预估），如单纯的*RAS*突变或*BRAF*^{K601E}等非V600E突变，通常与较低风险的肿瘤行为相关，但也指出这些“低风险”突变若与上述高风险标记（如*TERT*）结合，其风险性质会发生根本改变^[9]（表3，推荐28）。

2025版ATA指南还提到一部分回溯性研究在肿瘤转录组数据（RNA测序数据）、肿瘤微环境特征（如免疫细胞浸润）预测复发风险评估中的初步探索，但其结果需要更多循证医学证据支持。

总体而言，基因分型在手术方式决策、预后管理中的应用，需作为辅助工具配合传统危险度分层系统。结合临床-基因分型的多模态的数据预测模型是未来探索的主要方向。

4 基因分型指导放射性碘难治性DTC（radioactive iodine resistant-DTC, RAIr-DTC）的系统性治疗

在2015版ATA指南发布时，仅有2种抗血

表3 与DTC相关的基因组改变及共突变组合

Tab. 3 Genomic Changes and Combinations of Events Associated with DTC

Type	Early Genomic changes	Events in combination with early changes associated with progression
PTC	Mutation: <i>BRAF</i> ^{V600E} , <i>RAS</i> , <i>BRAF</i> non-V600E; Fusion: <i>BRAF</i> , <i>RET</i> , <i>ALK</i> , <i>NTRK1/3</i> ; Other: 1q gain, 22q loss	Mutation: <i>TERT</i> promoter (<i>C228T/C250T</i>), <i>TP53</i> , <i>RBM10</i> , <i>CDKN2B</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>PLEKSH1p</i> , <i>AKT1</i> ; Other: <i>CDKN2A</i> and <i>CDKN2B</i> loss, increased <i>APOBEC3B</i> activity, global DNA hypomethylation
FTC	Mutation: <i>RAS</i> , <i>DICER1</i> , <i>EIF1AX</i> , <i>PTEN</i> , <i>GNAS</i> , <i>BRAF</i> non-V600E; Fusion: <i>PPARγ</i> , <i>THADA</i> ; Other: amplification of the long arm of chromosome 7, and deletion of the long arm of chromosome 22	Mutation: <i>TERT</i> promoter (<i>C228T/C250T</i>), <i>TP53</i> , <i>RBI</i> , <i>RBM10</i> , <i>CCNE1</i> ; Other: <i>CDKN2A</i> and <i>CDKN2B</i> loss, global DNA hypomethylation
OTC	Mutation: Mitochondrial DNA, <i>RAS</i> , <i>DAXX</i> , <i>ARHGAP35</i> , <i>APC</i> , <i>FAT1</i> , <i>CDKN1A</i> , <i>PTEN</i> , <i>GNAS</i> ; Fusion: <i>PRKAB1</i> , <i>VPRREB3</i> , <i>PANX1</i> ; Other: Chromosomal loss, near haploid with or without genome wide duplication	Mutation: <i>TERT</i> promoter (<i>C228T/C250T</i>); <i>TP53</i> , <i>FAT1</i> , <i>AGAp2</i> , <i>MTOR</i> , <i>AKT2</i> , <i>MT2C</i> , <i>KEAP1</i> , <i>TBX3</i> , <i>CDKNIB</i> , <i>NFL</i> , <i>PDGFRA</i> , <i>CD274</i> , <i>JAK2</i> ; Other: <i>CDKN2A</i> and <i>CDKN2B</i> loss

管生成多激酶抑制剂 (multi-kinase inhibitor, MKI) 获批: 索拉非尼和仑伐替尼, 因此并未进行基因分型推荐。近10年因新型靶向药物的大量上市及相关循证医学证据, 2025版ATA指南确立了先进行基因检测分子分型, 根据分子分型精准靶向治疗的框架。

4.1 RAIR-DTC治疗前建议进行基因检测分型

明确启动靶向治疗前进行基因检测; 推荐行组织样本二代测序 (next-generation sequencing, NGS) 检测, 即便组织量不足也应优先考虑再次活检; 循环肿瘤DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 检测目前仍然证据不足, 推荐在无法取得组织样本时应用^[10-11] (推荐61)。

4.2 无驱动基因的RAIR-DTC患者建议使用MKI治疗

一线治疗包括仑伐替尼或索拉非尼, 仑伐替尼是首选^[12-13] (推荐62)。起始剂量应尽量足量给药, 其获益程度与暴露剂量相关^[14] (推荐64)。同时需重视不良反应管理^[15] (推荐66)。

