

ПРОЕКТ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ



© Е. Л. Чойнзонов^{1,2}, И. В. Решетов³, С. А. Иванов⁴, А. П. Поляков⁵, М. А. Кропотов⁶, А. М. Мудунов⁷, В. В. Польшин⁴, П. А. Исаев⁴, А. А. Ильин⁴, Д. Г. Бельцевич^{8*}, В. Э. Ванушко^{8*}, П. О. Румянцев⁹, Г. А. Мельниченко⁸, Ю. В. Алымов⁶, И. С. Романов⁶, А. В. Игнатова^{6,10}, Е. В. Бородавина⁴, В. В. Крылов⁴, А. Ю. Шуринов⁴, Н. В. Северская⁴, З. А. Раджабова¹¹, Д. Е. Кульбакин¹, А. А. Невольских⁴, А. Р. Геворков⁵, Е. В. Хмелевский⁵, С. И. Кутукова^{12,13}, А. О. Гузь¹⁴, И. В. Слепцов^{15,16}, Р. А. Черников¹⁵, А. М. Степанова⁵, Н. А. Фалалеева⁴, С. О. Подвизников¹⁷, Н. А. Рубцова⁵, А. Н. Рудык^{18,19}, Ш. И. Мусин²⁰, И. А. Гулидов⁴, Л. Ю. Владимировна²¹, Т. Ю. Семиглазова¹¹, Т. А. Агабабян⁴, Е. В. Костромина^{11,22}

¹Научно-исследовательский институт онкологии - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

⁵Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, Москва, Россия

⁶Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

⁷Онкологический центр «Лапино», д.Лапино, Россия

⁸Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁹Международный медицинский центр «СОГАЗ МЕДИЦИНА», Санкт-Петербург, Россия

¹⁰Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

¹¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

¹²ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

¹³Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

¹⁴ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия

¹⁵Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

¹⁶Северо-Западный центр эндокринологии и эндокринной хирургии, Санкт-Петербург, Россия

¹⁷ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

¹⁸Казанская государственная медицинская академия, Казань, Россия

¹⁹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З.Сигала», Казань, Россия

²⁰Государственное автономное учреждение здравоохранения Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа, Россия

²¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

²²«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

В статье представлен проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых пациентов, в котором приведен современный алгоритм обследования, рассмотрены основные принципы лабораторной, инструментальной диагностики и подходы к лечению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа; дифференцированный рак; клинические рекомендации.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



DRAFT OF CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER IN ADULT PATIENTS

© Evgeniy L. Choinzonov^{1,2}, Igor V. Reshetov³, Sergei A. Ivanov⁴, Andrey P. Polyakov⁵, Mikhail A. Kropotov⁶, Ali M. Mudunov⁷, Vyacheslav V. Polkin⁴, Pavel A. Isaev⁴, Alexey A. Ilyin⁴, Dmitry G. Beltsevich^{8*}, Vladimir E. Vanushko^{8*}, Pavel O. Rummyantsev⁹, Galina A. Melnichenko⁸, Yuri V. Alymov⁶, Ilya S. Romanov⁶, Anastasia V. Ignatova^{6,10}, Ekaterina V. Borodavina⁴, Valery V. Krylov⁴, Andrey Yu. Shurinov⁴, Natalia V. Severskaya⁴, Zamira A. Radjabova¹¹, Denis E. Kulbakin¹, Alexey A. Nevol'skikh⁴, Artem R. Gevorkov⁵, Evgeny V. Khmelevsky⁵, Svetlana I. Kutukova^{12,13}, Alexander O. Guz¹⁴, Ilya V. Sleptsov^{15,16}, Roman A. Chernikov¹⁵, Alexandra M. Stepanova⁵, Natalia A. Falaleeva⁴, Sergey O. Podvyaznikov¹⁷, Natalia A. Rubtsova⁵, Andrey N. Rudyk^{18,19}, Shamil I. Musin²⁰, Igor A. Gulidov⁴, Liubov Yu. Vladimirova²¹, Tatiana Yu. Semiglazova¹¹, Tatevik A. Aghababyan⁴, Ekaterina V. Kostromina^{11,22}

¹Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

³The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

⁵National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁶Federal State Budgetary Scientific Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁷Lapino Cancer Center, Lapino village, Russia

⁸Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

⁹International Medical Center "SOGAZ", Saint-Petersburg, Russia

¹⁰Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

¹¹Federal State Budget Institution «N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology» Ministry of public health of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

¹²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

¹³St. Petersburg State Institution City Clinical Oncological Dispensary, Saint-Petersburg, Russia

¹⁴Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

¹⁵N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of St. Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

¹⁶North-Western Center of Endocrinology and Endocrine Surgery, Saint-Petersburg, Russia

¹⁷Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

¹⁸Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

¹⁹Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan named after Professor M.Z. Segal, Kazan, Russia

²⁰State Autonomous Healthcare Institution Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

²¹Federal State Budgetary Scientific Institution "National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

²²«St. Petersburg State Pediatric Medical University" Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, Russia

The article presents a draft of clinical recommendations for the diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer in adult patients, which provides a modern examination algorithm, discusses the basic principles of laboratory, instrumental diagnostics and treatment approaches.

