指南与共识

甲状腺癌液体活检相关标志物临床应用专家共识

中国抗癌协会肿瘤标志专委会甲状腺癌标志物协作组,中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会

［摘要］ 近年来,液体活检技术因创伤小、可重复性强等优势在肿瘤诊疗领域展现出广阔的临床应用前景,但其在甲状腺癌早期诊断、预后评估、治疗选择及疗效监测中的临床应用尚缺乏统一的专家共识。为此,中国抗癌协会肿瘤标志专委会甲状腺癌标志物协作组联合中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会,组织全国24家三甲医院甲状腺外科、肿瘤内科、检验医学及循证医学领域的32名专家,系统检索PubMed、Embase、Cochrane Library数据库(建库至2025年2月),最终纳入甲状腺癌液体活检相关研究90篇,基于非正式4级证据确信度评价(高/中/低/极低),结合专家临床经验,经2轮改良德尔菲问卷调查(共识定义为≥75%专家同意),共同编写了《甲状腺癌液体活检相关标志物临床应用专家共识》。本共识围绕液体活检在甲状腺乳头状癌、滤泡癌、髓样癌及未分化癌的诊断、预后评估、治疗选择与疗效监测等临床场景,形成了涵盖各病理亚型及总体不推荐场景共10条推荐意见,其中强推荐7条、弱推荐3条。以期为临床医生在传统诊断方法存在不确定性时提供补充决策参考,并鼓励在临床研究框架下开展液体活检相关检测,以促进液体活检技术在甲状腺癌诊疗中的规范化应用。

［关键词］ 专家共识;液体活检;甲状腺癌;循环肿瘤DNA;外泌体;德尔菲法

［中图法分类号］ R730.43;R736.1 ［文献标志码］ A

Expert consensus on clinical application of liquid biopsy-related biomarkers in thyroid cancer

Thyroid Cancer Biomarkers Collaborative Group of Tumor Marker Committee of China Anti-Cancer Association, Thyroid Disease Professional Committee of Chinese Research Hospital Association

［**Abstract**］ In recent years, liquid biopsy has demonstrated broad clinical application prospects in cancer diagnosis and treatment owing to its advantages of minimal invasiveness and good repeatability. However, its clinical application in early diagnosis, prognostic evaluation, treatment selection, and efficacy monitoring of thyroid cancer still lacks a unified expert consensus. To address this issue, the Thyroid Cancer Biomarkers Collaborative Group of Tumor Marker Committee of China Anti-Cancer Association, combined with the Thyroid Disease Professional Committee of the Chinese Research Hospital Association, assembled a consensus expert group organizing 32 experts from 24 tertiary grade-A hospitals nationwide in the fields of thyroid surgery, medical oncology, laboratory medicine, and evidence-based medicine. A systematic search was conducted on the data in PubMed, Embase, and the Cochrane Library (from inception to February 2025), and 90 studies related to liquid biopsy in thyroid cancer were finally included. Based on GRADE quality grading, a 4-level system for rating the certainty of a body of evidence (high/moderate/low/very low), combined

［通信作者］ 李志辉,E-mail:lizhihui@wchscu.cn

张 毅,E-mail:yzhang@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2026, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

引用格式:中国抗癌协会肿瘤标志专委会甲状腺癌标志物协作组,中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会. 甲状腺癌液体活检相关标志物临床应用专家共识[J]. 陆军军医大学学报,2026,48(19):2677-2692. DOI:10.16016/j.2097-0927.202606025.

Citation:Thyroid Cancer Biomarkers Collaborative Group of Tumor Marker Committee of China Anti-Cancer Association, Thyroid Disease Professional Committee of Chinese Research Hospital Association. Expert consensus on clinical application of liquid biopsy-related biomarkers in thyroid cancer[J]. J Army Med Univ,2026,48(19):2677-2692. DOI:10.16016/j.2097-0927.202606025.

with expert clinical experience, the expert group formulated recommendations through 2 rounds of modified Delphi questionnaires (consensus defined as ≥75% agreement among experts) and thereby developed the Expert Consensus on Clinical Application of Liquid Biopsy-related Biomarkers in Thyroid Cancer. Focusing on the clinical scenarios of diagnosis, prognostic evaluation, treatment selection, and efficacy monitoring of liquid biopsy in papillary, follicular, medullary, and anaplastic thyroid cancer, this consensus established 10 recommendations covering each pathological subtype and overall non-recommended scenarios, including 7 strong recommendations and 3 weak recommendations. This consensus provides supplementary decision-making references for clinicians when conventional diagnostic methods remain uncertain, and encourages liquid biopsy-related testing within the framework of clinical research, so as to promote the standardized application of liquid biopsy techniques in the diagnosis and treatment of thyroid cancer.

[**Key words**] expert consensus; liquid biopsy; thyroid cancer; circulating tumor DNA; exosomes; Delphi method

Corresponding authors: Li Zhihui, E-mail: lizhihui@wchscu.cn; Zhang Yi, E-mail: yzhang@tmmu.edu.cn

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤,在所有恶性肿瘤中占比5%,在女性恶性肿瘤中发病率排名第4[1-2]。由于肿瘤筛查的进步以及环境、生活方式的改变,在过去30年中,甲状腺癌发病率以每年6%的速度递增,严重威胁着我国居民的生命健康[3-4]。当前甲状腺癌的诊断主要依靠甲状腺彩超和彩超引导下细针穿刺活检(fine needle aspiration biopsy, FNAB),尽管经过几十年的发展,甲状腺癌的诊断仍然面临诸多难点。如临床上仍有20%~30%的甲状腺结节被定义为“不确定性结节”,这些结节的恶性风险从6%到75%不等[5]。甲状腺滤泡癌术前诊断困难、恶性程度高的未分化癌诊断不及时、高危甲状腺乳头状微小癌筛选方式缺乏是甲状腺癌临床实践亟待解决的问题[6]。因此,更早期、更准确、更快速的甲状腺癌诊断及治疗预测生物标志物发掘是甲状腺癌诊疗领域的重点研究方向。

液体活检技术与传统活检相比具有创伤小、不良反应少、可重复性强、体现肿瘤异质性等诸多优势,在甲状腺癌诊断、疗效监测、预后判断及精准治疗等方面具有临床应用前景[7]。目前,液体活检在甲状腺肿瘤领域的研究日益丰富,但尚无专家共识或指南指导其临床应用,本文围绕液体活检技术在甲状腺癌中的临床应用撰写共识意见,以期为液体活检技术在甲状腺癌临床实践中的具体使用提供指导意见。本共识的目标人群为甲状腺癌患者(包括PTC、FTC、MTC、ATC),预期使用者为从事甲状腺癌诊疗的内分泌科、甲状腺外科、肿瘤内科及检验科医师,适用范围为中国大陆地区各级医疗机构。鉴于液体活检在甲状腺癌领域的高质量前瞻性研究有限,尚不具备制订临床实践指南的证据基础,本共识采用改良德尔菲法整合多学科专家经验形成推荐意见,为临床提供过渡性指导。依据系统评价结果,对证据进行非正式4级确信度分类(高/中/低/极低)。推荐强度分为强推荐和弱推荐2级。对于证据确信度低或极低但专家组基于临床经验达成高度共识的推荐意见,标注为“专家共识建议”。

1 共识制定方法

1.1 工作组构成

共识工作组由指导委员会、专家组、系统评价组和秘书组构成。指导委员会由3名甲状腺外科资深专家(田文、李志辉、张毅)组成,负责研究设计、方法学监督和最终推荐意见审定,不具有投票权。专家组共32名专家,来自全国24家三级甲等医院,涵盖甲状腺外科(18人)、肿瘤内科(6人)、检验医学(4人)、循证医学(2人)及病理学(2人)。专家遴选标准为:①具有甲状腺癌诊疗相关领域10年以上临床经验;②近5年发表甲状腺癌液体活检相关研究≥2篇;③具有高级职称。邀请方式为电子邮件定向邀请,共发送邀请函45份,最终同意参与32人(响应率71.1%),未采用"滚雪球"推荐方式。系统评价组由4名具有循证医学背景的研究人员组成,负责文献检索、数据提取和证据汇总。秘书组负责会议组织、问卷发放与回收及数据整理。公众和患者未参与本次共识制定。

1.2 文献检索、筛选与数据提取

系统评价组按照预先制定的检索策略,系统检索PubMed、Embase和Cochrane Library数据库,检索时间范围为建库至2025年2月。检索采用主题词与自由词相结合的方式,英文检索词包括“thyroid cancer/thyroid carcinoma/papillary thyroid cancer/follicular thyroid cancer/medullary thyroid cancer/anaplastic

thyroid cancer”和“liquid biopsy/circulating tumor DNA/cell-free DNA/ctDNA/circulating tumor cells/CTCs/exosomes/extracellular vesicles”。以PubMed为例,具体检索式为:(“thyroid neoplasms”[MeSH] OR “thyroid cancer”[Title/Abstract] OR “papillary thyroid cancer”[Title/Abstract] OR “follicular thyroid cancer”[Title/Abstract] OR “medullary thyroid cancer”[Title/Abstract] OR “anaplastic thyroid cancer”[Title/Abstract]) AND (“liquid biopsy”[MeSH] OR “circulating tumor DNA”[Title/Abstract] OR “ctDNA”[Title/Abstract] OR “circulating tumor cells”[Title/Abstract] OR “CTCs”[Title/Abstract] OR “exosomes”[MeSH] OR “cell-free DNA”[Title/Abstract])。Embase和Cochrane Library采用相应的主题词结合自由词进行检索,并根据各数据库的检索规则进行相应调整。文献纳入标准为:①研究对象为甲状腺癌患者(包括PTC、FTC、MTC、ATC各亚型);②检测标志物为液体活检相关标志物(CTCs、ctDNA、外泌体、cfDNA等);③研究内容涉及诊断效能评估、预后判断、治疗反应监测或疗效预测;④研究类型为随机对照试验、队列研究、病例对照研究或病例系列研究(≥10例);⑤语种为中文或英文。排除标准为:①非原始研究(如综述、述评、信件、会议摘要);②重复发表的文献;③仅有摘要而无法获取全文的研究;④动物实验或细胞实验等基础研究(涉及治疗靶点开发的内容在讨论部分引用,不作为推荐意见的直接证据);⑤样本量<10例的个案报告或小规模病例系列。文献筛选由2名系统评价组成员独立按照上述标准进行,首先通过阅读标题和摘要进行初筛,对初筛纳入的文献进一步阅读全文进行复筛,如遇分歧由第3名成员仲裁决定。数据提取由2名成员独立完成,提取内容包括第一作者、发表年份、国家、研究设计类型、样本量、甲状腺癌病理亚型、液体活检技术平台(ctDNA测序方法、CTCs富集与鉴定方法、外泌体分离与鉴定方法等)、检测标志物名称、主要结果(诊断灵敏度/特异性/AUC、预后风险比/生存曲线、治疗反应率等)及随访时间(如适用),提取完成后交叉核对,以确保数据准确性。共检索到文章186篇,去重后剩余165篇,按入排标准执行后纳入90篇。