二线治疗推荐优先使用卡博替尼 (cabozantinib)^[16] (推荐66)。

2025版ATA指南此部分另外一个重点推荐为足量起始治疗, 证据基于一项非劣效性研究^[14]比较仑伐替尼24 mg/d起始剂量与18 mg/d起始剂量的疗效, 在24周时, 18 mg组的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为40.3%, 而24 mg组为57.3%, ≥3级不良反应发生率相似: 24 mg组为61.3%, 18 mg组为57.1%。起始剂量的个体化调整主要针对严重肾功能不全 (肌酐清除率<30 mL/min) 或肝功能不全 (Child-Pugh C级) 的患者, 推荐起始剂量为14 mg/d。对于高血压难以控制的患者, 也建议采用较低的推荐起始剂量。虽然无论剂量中断持续时间多久, 仑伐替尼治疗均有疗效, 但在剂量中断时间占总治疗

时间不到10%的患者中获益程度更大。

为进一步使患者接受最大耐受剂量的治疗, 对于接受MKI治疗的患者, 需要预防、改善和及时管理不良反应。开始接受MKI治疗的患者应在基线时接受评估, 并在治疗的头2个月内至少每周评估1次以管理不良反应, 此后通常每1~2个月评估1次^[15]。

4.3 驱动基因突变的RAIR-DTC推荐优先应用特异性靶向治疗

*NTRK*基因融合突变的RAIR-DTC患者推荐一线使用*NTRK*靶向治疗 (拉罗替尼、恩曲替尼), 由于恩曲替尼为MKI, 因此优先推荐特异性更强的拉罗替尼^[16] (推荐67, 表4)。

*RET*基因突变 (MTC点突变, DTC融合突变) 的RAIR-DTC患者推荐一线使用*RET*靶向治疗 (赛普替尼、普拉替尼)^[17-18] (推荐68, 表4)。

*ALK*融合突变的RAIR-DTC患者推荐一线使用*ALK*靶向治疗 (克唑替尼、阿来替尼和洛拉替尼)^[19] (推荐69, 表4)。

BRAF^{V600E}突变的RAIR-DTC患者, 推荐一线应用抗血管生成MKI治疗, 治疗进展或不耐受的患者, 二线采用*BRAF*^{V600E}特异性靶向治疗 (维莫非尼、达拉非尼+曲美替尼、康奈非尼+比美替尼); 若MKI治疗存在禁忌或高风险, 可在一线使用*BRAF*^{V600E}特异性靶向治疗; 目前批准的*BRAF*^{V600E}特异性靶向药物不推荐用于携带非V600 *BRAF*改变 (如Class 2或3突变) 的DTC^[20-22] (推荐70, 表4)。

对于携带其他潜在可治疗 (非*NTRK/RET/ALK/BRAF*^{V600E}) 靶点且疾病进展的RAIR-DTC患者, 建议参加临床试验或使用一线仑伐替尼治疗; 在*RAS*突变中, 仅*KRAS*^{G12C}突变有对应靶向药物 (索托拉西布、阿达格拉西布) 因获批肺癌

适应证并显示出较强的疗效，可考虑跨适应证用于RAIR-DTC^[23-24]（推荐71，表4）。

对于基因特异性治疗中出现疾病进展的RAIR-DTC，推荐再次组织活检行NGS检测，明确耐药机制指导下步用药，ctDNA检测仅适用于不能获取组织的患者^[25-26]（推荐72）。

NTRK、*RET*和*ALK*均属于受体酪氨酸激酶家族，与相应的配体结合激活后，通过包括RAS-RAF-MAPK和PI3K-AKT-mTOR在内的多条通路

发出信号，调控细胞的生长、分化、存活等过程。因此作为胞内信号转导通路的起始端（关键节点），其单独的突变激活即可模拟出外源性增殖信号的刺激，使细胞保持持续增殖状态。而*RAS*、*RAF*这类处于下游的分子，仅能使单一通路激活，需要其他的增殖相关因素配合才能维持肿瘤细胞持续增殖状态，这也是*RAS*、*RAF*结合其他的高危突变才是明确的预后不良因素的原因。

表4 RAIR-DTC的基因分型与靶向治疗

Tab.4 Genotypes and Targetedtherapy for RAIR-DTC

Driver gene mutation	First-line treatment	Second-line treatment
Non- <i>NTRK/RET/ALK/BRAF</i> ^{V600E}	Lenvatinib sorafenib	Cabozantinib
<i>NTRK</i> Fusion	Larotrectinib, entrectinib	Lenvatinib
<i>RET</i> Fusion	Selpercatinib, pralsetinib	Lenvatinib
<i>ALK</i> Fusion	Crizotinib, alectinib, lorlatinib	Lenvatinib
<i>BRAF</i> ^{V600E} mutation	If tolerating MKI: MKI	Vemurafenib, dabrafenib+trametinib, encorafenib+binimetinib
	If not tolerating MKI: vemurafenib, dabrafenib+trametinib, encorafenib+binimetinib	None