KEYWORDS: *thyroid; differentiated thyroid cancer; guidelines.*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВДРЩЖ — высокодифференцированный рак щитовидной железы

КТ — компьютерная томография

МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра

РЙТ — радиойодтерапия

РЩЖ — рак щитовидной железы

СВТ — сцинтиграфия всего тела

ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия

ТГ — тиреоглобулин

ТТГ — тиреотропный гормон

УЗИ — ультразвуковое исследование

ЩЖ — щитовидная железа

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Bethesda Thyroid Classification, 2009, 2017 — стандартизированная система описания протокола цитологического исследования пунктатов щитовидной железы.

EU-TIRADS (European Thyroid Imaging Reporting and Data System) — стандартизированная система описания протокола ультразвукового исследования щитовидной железы.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Дифференцированный РЩЖ (РЩЖ) — злокачественная опухоль из фолликулярных клеток щитовидной железы (ЩЖ), сохраняющих присущие им признаки дифференцировки.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

На сегодняшний день выделяют ряд основных факторов развития РЩЖ: мутации генов *BRAF*, *PTEN*, *APC*, *DICER1*, *MNG*, *NRAS*, *KRAS*, *TERT* и др., воздействие ионизирующего излучения, наследственные синдромы (Гарднера, Каудена, множественной эндокринной неоплазии 2А и 2В типа и др.) [1].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В 2021 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями РЩЖ составил 2,16 % случаев. Средний возраст пациентов — 54 года. Стандартизованная заболеваемость РЩЖ в РФ в 2021 г. составила 6,14 случаев на 100 тыс. населения (среди мужчин — 2,42; среди женщин — 9,39), смертность от РЩЖ — 0,32 случая на 100 тыс. населения (0,28 — среди мужчин; 0,34 — среди женщин) [1, 2].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) — C73 Злокачественное новообразование щитовидной железы.

Несмотря на единое кодирование по МКБ-10, дифференцированные формы РЩЖ и медуллярный РЩЖ — различные нозологии. Диффузную закладку С-клеток в ЩЖ по происхождению и функции можно считать самостоятельным органом, например, таким же, как околощитовидные железы. Это объясняет несколько иные свойства С-клеточных опухолей. С опухолями ЩЖ из А- и В-клеток медуллярный РЩЖ объединяет лишь локализация, но на этом их сходство заканчивается. Нейроэндокринная природа медуллярного РЩЖ является причиной принципиально иных подходов к диагностике, лечению и наблюдению. В связи с этим принято решение о разделении клинических рекомендаций по лечению РЩЖ на 2 отдельных документа: клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного РЩЖ и клинические рекомендации по диагностике и лечению медуллярного РЩЖ.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

МЕЖДУНАРОДНАЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ЩЖ (КЛАССИФИКАЦИЯ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, 2022 Г.):

1. Киста щитовидно-язычного протока
2. Другие врожденные аномалии щитовидной железы.
3. Фолликулярно-узловая болезнь щитовидной железы
4. Фолликулярная аденома
5. Фолликулярная аденома с папиллярной архитектурой
6. Онкоцитарная аденома щитовидной железы
7. Неинвазивное фолликулярное новообразование щитовидной железы с папиллярноподобными особенностями ядра
8. Опухоль щитовидной железы с неопределенным злокачественным потенциалом
9. Гиалинизирующая трабекулярная опухоль
10. Фолликулярная карцинома щитовидной железы
11. Инвазивный инкапсулированный фолликулярный вариант папиллярной карциномы
12. Папиллярная карцинома щитовидной железы
 - классический подтип папиллярного рака щитовидной железы
 - инфильтративный фолликулярный подтип папиллярного рака щитовидной железы
 - высококлеточный подтип папиллярного рака щитовидной железы
 - столбчато-клеточный подтип папиллярного рака щитовидной железы
 - онкоцитарный подтип папиллярного рака щитовидной железы
 - hobnail («по типу сапожных гвоздей») подтип папиллярного рака щитовидной железы
 - солидный подтип папиллярного рака щитовидной железы
 - Уортино-подобный подтип папиллярного рака щитовидной железы
 - диффузно-склерозирующий подтип папиллярного рака щитовидной железы
13. Онкоцитарная карцинома щитовидной железы
14. Фолликулярные карциномы высокой степени злокачественности
15. Дифференцированный рак щитовидной железы высокой степени злокачественности
16. Низкодифференцированный рак щитовидной железы
17. Анапластическая фолликулярно-клеточная карцинома щитовидной железы
18. Карцинома щитовидной железы из С-клеток
19. Медуллярный рак щитовидной железы
20. Смешанные медуллярные и фолликулярные карциномы клеточного происхождения
21. Мукоэпидермоидный рак щитовидной железы
22. Секреторная карцинома
23. Склерозирующая мукоэпидермоидная карцинома с эозинофилией.
24. Крибриформная морулярная карцинома щитовидной железы.