1.3 证据汇总与确信度评价

由于各研究在液体活检技术平台、标志物种类及结局指标方面存在较大异质性,不适合进行定量Meta分析,故采用叙述性整合方法进行证据汇总,具体步骤包括:①按病理亚型(PTC、FTC、MTC、ATC)对纳入研究进行分类;②在每个亚型内按应用场景(诊断、预后评估、治疗疗效评估)进一步分层;③按标志物类型(ctDNA、CTCs、外泌体)归纳各研究的主要发现、效应量和统计学显著性;④识别各场景下证据的一致性程度和矛盾之处;⑤总结每项推荐意见所依据的关键证据链。鉴于本共识所纳入的研究以观察性设计为主,缺乏大规模随机对照试验或前瞻性多中心队列研究,不适用GRADE分级系统(GRADE主要基于随机对照试验和Meta分析进行证据评级),专家组决定采用非正式四级证据确信度分类作为替代评价工具。方法学质量评估方面,由每位系统评价组成员对纳入研究进行评估,队列研究和病例对照研究采用纽卡斯尔-渥太华量表进行偏倚风险评估,诊断准确性研究采用QUADAS-2工具进行评估,评估结果作为证据确信度分级的参考依据,确信度分级由系统评价组与指导委员会共同讨论确定,意见不一致时采取协商一致原则达成共识。系统评价组根据上述方法,将各研究的关键信息(标志物类型、检测方法、样本量、主要效应量及统计学显著性)以表格形式汇总,形成证据总结表,提交全体专家审阅,作为德尔菲投票的参考依据。需要说明的是,本共识采用的证据确信度分级主要反映支持证据的研究设计强度与方法学可靠性,与GRADE体系下的“证据质量”概念不可直接等同;在推荐强度判定时,专家组除参考证据确信度外,还综合考量以下因素:①当前临床实践中未被满足的诊疗需求及其紧迫性;②液体活检标志物在其他实体瘤中已有的成熟应用证据;③甲状腺癌领域观察性研究中效应方向的一致性和效应量的大小;④检测技术的可及性与风险-获益平衡;⑤替代方案的合理性及专家临床经验。基于上述综合评估,对于证据确信度低或极低但专家组认为临床价值明确、获益远大于风险的推荐意见,依据GRADE工作组提出的“合理低质量证据强推荐”原则,标注为“专家共识建议(good practice statement,GPS)”,其核心逻辑在于:虽然针对甲状腺癌的直接前瞻性证据有限,但存在大量间接证据(包括其他实体瘤的应用经验、基础研究的机制验证以及甲状腺癌观察性研究中一致的效应方向)共同支持该推荐的净获益,GPS推荐不等同于基于高质量证据的强推荐,其临床定位为“在传统方法存在不确定性时的补充决策参考”。本共识中所有强推荐意见均标注为GPS,弱推荐意见未标注GPS,其临床定位为探索性或研究框架内应用。

1.4 共识形成方法与达成标准

本共识采用改良德尔菲法,共进行2轮问卷调查。第1轮(2025年2月10日—3月5日)基于系统评价结果形成初始推荐意见草案(12条),专家以李克特5级量表(1=非常不同意,5=非常同意)对每条推荐意见进行评分,并可提出修改意见或新增条目,共32名专家参与,回收有效问卷30份(回收率93.8%)。第2轮(2025年3月20日—4月10日)汇总第1轮结果,将已达成共识的条目保留,未达成共识的条目修改后重新投票,共30名专家参与,回收有效问卷28份(回收率93.3%)。共识目标为针对液体活检在不同病理类型甲状腺癌(PTC、FTC、MTC、ATC)的诊断、预后评估、治疗选择与疗效评估等临床场景形成推荐意见;共识定义为≥75%的专家选择"同意"或"非常同意"即视为达成共识,达成共识的条目进入最终推荐意见,未达共识的条目删除。

1.5 匿名反馈与利益冲突

每轮问卷调查均采用在线问卷(问卷星平台)形式,专家回复全程匿名处理,仅秘书组在数据汇总时知晓回复情况;每轮结束后向全体专家提供定量反馈(各条目同意率分布、$\bar{x}$和s)和定性反馈(匿名评论摘要),未提供经济激励。全体专家在共识启动前均签署利益冲突声明,声明不存在与本共识主题相关的经济利益冲突或学术利益冲突。

2 证据与推荐意见

2.1 证据确信度分级标准

本共识采用非正式4级证据确信度分类,见表1。

2.2 甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)的诊断、预后评估与治疗应用

PTC约占甲状腺癌的80%,其临床常用肿瘤标志物包括HTg(人甲状腺球蛋白)/TgAb(甲状腺球蛋白抗体)、*BRAF V600E*、*RAS*基因突变等。HTg在监测PTC复发、转移方面具有重要临床价值,研究显示HTg>23.3 ng/mL的PTC患者淋巴结转移概率接近83%[8]。TgAb的存在可能会干扰HTg的测量,降低其作为肿瘤标志物的效用,因此HTg与TgAb联合判读对于指导PTC患者的预后更具有临床意义[9-11]。BRAF V600E突变与PTC诊断、预后及碘131治疗关系密切,突变阳性的甲状腺结节恶性概率接近99%,是PTC重要诊断标志物。RAS基因突变在PTC中也较为常见,在PTC的诊断和靶向药物的选择方面有一定临床意义[12]。上述标志物在PTC诊疗中虽然有一定的临床指导意义,但高危PTC患者筛选、更为准确的诊断及随访标志物等临床需求为液体活检在PTC中的应用提供了契机。

在诊断应用方面,液体活检技术为PTC的早期、无创诊断提供了方向。外泌体在PTC诊断中的研究较多,结果提示血浆外泌体含有多种PTC诊断标志物[13-20],如miR24-3p、miR146a-5p、miR181a-5p、miR382-5p等[20];此外,研究发现血浆外泌体miR-6774-3p和miR-6879-5p对于PTC患者淋巴结转移也具有较高诊断性能[21-22]。ctDNA检测也为PTC的早期诊断提供了方向[23],ctDNA丰度与PTC肿瘤负担、有无远处转移显著相关,对于晚期PTC的识别具有一定作用[24];ctDNA中的BRAF V600E突变是PTC的常见驱动突变,该突变的检测有助于早期诊断[25-26],ctDNA BRAF阳性的PTC患者淋巴结转移以及腺外侵犯的概率更高[27];ctDNA甲基化检测也可用于PTC的早期诊断,某些甲基化标志物(如RASSF1A)在PTC患者中显著升高[26,28]。CTCs检测在PTC早期诊断中的应用较少,有研究显示PTC患者外周血中CTCs的检出率与肿瘤大小、侵袭性和淋巴结转移相关,CTCs的检出可能提示肿瘤早期播散[29]。

推荐意见1:建议外泌体miRNA谱、ctDNA丰度及

表1 证据确信度分级标准

Table 1 GRADE quality grading for the certainty of a body of evidence

确信度等级 Certainty level	操作定义 Operational definition
高 High	基于多中心前瞻性队列研究或随机对照试验,且结果一致 Based on multicenter prospective cohort studies or randomized controlled trials with consistent results
中 Moderate	基于单中心前瞻性研究或多个回顾性研究,结果基本一致 Based on single-center prospective studies or multiple retrospective studies with generally consistent results
低 Low	基于少量回顾性研究或病例对照研究,结果存在一定异质性 Based on a small number of retrospective studies or case-control studies with some heterogeneity in results
极低 Very low	基于个案报告或小规模探索性研究,证据极其有限 Based on case reports or small-scale exploratory studies with extremely limited evidence

GRADE: grading of recommendations, assessment, development and evaluations

ctDNA BRAF V600E突变检测可作为PTC术前辅助诊断的潜在补充标志物,尤其适用于FNAB结果不确定的Bethesda Ⅲ/Ⅳ类结节。(证据确信度:低;推荐等级:强;GPS标注:是)GPS依据:20%~30%的甲状腺结节FNAB结果为Bethesda Ⅲ/Ⅳ类,临床决策困难,患者面临不必要诊断性手术的风险;外泌体miRNA和ctDNA检测在其他实体瘤中已有成熟应用,技术可及性较高;专家组投票同意率为90.6%。

适用条件:①甲状腺结节FNAB细胞学结果为Bethesda Ⅲ或Ⅳ类;②患者年龄≥18岁;③结节最大直径≥1.0 cm;④患者知情同意并理解检测的探索性性质;⑤传统影像、临床风险评估后仍不能明确良恶性。不适用情况:①FNAB结果为Bethesda Ⅰ/Ⅱ/Ⅴ/Ⅵ类;②妊娠期或哺乳期女性;③合并其他恶性肿瘤;④近期(2周内)接受过手术或创伤性操作;⑤已明确需要手术且液体活检结果不影响决策者。检测时机建议在FNAB后、根治性治疗决策前采集外周血标本。结果解读方面,外泌体miRNA谱、ctDNA丰度及ctDNA BRAF V600E突变阳性提示恶性风险增高,建议结合超声TI-RADS评分、临床风险评估综合判断;阴性结果不能完全排除恶性可能。临床定位为FNAB细胞学的补充信息,不能作为手术决策的唯一依据,优先在临床研究框架下开展。

