

· 专家述评 ·



杨辉，主任医师，硕士研究生导师，郑州大学附属肿瘤医院核医学科主任，河南省肿瘤核医学精准诊疗医学重点实验室主任，河南省甲状腺疾病诊疗中心副主任、河南省甲状腺癌MDT学组副组长。擅长甲状腺癌<sup>131</sup>I治疗及综合治疗、肿瘤<sup>125</sup>I粒子植入治疗、<sup>89</sup>Sr治疗骨转移瘤、<sup>223</sup>Ra治疗前列腺癌骨转移、<sup>90</sup>Y微球治疗肝肿瘤、<sup>177</sup>Lu-PSMA治疗前列腺癌等核素治疗及相关研究，核医学影像诊断。发表论文50余篇，参编专著4部，获科技成果奖5项和国家专利2项。主要兼职：中国抗癌协会肿瘤核医学专业委员会主任委员，河南省医师协会核医学医师分会会长，中国临床肿瘤学会核医学专家委员会副主任委员，中国医师协会核医学医师分会常委，中国医学影像技术研究会核医学分会常委。《国际放射医学核医学杂志》《肿瘤影像学》常务编委，《中华核医学与分子影像杂志》特约审稿专家。

## 放射性碘难治性甲状腺癌的临床试验现状及未来展望

李汝平<sup>1, 2</sup>, 杨 辉<sup>1, 2</sup>

1. 郑州大学附属肿瘤医院（河南省肿瘤医院）核医学科，河南 郑州 450008
2. 河南省肿瘤核医学精准诊疗医学重点实验室，河南 郑州 450003

[摘要] 放射性碘难治性甲状腺癌 (radioiodine-refractory thyroid cancer, RAIR-TC) 是指无法或很难从<sup>131</sup>I治疗中获益的甲状腺癌，目前常涉及的RAIR-TC主要是原本分化较好的分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC)，随着病程或<sup>131</sup>I治疗后逐渐出现不摄取<sup>131</sup>I现象。与能够摄取<sup>131</sup>I的DTC相比，RAIR-TC的恶性程度明显增加，疾病进展较快，死亡风险较高。因此，RAIR-TC的后续治疗已成为国际甲状腺癌研究领域的热点和难点。RAIR-TC的治疗发展经历了多个阶段，从最初的放射性碘治疗到近年来靶向药物的引入，再到免疫治疗的尝试，治疗手段逐步多样化。分子靶向治疗，特别是酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI)，为RAIR-TC患者提供了新的治疗选择，但单一靶向治疗的耐药性迅速显现，成为治疗的瓶颈。磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphoinositide3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B (protein kinase, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路和表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 通路的激活是肿瘤逃逸靶向治疗的主要途径。因此，联合治疗策略应运而生，通过靶向多个信号转导通路、优化联合药物的使用，尝试克服单药耐药性。此外，结合患者的分子生物学特征 (如BRAF突变、肿瘤免疫表型等) 设计个性化治疗方案，已成为研究的热点。免疫治疗，特别是免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) [如派姆单抗 (pembrolizumab)]，在程序性死亡蛋白配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 高表达的RAIR-TC患者中取得了一定的临床效果。然而，由于RAIR-TC的免疫原性较低，免疫治疗的总体缓解率仍较低，通常为10%~15%。近年来，靶向治疗与免疫治疗的联合治疗策略，如BRAF抑制剂、血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 抑制剂联合程序性死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂的三联疗法，在部分患者中显示出显著疗效，甚至出现完全缓解，为提高免疫治疗效果

基金项目：河南省科技攻关项目 (242102311045)；国家自然科学基金 (82402330)；河南省卫生健康委员会科技攻关项目 (LHGJ20240132)。

利益冲突：无。

伦理批件：不需要。

知情同意：不需要。

引用本文：李汝平, 杨 辉. 放射性碘难治性甲状腺癌的临床试验现状及未来展望 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(1): 40-48.

**Funding:** Henan Province Science and Technology Research Project (242102311045); National Natural Science Foundation of China (82402330); Henan Provincial Health Commission of China (LHGJ20240132).

**Conflicts of interest:** no.

**Ethical approval:** not required.

**Informed consent:** not required.

**Cite this article:** LI R P, YANG H. Current status and future prospects of clinical trials for radioiodine-refractory thyroid cancer [J]. China Oncol, 2025, 35(1): 40-48.

开辟了新的方向,但如何优化联合治疗方案、克服耐药性和不良反应仍是未来研究的难点。此外,表观遗传学和代谢组学的研究为RAIR-TC的治疗提供了新的思路。DNA甲基化、组蛋白去乙酰化等表观遗传机制在RAIR-TC的进展和耐药中起着重要作用,其相关抑制剂可能恢复肿瘤对放射性碘的摄取能力,从而增强<sup>131</sup>I治疗的敏感性。尽管表观遗传学的研究取得了初步进展,但临床试验仍处于早期阶段,需进一步验证其应用潜力。肿瘤代谢异常,尤其是乳酸代谢和谷氨酰胺代谢的改变,在肿瘤生长和耐药中发挥重要作用。谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase, GLS)抑制剂和乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)抑制剂能有效地抑制肿瘤生长,并可能逆转耐药性。因此,开发针对这些代谢靶点的创新药物,成为未来治疗RAIR-TC的重要方向。尽管现有疗法在一定程度上改善了RAIR-TC患者的生存期,仍面临耐药性、不良反应及肿瘤异质性等挑战。未来的研究应聚焦于优化联合治疗方案、开发新靶点药物及提高免疫治疗的适应性。在多学科协作和技术创新的推动下,RAIR-TC的治疗有望在未来取得突破,进而改善患者的预后和生活质量。

[关键词] 放射性碘难治性甲状腺癌; 精准医学; 分子靶向治疗; 免疫治疗; 内照射治疗

中图分类号: R736.1 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.01.005

**Current status and future prospects of clinical trials for radioiodine-refractory thyroid cancer** LI Ruping<sup>1,2</sup>, YANG Hui<sup>1,2</sup> (1. Department of Nuclear Medicine, The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University & Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, Henan Province, China; 2. Key Laboratory of Precision Diagnosis and Treatment in Oncology Nuclear Medicine for Henan Provincial, Zhengzhou 450003, Henan Province, China)