25. Тимома
26. Веретенообразная эпителиальная опухоль с тимоподобными элементами.
27. Семья карциномы тимуса
28. Тиробластома

СТАДИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО И АНАПЛАСТИЧЕСКОГО РЩЖ (АМЕРИКАНСКИЙ ОБЪЕДИНЕННЫЙ КОМИТЕТ ПО РАКУ (AJCC), 8-Е ИЗДАНИЕ, 2017 Г.).

Категория Т включает следующие градации:

- Т — первичная опухоль;
- Тх — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- Т0 — первичная опухоль не определяется;
- Т1 — опухоль размером до 2 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ;
- Т1а — опухоль размером <1 см, ограниченная тканью ЩЖ;
- Т1б — опухоль размером более 1, но менее 2 см в диаметре, ограниченная тканью ЩЖ;
- Т2 — опухоль размером более 2, но не более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ;
- Т3 — опухоль размером >4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ, или любая опухоль с минимальным распространением за пределы капсулы (в т. sternothyroid или мягкие ткани около ЩЖ);
- Т3а — опухоль размером >4 см, ограниченная тканью ЩЖ;
- Т3б — любого размера опухоль с макроскопическим распространением за пределы капсулы ЩЖ с инвазией только в подподъязычные мышцы (грудиноподъязычную, грудинощитовидную, щитоподъязычную или лопаточно-подъязычную);

- Т4 — массивное распространение опухоли за пределы капсулы ЩЖ;
- Т4а — опухоль прорастает в капсулу ЩЖ и распространяется на любую из следующих структур: подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод, возвратный нерв;
- Т4б — опухоль распространяется на предпозвоночную фасцию, сосуды средостения или оболочку сонной артерии.

Категория N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах:

- Nx — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;
- N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
- N0а — один или несколько лимфатических узлов с цитологическим или гистологическим подтверждением отсутствия опухоли;
- N0b — отсутствие радиологических или клинических признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
- N1 — имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами;
- N1а — метастазы в лимфатических узлах VI или VII уровней (пре- и паратрахеальные, преларингеальные или верхние средостенные). Как одностороннее, так и двустороннее поражение;
- N1b — метастазы в шейных лимфатических узлах на одной стороне или с обеих сторон, или на противоположной стороне (I, II, III, IV или V), или в заглоточных лимфатических узлах.

Категория M характеризует наличие или отсутствие метастазов:

- M0 — нет признаков отдаленных метастазов;
- M1 — имеются отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям представлена в таблице 1.

Таблица 1. Группировка по стадиям

Дифференцированный рак			
До 55 лет			
Стадия I	Любая Т	Любая N	M0
Стадия II	Любая Т	Любая N	M1
От 55 лет и старше			
Стадия I	T1	N0/Nx	M0
	T2	N0	M0
Стадия II	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a/b	N любая	M0
Стадия III	T4a	N любая	M0
Стадия IVA	T4b	N любая	M0
Стадия IVB	T4b	N любая	M1
Анапластический рак			
Стадия IVa	T1–3a	N0/Nx	M0
Стадия IVB	T1–3a	N1	M0
	T3b	N любая	M0
	T4b	N любая	M0
Стадия IVc	T любая	N любая	M1

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Дифференцированный РЩЖ не имеет специфической клинической картины и, как правило, проявляет себя как узловой зоб. Анапластический РЩЖ проявляет себя быстро растущим опухолевидным образованием на передней поверхности шеи. На более поздних стадиях присоединяются нарушения дыхания и глотания, увеличение регионарных лимфатических узлов [4, 5].