在预后评估与随访监测方面,目前临床上常用的标志物为外周血HTg以及TgAb,但其对PTC复发转移的监测作用有限,尤其是对于术后HTg阴性的患者,其监测效率低下。研究发现,对于术后HTg阴性的PTC患者,CTCs检测能够更加有效地识别复发患者,其敏感性85.7%,特异性可达100.0%[30];另有研究显示PTC患者术后复发或远处播散与CTCs的百分比存在显著相关性[30-34]。有研究显示CTCs携带的分子标志物(如BRAF V600E突变、EGFR、HER2等)与肺癌、黑色素瘤、乳腺癌的恶性程度相关[35-37],但尚无甲状腺癌相关的研究。此外,PTC患者ctDNA丰度与肿瘤大小及侵袭性显著相关[24-25,27],术后ctDNA中突变的BRAF V600E等位基因的丰度分数还可以预测PTC的复发[38]。外泌体也是重要的PTC预后标志物[39-41],如较高水平的外泌体circRNA与PTC淋巴结转移和血管侵袭呈正相关[19]。虽然液体活检在PTC患者预后评估和随访监测中研究较多,目前也有较多地区开展了临床甲状腺癌CTCs检测,但还需更多的临床数据验证其临床意义。

推荐意见2:建议将CTCs数目、ctDNA BRAF V600E突变丰度作为PTC术后随访监测的辅助指标,在HTg/TgAb检测基础上提供补充信息。(证据确信度:低;推荐等级:强;GPS标注:是)GPS依据:术后HTg阴性患者仍存在复发风险,现有监测手段存在盲区;CTCs检测识别复发的敏感性85.7%、特异性100.0%,临床价值明确;专家组投票同意率为88.9%。

适用条件:①PTC术后患者;②尤其适用于血清HTg/TgAb阴性但临床或影像学高度怀疑复发/转移者;③高危PTC术后随访;④患者知情同意。不适用情况:①术后低危且HTg/TgAb、颈部超声均阴性且无临床怀疑者,不作为常规必查;②妊娠期或哺乳期女性;③合并其他恶性肿瘤。检测时机为术后随访每6~12个月一次,或与常规随访同步;怀疑复发时可随时检测。结果解读方面,CTCs数目升高、ctDNA BRAF V600E突变阳性提示复发或持续存在风险,需进一步结合颈部超声、影像学及必要时病理确认;阴性结果不能完全排除复发。临床定位为HTg/TgAb和影像学基础上的补充监测指标,不替代常规随访手段。

在治疗选择与疗效评估方面,临床对于PTC的治疗仍以手术为主,术后碘131治疗、TSH抑制治疗、靶向药物治疗等为辅助的综合治疗,而目前临床尚无能有效预测碘131治疗效果的标志物。研究发现PTC患者手术治疗、碘131治疗前后CTCs数量的变化可以作为治疗效果监测的有效工具[42-43];外周血游离lncRNA谱能够有效筛选对碘131治疗敏感的患者[44];外泌体miR-1296-5p与放射性碘难治性PTC密切相关,是重要的潜在临床疗效预测标志物[45];血浆外泌体miRNAs表达谱可以有效区分高风险和低风险PTC,对于指导PTC患者术后治疗有积极意义[46-47]。在PTC术后治疗反应和复发监测的研究中发现,血浆ctDNA中BRAF V600E突变水平对肿瘤持续状态检测的灵敏度远高于常用的血清Tg水平测定[48];且在靶向治疗的晚期PTC患者中,ctDNA相较于HTg能更早预测患者疾病进展,能够对靶向治疗的反应进行更快速的评估[49]。液体活检在PTC药物治疗靶点开发中也有一定的研究,如PTC CSCs衍生的外泌体lncRNA DOCK9-AS2激活Wnt/β-catenin通路,加重PTC进展,是PTC治疗的潜在靶点等[50-51]。目前关于液体活检在PTC危险分层及疗效评估中作用的研究较多,但缺乏对于微小乳头状癌危险分层研究,且尚无能应用于临床的相关标志物,仍需进一步的探索。

推荐意见3:建议CTCs可作为PTC手术及碘131治疗效果监测的潜在标志物;支持在PTC患者复发风险分层、指导治疗选择场景下探索使用外泌体检测;ctDNA在PTC肿瘤持续状态检测中灵敏度高。(证据确信度:极低;推荐等级:强;GPS标注:是)GPS依据:目前临床缺乏有效预测碘131治疗效果的标志物;CTCs

和ctDNA动态变化可实时反映治疗反应,优于单次静态检测;专家组投票同意率为86.7%。

适用条件:①PTC患者手术及碘131治疗前后疗效监测;②PTC复发风险分层探索;③PTC肿瘤持续状态检测;④患者知情同意,优先在临床研究框架内开展。不适用情况:①初诊未治疗PTC的常规诊断;②微小乳头状癌常规危险分层(证据不足);③妊娠期或哺乳期女性;④合并其他恶性肿瘤。检测时机为治疗前建立基线,治疗后根据临床需要动态监测;碘131治疗前后可分别检测。结果解读方面,CTCs数量下降提示治疗反应,持续存在或升高提示残留/进展;外泌体miRNA谱可用于复发风险分层探索;ctDNA BRAF V600E对肿瘤持续状态检测灵敏度高于血清Tg,但需结合影像和HTg/TgAb综合判断。临床定位为潜在疗效监测和风险分层标志物,属探索性应用,不替代常规疗效评估体系。

现有争议:目前关于液体活检在PTC中的研究仍存在许多争议,比如,有研究者尽管使用了高度敏感的技术,但未在PTC患者的血浆中检测到循环BRAF等位基因,这对分析PTC患者ctDNA BRAF突变的临床实用性问题提出了考验[52];单独的BRAF突变在预测PTC术后患者首次碘131治疗敏感性方面的价值可能有限,且BRAF突变与PTC的恶性生物学特征之间没有明确的相关性[53]。说明液体活检距离真正的临床应用,除了要进一步提升检测技术外,更多、更严谨的高质量临床研究不可或缺。

2.3 甲状腺滤泡癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)的术前鉴别诊断

FTC是甲状腺癌常见的第二大亚型,约占甲状腺癌的10%,其临床常用肿瘤标志物包括HTg/TgAb、RAS基因突变等。高水平的HTg可能与FTC远处转移有关[54-55],RAS基因突变在FTC患者中可高达40%~50%,对FTC的诊断和靶向药物的选择方面有一定临床意义。但FTC不能依靠穿刺明确诊断,而以诊断目的甲状腺叶切除术有70%~80%是良性的[56-57],FTC术前诊断困难为液体活检在FTC中的应用提供了契机。目前针对液体活检在FTC诊断、预后评估和随访监测、治疗方式及疗效评估中作用的研究相对较少。Jee等[58]发现根据CTCs中SLC5A5基因的表达情况,能够有效区分滤泡性甲状腺腺瘤和滤泡性甲状腺癌;Li等[59]通过对比分析FTC和FTA患者的血浆外泌体miRNAs表达谱,发现miR-127-3p、miR-223-5p、miR-432-5p、miR-146a-5p和miR-151a-3p综合诊断FTC的敏感性和特异性可达0.810、0.900,有望为滤泡性肿瘤的术前诊断和手术策略提供帮助;另有研究发现外泌体miRNA-21表达情况有助于区分甲状腺良性结节和FTC[60]。此外,FTC患者ctDNA丰度较高,是FTC潜在的术前诊断标志物[23]。

推荐意见4:推荐在FNAB提示滤泡性肿瘤但无法明确良恶性的患者中,探索性使用CTCs SLC5A5表达检测和外泌体miRNA组合检测作为补充诊断工具。(证据确信度:低;推荐等级:强;GPS标注:是)GPS依据:FTC术前FNAB无法区分良恶性,敏感度和特异性70%~80%的诊断性叶切除术为良性结果,患者承受不必要的手术创伤;外泌体miRNA组合诊断敏感度和特异性达0.810、0.900,具有较高区分效能;专家组投票同意率为91.7%。

适用条件:①FNAB提示滤泡性肿瘤但无法明确良恶性(Bethesda Ⅳ类);②滤泡性甲状腺腺瘤(FTA)与FTC鉴别困难;③患者年龄≥18岁;④知情同意并理解检测的探索性性质。不适用情况:①FNAB结果为Bethesda Ⅴ/Ⅵ类;②已确诊FTC;③妊娠期或哺乳期女性;④合并其他恶性肿瘤。检测时机为术前,FNAB后、手术决策前。结果解读方面,CTCs SLC5A5表达阳性、外泌体miRNA组合阳性支持FTC诊断;阴性结果不能完全排除FTC。临床定位为探索性补充诊断工具,优先在临床研究框架下开展,不替代诊断性叶切除术后的组织病理学诊断。

2.4 甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma,MTC)的诊断、预后评估与疗效监测

MTC约占甲状腺癌的10%,常用临床标志物包括降钙素、*CEA*、*RET*、*RAS*基因突变等。由于超声检查对MTC检测的敏感性低,降钙素是MTC的敏感标志物,在其诊断、预后判断等方面具有重要临床作用,但降钙素对于早期MTC的识别敏感性低,因而研究者们正在探索穿刺洗脱液降钙素值对于早期MTC的诊断作用[61-62]。*RET*基因突变是MTC发生发展的关键事件,与MTC的诊断、预后、治疗指导方面具有重要作用,但散发性MTC患者*RET*基因突变检测率仅10%左右,且*RET*基因靶向药物治疗效果并不理想[63-65],开发更高选择性的高效靶向药物仍有很大的临床需求。MTC早期筛查手段、晚期MTC靶向药物的开发等为液体活检在MTC临床诊疗中的开发和应用提供了契机。

在诊断应用方面,液体活检标志物在MTC诊断中的研究较为局限且缺乏大数据的临床病例验证,许多研究报道了外周血循环中的MTC特异性miRNAs包括miR-375、miR-127-3p、miR-429等均有作为MTC肿瘤标志物的潜能,但均缺乏进一步的临床标本验证,尚无临床实践性[66-68]。此外,多项研究显示MTC患者ctDNA水平较甲状腺良性疾病及健康者明显增高[69-70],