2025版ATA指南进一步着重强调同样的靶点应用更精准的药物，会获得更好的疗效和生活质量。血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR）MKI、凡德他尼和cabozantinib获批用于*RET*突变的甲状腺髓样癌患者。但VEGFR MKI在*RET*驱动癌症中的疗效因其抗*RET*活性不足而受到限制，治疗中更容易出现*RET*^{V804M/L}突变而产生获得性耐药。这种“看门人”残基的突变阻断了药物在激酶口袋中的结合。而特异性靶向药物，可以在抑制*RET*^{V804M/L}耐药突变的同时有更好的中枢神经系统渗透性，使得该分子分型甲状腺癌患者获得更好的疾病缓解和更长的缓解时间^[17-18]。

BRAF^{V600E}突变特异性靶向药应用的主要临床证据来源于后线治疗，其中的分子机制为：*BRAF*等细胞传导通路中游的分子，单一通路的激活不足以提供细胞持续增殖信号，该通路激活后通过诱导肿瘤细胞外分泌VEGF信号，激活肿瘤间质细胞（血管内皮细胞、巨噬细胞、成纤维细胞），进一步诱导肿瘤间质细胞分泌生长因子（EGF、HGF等）促进肿瘤细胞生长。这种跨细胞的循环激活信号是该类型肿瘤持续增殖的基础，导致该类型肿瘤对肿瘤微环境（间质细胞）高度依赖。因此*BRAF*^{V600E}突变驱动的甲状腺癌对抗血管生成MKI敏感^[12-13]，因此指南推荐一线应用VEGFR MKI。

目前批准的*BRAF*激酶抑制剂的疗效仅限于

由1类*BRAF*突变（主要是*BRAF*^{V600E}）驱动的肿瘤，这些抑制剂阻断由*BRAF*^{V600E}突变激活的单体*BRAF*激酶的信号转导。携带*BRAF* 2类或3类改变（如密码子601的*BRAF*突变或*BRAF*基因融合）的肿瘤以二聚体形式激活增殖信号。若使用达拉非尼或维莫非尼会促进并稳定二聚体形成，导致肿瘤生长加速。因此，在临床使用*BRAF*抑制剂前，必须明确*BRAF*突变类型，确保其为V600E或其他V600突变（如V600K、V600D）^[20-22]。

因此，在执行RAIR-DTC患者的靶向治疗中，不仅要注意根据基因分型精确选择靶向药物，同时也要注意同一基因位点不同突变类型也可能有不同的治疗策略。

5 免疫治疗适用于高肿瘤突变负荷（high tumor mutational burden, TMB-H）或错配修复缺陷（mismatch repair deficient, dMMR）的RAIR-DTC患者

免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor, ICI）或其他形式的免疫治疗可能适用于特定病例，如肿瘤具有TMB-H或dMMR的情况（推荐73）。

2025版ATA指南分析，甲状腺本身的强免疫环境，可能导致甲状腺癌有较低的肿瘤负荷。正常甲状腺组织具有强免疫原性（如桥本甲状腺炎和自身免疫性甲减），这促使学者早期就关注甲状腺癌的肿瘤微环境^[27]。DTC中程序性死亡蛋白配体-1（programmed death ligand-1, PD-L1）

阳性率为25%~67%，且与更具侵袭性的疾病相关。肿瘤浸润T细胞（包括调节性T细胞）分析表明，部分DTC确实存在“热肿瘤”微环境，尤其在侵袭性更强的病例中^[28]。相反，DTC通常不具有TMB-H，很少出现MSI-H，也罕见dMMR特征^[29]。

甲状腺癌对ICI治疗的敏感性较差的证据为一项多中心、开放标签、单臂、Ib期篮子试验（KEYNOTE-028）^[30]，旨在评估帕博利珠单抗治疗PD-L1阳性晚期实体瘤的疗效及安全性，其中22例为甲状腺癌，ORR仅为9%（是所有20种实体瘤中较低的一种），中位无进展生存期为6.8个月。