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Критерии установления диагноза/состояния: на дооперационном этапе — результаты цитологического исследования пунктатов ЩЖ; пунктатов измененных лимфоузлов шеи и смывов из иглы на тиреоглобулин, на послеоперационном этапе — плановое патологоанатомическое исследование операционного материала (при необходимости — с иммуногистохимическим типированием) [1, 6–9].

2.1 Жалобы и анамнез

Введение: Подавляющее большинство случаев дифференцированного РЩЖ выявляют при обследовании пациентов по поводу узлового зоба. Меньшая часть случаев диагностируется в связи с отягощенным личным или семейным анамнезом, изменением голоса, обнаружением увеличенных шейных лимфатических узлов или отдаленных метастазов [6].

В качестве методов первичной диагностики узлового зоба рекомендуется пальпация ЩЖ и регионарных лимфатических узлов, предварительная оценка голосовой функции, сбор анамнеза для исключения факторов риска принадлежности к группе риска развития агрессивных форм РЩЖ [1, 6–10].

- При сборе жалоб и анамнеза среди пациентов, обратившихся на первичный прием по поводу узлового зоба, **рекомендуется** обращать внимание на следующие факторы с целью не пропустить РЩЖ высокого риска:

- семейный анамнез РЩЖ;
- облучение головы и шеи в анамнезе;
- дисфагия, дисфония;
- узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при позитронно-эмиссионной томографии с флуорезодоксиглюкозой [18F];
- операции по поводу РЩЖ в анамнезе [1, 6–10].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** при физикальном обследовании обращать внимание на изменение контуров шеи, наличие узлового образования в ЩЖ и увеличение регионарных лимфатических узлов, изменение голоса [5].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- При выявлении у пациента узлового образования ЩЖ **рекомендовано** исследование уровня кальцитонина в крови с целью исключения или подтверждения медуллярного рака щитовидной железы. [3].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3)

- При выявлении у пациента узлового образования ЩЖ **рекомендовано** исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови с целью оценки гормонального статуса [11].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: Оценка базальной концентрации кальцитонина в крови значительно превосходит тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) в диагностике медуллярного РЩЖ. Это исследование может повлиять на показания к ТАБ, поэтому должно проводиться на первичном этапе обследования.

- Уровень (концентрацию) кальцитонина в крови **рекомендуется** оценивать с учетом гендерных различий верхней границы референсных значений с целью адекватной интерпретации результатов [3].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарий: Повышение уровня базального кальцитонина >100 пг/мл крайне подозрительно в отношении медуллярного РЩЖ.

- Дооперационное исследование уровня тиреоглобулина (ТГ) в крови у первичных пациентов с узловыми образованиями в ЩЖ **не рекомендовано**, так как на этом этапе показатель не является маркером РЩЖ [12].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Введение: Несмотря на высокую разрешающую способность, ультразвуковое исследование (УЗИ) не следует использовать в популяции в качестве метода скрининга РЩЖ в связи с низкой эффективностью как с клинической, так и с финансовой позиции: метод выявляет большое число случаев узлового коллоидного зоба, который, как правило, не имеет клинического значения и не требует какого-либо лечения.

Раннее выявление папиллярных микрокарцином (опухоли размером <1 см) не оказывает влияния на прогноз общей и безрецидивной выживаемости больных.

Основная роль УЗИ при РЩЖ — уточнение показаний к ТАБ, навигация при ее выполнении, оценка местной распространенности процесса и состояния лимфатических узлов для определения оптимального объема оперативного вмешательства [13, 14].

- УЗИ щитовидной железы и лимфатических узлов шеи **рекомендовано** пациентам с подозрением на опухоль ЩЖ в следующих случаях: с целью оценки распространенности процесса, состояния лимфатических узлов и оценки объема предстоящего хирургического лечения:
- пальпируемое образование на шее;
- увеличенные шейные лимфатические узлы;

- семейный анамнез РЩЖ;
- облучение головы и шеи в анамнезе;
- паралич голосовой складки;
- симптомы дисфагии;
- узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при позитронно-эмиссионной томографии с фтор-дезоксиглюкозой [18F];
- операции по поводу РЩЖ в анамнезе [6, 8].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: Протокол УЗИ ЩЖ включает определение размеров, локализации, ультразвуковых характеристик опухоли. Подозрительными признаками являются (оценивают только в солидных узлах или в солидных участках узлов) [1, 6, 8, 13]:

- гипэхогенная солидная структура;
- неровный, нечеткий или полициклический контур;
- точечные гиперэхогенные включения (микрокальцинаты);
- преобладание переднезаднего размера узла над шириной («выше/чем/шире»).
 - Для ультразвуковой оценки вероятности злокачественности опухоли ЩЖ и определения показаний к ТАБ **рекомендуется** использовать систему EU-TIRADS (European Thyroid Imaging Reporting and Data System) [15].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии:

- EU-TIRADS 1 — отсутствие узлов в ЩЖ при УЗИ;
- EU-TIRADS 2 — доброкачественное образование. Риск злокачественности — 0 %. Включает 2 категории узлов: анэхогенные (кисты) и губчатые узлы. Если в кистозных узлах есть пристеночный солидный компонент, они перекалифицируются в категорию низкого риска. ТАБ не показана, но может быть выполнена в лечебных целях;
- EU-TIRADS 3 — образование низкого риска злокачественности. Риск злокачественности — 2–4 %. Образования изо- и гиперэхогенные, округлой и овальной формы, с четкими контурами, при отсутствии любых подозрительных признаков. ТАБ показана при узлах размером $\geq 2,0$ см;
- EU-TIRADS 4 — образование среднего риска злокачественности. Риск злокачественности — 6–17 %. Образования умеренно гипэхогенные, округлой и овальной формы, с четкими контурами, при отсутствии любых подозрительных признаков. Основное различие между низким и средним риском заключается в эхогенности солидных участков узла. В случае гетерогенности узла наличие любого гипэхогенного участка будет относить узел к группе среднего риска. ТАБ показана при узлах размером $\geq 1,5$;
- EU-TIRADS 5 — образование высокого риска злокачественности. Риск злокачественности — 26–87 %. Образование хотя бы с 1 признаком злокачественности: гипэхогенный узел, неправильная форма, нечеткие контуры, микрокальцинаты (точечные гиперэхогенные включения), переднезадний размер узла больше его ширины («выше, чем шире»). ТАБ показана при узлах размером ≥ 1 см. При первичном доброкачественном результате ТАБ необходи-

мо повторить в ближайшее время для исключения ложноотрицательного результата. Если узел размером < 1 см и нет изменений со стороны регионарных лимфатических узлов, рекомендуется динамическое наблюдение с регулярными УЗИ каждые 3–6 мес.

Протокол УЗИ регионарных лимфатических узлов должен включать оценку следующих параметров [8, 13, 16]:

- размер (необходимо оценивать диаметр или переднезадний размер, а не длину. Для всех шейных лимфатических узлов, кроме II уровня фасциально-клетчаточного пространства шеи (поднижнечелюстная зона), наибольший размер составляет не более 0,6 см, для II уровня — не более 0,8 см);
- соотношение длинной и короткой осей;
- наличие/отсутствие ворот;
- кистозные изменения;
- точечные гиперэхогенные включения (микрокальцинаты);
- характер васкуляризации (ворота или весь лимфатический узел);
- повышение эхогенности лимфатического узла (сходство с нормальной тканью ЩЖ).

Наиболее специфичными признаками, позволяющими заподозрить метастатическое поражение лимфатического узла, являются микрокальцинаты, кистозный компонент, периферическая васкуляризация, сходство ткани лимфатического узла с тканью ЩЖ, менее специфичными — увеличение размеров, закругленность контуров, отсутствие ворот.

- При наличии подозрительных ультразвуковых признаков в узловом образовании ЩЖ **рекомендуется** ультразвуковая оценка подвижности голосовых складок с целью исключения инвазии опухоли в гортань и/или пареза голосовой складки вследствие вовлечения в процесс возвратного гортанного нерва (зависит от анатомического строения гортани) [1, 6].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- При РЩЖ или подозрении на него независимо от субъективной оценки голосовой функции всем пациентам на дооперационном этапе **рекомендуется** проведение видеоларингоскопии с целью объективной оценки подвижности голосовых связок, при не возможности УЗИ голосовых складок [1, 6].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

ТОНКОИГОЛЬНАЯ АСПИРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ

- Тонкоигольная аспирационная биопсия **рекомендуется** всем пациентам с подозрением на РЩЖ в качестве основного метода дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений ЩЖ и лимфатических узлов [17].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

- Тонкоигольную аспирационную биопсию **рекомендуется** проводить под ультразвуковым контролем с целью повышения диагностической точности исследования [18].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарий: ТАБ может выполнять врач любой специальности, владеющий методикой ее проведения (эндокринолог, эндокринный хирург, онколог, врач лучевой диагностики).