Correspondence to: YANG Hui E-mail: zlyyyanghui0495@zzu.edu.cn

[Abstract] Radioiodine-refractory thyroid cancer (RAIR-TC) refers to thyroid cancer that is unable to or difficult to benefit from <sup>131</sup>I treatment. The type of RAIR-TC we commonly encounter is differentiated thyroid cancer (DTC), which is originally well-differentiated but gradually loses its ability to take up iodine during disease progression or after <sup>131</sup>I treatment. Compared to DTC that can still take up <sup>131</sup>I, RAIR-TC is more malignant, progresses more rapidly, and carries a higher risk of death. Therefore, the subsequent treatment of RAIR-TC has become a hotspot and a challenge in the field of international thyroid cancer research. The treatment of RAIR-TC has evolved through several stages, from initial radioactive iodine therapy to the introduction of targeted drugs in recent years, followed by attempts at immunotherapy, diversifying treatment options. Molecular targeted therapy, especially tyrosine kinase inhibitors (TKIs), has provided new treatment choices for RAIR-TC patients. However, resistance to single-agent targeted therapy has quickly emerged as a bottleneck in treatment efficacy. Studies have shown that the activation of the phosphoinositide3-kinase (PI3K)/protein kinase (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway and epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway is the main mechanism by which tumors evade targeted therapy. As a result, combination therapy strategies have emerged, aiming to target multiple signaling pathways and optimize the use of combined drugs to overcome single-drug resistance. Additionally, designing personalized treatment plans based on patients' molecular features (such as *BRAF* mutations and tumor immune phenotypes) has become a research focus. Immunotherapy, especially immune checkpoint inhibitors (ICIs) such as pembrolizumab, has shown some clinical effect in RAIR-TC patients with high level of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression. However, due to the low immunogenicity of RAIR-TC, the overall response rate to immunotherapy remains relatively low, typically ranging from 10% to 15%. In recent years, combination strategies involving targeted therapy and immunotherapy, such as the triplet therapy of BRAF inhibitors, vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) inhibitors, and programmed death-1 (PD-1) inhibitors, have shown significant efficacy in some patients, even achieving complete remission. This offers new directions for improving the efficacy of immunotherapy, however optimizing combination therapy, overcoming resistance, and managing side effects remain key challenges for future research. Moreover, epigenetics and metabolism studies have provided new insights into the treatment of RAIR-TC. Research has shown that epigenetic mechanisms, such as DNA methylation and histone deacetylation, play important roles in the progression and resistance of RAIR-TC. Inhibitors targeting these mechanisms may restore the ability of tumor to take up radioactive iodine, thus enhancing sensitivity to <sup>131</sup>I therapy. Although progress has been made in epigenetic research, clinical trials are still in the early stages, and further verification of their potential is needed. Tumor metabolic abnormalities, particularly changes in lactate and glutamine metabolism, play crucial roles in tumor growth and resistance. Studies have found that glutamine synthetase (GLS) inhibitors and lactate dehydrogenase A (LDHA) inhibitors can effectively suppress tumor growth and potentially reverse resistance. Thus, the development of innovative drugs targeting these metabolic pathways is becoming an important direction for future RAIR-TC treatments. Although current therapies have improved the survival of RAIR-TC patients to some extent, challenges such as resistance, toxic reactions and tumor heterogeneity remain. Future research should focus on optimizing combination treatment strategies, developing new targeted drugs, and improving the adaptability of immunotherapy in clinical trials. With the advancement of multidisciplinary collaboration and technological innovation, breakthroughs in RAIR-TC treatment are expected in the future, ultimately improving patient prognosis and quality of life.

[Key words] Radioiodine-refractory thyroid cancer; Precision medicine; Molecular targeted therapy; Immunotherapy; Internal radiation therapy

放射性碘难治性甲状腺癌 (radioiodine refractory thyroid cancer, RAI-TC) 是分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 的一种进展性病理学状态, 占有DTC患者的10%~15%<sup>[1-2]</sup>。RAI-TC由于失去对<sup>131</sup>I的摄取能力, 因此<sup>131</sup>I的治疗效果受限, 预后较差, 总生存期 (overall survival, OS) 显著降低<sup>[3]</sup>。随着分子生物学和免疫学研究的深入, 针对RAI-TC的多种新型治疗策略, 如分子靶向治疗、免疫治疗、新核素内照射治疗等, 逐步被提出并展现出潜在的临床应用价值<sup>[4-6]</sup>。然而, 这些疗法面临疗效有限、不良反应较大及耐药等挑战, 因此急需探索创新治疗策略<sup>[6-7]</sup>。本文旨在通过系统梳理RAI-TC的研究历程及现状, 评估其现有治疗手段的优缺点, 并结合最新进展提出未来研究方向和发展趋势, 为基础研究和临床实践提供理论支持和参考。

## 1 RAI-TC治疗发展史

### 1.1 分子靶向治疗的兴起

分子靶向治疗的引入为RAI-TC患者提供了新的选择, 尤其在延长无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 方面展现出优异的效果。2012年仑伐替尼 (lenvatinib) 首次被提出作为一种新的酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI), 通过靶向多种受体, 包括血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 等, 显著抑制肿瘤的血管生成和生长<sup>[8-9]</sup>。2015年SELECT临床试验<sup>[10]</sup>结果公布, lenvatinib的中位PFS从4.0个月延长至18.3个月, 标志着lenvatinib在RAI-TC治疗中的突破性进展。2016年开始中国原创的TKI类药物如阿帕替尼<sup>[11]</sup>、安罗替尼<sup>[12]</sup>、多纳非尼<sup>[13]</sup>等陆续进入临床应用, 也取得了良好的疗效。然而, 单药治疗快速出现耐药成为RAI-TC治疗的一大瓶颈。