2025版ATA指南推荐ICI可用于TMB-H或dMMR的证据为一项多中心、开放标签、单臂、II期篮子试验（KEYNOTE-158）^[31]，旨在评估帕博利珠单抗在多种不同类型晚期实体瘤（包括TMB-H和MSI-H/dMMR肿瘤）中的疗效和安全性，纳入103例甲状腺癌患者，中位无进展生存期为4.2个月，中位总生存期为34.5个月，ORR为6.8%，中位缓解持续时间为18.4个月，疾病控制率为67%，其中PD-L1综合阳性评分（combined positive score, CPS） ≥ 1 （ $n=46$ ）患者的ORR为8.7%，与KEYNOTE-028的9%相似。KEYNOTE-158试验中，有2例TMB-H的甲状腺癌患者，虽然无单独数据披露，但是在TMB-H总人群中，ORR为29%，非TMB-H人群为6.7%。根据此结果，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准帕博利珠单抗用于治疗TMB-H实体瘤，也是2025版ATA指南推荐TMB-H或dMMR的RAIR-DTC可考虑应用ICI的原因。

ICI通过阻断免疫抑制受体增强抗肿瘤免疫，但由于甲状腺本身免疫原性强，DTC已在强免疫监管下受到压制，加用ICI可能无法进一步获益。而当DTC进展为PDTC或未分化甲状腺癌（anaplastic thyroid carcinoma, ATC）时，肿瘤负荷增加、免疫原性增强，ICI治疗可能更具有潜力。

2025版ATA指南提及正在探索免疫治疗联合其他靶向药物的策略，临床前研究数据显示，VEGFR MKI联合ICI具有协同作用，多项实体瘤临床试验^[32-33]已验证此策略。一项多中心II期试验^[32]评估仑伐替尼联合帕博利珠单抗治疗RAIR-DTC的疗效，一线治疗未达预期，但在仑伐替尼进展后挽救治疗中的ORR达14%。另一项

针对PDTC和ATC的临床试验^[33]也呈现出获益趋势。

总之，2025版ATA指南根据目前的临床证据，推荐免疫治疗用于NGS检测确定TMB-H或dMMR的RAIR-DTC病例。免疫治疗效果精准预测标志物和靶免联合治疗模式是未来的探索方向。

6 总 结

2025版ATA指南通过整合最新循证医学证据，系统构建了基因分型在DTC全周期管理中的标准化应用框架。该框架贯穿诊疗全程：从初诊时辅助精准病理学分类，到基于遗传特征的个体化家系管理；从辅助强化的手术决策与风险分层，到靶向治疗和免疫治疗的精准选择。2025版ATA指南特别强调分子检测对避免过度治疗（如极低恶性潜能肿瘤）和优化治疗序列（靶向药物选择-进展后复检-激酶抑制剂精准选择）的临床价值，同时确立了TMB-H作为免疫治疗生物标志物的地位。这些更新标志着甲状腺癌诊疗正式进入整合临床-分子特征的精准医学时代，为个体化医疗决策提供了可操作的基因分型路径。

第一作者：

王昊（ORCID: 0000-0001-9962-9965），博士，副主任医师，康复大学青岛医院（青岛市市立医院）本部肿瘤放射治疗科主任，E-mail: Wang.Hao.MD@foxmail.com。

通信作者：

梁军（ORCID: 0000-0001-7624-4413），博士，主任医师，北京大学国际医院党委书记、执行院长、肿瘤中心主任，E-mail: liangjun1959@aliyun.com。

作者贡献声明：

王昊：研究思路，论文撰写，文献检索；梁军：论文指导与审核。

[参 考 文 献]

- [1] RINGEL M D, SOSA J A, BALOCH Z, et al. 2025 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2025, 35(8): 841-985.
- [2] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133.
- [3] PILARSKI R, BURT R, KOHLMAN W, et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(21): 1607-1616.
- [4] STEWART D R, BEST A F, WILLIAMS G M, et al. Neoplasm