且在MTC患者中ctDNA丰度与患者降钙素水平和RET突变的存在具有显著相关性[23],因而ctDNA是潜在MTC临床诊断标志物。随着CTCs检测技术的发展,研究者们发现降钙素阳性CTCs可在降钙素阴性的MTC患者中检测出,可作为潜在的MTC患者早期临床诊断标志物[71]。

推荐意见5:建议降钙素阳性CTCs检测和ctDNA丰度测定可用于MTC的辅助诊断,尤其是降钙素水平处于灰区或RET突变检测阴性的可疑患者。(证据确信度:极低;推荐等级:强;GPS标注:是)GPS依据:降钙素对早期MTC识别敏感性低,散发性MTC RET突变检出率仅10%左右,早期诊断手段不足;降钙素阳性CTCs可在降钙素阴性患者中检出,提供额外诊断信息;专家组投票同意率为87.5%。

适用条件:①超声或临床可疑MTC;②血清降钙素水平处于灰区;③RET突变检测阴性但仍高度怀疑MTC;④FNAB细胞学不能明确诊断;⑤患者知情同意。不适用情况:①普通人群筛查;②已确诊MTC的常规诊断;③妊娠期或哺乳期女性;④合并其他恶性肿瘤。检测时机为术前辅助诊断阶段。结果解读方面,降钙素阳性CTCs检出、ctDNA丰度增高支持MTC诊断;阴性结果不能排除MTC。临床定位为辅助诊断指标,不替代血清降钙素、RET基因检测和组织病理学诊断。

在预后评估与随访监测方面,目前临床常用标志物为降钙素和CEA,液体活检在该领域的研究较少。虽然较多的研究显示循环miRNA(如miR-21、miR-183、miR-375等)的升高与MTC的侵袭性如淋巴结转移等关系密切,但均缺乏进一步的临床数据验证。研究者们还发现在MTC患者中ctDNA的检出率高达79%,在ctDNA中检出RET和BRAF突变的患者肿瘤负担更重、肿瘤侵袭性更强,对预测MTC患者不良预后有重要价值[72-73],且对于早期MTC进展也有一定的预测作用[49];研究显示ctDNA中检测出RET M918T突变比降钙素倍增时间更准确地预测了MTC的预后[74]。CTCs检测对于MTC患者的预后评估也有一定的价值,研究显示CTCs在MTC患者中的检出率高达58.3%[32],并且CTCs数目与肿瘤T分期相关[75];一项针对15例全切后的MTC患者长达12年的随访研究显示,血清中高CTCs水平患者往往意味着预后较差[71];而在血清CTCs≥5个的转移性MTC患者,其整体生存期减少了38.5个月,升高的CTCs水平比Ctn和CEA倍增时间更具预测性[76]。可见,液体活检在MTC预后评估和随访监测中具有广阔的临床应用前景。

推荐意见6:建议在MTC常规降钙素和CEA监测基础上,ctDNA中RET突变检测和CTCs计数可作为预后评估的补充指标。(证据确信度:极低;推荐等级:强;GPS标注:是)GPS依据:ctDNA中RET M918T突变比降钙素倍增时间更准确预测MTC预后;CTCs≥5个的转移性MTC患者总生存期缩短38.5个月,预后提示价值明确;专家组投票同意率为88.2%。

适用条件:①确诊MTC患者;②尤其晚期或转移性MTC;③降钙素/CEA倍增时间不明确或需进一步预后分层者;④患者知情同意。不适用情况:①早期低危MTC术后常规随访,不作为必查;②无明确肿瘤负荷者;③妊娠期或哺乳期女性;④合并其他恶性肿瘤。检测时机为初诊或随访中,与降钙素、CEA检测同步。结果解读方面,ctDNA RET M918T突变阳性、CTCs≥5个提示预后较差;阴性结果不能排除不良预后风险。临床定位为补充预后评估指标,不单独用于治疗决策。

在治疗选择与疗效评估方面,MTC患者目前主要治疗方式仍为手术和靶向药物治疗,治疗前后患者血清降钙素水平是目前临床常用MTC疗效评估的指标,而液体活检在该临床领域的研究很少且多集中在RET基因突变与靶向药物疗效评估中。如有研究发现,RET突变的MTC患者使用高选择性RET抑制剂治疗过程中,ctDNA中RET溶剂前沿突变(RET G810)往往意味着耐药的发生[77-78];亦有研究发现在已确定的体细胞RET M918T突变的患者中,ctDNA等位基因检测可能在监测MTC患者药物治疗反应中发挥作用[74]。ctDNA在晚期MTC患者中丰度较高,其检测能够对靶向治疗反应的疾病状态进行更快速的评估,从而有可能立即停止无效的治疗[49]。因此,通过检测循环中的*RET*基因突变,可筛选出可能导致治疗耐药的突变,动态观察治疗反应,及时终止无效治疗,针对性指导药物选择。

推荐意见7:推荐在接受RET抑制剂治疗的晚期MTC患者中,使用ctDNA动态监测RET突变丰度及耐药突变的出现,作为疗效评估和耐药预警的辅助手段。(证据确信度:极低;推荐等级:强;GPS标注:是)GPS依据:RET抑制剂治疗过程中可出现RET G810等耐药突变,ctDNA可早于影像学发现耐药;ctDNA检测能够快速评估治疗反应,及时终止无效治疗,避免不必要的药物毒性和经济负担;专家组投票同意率为90.0%。

适用条件:①确诊晚期MTC;②正在接受高选择性RET抑制剂治疗;③RET突变状态明确;④患者知情同意。不适用情况:①未接受RET抑制剂治疗者;②早期MTC术后常规随访;③RET突变阴性者;④妊娠期或哺乳期女性。检测时机为治疗前建立基线,治疗中每4~8周或根据治疗方案和临床需要动态监测。

结果解读方面,RET G810等溶剂前沿突变出现提示耐药;RET突变丰度下降提示治疗反应,升高提示疾病进展或耐药,需结合影像学、降钙素和CEA综合判断。临床定位为辅助疗效评估和耐药预警手段,不单独作为停药或换药的唯一依据。

2.5 甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid cancer,ATC)的辅助诊断、疗效评估与研究探索

ATC约占甲状腺癌的2%,恶性程度高,预后极差。ATC目前尚无有效、特异性高的诊断、治疗、预后相关肿瘤标志物,BRAF V600E、CEA、P53突变等被认为在未分化癌的临床诊疗中具有一定临床意义。BRAF V600E在近30%的ATC患者中存在突变,目前普遍认为该突变与PTC去分化转变为ATC有关,且被认为与ATC患者的高肿瘤负荷和不良预后相关,但相关临床证据较少,还需要进一步的临床数据进行验证[79-80]。此外,BRAF V600E突变的ATC患者对于达拉非尼加曲美替尼治疗显示出了良好的临床获益,是ATC患者重要的药物治疗靶点[81-83]。部分ATC患者血清CEA及HTg有所升高,但该指标临床意义尚不明确。RAS和P53也是ATC患者中常见突变,目前多用于ATC患者靶向治疗药物的开发中,其临床意义尚需进一步挖掘[80,83]。ATC恶性程度高,缺乏有效的临床标志物、亟待开发有效的治疗药物等为液体活检在ATC患者临床诊疗中的开发和应用提供了契机。

在诊断应用方面,目前ATC的诊断主要依靠甲状腺彩超及穿刺活检,但由于甲状腺彩超对ATC的识别敏感性和特异性低,而ATC又缺乏灵敏的肿瘤标志物,肿瘤进展十分快速,因而早期识别并诊断ATC对于患者预后十分重要。液体活检在ATC诊断中的作用研究较少,有研究显示ATC患者ctDNA中TP53是最常见的突变,其次为BRAF V600E及RAS[79];此外,外泌体及ctDNA在ATC患者血清中具有较高丰度[79,84],虽然其临床意义尚未明确,但为液体活检在ATC患者早期诊断中的研究提供了可能性。相反的是,CTCs在ATC患者中检出度低下,目前尚不能明确是否与CTCs检测技术有关[76]。

推荐意见8:不建议将ctDNA突变检测单独用于ATC的早期诊断,但TP53、BRAF V600E和RAS突变的检出可作为临床高度怀疑ATC时的辅助参考信息。(证据确信度:极低;推荐等级:弱)

适用条件:临床高度怀疑ATC但组织病理难以获取或等待病理期间,需辅助参考信息。不适用情况:①普通人群筛查;②单独用于ATC确诊;③替代穿刺或组织活检;④妊娠期或哺乳期女性。检测时机为临床怀疑ATC时,作为辅助参考。结果解读方面,TP53、BRAF V600E、RAS突变阳性支持ATC可能,但不能确诊;阴性结果不能排除ATC。临床定位为辅助参考信息,不推荐单独使用。本推荐为弱推荐,未标注GPS,因证据极低且不推荐单独应用。

在预后评估、随访监测与疗效评估方面,ATC患者预后极差,目前临床尚无有效的预后和随访监测标志物,这为液体活检在ATC诊疗中的临床应用提供了契机。研究显示,ATC患者ctDNA和匹配组织NGS中检测到的突变一致性率最高,TP53、BRAF V600E和PIK3CA是ATC患者ctDNA中最常见的突变,这些突变的存在与ATC患者的不良预后显著相关[59,85-87];在靶向治疗过程中,ATC患者ctDNA中BRAF V600E的丰度与达拉非尼加曲美替尼治疗反应一致,在评估患者疗效、及时调整治疗策略方面具有潜在临床应用价值[88]。而外泌体及CTCs在肿瘤患者复发监测中的重要作用尚未在ATC患者中有所发现,尚需更进一步的实验研究。

推荐意见9:建议在ATC靶向治疗过程中动态监测ctDNA中BRAF V600E丰度变化,作为疗效评估的辅助指标。(证据确信度:极低;推荐等级:弱)