耐药的发生机制复杂多样, 其中磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶B (protein kinase, AKT) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路和表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 通路的激活常是肿瘤逃避治疗的关键因素<sup>[14]</sup>。因此, 分子靶向治疗需要关注以下两个方面:

(1) 通过联合治疗策略靶向多个信号通路, 可以减少患者对单一靶向药物的依赖, 延缓耐药的

发生<sup>[15]</sup>。例如: ① BRAF抑制剂 [如维罗菲尼 (vemurafenib)<sup>[16]</sup>和达拉菲尼 (dabrafenib)<sup>[17]</sup>已显示出对特定患者群体的疗效, 尤其是对BRAF V600E突变患者; ② 将BRAF抑制剂与VEGFR抑制剂联合使用不仅延缓了耐药的发生, 还改善了肿瘤微环境中的免疫抑制状态<sup>[18]</sup>。关于靶向多个信号通路的联合治疗策略, 尚需通过优化联合治疗的剂量和给药顺序来解决耐药和耐受性的问题。

(2) 结合患者的分子生物学特征 (如BRAF突变、肿瘤免疫表型等) 设计个性化精准治疗方案, 以提高疗效并减少不良反应, 也是需要关注的方向。

### 1.2 免疫治疗的探索

免疫治疗通过增强患者抗肿瘤的免疫反应, 可为肿瘤治疗提供新的选择。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) [如派姆单抗 (pembrolizumab)] 2016年在部分程序性死亡蛋白配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 高表达的RAI-TC患者中显示出一定疗效<sup>[19-20]</sup>。然而, 免疫治疗的总体缓解率仍较低, 仅为10%~15%, 这主要源于RAI-TC的免疫原性较低, 导致免疫系统未能有效地识别和攻击肿瘤细胞<sup>[20-21]</sup>。因此, 提高免疫治疗效果的关键在于提升免疫细胞的浸润和活性。

近年来, 靶向治疗与免疫治疗的联合治疗策略成为研究热点: ① 2019年实施的三联疗法 [BRAF抑制剂、VEGFR抑制剂联合程序性死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂], 通过激活肿瘤的先天免疫反应和适应性免疫反应, 显著改善了部分患者的治疗效果, 甚至达到完全缓解, 延长了生存期<sup>[22]</sup>; ② 2021年开始探索结合靶向核素内照射治疗或表观遗传药物的联合治疗, 试图重塑肿瘤微环境, 提升免疫治疗效果<sup>[23]</sup>。

多种治疗方式联合使用, 可以提高免疫治疗的潜力已被初步证明, 但如何突破其局限性, 优化治疗剂量并建立更为精确的不良反​​应监控体系, 仍值得进一步深入研究。

### 1.3 表观遗传学和代谢组学研究的兴起

表观遗传学的研究为RAI-TC的治疗带来了新的希望。2014年有研究<sup>[24-25]</sup>发现, DNA甲基化、组蛋白去乙酰等表观遗传机制在RAI-TC的进展和耐药中起着重要作用。例如, 有研究<sup>[26-27]</sup>表明, 组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 抑制剂 [如伏立诺他

(vorinostat)]通过激活甲状腺分化相关基因钠碘同向转运体(sodium-iodide symporter, NIS),恢复肿瘤对放射性碘的摄取能力,从而提高<sup>131</sup>I治疗的敏感性。尽管表观遗传学的基础研究取得了一定进展,但相关临床试验仍处于早期阶段,需要更多临床数据来验证其在RAIR-TC中的实际应用效果<sup>[28]</sup>。未来应加强转化研究,特别是设计HDAC抑制剂等表观遗传调控药物的临床试验<sup>[29]</sup>,并评估其在联合治疗中的增效作用。

此外,肿瘤代谢异常的研究逐渐成为RAIR-TC治疗的新兴领域。代谢重编程,特别是乳酸代谢和谷氨酰胺代谢的改变,已被证明是肿瘤生长的重要驱动力。2020年谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase, GLS)抑制剂<sup>[30-31]</sup>和乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)抑制剂<sup>[32-33]</sup>开始进入研究视野,能够有效地抑制肿瘤生长,并在联合治疗中有望逆转耐药性。因此,开发针对这些代谢靶点的创新药物,尤其是GLS抑制剂和LDHA抑制剂,成为未来研究的重要方向,有待推动其进入临床试验阶段。

综上所述,尽管现有疗法在一定程度上改善了患者的生存期,但依然面临耐药、不良反应和患者异质性等挑战。分子靶向治疗、免疫治疗、表观遗传学和代谢组学研究为RAIR-TC的治疗提供了全新的方向和思路。未来的研究应集中于优化联合治疗策略、开发新靶点的药物、提高免疫治疗的适应性,通过精准的个性化治疗提高治疗效果。随着多学科协作和技术创新的不断推进,RAIR-TC的治疗有望在未来实现突破,从而为患者带来更好的预后和生活质量。

## 2 研究挑战和瓶颈

尽管RAIR-TC的治疗取得了一定进展,但仍面临着一系列复杂的挑战和瓶颈,这些问题的存在不仅影响了现有治疗的效果,还限制了治疗的普及和个性化精准治疗的实施。以下是RAIR-TC治疗中面临的主要挑战及未来研究的瓶颈(图1)。

### 2.1 耐药问题

耐药仍然是RAIR-TC治疗中的主要挑战之一。即使分子靶向药物如lenvatinib、索拉非尼(sorafenib)等在初期能够取得显著疗效,但随着治疗的进行,肿瘤细胞往往通过多种机制产生耐药。例如, lenvatinib的耐药与长链非编码RNA(如MT1JP)调控的凋亡信号通路密切相关,提示耐药不仅涉及传统的基因突变,还可能与表

观遗传学改变相关<sup>[34]</sup>。此外,肿瘤细胞还可通过激活PI3K/AKT/mTOR、丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等旁路通路,逃避靶向治疗的抑制作用<sup>[35]</sup>。