Показания к проведению ТАБ [1, 8, 17]:

- узловые образования ЩЖ EU-TIRADS 2 — пункционная биопсия не показана;
- узловые образования ЩЖ EU-TIRADS 3, равные или превышающие 2,0 см в диаметре;
- узловые образования ЩЖ EU-TIRADS 4, равные или превышающие 1,5 см в диаметре;
- узловые образования ЩЖ EU-TIRADS 5, равные или превышающие 1,0 см в диаметре;
- узловые образования ЩЖ EU-TIRADS 5 или других категорий EU-TIRADS размером <1 см при наличии следующих факторов:
 - концентрация базального кальцитонина выше гендерных референсных значений;
 - наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов;
 - облучение головы и шеи в анамнезе;
 - семейный анамнез МРЩЖ;
 - паралич голосовой складки;
 - пациенты моложе 18 лет;
 - для определения объема операции при наличии узла в контралатеральной доле

При образованиях размером <1 см, если пациент не относится к группе риска наличия агрессивных форм РЩЖ, проведение ТАБ нецелесообразно независимо от ультразвуковых характеристик новообразования [10].

- При получении доброкачественного цитологического заключения Bethesda II из узла с подозрительными ультразвуковыми признаками EU-TIRADS 5 ТАБ **рекомендуется** повторить в ближайшее время с целью исключения диагностической ошибки [10].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- При обнаружении измененных регионарных лимфатических узлов II – V уровней шеи **рекомендована** их прицельная ТАБ с целью верификации возможного метастатического поражения [19]. ТАБ измененных лимфоузлов VI уровня шеи проводят по индивидуальным показаниям.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: Диагностическая точность ТАБ лимфатических узлов повышается при исследовании смыва из иглы на ТГ или кальцитонин в зависимости от предполагаемой морфологической формы РЩЖ

- При выявлении солидного гипозоногенного узла щитовидной железы, быстро увеличивающегося в размерах (увеличение максимального размера узла более 1 см в месяц), не сопровождающегося болевым синдромом и кистозной трансформацией, особенно при наличии симптомов (затруднение дыхания, нарушение голоса, затруднение глотания) пациента **рекомендовано** в кратчайшие сроки направить для проведения биопсии узла в специализированный центр.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: Наиболее быстро растущими новообразованиями щитовидной железы являются анапластический РЩЖ и лимфома. Обе опухоли имеют высокую скорость увеличения размеров, часто вызывают регионарную лимфаденопатию, при УЗИ гипозоногенны, чаще всего — без очагов кистозной трансформации в структуре. При росте данные опухоли не вызывают болевого синдрома. При отсутствии лечения могут вызывать симптомы сдавления воздухоносных путей, нарушение функции гортани вследствие врастания в возвратный гортанный нерв. Обе опухоли требуют быстрого начала лечебных мероприятий, при этом для определения тактики лечения необходимо выполнение генетического теста или ИГХ в материале, полученном при тонкоигольной биопсии или трепан-биопсии. Учитывая, что результаты лечения данных опухолей прямо зависят от времени его начала, врачам первичного звена следует приложить максимальные усилия для быстрой маршрутизации пациентов в специализированные центры, располагающие соответствующими диагностическими возможностями.

ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- **Рекомендуется** использовать 6 стандартных категорий заключений современной международной цитологической классификации (Bethesda Thyroid Classification, 2009, 2017) при изучении пунктатов из узловых образований ЩЖ с целью повышения диагностической точности исследования [20].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: Международная цитологическая классификация пунктатов из узловых образований ЩЖ включает в себя 6 категорий:

- I категория — неинформативная пункция;
- II категория — доброкачественное образование (коллоидные и аденоматозные узлы, хронический аутоиммунный тиреоидит, подострый тиреоидит);
- III категория — атипия неопределенного значения (сложная для интерпретации пункция с подозрением на опухолевое поражение);
- IV категория — фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию;
- V категория — подозрение на злокачественную опухоль (подозрение на папиллярный рак, медуллярный рак, метастатическую карциному, лимфому);
- VI категория — злокачественная опухоль (папиллярный, низкодифференцированный, медуллярный, анапластический рак).

Заключения, содержащие только описательную часть, а также заключения без конкретного цитологического диагноза неинформативны. В этих ситуациях необходимо проконсультировать готовые цитологические препараты у опытного морфолога или повторить ТАБ в специализированном лечебном учреждении

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

- Компьютерная томография (КТ) шеи и грудной клетки с контрастированием рекомендована при размере опухоли Т3-4, подозрении на экстратиреоидное распространение, при наличии измененных регионарных

лимфатических узлов по данным УЗИ с целью уточнения распространенности опухоли [1, 8, 10]:

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: Магнитно-резонансную томографию и позитронно-эмиссионную томографию применяют для диагностики метастазов по индивидуальным показаниям.