适用条件:①确诊ATC;②携带BRAF V600E突变;③正在接受BRAF/MEK抑制剂(如达拉非尼联合曲美替尼)治疗;④患者知情同意。不适用情况:①未确认BRAF V600E状态者;②未接受靶向治疗者;③ATC常规随访;④妊娠期或哺乳期女性。检测时机为治疗前建立基线,治疗中动态监测,具体频率根据治疗方案和临床需要确定。结果解读方面,BRAF V600E丰度下降提示治疗反应,上升提示疾病进展或耐药,需结合影像学综合判断。临床定位为辅助疗效评估指标。本推荐为弱推荐,未标注GPS,因证据极低,仅作为探索性辅助指标。

在耐药机制研究与新药开发方面,目前ATC的治疗仍以手术治疗联合放化疗、靶向药物治疗为主,由于ATC进展较快,手术治疗效果不佳,因而辅助治疗在ATC患者治疗中尤为重要。液体活检在ATC治疗选择及疗效评估中的作用研究相对较少,大多集中在ctDNA在ATC患者疗效评估方面,ctDNA丰度与ATC治疗过程中肿瘤负荷的变化一致,可预测约70% ATC患者的治疗反应,是ATC患者疗效评估的重要潜在标志物[86-87]。此外,研究发现RAS突变的检出可能是ATC对BRAF抑制剂产生耐药性的机制之一,而RAS突变和BRAF V600E突变相互排斥,RAS突变可能是ATC有效的药物治疗靶点[80,82,84,89];工程化外泌体药物研发在ATC治疗中也展示出了良好的效果,如负载SCD-1 siRNA的外泌体在小鼠模型上能有效控制ATC

的进展,缩小肿瘤组织[90-93]。液体活检在ATC疗效评估和治疗药物开发中的研究尚处于基础研究阶段,距离临床应用还需要更多的数据支持。此外,有研究发现甲状腺癌中ATC患者ctDNA丰度最高,是潜在的标志物[89]。

推荐意见10:鼓励在ATC耐药机制研究和新型治疗策略开发中继续探索ctDNA和外泌体的应用价值。工程化外泌体目前处于临床前研究阶段,不推荐用于临床治疗。(证据确信度:极低;推荐等级:弱)

适用条件:①ATC耐药机制研究;②新型治疗策略开发;③转化研究或临床研究框架内;④患者知情同意并符合研究方案。不适用情况:①临床常规治疗;②向患者提供工程化外泌体治疗;③妊娠期或哺乳期女性。检测时机按研究设计规定。结果解读方面为研究性指标,不作为临床决策依据。临床定位为仅限研究探索,工程化外泌体不推荐用于临床治疗。

2.6 推荐意见汇总

本共识共形成10条推荐意见,涵盖PTC、FTC、MTC和ATC 4种病理类型,具体推荐意见内容、证据确信度、推荐等级及GPS标注情况,见表2。

2.7 临床应用路径建议

2.7.1 总体原则 液体活检在甲状腺癌诊疗中的总体定位为"补充与辅助",具体原则如下:①不作为一线诊断或筛查工具;②检测结果需结合患者临床病理特征、影像学检查和传统血清学标志物综合解读;

表2 推荐意见汇总

Table 2 Summary of recommendations

编号 No.	推荐内容 Recommendation	证据确信度 Evidence confidence	推荐等级 Strength of recommendation	专家共识建议 GPS
1	外泌体miRNA、ctDNA丰度及BRAF V600E作为PTC辅助诊断 Exosomal miRNAs, ctDNA abundance, and BRAF V600E as adjunctive diagnostic markers for PTC	低 Low	强 Strong	是 Yes
2	CTCs计数、ctDNA BRAF V600E丰度作为PTC随访辅助指标 CTC count and ctDNA BRAF V600E variant allele fraction as adjunctive monitoring indicators for postoperative PTC follow-up	低 Low	强 Strong	是 Yes
3	CTCs动态监测评估PTC手术及^{131}I疗效 Dynamic CTC monitoring to assess the efficacy of surgery and ^{131}I therapy in PTC	极低 Very low	强 Strong	是 Yes
4	CTCs SLC5A5和外泌体miRNA组合用于FTC鉴别诊断 SLC5A5 expression in CTCs combined with an exosomal miRNA panel for the differential diagnosis of FTC	低 Low	强 Strong	是 Yes
5	降钙素阳性CTCs和ctDNA丰度用于MTC辅助诊断 Calcitonin-positive CTCs and ctDNA abundance for the adjunctive diagnosis of MTC	极低 Very low	强 Strong	是 Yes
6	ctDNA RET突变和CTCs计数用于MTC预后评估 RET mutation in ctDNA and CTC count as adjunctive prognostic indicators for MTC	极低 Very low	强 Strong	是 Yes
7	ctDNA动态监测用于MTC RET抑制剂疗效及耐药监测 Dynamic ctDNA monitoring for efficacy assessment and resistance surveillance during RET inhibitor therapy in MTC	极低 Very low	强 Strong	是 Yes
8	不推荐ctDNA单独用于ATC早期诊断 ctDNA mutation testing alone is not recommended for the early diagnosis of ATC	极低 Very low	弱 Weak	否 No
9	ctDNA BRAF V600E丰度动态监测用于ATC靶向疗效评估 Dynamic monitoring of ctDNA BRAF V600E variant allele fraction as an adjunctive indicator of targeted therapy efficacy in ATC	极低 Very low	弱 Weak	否 No
10	鼓励ctDNA和外泌体在ATC耐药及新药研发中探索 Exploration of ctDNA and exosomes in ATC resistance mechanism research and novel therapeutic development is encouraged	极低 Very low	弱 Weak	否 No

本共识所有强推荐意见均标注为"专家共识建议(GPS)",其临床定位为"补充与辅助",不等同于基于高质量证据的强推荐。弱推荐意见为探索性或研究框架内应用。所有推荐意见均不替代FNAB、组织病理、血清HTg/TgAb、降钙素/CEA及影像学等传统诊疗方法

All strong recommendations in this consensus are labeled as "Good Practice Statements (GPS)", with a clinical positioning of "supplementary and auxiliary", which are not equivalent to strong recommendations based on high-quality evidence. Weak recommendations are for exploratory applications or applications within a research framework. None of the recommendations replace conventional diagnostic and therapeutic methods such as fine needle aspiration biopsy (FNAB), histopathology, serum HTg/TgAb, calcitonin/CEA, and imaging examinations

③优先在临床研究或注册登记研究框架下开展;④检测前应充分知情同意,明确告知检测的探索性性质和局限性;⑤不替代FNAB、组织病理、血清HTg/TgAb、降钙素/CEA等传统金标准。

2.7.2 PTC的临床应用路径 诊断场景(Bethesda Ⅲ/Ⅳ类结节):一线评估为甲状腺超声(TI-RADS评分)+FNAB细胞学;补充评估可探索外泌体miRNA谱、ctDNA丰度及ctDNA BRAF V600E突变(推荐意见1)。结果阳性支持手术干预;结果阴性支持继续观察或重复FNAB,但不能排除恶性。术后随访监测:常规监测为血清HTg+TgAb+颈部超声;补充监测可检测CTCs计数和ctDNA BRAF V600E突变丰度,尤其适用于HTg阴性但临床高度怀疑复发者(推荐意见2)。监测频率每6~12个月一次,或与常规随访同步。疗效评估与风险分层:CTCs可作为手术及碘131治疗效果监测的潜在标志物;外泌体检测可用于复发风险分层探索;ctDNA BRAF V600E可用于肿瘤持续状态检测(推荐意见3)。上述应用建议在临床研究框架内开展。

2.7.3 FTC的临床应用路径 术前鉴别诊断:FNAB提示滤泡性肿瘤但无法明确良恶性(Bethesda Ⅳ类)时,可探索性使用CTCs SLC5A5表达检测和外泌体miRNA组合检测(推荐意见4)。结果阳性支持FTC,阴性不能排除FTC。最终诊断仍依赖诊断性叶切除术后组织病理。

2.7.4 MTC的临床应用路径 辅助诊断:降钙素水平处于灰区或RET突变检测阴性但临床可疑MTC者,可检测降钙素阳性CTCs和ctDNA丰度(推荐意见5)。预后评估:在常规降钙素和CEA监测基础上,可检测ctDNA中RET突变和CTCs计数(推荐意见6)。ctDNA RET M918T阳性、CTCs≥5个提示预后较差。RET抑制剂疗效监测:接受RET抑制剂治疗的晚期MTC患者,可使用ctDNA动态监测RET突变丰度及耐药突变(如RET G810)的出现(推荐意见7)。检测频率建议治疗前基线、治疗中每4~8周或根据临床需要。

2.7.5 ATC的临床应用路径 早期诊断:不建议将ctDNA突变检测单独用于ATC早期诊断;临床高度怀疑ATC时,TP53、BRAF V600E和RAS突变检出可作为辅助参考信息(推荐意见8)。靶向治疗疗效评估:确诊ATC且携带BRAF V600E突变、接受BRAF/MEK抑制剂治疗者,可动态监测ctDNA中BRAF V600E丰度变化(推荐意见9)。研究探索:鼓励在ATC耐药机制研究和新型治疗策略开发中继续探索ctDNA和外泌体应用价值;工程化外泌体目前处于临床前研究阶段,不推荐用于临床治疗(推荐意见10)。

3 临床应用的限制与不推荐情况

尽管液体活检在甲状腺癌诊疗中展现出重要潜力,但基于现有技术成熟度与证据等级,本共识明确反对在现阶段将其用于以下场景。

3.1 不推荐以液体活检替代传统诊断金标准

FNAB及其细胞学诊断(如Bethesda系统)仍然是甲状腺结节良恶性鉴别以及甲状腺癌术前确诊的基石。液体活检(包括ctDNA、外泌体、CTCs检测)不能作为手术或根治性治疗(如放射性碘治疗)决策的唯一或主要依据,其作用应定位为补充与辅助信息,尤其是在传统诊断方法存在不确定性时提供额外参考。

3.2 不推荐用于普通人群及无症状个体的筛查

目前尚无充分证据支持任何液体活检标志物可用于甲状腺癌的普通人群筛查。其检测性能(特别是灵敏度与特异性)在极早期、低肿瘤负荷的情况下尚未得到验证,且存在成本效益比低、可能导致过度诊断与不必要焦虑的风险。