耐药问题促使了联合治疗策略的提出。研究者正探索通过联合多种靶向药物和免疫治疗,克服单一药物治疗导致的耐药。然而,尽管联合治疗能增强疗效,但也可能带来更严重的不良反应。因此,如何在延缓耐药的同时减少不良反应,将是未来研究的关键任务。个性化精准治疗的实施,尤其是基于动态监测[如循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)、肿瘤免疫组学等]的个性化精准治疗方案,可能有助于提前预测耐药的发生,并根据需要实时调整治疗策略。

### 2.2 患者异质性

RAIR-TC患者之间的分子生物学特征、免疫表型及肿瘤微环境的差异,是治疗过程中面临的又一大瓶颈。RAIR-TC是由多种基因突变、表观遗传学改变及免疫逃逸机制共同作用的结果。因此,即便是同一类型的RAIR-TC患者,不同个体治疗反应的差异也可能非常显著。例如, BRAF V600E突变或RET融合的患者通常对靶向治疗有较好的反应,而RAS突变的患者则对现有靶向药物反应较差,这种异质性增加了治疗的难度<sup>[36-37]</sup>。

目前,许多治疗方案尚未根据患者的具体分子生物学特征进行个性化设计,导致治疗效果不理想。随着基因组学、免疫组学和代谢组学的快速发展,个性化精准治疗逐渐在RAIR-TC治疗中得到应用。未来,基于多组学数据的个性化精准治疗方案将有助于提高治疗的精准性和有效性。因此,动态分子检测(如ctDNA、液体活检、免疫表型检测等)的引入,将成为克服患者异质性问题的关键工具,有助于实时监测肿瘤进展、预测治疗效果并调整治疗策略。

### 2.3 不良反应管理

尽管联合治疗和多种治疗手段的结合在一定程度上提高了RAIR-TC治疗效果,但也带来了更为复杂的不良反应管理问题,特别是在分子靶向治疗、免疫治疗和核素内照射治疗等多模态治疗中,不良反应叠加效应成为不可忽视的挑战。以lenvatinib为例,常见的不良反应包括高血压、腹泻、蛋白尿等,尤其在老年患者中更为显著<sup>[8]</sup>。ICIs(如pembrolizumab)则可能引发免疫相关不良反应(如甲状腺炎、肝炎、肺炎等),严重时可能导致治疗中断<sup>[38]</sup>。

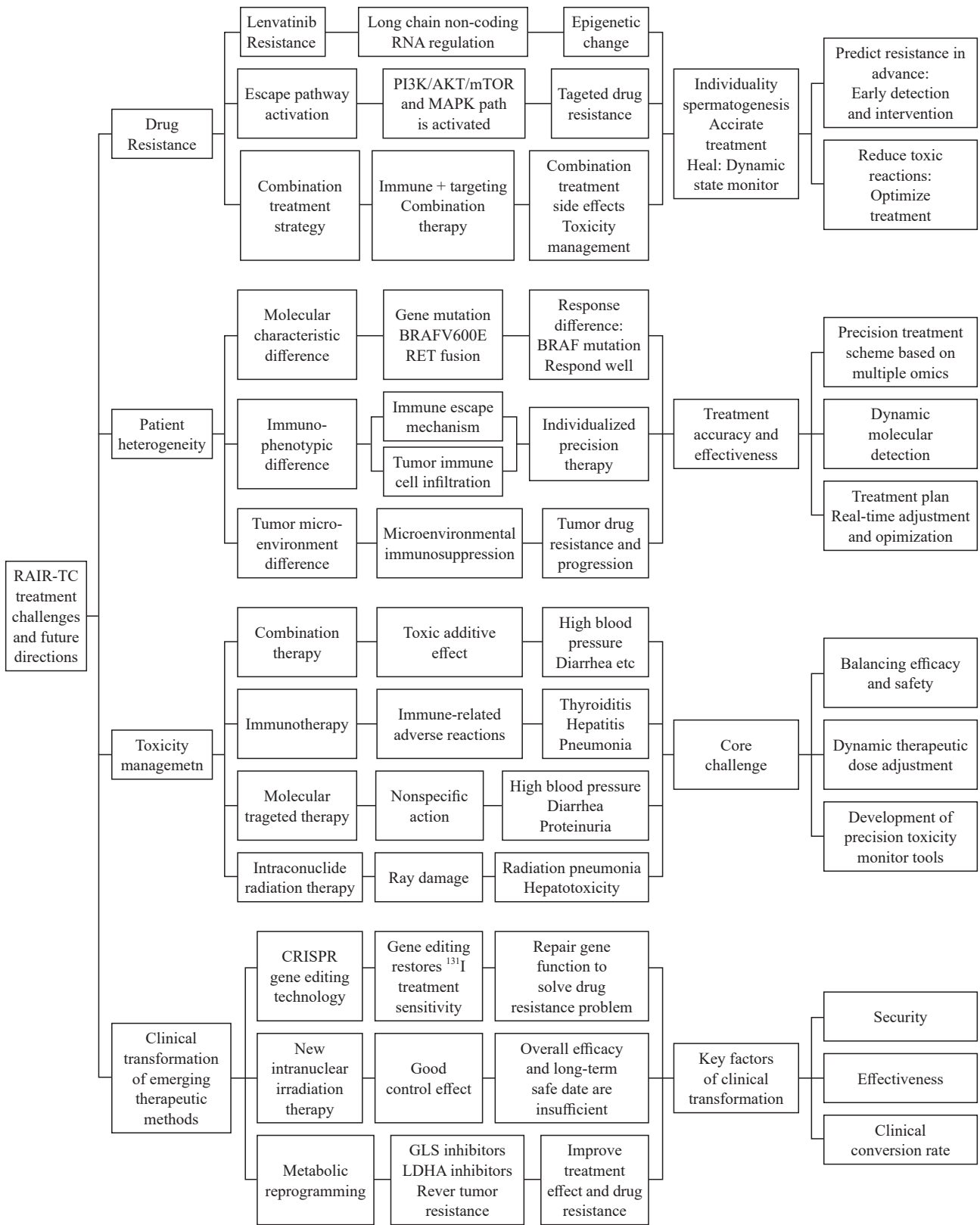


图1 RAIR-TC研究挑战与未来方向

Fig. 1 RAIR-TC treatment challenges and future directions

不良反应管理的核心挑战在于如何平衡疗效与安全性。联合治疗可能导致不良反应叠加。因此，在治疗过程中必须实施剂量优化和个性化精准治疗方案的调整。通过实时监测患者的生理反