2.5 Иные диагностические исследования

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Современные методы молекулярно-генетического исследования (определение точечных мутаций, хромосомных перестановок, различных типов микроРНК) для дифференциальной диагностики опухолей ЩЖ в рамках цитологического заключения III, IV и V групп по Bethesda Thyroid Classification, 2009, 2017, не позволяя отказаться от оперативного лечения, так как надежно не исключают рак щитовидной железы (низкая отрицательная прогностическая ценность), и, как правило, не влияют на объем операции. На сегодняшний день возможности этих методов ограничены и требуют дальнейшего накопления данных [21].

Эти исследования могут быть полезны при агрессивных формах рака щитовидной железы (радиоiodодрефрактный, низкодифференцированный, анапластический, медуллярный) для определения показаний и выбора оптимального препарата таргетной терапии [21].

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Учитывая различные морфологические варианты рака щитовидной железы, имеющие индивидуальные особенности биологии опухоли, течение и прогноз, лечение дифференцированных форм и анапластического рака в данных клинических рекомендациях рассматривается отдельно. При этом, низкодифференцированный рак щитовидной железы является агрессивным вариантом ЗНО щитовидной железы, происходящим из фолликулярных клеток. Ввиду того, что данный гистологический вариант имеет общее происхождение с дифференцированными формами РЩЖ при выборе лечебной тактике пациентов с данным вариантом ЗНО следует придерживаться рекомендаций, касающихся дифференцированного рака щитовидной железы.

3.1 Хирургическое лечение

Введение: Лечение и наблюдение пациентов с высокодифференцированным РЩЖ (ВДРЩЖ) должно проводиться в специализированных медицинских учреждениях, обладающих полноценным арсеналом средств диагностики и опытом лечения ВДРЩЖ [1, 6, 8].

Ведение пациента на всех этапах лечения зависит от стратификации риска рецидива, которую можно условно разделить на три основных этапа.

1. Дооперационная стратификация риска для определения показаний и оптимального объема операции.

2. Послеоперационная стратификация риска для определения адекватности объема операции, показаний к терапии радиоактивным йодом и супрессивной терапии левотироксином.

3. Динамическая стратификация риска для оценки ответа на проведенное лечение и определения оптимальной тактики ведения пациента.

- При IV, V и VI категории цитологического заключения по международной цитологической классификации (Bethesda Thyroid Classification, 2009) **рекомендовано** хирургическое лечение [21].

- При III категории (атипия неясного значения) **рекомендуется** повторная пункция с целью уточнения степени риска злокачественности узла и показания к оперативному лечению [21].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- При интратиреоидной опухоли IV, V и VI категории Bethesda Thyroid Classification менее 1,0 см **рекомендовано** оперативное лечение в объеме гемитиреоидэктомии. Для данной группы пациентов при предпочтении пациента в качестве альтернативы гемитиреоидэктомии возможно активное динамическое наблюдение (УЗИ 1 раз в полгода). Оперативное лечение наиболее целесообразно в случаях локализации опухоли в области прохождения возвратного гортанного нерва, при тесном контакте с трахеей и у пациентов моложе 40 лет. При увеличении одного из трех линейных размеров микрокарциномы на 0,3 см или превышении одного из размеров 1 см, а также при появлении измененных регионарных лимфоузлов, таким больным показано оперативное лечение в объеме в зависимости от характера прогрессии. При больших проспективных исследованиях установлено, что прогрессирует обычно не более 7 - 8% пациентов в группе наблюдения.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- При опухоли V и VI категории Bethesda Thyroid Classification от 1 до 4 см без экстратиреоидной инвазии (определяемой клинически или по данным УЗИ) и/или метастатических лимфоузлов (cN0), **рекомендуется** хирургическое лечение (гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия) с целью повышения выживаемости пациентов [22, 23].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: Гемитиреоидэктомия — адекватный объем операции у пациентов группы низкого риска. Возможный выбор тиреоидэктомии может быть связан с решением о послеоперационной РИТ и упрощенном наблюдением или предпочтениями пациента.