3.3 不推荐作为独立的预后判断或疗效监测工具

虽然液体活检指标(如CTCs数目、ctDNA特定突变丰度)显示出与预后和治疗反应的相关性,但其解读必须结合患者的具体临床病理特征、血清学标志物(如HTg、TgAb、降钙素)及影像学检查进行综合判断。

3.4 相关术语界定与推荐意见的临床定位

“补充”:指在传统诊疗方法(FNAB细胞学、血清HTg/降钙素、颈部超声等)基础上提供额外的分子层面信息,而非替代。“辅助”:指检测结果需结合患者临床病理特征、影像学检查和传统血清学标志物进行综合解读,不可作为孤立的决策依据。“探索性”:指推荐意见主要适用于临床常规方法存在不确定性或局限性时,在充分知情同意的前提下,作为决策参考。“研究框架内”:对于证据确信度为极低的推荐意见(如推荐意见3、5、6、7、9、10),建议优先在临床研究或注册登记研究框架下开展,以积累更多验证数据。强推荐与GPS:所有强推荐意见均标注为GPS,不等同于基于高质量证据的强推荐,其临床定位为在传统方法存在不确定性时提供补充决策参考。弱推荐:未标注GPS的弱推荐意见(推荐意见8、9)为探索性或限制性应用,不推荐作为临床常规。

4 讨论

4.1 本共识的优势与局限性

优势:①采用改良德尔菲法,通过2轮结构化问卷调查达成共识,过程透明、可重复;②专家组涵盖甲状腺外科、肿瘤内科、检验医学、循证医学等多学科,具

有广泛代表性;③系统检索了国内外文献(n=90篇),证据汇总全面;④依据RIGHT和ACCORD清单进行规范化报告。

局限性:①专家来源限于中国大陆,推荐意见的外推性可能受限;②未纳入患者代表,缺少患者价值观的直接输入;③高质量前瞻性研究稀缺,绝大多数推荐意见的证据确信度为极低或低;④第2轮问卷回收率93.3%,虽尚可但仍存在一定应答偏倚。

4.2 与现有研究和共识的一致性

本共识主要推荐意见与近年国际相关综述和立场文件方向一致,均认为液体活检在甲状腺癌中具有潜力但证据尚不充分。MTC领域ctDNA RET突变检测的预后价值与多中心研究结果吻合。ATC领域ctDNA BRAF V600E丰度与靶向治疗反应的一致性已在多项研究中得到验证。PTC领域ctDNA BRAF V600E检出率差异较大,本共识采取保守推荐策略。

4.3 未来研究方向

①优先开展多中心前瞻性队列研究,验证ctDNA和外泌体标志物在Bethesda Ⅲ/Ⅳ类结节中的诊断效能;②建立CTCs检测的标准化操作流程和质量控制体系,解决跨平台结果可比性问题;③探索ctDNA动态监测指导靶向治疗决策的随机对照试验,明确其临床效用和成本效益。

参与组织:中国抗癌协会肿瘤标志专委会甲状腺癌标志物协作组、中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会。

资助:本共识的制定未接受任何商业资助。会议组织费用由承担单位自筹解决。

评审与质量保证:共识草案经指导委员会内部评审后,提交外部5名未参与共识制定的甲状腺癌领域专家进行独立评审。所有评审意见以匿名方式返回,秘书组汇总后提交专家组逐条讨论处理。

《甲状腺癌液体活检相关标志物临床应用专家共识》编审委员会成员名单

顾问

田 文 中国人民解放军总医院第一医学中心
李志辉 四川大学华西医院
张 毅 陆军军医大学第一附属医院

执笔者

黄定德 陆军军医大学第一附属医院
雷建勇 四川大学华西医院
罗 韬 陆军军医大学第一附属医院
罗定远 中山大学孙逸仙纪念医院
齐晓伟 陆军军医大学第一附属医院
徐 琰 陆军军医大学特色医学中心
杨 明 山东第一医科大学附属肿瘤医院/生命科学学院
于津浦 天津医科大学肿瘤医院

编委(按姓氏汉语拼音排序)

蔡 明 重庆大学附属肿瘤医院
范林军 陆军军医大学第一附属医院
贺青卿 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院
李 凡 重庆医科大学附属第一医院
李恒宇 海军军医大学第一附属医院
李涛浪 遵义医科大学附属医院
刘江波 河南科技大学第一附属医院
刘晓莉 吉林大学中日联谊医院
明 佳 重庆医科大学附属第二医院
辇伟奇 重庆大学附属肿瘤医院
欧阳能太 中山大学孙逸仙纪念医院
邱新光 郑州大学第一附属医院
任 林 陆军军医大学第一附属医院
苏新良 重庆医科大学附属第一医院
唐 鹏 陆军军医大学第一附属医院
王 廷 空军军医大学西京医院
吴秀娟 陆军军医大学第一附属医院
王 宇 复旦大学附属肿瘤医院
王瓯晨 温州医科大学附属第一医院
王姝姝 陆军军医大学第一附属医院
徐 波 广州市第一人民医院
张聚良 空军军医大学西京医院
赵华栋 空军军医大学唐都医院
郑向前 天津医科大学肿瘤医院

编写秘书

黄 静 四川大学华西医院
章国智 陆军军医大学第一附属医院

AI使用声明 在本指南文献梳理和撰写过程中使用了DeepSeek用于语言润色、文献总结和校对。使用方式与范围:使用该工具对初稿进行了润色,修改范围限于句式表达,用词优化和文献校对,未涉及对研究目的,研究方法,研究结果,研究结论,数据分析及科学论述逻辑的修改或生成。所有AI输出的修改

建议均由作者逐条核对,最终采取的修改均经人工确认与原文科学含义一致,未因AI润色而改变任何科学结论或数据表述,所有AI辅助内容均已由作者人工审核并承担责任。

全体编审委员会成员均已签署利益冲突声明,均声明不存在与本共识主题相关的经济利益冲突或学术利益冲突

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] Siegel R L, Giaquinto A N, Jemal A. Cancer statistics, 2024 [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(1): 12-49. DOI: 10.3322/caac.21820.

[2] Cao M M, Li H, Sun D Q, *et al*. Current cancer burden in China: epidemiology, etiology, and prevention [J]. Cancer Biol Med, 2022, 19(8): 1121-1138. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0231.

[3] Boucai L, Zafereo M, Cabanillas M E. Thyroid cancer: a review [J]. JAMA, 2024, 331(5): 425. DOI: 10.1001/jama.2023.26348.

[4] Olson E, Wintheiser G, Wolfe K M, *et al*. Epidemiology of thyroid cancer: a review of the national cancer database, 2000-2013[J]. Cureus, 2019, 11(2): e4127. DOI: 10.7759/cureus.4127.

[5] Ali S Z, Baloch Z W, Cochand-Priollet B, *et al*. The 2023 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology [J]. Thyroid®, 2023: thy. 2023.0141. DOI: 10.1089/thy. 2023.0141.

[6] Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M, *et al*. The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: a population-based study in selected high-resource countries [J]. Thyroid, 2015, 25(10): 1127-1136. DOI: 10.1089/thy.2015.0116.

[7] Lone S N, Nisar S, Masoodi T, *et al*. Liquid biopsy: a step closer to transform diagnosis, prognosis and future of cancer treatments[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 79. DOI: 10.1186/s12943-022-01543-7.

[8] Giovanella L, Milan L, Roll W, *et al*. Postoperative thyroglobulin as a yard-stick for radioiodine therapy: decision tree analysis in a European multicenter series of 1317 patients with differentiated thyroid cancer [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(9): 2767-2774. DOI: 10.1007/s00259-023-06239-8.

[9] Lu Y, Zhao H, Liu C H, *et al*. The role of preoperative serum thyroglobulin in the diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Oncol, 2024, 14: 1426785. DOI: 10.3389/fonc.2024.1426785.

[10] Ivana P, Jonathan L, Shireen F, *et al*. Influence of thyroglobulin (tg) autoantibodies on tg levels measured by different methodologies: (IMA, LC-MS/MS and RIA)[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(3): 952-960. DOI: 10.1210/jc.2016-3288.

[11] Ritter A, Mizrachi A, Bachar G, et al. Detecting Recurrence Following Lobectomy for Thyroid Cancer: Role of Thyroglobulin and Thyroglobulin Antibodies [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(6): dgaa152. DOI: 10.1210/clinem/dgaa152.

[12] 广东省医学教育协会甲状腺专业委员会, 广东省基层医药学会细胞病理与分子诊断专业委员会. 甲状腺癌基因检测与临床应用广东专家共识(2020版)[J/OL]. 中华普通外科学文献(电子版), 2020, 14(3): 161-168. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2020.03.001.

Thyroid Professional Committee of Guangdong Medical Education Association, Cell Pathology and Molecular Diagnosis Professional Committee of Guangdong Basic Medical Sciences Society. Expert consensus on thyroid cancer gene testing and clinical application in Guangdong (2020 Edition) [J/OL]. Chin Arch Gen Surg Electron Ed, 2020, 14(3): 161-168. DOI: 10.3877/cma. j. issn. 1674-0793.2020.03.001.

[13] Wang Z Y, Lv J R, Zou X, *et al*. A three plasma microRNA signature for papillary thyroid carcinoma diagnosis in Chinese patients [J]. Gene, 2019, 693: 37-45. DOI: 10.1016/j.gene.2019.01.016.

[14] Sun W M, Jiang C J, Liu Q Q, *et al*. Exosomal noncoding RNAs: decoding their role in thyroid cancer progression[J]. Front Endocrinol, 2024, 15: 1337226. DOI: 10.3389/fendo.2024.1337226.

[15] Pan Q X, Zhao J M, Li M Z, *et al*. Exosomal miRNAs are potential diagnostic biomarkers between malignant and benign thyroid nodules based on next-generation sequencing [J]. Carcinogenesis, 2020, 41(1): 18-24. DOI: 10.1093/carcin/bgz160.

[16] Liang M H, Yu S M, Tang S L, *et al*. A panel of plasma exosomal miRNAs as potential biomarkers for differential diagnosis of thyroid nodules [J]. Front Genet, 2020, 11: 449. DOI: 10.3389/fgene.2020.00449.