应和不良反应，结合患者的具体疾病情况进行动态治疗剂量的调整，是未来提高治疗安全性和耐受性的关键。此外，精准不良反应监控工具的开发也是未来研究的重要方向，有助于及时识别和

有效管理联合治疗过程中出现的多种不良反应。

#### 2.4 新兴治疗手段的临床转化

CRISPR基因编辑技术、新核素内照射治疗和代谢重编程等新的治疗手段，尽管在基础研究中展现出较大的潜力，但临床应用时仍面临诸多挑战<sup>[38-39]</sup>。特别是在基因编辑和表观遗传调控领域，这些技术为恢复<sup>131</sup>I治疗敏感性、修复基因功能提供了希望，如何确保其安全性、有效性和临床转化率仍是亟待解决的问题。此外，新核素内照射治疗在局部肿瘤控制中显示出良好效果，但全身疗效和长期安全性数据尚不充分，急需进一步的临床研究来验证其广泛应用的可行性。

未来应更加重视临床转化研究，推动新兴治疗手段的临床验证。例如，CRISPR技术可以用于恢复甲状腺特异性基因的功能，为RAIR-TC患者提供新的治疗机会<sup>[40]</sup>；代谢重编程的靶向药物（如GLS抑制剂、LDHA抑制剂）则可能逆转肿瘤的耐药，从而改善治疗效果。因此，加强新兴疗法的临床转化将为RAIR-TC的治疗带来重大突破。

RAIR-TC治疗面临的主要挑战包括耐药、患者的异质性、不良反应管理及新兴治疗手段的临床转化等问题。未来研究应聚焦于开发多靶点联合治疗策略、提高免疫疗法的适应性、优化不良反应管理及推进精准医学应用。通过技术创新和全球合作，RAIR-TC的治疗前景将得到显著改善，为患者带来更好的生存质量和预后。

### 3 临床试验和治疗策略的标准化问题

尽管RAIR-TC的治疗已经取得一定进展，目前仍缺乏统一的临床治疗标准和指南。许多治疗方案依赖于单一或局部的临床试验数据，而这些数据在真实世界中的疗效和不良反应可能存在显著差异。此外，不同地区和国家在治疗方案的选择和临床试验的设计上也存在差异，进一步增加了标准化治疗的难度。因此，推动全球多中心临床试验、探索治疗方案的标准化，将是解决这一瓶颈的关键。通过大规模的数据共享和多学科合作，国际间可以共享成功的临床试验数据，从而制定更加一致且具有普适性的治疗标准<sup>[41]</sup>。

## 4 未来展望

### 4.1 研究方向和临床试验设计

#### 4.1.1 联合治疗优化

Lenvatinib与pembrolizumab的联合治疗在RAIR-TC中的潜力已通过多项研究得到了初步验证<sup>[20]</sup>。Lenvatinib通过抑制肿瘤血管

生成因子（如VEGFR）发挥抗肿瘤作用，而pembrolizumab作为ICIs则通过激活免疫系统，增强机体对肿瘤的免疫反应。这种联合治疗在多个癌种中表现出显著的协同效应。对于RAIR-TC患者而言，lenvatinib与pembrolizumab的联合不仅能够延缓病程，还可能显著提高OS和PFS。然而，联合治疗也面临治疗相关不良反应叠加的挑战，尤其是高血压、腹泻等不良反应的出现。未来的研究将重点优化联合治疗的给药剂量和时间方案，以减轻不良反应。

因此，未来研究的关键在于通过精准化设计进一步优化联合治疗。具体而言，多中心随机对照临床试验可以通过多基因检测筛选患者群体，并根据不同的分子生物学特征为患者制订个性化治疗方案。这种精准设计不仅有助于提高疗效，还可以减少不良反应，从而推动个性化治疗的进步。

#### 4.1.2 表观遗传调控剂研究

表观遗传学在RAIR-TC治疗中的应用逐渐受到关注，特别是通过表观遗传调控剂（如HDAC抑制剂）恢复甲状腺分化基因*NIS*的表达<sup>[42]</sup>。早期研究<sup>[43]</sup>表明，HDAC抑制剂能够通过激活甲状腺分化相关基因，从而增强肿瘤对<sup>131</sup>I治疗的敏感性，使RAIR-TC病灶重新摄取<sup>131</sup>I，为RAIR-TC治疗提供了新的希望，然而，表观遗传药物的作用广泛，可能会引起非特异性不良反应，影响治疗的安全性。

因此，未来研究的重点应转向开发靶向的表观遗传药物，减少非特异性不良反应，提高治疗效果。结合<sup>131</sup>I治疗的表观遗传学策略，在临床试验中评估其安全性和疗效是未来的重要任务。通过精准靶向特定的表观遗传途径，可能会突破RAIR-TC治疗的瓶颈，为患者提供更为有效的治疗选择。

#### 4.1.3 代谢靶点药物开发

肿瘤代谢异常已被认为是RAIR-TC发展的关键驱动因素之一。肿瘤细胞对谷氨酰胺和乳酸代谢的依赖为新药的开发提供了明确的靶点。代谢靶向药物（如GLS抑制剂）已显示出抑制肿瘤生长并逆转耐药性的潜力<sup>[30]</sup>。未来需要通过I/II期临床试验评估这些代谢类靶向药物的安全性和疗效，同时探索它们与靶向治疗和免疫治疗的联合应用，特别是GLS抑制剂和LDHA抑制剂的联合，可能成为RAIR-TC的突破性治疗选择，推动代谢重编程在肿瘤治疗中的应用。未来的研究应致力于多靶点联合策略，将代谢靶点药物与靶向