- risk among individuals with a pathogenic germline variant in DICER1 [J] . J Clin Oncol, 2019, 37(8): 668–676.
- [5] CETTA F, MONTALTO G, GORI M, et al. Germline mutations of the *APC* gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study [J] . J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(1): 286–292.
- [6] HE H L, LI W, WU D Y, et al. Ultra-rare mutation in long-range enhancer predisposes to thyroid carcinoma with high penetrance [J] . PLoS One, 2013, 8(5): e61920.
- [7] BROCK P, LIYNARACHCHI S, NIEMINEN T T, et al. CHEK2 founder variants and thyroid cancer risk [J] . Thyroid, 2024, 34(4): 477–483.
- [8] KURTOM S, LIU J B, DOERFLER W R, et al. Tumor size and molecular risk group are associated with differentiated thyroid cancer recurrence [J] . Surgery, 2025, 177: 108838.
- [9] CHEN B J, SHI Y, XU Y N, et al. The predictive value of coexisting *BRAF*^{V600E} and *TERT* promoter mutations on poor outcomes and high tumour aggressiveness in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J] . Clin Endocrinol, 2021, 94(5): 731–742.
- [10] TODA S, HIROSHIMA Y, IWASAKI H, et al. Genomic landscape and clinical features of advanced thyroid carcinoma: a national database study in Japan [J] . J Clin Endocrinol Metab, 2024, 109(11): 2784–2792.
- [11] SHONKA JR D C, HO A, CHINTAKUNTLAWAR A V, et al. American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section and International Thyroid Oncology Group consensus statement on mutational testing in thyroid cancer: defining advanced thyroid cancer and its targeted treatment [J] . Head Neck, 2022, 44(6): 1277–1300.
- [12] 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.
- [13] SCHLUMBERGER M, TAHARA M, WIRTH L J. Lenvatinib in radioiodine-refractory thyroid cancer [J] . N Engl J Med, 2015, 372(19): 1868.
- [14] BROSE M S, PANASEYKIN Y, KONDA B, et al. A randomized study of lenvatinib 18 mg vs 24 mg in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer [J] . J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(3): 776–787.
- [15] TAHARA M, BROSE M S, WIRTH L J, et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer [J] . Eur J Cancer, 2019, 106: 61–68.
- [16] DRILON A, LAETSCH T W, KUMMAR S, et al. Efficacy of larotrectinib in *TRK* fusion-positive cancers in adults and children [J] . N Engl J Med, 2018, 378(8): 731–739.
- [17] DOEBELE R C, DRILON A, PAZ-ARES L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials [J] . Lancet Oncol, 2020, 21(2): 271–282.
- [18] 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.
- [19] DE SALINS V, LOGANADANE G, JOLY C, et al. Complete response in anaplastic lymphoma kinase-rearranged oncocyctic thyroid cancer: a case report and review of literature [J] . World J Clin Oncol, 2020, 11(7): 495–503.
- [20] BROSE M S, CABANILLAS M E, COHEN E E W, 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.
- [21] BUSAIDY N L, 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.
- [22] 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.
- [23] SKOULIDIS F, LI B T, DY G K, et al. Sotorasib for lung cancers with *KRAS* p.G12C mutation [J] . N Engl J Med, 2021, 384(25): 2371–2381.
- [24] KOTECHA R, SAHGAL A, MEHTA M P. Adagrasib in non-small-cell lung cancer [J] . N Engl J Med, 2022, 387(13): 1238–1239.
- [25] HARADA G, DRILON A. *TRK* inhibitor activity and resistance in *TRK* fusion-positive cancers in adults [J] . Cancer Genet, 2022, 264/265: 33–39.
- [26] SOLOMON B J, TAN L, LIN J J, et al. *RET* solvent front mutations mediate acquired resistance to selective *RET* inhibition in *RET*-driven malignancies [J] . J Thorac Oncol, 2020, 15(4): 541–549.
- [27] SHOBAB L, GOMES-LIMA C, ZEYMO A, et al. Clinical, pathological, and molecular profiling of radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer [J] . Thyroid, 2019, 29(9): 1262–1268.
- [28] BASTMAN J J, SERRACINO H S, ZHU Y W, et al. Tumor-infiltrating T cells and the PD-1 checkpoint pathway in advanced differentiated and anaplastic thyroid cancer [J] . J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(7): 2863–2873.
- [29] LANDA I, IBRAHIMPASIC T, BOUCAI L, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers [J] . J Clin Invest, 2016, 126(3): 1052–1066.
- [30] OTT P A, BANG Y J, PIHA-PAUL S A, et al. T-cell-inflamed gene-expression profile, programmed death ligand 1 expression, and tumor mutational burden predict efficacy in patients treated with pembrolizumab across 20 cancers: KEYNOTE-028 [J] . J Clin Oncol, 2019, 37(4): 318–327.
- [31] OH D Y, ALGAZI A, CAPDEVILA J, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab monotherapy in patients with advanced thyroid cancer in the phase 2 KEYNOTE-158 study [J] . Cancer, 2023, 129(8): 1195–1204.
- [32] 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.
- [33] Dierks C, Seufert J, Aumann K, et al. Combination of lenvatinib and pembrolizumab is an effective treatment option for anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma [J] . Thyroid 2021;31(7):1076–1085.

(收稿日期: 2025-09-10 修回日期: 2025-09-14)

(责任编辑: 李广涛)