[17] Wen D, Liu W L, Lu Z W, *et al*. SNHG9, a papillary thyroid cancer cell exosome-enriched lncRNA, inhibits cell autophagy and promotes cell apoptosis of normal thyroid epithelial cell nthy-ori-3 through YBOX3/P21 pathway [J]. Front Oncol, 2021, 11: 647034. DOI: 10.3389/fonc.2021.647034.

[18] Wang Y W, Li Q, Yang X R, *et al*. Exosome-mediated communication in thyroid cancer: implications for prognosis

and therapeutic targets[J]. Biochem Genet, 2025, 63(3): 2673-2697. DOI:10.1007/s10528-024-10833-2.

[19] Dai L, Hu W B, Jiang H, *et al*. The diagnostic potential of two exosome-derived circRNAs for papillary thyroid cancer [J]. Int J Clin Oncol, 2023, 28(11): 1461-1474. DOI: 10.1007/s10147-023-02400-3.

[20] Capriglione F, Verrienti A, Celano M, *et al*. Analysis of serum microRNA in exosomal vehicles of papillary thyroid cancer [J]. Endocrine, 2022, 75(1): 185-193. DOI: 10.1007/s12020-021-02847-2.

[21] Chen W J, Li G P, Li Z H, *et al*. Evaluation of plasma exosomal miRNAs as potential diagnostic biomarkers of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. Endocrine, 2022, 75(3): 846-855. DOI: 10.1007/s12020-021-02949-x.

[22] Jiang K, Li G P, Chen W J, *et al*. Plasma exosomal miR-146b-5p and miR-222-3p are potential biomarkers for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinomas[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 1311-1319. DOI: 10.2147/OTT.S231361.

[23] Hong S, Lin B, Xu M, et al. Cell-free DNA methylation biomarker for the diagnosis of papillary thyroid carcinoma [J]. eBioMedicine, 2023, 90: 104497. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104497.

[24] Lan X B, Bao H, Ge X Y, *et al*. Genomic landscape of metastatic papillary thyroid carcinoma and novel biomarkers for predicting distant metastasis[J]. Cancer Sci, 2020, 111(6): 2163-2173. DOI:10.1111/cas.14389.

[25] Patel K B, Cormier N, Fowler J, *et al*. Detection of circulating tumor DNA in patients with thyroid nodules[J]. Int J Endocrinol, 2021, 2021: 8909224. DOI: 10.1155/2021/8909224.

[26] Li H Q, Zhao J M, Zhang J H, *et al*. Detection of ctDNA in the plasma of patients with papillary thyroid carcinoma[J]. Exp Ther Med, 2019: 18. DOI:10.3892/etm.2019.7997.

[27] Niedziela E, Niedziela Ł, Kowalska A, *et al*. Detection of the *BRAF*^{V600E} mutation in circulating free nucleic acids as a biomarker of thyroid cancer: a review[J]. J Clin Med, 2024, 13(18): 5396. DOI:10.3390/jcm13185396.

[28] Khatami F, Larijani B, Heshmat R, *et al*. Hypermethylated RASSF1 and SLC5A8 promoters alongside BRAF^{V600E} mutation as biomarkers for papillary thyroid carcinoma[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(10): 6954-6968. DOI: 10.1002/jcp.29591.

[29] Hsieh C H, Lin H C, Huang S B, *et al*. Circulating epithelial cell enumeration facilitates the identification and follow-up of a patient with early stage papillary thyroid microcarcinoma: a case report[J]. Clin Chim Acta, 2016, 454: 107-111. DOI:10.1016/j.cca.2015.12.030.

[30] Li Y R, Tseng C P, Hsu H L, *et al*. Circulating epithelial cells as potential biomarkers for detection of recurrence in patients of papillary thyroid carcinoma with positive serum anti-thyroglobulin antibody [J]. Clin Chim Acta, 2018, 477: 74-80. DOI:10.1016/j.cca.2017.12.011.

[31] Innaro N, Gervasi R, Ferrazzo T, *et al*. Minimal residual disease assessment of papillary thyroid carcinoma through circulating tumor cell-based cytology [J]. Cancer Med, 2022, 11(24): 4830-4837. DOI:10.1002/cam4.4813.

[32] Yu M, Deng J Q, Gu Y H, *et al*. Pretreatment level of circulating tumor cells is associated with lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma patients with ≤ 55 years old[J]. World J Surg Oncol, 2025, 23(1): 29. DOI: 10.1186/s12957-025-03670-z.

[33] Lin J D, Liou M J, Hsu H L, *et al*. Circulating epithelial cell characterization and correlation with remission and survival in patients with thyroid cancer[J]. Thyroid, 2018, 28(11): 1479-1489. DOI:10.1089/thy.2017.0639.

[34] Lin H C, Liou M J, Hsu H L, *et al*. Combined analysis of circulating epithelial cells and serum thyroglobulin for distinguishing disease status of the patients with papillary thyroid carcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(13): 17242-17253. DOI:10.18632/oncotarget.6587.

[35] Mishima Y, Paiva B, Shi J T, *et al*. The mutational landscape of circulating tumor cells in multiple myeloma[J]. Cell Rep, 2017, 19(1): 218-224. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.03.025.

[36] Dey S, Koo K M, Wang Z R, *et al*. An integrated multi-molecular sensor for simultaneous BRAF^{V600E} protein and DNA single point mutation detection in circulating tumour cells[J]. Lab Chip, 2019, 19(5): 738-748. DOI:10.1039/c8lc00991k.

[37] Sakaizawa K, Goto Y, Kiniwa Y, *et al*. Mutation analysis of BRAF and KIT in circulating melanoma cells at the single cell level[J]. Br J Cancer, 2012, 106(5): 939-946. DOI: 10.1038/bjc.2012.12.

[38] Sato A, Tanabe M, Tsuboi Y, *et al*. Circulating tumor DNA harboring the BRAFV600E mutation may predict poor outcomes of primary papillary thyroid cancer patients[J]. Thyroid, 2021, 31(12): 1822-1828. DOI: 10.1089/thy.2021.0267.

[39] Wang Y X, Cen A Y, Yang Y X, *et al*. miR-181a, delivered by hypoxic PTC-secreted exosomes, inhibits DACT2 by downregulating MLL3, leading to YAP-VEGF-mediated angiogenesis[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 24: 610-621. DOI:10.1016/j.omtn.2021.02.027.

[40] Li G P, Chen W J, Jiang K, *et al*. Exosome-mediated

delivery of miR-519e-5p promotes malignant tumor phenotype and CD8+ T-cell exhaustion in metastatic PTC [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2024, 109(6): 1601-1617. DOI:10.1210/clinem/dgad725.

[41] Ahmed N M, Beatson K, Patel J, *et al*. The diagnostic and prognostic potential of extracellular vesicles as biomarkers for thyroid cancer: a systematic review [J]. J Mol Med, 2025, 103(11): 1333-1372. DOI: 10.1007/s00109-025-02594-1.

[42] Schmidt M, Antke C, Mattes-György K, *et al*. Radioiodine therapy reduces the frequency of circulating tumour cells in patients with differentiated thyroid cancer [J]. Clin Endocrinol, 2021, 94(6): 1004-1011. DOI: 10.1111/cen.14419.

[43] Yu H W, Park E, Lee J K, *et al*. Analyzing circulating tumor cells and epithelial-mesenchymal transition status of papillary thyroid carcinoma patients following thyroidectomy: a prospective cohort study [J]. Int J Surg, 2024, 110(6): 3357-3364. DOI: 10.1097/JS9.0000000000001284.

[44] Qiu Z L, Shen C T, Sun Z K, *et al*. Circulating long non-coding RNAs act as biomarkers for predicting 131I uptake and mortality in papillary thyroid cancer patients with lung metastases[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 40(6): 1377-1390. DOI:10.1159/000453190.

[45] Li G P, Chen W J, Gong Y P, *et al*. Identification of circulating exosomal microRNAs associated with radioiodine refractory in papillary thyroid carcinoma [J]. J Pers Med, 2022, 12(12): 2017. DOI:10.3390/jpm12122017.

[46] Lee J C, Zhao J T, Gundara J, *et al*. Papillary thyroid cancer-derived exosomes contain miRNA-146b and miRNA-222[J]. J Surg Res, 2015, 196(1): 39-48. DOI:10.1016/j.jss.2015.02.027.

[47] Dai D F, Tan Y W, Guo L F, *et al*. Identification of exosomal miRNA biomarkers for diagnosis of papillary thyroid cancer by small RNA sequencing [J]. Eur J Endocrinol, 2020, 182(1): 111-121. DOI: 10.1530/EJE-19-0524.

[48] Almubarak H, Qassem E, Alghofaili L, *et al*. Non-invasive molecular detection of minimal residual disease in papillary thyroid cancer patients [J]. Front Oncol, 2019, 9: 1510. DOI:10.3389/fonc.2019.01510.

[49] Allin D M, Shaikh R, Carter P, *et al*. Circulating tumour DNA is a potential biomarker for disease progression and response to targeted therapy in advanced thyroid cancer[J]. Eur J Cancer, 2018, 103: 165-175. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.08.013.

[50] Dai W C, Jin X X, Han L, *et al*. Exosomal lncRNA DOCK9-AS2 derived from cancer stem cell-like cells activated Wnt/β-catenin pathway to aggravate stemness, proliferation, migration, and invasion in papillary thyroid carcinoma [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(9): 743. DOI: 10.1038/s41419-020-02827-w.

[51] Wu G J, Zhou W H, Pan X H, *et al*. Circular RNA profiling reveals exosomal circ_0006156 as a novel biomarker in papillary thyroid cancer[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 19: 1134-1144. DOI:10.1016/j.omtn.2019.12.025.

[52] Condello V, Macerola E, Ugolini C, *et al*. Analysis of circulating tumor DNA does not improve the clinical management of patients with locally advanced and metastatic papillary thyroid carcinoma[J]. Head Neck, 2018, 40(8): 1752-1758. DOI:10.1002/hed.25155.