治疗和免疫治疗联合使用, 可能会为RAIR-TC患者提供全新的治疗选择。这种组合性治疗方案不仅可以增强抗肿瘤效应, 还能逆转耐药, 提高患者的长期生存率。

## 4.2 创新应用模式

### 4.2.1 $^{177}\text{Lu}$ -FAPI治疗的优化

$^{177}\text{Lu}$ -FAPI治疗能够精准地靶向肿瘤细胞, 在RAIR-TC治疗中展现出广阔的应用前景。 $^{177}\text{Lu}$ -FAPI通过与肿瘤基质细胞表面受体的结合, 将 $^{177}\text{Lu}$ 直接输送到肿瘤部位, 从而显著提高治疗效果<sup>[44-45]</sup>。为了进一步提升疗效, 未来的研究将聚焦于个性化剂量设计。根据患者肿瘤的靶点表达水平调整治疗方案, 不仅可以提高疗效, 还能减少非靶向组织的辐射损伤, 降低不良反应。

进一步研究<sup>[46-47]</sup>表明, 将 $^{177}\text{Lu}$ -FAPI治疗与ICIs (如pembrolizumab) 联合使用, 有望增强肿瘤的全身免疫应答, 从而实现更全面的抗肿瘤效果。这种多模态治疗策略不仅能够控制局部病灶, 还能延缓远处转移的进展, 从而改善患者的长期预后。

### 4.2.2 CRISPR技术应用

CRISPR技术在肿瘤治疗中的应用正在快速拓展, 尤其是在修复RAIR-TC中关键基因功能方面展现了巨大的潜力。通过精准编辑NIS基因, 研究者能够恢复肿瘤细胞对 $^{131}\text{I}$ 的摄取能力, 从而突破传统 $^{131}\text{I}$ 治疗的瓶颈<sup>[48]</sup>。此外, CRISPR技术还可用于筛选与耐药相关的驱动基因, 为靶向药物的开发提供基础数据。未来的研究应致力于将CRISPR技术与其他治疗方式如免疫治疗、 $^{177}\text{Lu}$ -FAPI治疗等结合, 以实现多维度的治疗突破, 为RAIR-TC患者提供更加个性化和精准的治疗方案。

## 4.3 全球发展动态和中国研究现状

### 4.3.1 国际亮点

全球对RAIR-TC的研究正在迅速推进, 尤其是在欧洲, 已经进入多模态联合治疗的III期临床试验阶段。初步结果显示, 这些组合性治疗方案能够显著延长患者的OS。例如, lenvatinib与pembrolizumab的联合治疗在多种实体瘤中展现了良好的客观缓解率, 并且不良反应可控<sup>[20]</sup>。此外, 其他国家也在积极探索新型靶点和创新治疗方法, 这些研究的进展为RAIR-TC治疗提供了新的动力。随着全球化协作的深入, 研究人员有望更加全面地总结不同治疗方法的疗效, 为未来治疗方案的优化提供更强的理论支持。

### 4.3.2 中国资源优势

中国在RAIR-TC治疗的临床研究和技术转化方面具备显著优势。国内多中心数据库的整合以及基因检测平台的优化, 降低了检测成本并为个性化治疗提供了支持。同时, 中国庞大的患者群体, 为新型治疗方法的验证和应用创造了理想的条件。未来, 中国的创新性成果, 以及国际前沿研究成果在本土的转化, 将加速治疗手段的推广。随着中国在精准医学领域的持续发展和多学科合作的加强, 中国将成为RAIR-TC治疗研究和实践的重要推动力量。

## 4.4 未来10年的可能突破

### 4.4.1 新靶点开发

随着分子生物学技术的不断进步, 针对长链非编码RNA和代谢靶点的干预有望成为未来10年RAIR-TC研究的重点方向。开发针对这些新靶点的药物, 不仅有助于深入理解RAIR-TC的分子机制, 还能够开发出高效靶向性的治疗药物, 为患者提供更多的治疗选择。这些新靶点的研究有可能为未来RAIR-TC治疗带来革命性突破。

### 4.4.2 联合治疗整合

未来的治疗策略将更加注重多模态联合治疗的协同作用, 包括靶向治疗、免疫治疗和新核药内放射治疗的有机结合。通过合理整合各类治疗方法的优点, 既能最大化抗肿瘤效应, 还可以减少肿瘤耐药发生。联合治疗的整合可能会显著提高患者的长期生存率, 产生更加持久的疗效。

### 4.4.3 前沿技术转化

CRISPR基因编辑技术和纳米药物递送技术的快速发展, 将为RAIR-TC治疗带来革命性变化。通过精准的基因编辑和靶向药物递送技术, 能显著提高治疗效果并减少不良反应。随着这些前沿技术的临床转化, RAIR-TC治疗将进入一个新的发展阶段, 个性化精准治疗的实施将为患者带来更好的预后和生活质量。

## 5 总 结

通过整合多学科的创新研究和全球合作, RAIR-TC的个性化精准治疗有望实现从实验室研究到临床应用的全面转化。未来的治疗不仅要为患者带来更好的预后和生活质量, 还将通过技术进步和跨领域合作降低治疗成本, 推进个性化精准治疗, 使RAIR-TC患者普遍获益。

### 第一作者:

李汝平 (ORCID: 0009-0002-7927-6036), 博士, 主治医师。

## 通信作者:

杨辉 (ORCID: 0009-0004-9864-7589), 学士, 主任医师, 郑州大学附属肿瘤医院核医学科主任, E-mail: zlyyyanghui0495@zzu.edu.cn.

## 作者贡献声明:

李汝平: 构思文章内容, 撰写初稿, 修改和完善文章; 杨辉: 构思文章内容, 指导文章撰写, 修改和完善文章。

## [ 参考文献 ]

- [ 1 ] HAMIDI S, HOFMANN M C, IYER P C, et al. Review article: new treatments for advanced differentiated thyroid cancers and potential mechanisms of drug resistance [ J ] . Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1176731.
- [ 2 ] JI X Y, LIANG W L, LV G X, et al. Efficacy and safety of targeted therapeutics for patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: systematic review and network meta-analysis [ J ] . Front Pharmacol, 2022, 13: 933648.
- [ 3 ] BUFFET C, WASSERMANN J, HECHT F, et al. Redifferentiation of radioiodine-refractory thyroid cancers [ J ] . Endocr Relat Cancer, 27(5): R113-R132.
- [ 4 ] SONG M Y, LIU Q, SUN W, et al. Crosstalk between thyroid carcinoma and tumor-correlated immune cells in the tumor microenvironment [ J ] . Cancers (Basel), 2023, 15(10): 2863.
- [ 5 ] EZZAT S, PASTERNAK J D, RAJARAMAN M, et al. Multidisciplinary Canadian consensus on the multimodal management of high-risk and radioactive iodine-refractory thyroid carcinoma [ J ] . Front Oncol, 2024, 14: 1437360.
- [ 6 ] WEITZMAN S P, SHERMAN S I. Novel drug treatments of progressive radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer [ J ] . Endocrinol Metab Clin North Am, 2019, 48(1): 253-268.
- [ 7 ] VACCHER E, SCHIOPPA O, MARTELOTTA F, et al. Safety profiles and pharmacovigilance considerations for recently patented anticancer drugs: advanced thyroid cancer [ J ] . Recent Pat Anticancer Drug Discov, 2019, 14(3): 226-241.
- [ 8 ] 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.
- [ 9 ] DICKERSON K, MILAS M, METZGER R, et al. Neoadjuvant systemic therapy for inoperable differentiated thyroid cancers: Impact on tumor resectability [ J ] . Surgery, 2025, 177: 108836.
- [ 10 ] KIYOTA N, TAHARA M, ROBINSON B, et al. Impact of baseline tumor burden on overall survival in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with lenvatinib in the SELECT global phase 3 trial [ J ] . Cancer, 2022, 128(12): 2281-2287.
- [ 11 ] LIN Y, QIN S, LI Z, et al. Apatinib vs placebo in patients with locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: the REALITY randomized clinical trial [ J ] . JAMA Oncol, 2022, 8(2): 242-250.
- [ 12 ] LI D P, CHI Y, CHEN X H, et al. Anlotinib in locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma: a randomized, double-blind phase II B trial [ J ] . Clin Cancer Res, 2021, 27(13): 3567-3575.
- [ 13 ] LIN Y S, QIN S K, YANG H, et al. Multicenter randomized double-blind phase III trial of donafenib in progressive radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer [ J ] . Clin Cancer Res, 2023, 29(15): 2791-2799.
- [ 14 ] XIA W, JIE W. ZEB1-AS1/miR-133a-3p/LPAR3/EGFR axis promotes the progression of thyroid cancer by regulating PI3K/AKT/mTOR pathway [ J ] . Cancer Cell Int, 2020, 20: 94.
- [ 15 ] LASOLLE H, SCHIAVO A, TOURNEUR A, et al. Dual targeting of MAPK and PI3K pathways unlocks redifferentiation of *Braf*-mutated thyroid cancer organoids [ J ] . Oncogene, 2024, 43: 155-170.
- [ 16 ] XU Q Q, WANG J Q, MAO Y T, et al. Combined BRAF and PIM1 inhibitory therapy for papillary thyroid carcinoma based on *BRAF* V600E regulation of PIM1: synergistic effect and metabolic mechanisms [ J ] . Neoplasia, 2024, 52: 100996.
- [ 17 ] WEN S S, WU Y J, WANG J Y, et al. BRAFV600E/p-ERK/p-DRP1(Ser616) promotes tumor progression and reprogramming of glucose metabolism in papillary thyroid cancer [ J ] . Thyroid®, 2024, 34(10): 1246-1259.
- [ 18 ] KLOOS R T, RINGEL M D, KNOPP M V, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer [ J ] . J Clin Oncol, 2009, 27(10): 1675-1684.
- [ 19 ] BARBARO D, FORLEO R, PROFILO M A, et al. Neoadjuvant treatment with lenvatinib and pembrolizumab in a *BRAF* V600E-mutated anaplastic thyroid cancer: a case report [ J ] . Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15: 1389294.
- [ 20 ] FRENCH J, HAUGEN B, WORDEN F, 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.
- [ 21 ] PINHEIRO NETO A, LUCCHESI H L, VALSECCHI V A D S, et al. Immunotherapy for patients with thyroid cancer: a comprehensive appraisal [ J ] . Chin Clin Oncol, 2024, 13(3): 36.
- [ 22 ] KLEINENDORST S C, OOSTERWIJK E, BUSSINK J, et al. Combining targeted radionuclide therapy and immune checkpoint inhibition for cancer treatment [ J ] . Clin Cancer Res, 2022, 28(17): 3652-3657.
- [ 23 ] WANG Z Q, WANG B J, CAO X T. Epigenetic checkpoint blockade: new booster for immunotherapy [ J ] . Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 281.
- [ 24 ] MIAO Y Q, XU H, WANG S. PartIES: a disease subtyping framework with partition-level integration using diffusion-enhanced similarities from multi-omics Data [ J ] . Brief Bioinform, 2024, 26(1): bbae609.
- [ 25 ] ALVES L F, DA SILVA I N, DE MELLO D C, et al. Epigenetic regulation of *DLK1-DIO3* region in thyroid carcinoma [ J ] . Cells, 2024, 13(12): 1001.
- [ 26 ] LECHNER M G, BRENT G A. A new twist on a classic: enhancing radioiodine uptake in advanced thyroid cancer [ J ] . Clin Cancer Res, 2024, 30(7): 1220-1222.
- [ 27 ] READ M, BROOKES K, ZHA L, et al. Combined vorinostat and chloroquine inhibit sodium-iodide symporter endocytosis and enhance radionuclide uptake *in vivo* [ J ] . Clin Cancer Research, 2024, 30(7): 1352-1366.
- [ 28 ] ZHAO Z Y, HERMAN J G, BROCK M V, et al. Methylation of *DACT2* promotes papillary thyroid cancer metastasis by activating Wnt signaling [ J ] . PLoS One, 2014, 9(11): e112336.
- [ 29 ] NILUBOL N, MERKEL R, YANG L, et al. A phase II trial of valproic acid in patients with advanced, radioiodine-resistant thyroid cancers of follicular cell origin [ J ] . Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 86(1): 128-133.
- [ 30 ] ZHANG G Q, XI C, JU N T, et al. Targeting glutamine metabolism exhibits anti-tumor effects in thyroid cancer [ J ] . J Endocrinol Invest, 2024, 47(8): 1953-1969.