[53] Shangguan L J, Zhang P P, Fang S W, *et al*. Preliminary study on the relationship of BRAF mutations with the outcome of the first 131I radiotherapy and malignant biological characteristics in papillary thyroid carcinoma[J]. Int J Gen Med, 2021, 14: 8981-8989. DOI:10.2147/IJGM.S337311.

[54] Chen Z J, Lin Y H, Lai S Q, *et al*. The utility of serum anti-thyroglobulin antibody and thyroglobulin in the preoperative differential diagnosis of thyroid follicular neoplasms [J]. Endocrine, 2022, 76(2): 369-376. DOI: 10.1007/s12020-022-02993-1.

[55] Siklar Z, Ocal G, Berberoğlu M, *et al*. Importance of thyroglobulin levels for diagnosis and monitoring of follicular thyroid carcinoma in an adolescent with severe iodine deficiency[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2006, 19(9): 1175-1178. DOI:10.1515/jpem.2006.19.9.1175.

[56] Kuo T C, Wu M H, Chen K Y, *et al*. Ultrasonographic features for differentiating follicular thyroid carcinoma and follicular adenoma[J]. Asian J Surg, 2020, 43(1): 339-346. DOI:10.1016/j.asjsur.2019.04.016.

[57] Chung S R, Lee J H, Yoon R K, *et al*. Differentiation of follicular carcinomas from adenomas using histogram obtained from diffusion-weighted MRI [J]. Clin Radiol, 2020, 75(11): 878.e13-878.e19. DOI: 10.1016/j.crad.2020.07.018.

[58] Jee H G, Kim B A, Kim M, *et al*. Expression of SLC5A5 in circulating tumor cells may distinguish follicular thyroid carcinomas from adenomas: implications for blood-based preoperative diagnosis[J]. J Clin Med, 2019, 8(2): 257. DOI:10.3390/jcm8020257.

[59] Li G P, Wang H K, Zhong J J, *et al*. Circulating small extracellular vesicle-based miRNA classifier for follicular thyroid carcinoma: a diagnostic study [J]. Br J Cancer, 2024, 130(6): 925-933. DOI: 10.1038/s41416-024-

02575-0.

[60] Samsonov R, Burdakov V, Shtam T, *et al*. Plasma exosomal miR-21 and miR-181a differentiates follicular from papillary thyroid cancer[J]. Tumor Biol, 2016, 37(9): 12011-12021. DOI:10.1007/s13277-016-5065-3.

[61] Mura C, Rodia R, Corrias S, *et al*. Diffuse C-cells hyperplasia is the source of false positive calcitonin measurement in FNA washout fluids of thyroid nodules: a rational clinical approach to avoiding unnecessary surgery [J]. Cancers, 2024, 16(1): 1-12. DOI: 10.3390/cancers16010210.

[62] Cavallo A C, Pitoia F, Roberti J, *et al*. Optimizing diagnostic accuracy of fine needle aspiration biopsy calcitonin measurements in detecting medullary thyroid carcinoma[J]. Thyroid, 2024, 34(2): 186-196. DOI: 10.1089/thy.2023.0313.

[63] Fallahi P, Ferrari S M, Galdiero M R, *et al*. Molecular targets of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 79: 180-196. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.11.013.

[64] Chau N G, Haddad R I. Vandetanib for the treatment of medullary thyroid cancer[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(3): 524-529. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-12-2353.

[65] 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. DOI:10.1038/nrendo.2016.11.

[66] Zarkesh M, Arab N, Tavangar S M, *et al*. Utilizing the circulating tumor markers in diagnosis and management of medullary thyroid cancer[J]. Pathol Res Pract, 2022, 229: 153694. DOI:10.1016/j.prp.2021.153694.

[67] Rahmani Samani M, Zarif-Yeganeh M, Mehrabi A, *et al*. Expression of miR-127, miR-154, and miR-183 in medullary thyroid carcinoma tumors[J]. Iran J Public Health, 2021, 50(2): 391-396. DOI: 10.18502/ijph.v50i2.5358.

[68] Zhang L J, Lu D H, Liu M Q, *et al*. Identification and interaction analysis of key miRNAs in medullary thyroid carcinoma by bioinformatics analysis[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(3): 2316-2324. DOI:10.3892/mmr.2019.10463.

[69] Dutta S, Tarafdar S, Mukhopadhyay P, *et al*. Plasma cell-free DNA to differentiate malignant from benign thyroid nodules[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(5): e2262-e2270. DOI:10.1210/clinem/dgab030.

[70] Splendiani E, Al E. Circulating cell-free DNA in patients with thyroid cancer: a review[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5613. DOI:10.3390/ijms22115613.

[71] Citarella A, Besharat Z M, Trocchianesi S, *et al*. Circulating cell-free DNA (cfDNA) in patients with medullary thyroid carcinoma is characterized by specific fragmentation and methylation changes with diagnostic value [J]. Biomark Res, 2023, 11(1): 82. DOI:10.1186/s40364-023-00522-4.

[72] Ciampi R, Romei C, Ramone T, *et al*. Pre- and post-operative circulating tumoral DNA in patients with medullary thyroid carcinoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(8): e3420-e3427. DOI: 10.1210/clinem/dgac222.

[73] Wijewardene A, Clifton-Bligh R J, Wang B, *et al*. Evaluating the prognostic potential of circulating cell-free DNA in advanced thyroid cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2025, 32(2): e240227. DOI:10.1530/erc-24-0227.

[74] Cote G J, Evers C, Hu M I, *et al*. Prognostic significance of circulating RET M918T mutated tumor DNA in patients with advanced medullary thyroid carcinoma [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(9): 3591-3599. DOI: 10.1210/jc.2017-01039.

[75] Ehlers M, Allelein S, Schwarz F, *et al*. Increased numbers of circulating tumor cells in thyroid cancer patients[J]. Horm Metab Res, 2018, 50(8): 602-608. DOI:10.1055/a-0651-4913.

[76] Xu J Y, Handy B, Michaelis C L, *et al*. Detection and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with metastatic thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(11): 4461-4467. DOI:10.1210/jc.2016-2567.

[77] Subbiah V, Wolf J, Konda B, *et al*. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(10): 1261-1273. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00541-1.

[78] 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. DOI:10.1016/j.jtho.2020.01.006.

[79] Tarasova V D, Tsai J, Masannat J, *et al*. Characterization of the thyroid cancer genomic landscape by plasma-based circulating tumor DNA next-generation sequencing [J]. Thyroid, 2024, 34(2): 197-205. DOI: 10.1089/thy.2023.0204.

[80] Kunstman J W, Juhlin C C, Goh G, *et al*. Characterization of the mutational landscape of anaplastic thyroid cancer via whole-exome sequencing[J]. Hum Mol Genet, 2015, 24(8): 2318-2329. DOI:10.1093/hmg/ddu749.

[81] 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. DOI:10.1016/j.annonc.2021.12.014.

[82] Hsu K T, Yu X M, Audhya A W, *et al*. Novel approaches in anaplastic thyroid cancer therapy[J]. Oncologist, 2014, 19(11): 1148-1155. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0182.

[83] McFadden D G, Vernon A, Santiago P M, *et al*. p53 constrains progression to anaplastic thyroid carcinoma in a Braf-mutant mouse model of papillary thyroid cancer[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(16): E1600-E1609. DOI:10.1073/pnas.1404357111.

[84] Agarwal S, Gupta S, Raj R. Identification of potential targetable genes in papillary, follicular, and anaplastic thyroid carcinoma using bioinformatics analysis[J]. Endocrine, 2024, 86(1): 255-267. DOI:10.1007/s12020-024-03836-x.

[85] Qin Y, Wang J R, Wang Y, *et al*. Clinical utility of circulating cell-free DNA mutations in anaplastic thyroid carcinoma[J]. Thyroid, 2021, 31(8): 1235-1243. DOI: 10.1089/thy.2020.0296.

[86] Sandulache V C, Williams M D, Lai S Y, *et al*. Real-time genomic characterization utilizing circulating cell-free DNA in patients with anaplastic thyroid carcinoma[J]. Thyroid, 2017, 27(1): 81-87. DOI:10.1089/thy.2016.0076.

[87] Iyer P C, Cote G J, Hai T, *et al*. Circulating BRAF V600E cell-free DNA as a biomarker in the management of anaplastic thyroid carcinoma[J]. JCO Precis Oncol, 2018, 2: PO.18.00173. DOI:10.1200/PO.18.00173.

[88] Pupilli C, Pinzani P, Salvianti F, *et al*. Circulating BRAFV600E in the diagnosis and follow-up of differentiated papillary thyroid carcinoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(8): 3359-3365. DOI:10.1210/jc.2013-1072.

[89] Cabanillas M E, Dadu R, Iyer P, *et al*. Acquired secondary RAS mutation in BRAF V600E-mutated thyroid cancer patients treated with BRAF inhibitors[J]. Thyroid®, 2020, 30(9): 1288-1296. DOI:10.1089/thy.2019.0514.

[90] Wang M H, Ye Y, Zhang M, *et al*. Exosome-mediated delivery of SCD-1 siRNA promoted the death of anaplastic thyroid carcinoma cells via regulating ROS level[J]. Clin Transl Oncol, 2022, 24(2): 288-296. DOI: 10.1007/s12094-021-02682-x.

[91] Zhu L Y, Gangadaran P, Kalimuthu S, *et al*. Novel alternatives to extracellular vesicle-based immunotherapy—exosome mimetics derived from natural killer cells[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2018, 46(sup3): S166-S179. DOI:10.1080/21691401.2018.1489824.

[92] Hardin H, Helein H, Meyer K, *et al*. Thyroid cancer stem-like cell exosomes: regulation of EMT via transfer of lncRNAs[J]. Lab Investig, 2018, 98(9): 1133-1142. DOI: 10.1038/s41374-018-0065-0.

[93] Wang C C, Li N, Li Y T, *et al*. Engineering a HEK-293T exosome-based delivery platform for efficient tumor-targeting chemotherapy/internal irradiation combination therapy[J]. J Nanobiotechnol, 2022, 20(1): 247. DOI:10.1186/s12951-022-01462-1.

(**收稿**:2026-06-05;**修回**:2026-09-25)

(编辑 邓强庭)