- [ 31 ] LI X R, LIU Y, LIU J, et al. STAG2 inactivation reprograms glutamine metabolism of *BRAF*-mutant thyroid cancer cells [ J ] . Cell Death Dis, 2023, 14(7): 454.
- [ 32 ] HUO N, CONG R, SUN Z J, et al. STAT3/LINC00671 axis regulates papillary thyroid tumor growth and metastasis via LDHA-mediated glycolysis [ J ] . Cell Death Dis, 2021, 12(9): 799.
- [ 33 ] HOU X K, SHI X L, ZHANG W, et al. LDHA induces EMT gene transcription and regulates autophagy to promote the metastasis and tumorigenesis of papillary thyroid carcinoma [ J ] . Cell Death Dis, 2021, 12(4): 347.
- [ 34 ] MARTINELLI E, TROIANI T, D'AIUTO E, et al. Antitumor activity of pimasertib, a selective MEK 1/2 inhibitor, in combination with PI3K/mTOR inhibitors or with multi-targeted kinase inhibitors in pimasertib-resistant human lung and colorectal cancer cells [ J ] . Int J Cancer, 2013, 133(9): 2089–2101.
- [ 35 ] LI A M, ZHANG R B, ZHANG Y C, et al. BEZ235 increases sorafenib inhibition of hepatocellular carcinoma cells by suppressing the PI3K/AKT/mTOR pathway [ J ] . Am J Transl Res, 2019, 11(9): 5573–5585.
- [ 36 ] LIU J J, LIU R Y, SHEN X P, et al. The genetic duet of *BRAF* V600E and *TERT* promoter mutations robustly predicts loss of radioiodine avidity in recurrent papillary thyroid cancer [ J ] . J Nucl Med, 2019, 61: 177–182.
- [ 37 ] SMALLRIDGE R C, CHINDRIS A M, ASMANN Y W, et al. RNA sequencing identifies multiple fusion transcripts, differentially expressed genes, and reduced expression of immune function genes in *BRAF* (V600E) mutant vs *BRAF* wild-type papillary thyroid carcinoma [ J ] . J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(2): E338–E347.
- [ 38 ] SUBBIAH V, HU M I, MANSFIELD A S, et al. Pralsetinib in patients with advanced/metastatic rearranged during transfection (*RET*)-altered thyroid cancer: updated efficacy and safety data from the ARROW study [ J ] . Thyroid®, 2024, 34(1): 26–40.
- [ 39 ] HU M T, SHI X, -K SONG P X. Collaborative inference for treatment effect with distributed data-sharing management in multicenter studies [ J ] . Stat Med, 2024, 43(11): 2263–2279.
- [ 40 ] QU J, WANG Y, XIONG C X, et al. *In vivo* gene editing of T-cells in lymph nodes for enhanced cancer immunotherapy [ J ] . Nat Commun, 2024, 15(1): 10218.
- [ 41 ] HWANG E, KRUHLAK M, WONG N, et al. Attenuation of aggressive tumor progression of anaplastic thyroid cancer by p53 [ J ] . Am J Cancer Res, 2024, 14(9): 4429–4444.
- [ 42 ] READ M L, BROOKES K, ZHA L, et al. Combined vorinostat and chloroquine inhibit sodium iodide symporter endocytosis and enhance radionuclide uptake *in vivo* [ J ] . Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res, 2023, 30: 1352–1366.
- [ 43 ] ZHANG K, WANG J Y, HE Z Y, et al. Epigenetic targets and their inhibitors in thyroid cancer treatment [ J ] . Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(4): 559.
- [ 44 ] FU H, HUANG J X, SUN L, et al. FAP-targeted radionuclide therapy of advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer with multiple cycles of <sup>177</sup>Lu-FAPI-46 [ J ] . Clin Nucl Med, 2022, 47(10): 906–907.
- [ 45 ] CHEN Y, ZANG J, WU Z N, et al. <sup>68</sup>Ga-FAPI-RGD PET/CT detected skull metastasis better than <sup>18</sup>F-FDG in a patient with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer [ J ] . Clin Nucl Med, 2024, 49(10): 964–965.
- [ 46 ] HELISCH A, KRATOCHWIL C, KLEIST C, et al. Feasibility, tolerability, and preliminary clinical response of fractionated radiopharmaceutical therapy with <sup>213</sup>Bi-FAPI-46: pilot experience in patients with end-stage, progressive metastatic tumors [ J ] . J Nucl Med, 2024, 65(12): 1917–1922.
- [ 47 ] BORGONJE P E, ANDREWS L M, VAN DEN BRAND J G, et al. [<sup>68</sup>Ga] Ga-FAPI-46 PET/CT as an early indicator of complete remission in a patient treated with pembrolizumab for stage IV NSCLC [ J ] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2024.
- [ 48 ] OSTROMINSKI J W, YADA R C, SATO N, et al. CRISPR/Cas9-mediated introduction of the sodium/iodide symporter gene enables noninvasive *in vivo* tracking of induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes [ J ] . Stem Cells Transl Med, 2020, 9(10): 1203–1217.

(收稿日期: 2024-12-13 修回日期: 2025-01-21)

(责任编辑: 李广涛)