- При опухоли V и VI категории Bethesda Thyroid Classification размером >4 см или при опухоли с выраженной экстратиреоидной инвазией (клинически T4), клинически выраженными метастазами (cN1) или отдаленными метастазами (M1) в качестве первичного лечения **рекомендуется** тиреоидэктомия с максимальной хирургической аблацией опухолевой ткани с целью проведения последующей РИТ и повышения выживаемости пациентов [10, 20].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО НА ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ШЕИ

• Удаление лимфатических узлов центральной зоны (VI уровень) **рекомендовано**, если по данным до или интраоперационного обследования есть подозрение на наличие метастазов в этой зоне (сN1) с целью адекватного патоморфологического стадирования болезни и определения показаний к РИТ [6].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

• При узлах V и VI категории Bethesda Thyroid Classification T1-T2 и наличии увеличенных лимфоузлов б зоны со стороны поражения возможно выполнение профилактической ипсилатеральной лимфодиссекции б зоны в дополнение к гемитиреоидэктомии с целью адекватного патоморфологического стадирования болезни и принятия решения о дальнейшей тактике лечения пациента.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: выполнение ипсилатеральной лимфодиссекции б зоны практически не влияет на число осложнений гемитиреоидэктомии (вероятность гипопаратиреоза и повреждения ВГН практически не отличается от гемитиреоидэктомии), но позволяет стадировать заболевание, снизить вероятность рецидива при выявлении метастатического поражения этого клетчаточного пространства. Наличие микрометастазов не увеличивает риск рецидива, наличие метастазов от 0,3 до 1 см незначительно увеличивает риск рецидива и не требует секундного решения о расширении объема операции с целью проведения РИТ (решение может быть принято на основании динамического УЗИ).

• Профилактическая центральная лимфаденэктомия (VI уровень, ипси- или билатеральная) **рекомендована** при распространенной форме первичной опухоли (T3–4) или дооперационно верифицированных метастазах в лимфатических узлах боковой клетчатки шеи (сN1b) с целью повышения эффективности лечения [6, 8]:

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: профилактическая центральная лимфаденэктомия при первичной опухоли T1–2 увеличивает частоту осложнений, не оказывая влияния на летальность, несмотря на высокую частоту микрометастазирования (25–30 %). Микрометастазы папиллярного рака являются результатом миграции клеток первичной опухоли, которые не способны к пролиферации и подвергаются апоптозу.

• Удаление клетчатки II–V уровней шеи **рекомендуется** только при доказанном метастатическом поражении лимфатических узлов этих зон по результатам ТАБ с целью повышения выживаемости пациентов [8].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: селективное удаление метастатических лимфатических узлов вне футлярно-фасциального блока нецелесообразно.

3.2 Послеоперационная стратификация риска рецидива и персистенции ДРЩЖ

Современные принципы стадирования послеоперационного риска и определения показаний к назначению терапии Na¹³¹I основаны на рекомендациях Американской тиреологической ассоциации (American Thyroid Association, ATA) 2015 г [10, 24, 25, 26]. Выделяют 3 группы: высокого, промежуточного и низкого риска.

Группа низкого риска — радиойодтерапия обычно не показана, но возможно проведение радиойодоблачения при наличии йоднакапливающей ткани в ложе щитовидной железы:

- ДРЩЖ со всеми перечисленными ниже признаками:
 - без локорегионарных или отдаленных метастазов;
 - удалена макроскопически вся опухолевая ткань;
 - отсутствие экстращитовидной инвазии;
 - отсутствие сосудистой инвазии;
 - неагрессивный гистологический вариант;
- сN0 или pN1 при поражении не более 5 лимфатических узлов, микрометастазы (размером <0,2 см в наибольшем измерении);
- интратиреоидный ДРЩЖ с капсулярной инвазией или без нее и минимальной сосудистой инвазией (<4 очагов);
- интратиреоидный папиллярный рак размером <4 см
- интратиреоидная унифокальная или мультифокальная папиллярная микрокарцинома
- неопределяемый уровень антител к тиреоглобулину
- уровень нестимулированного ТГ менее или 1 нг/мл через 6–12 недель после тиреоидэктомии

Группа промежуточного риска — радиойодтерапия назначается индивидуально:

- агрессивный гистологический вариант;
- сN1 или pN1 при поражении >5 лимфатических узлов, макрометастазы (размером <3 см в наибольшем измерении);
- ДРЩЖ с сосудистой инвазией;
- положительный край резекции
- уровень нестимулированного ТГ до 10 нг/мл через 6–12 недель после тиреоидэктомии

Группа высокого риска — абсолютные показания к радиойодтерапии

- резидуальная опухоль;
- pN1 с любым метастатическим лимфатическим узлом размером >3 см в наибольшем изменении;
- макроскопическая экстращитовидная инвазия;
- широко инвазивный фолликулярный рак (>4 очагов);
- подозрение на отдаленные метастазы и их лечение;
- уровень нестимулированного ТГ более 10 нг/мл через 6–12 недель после тиреоидэктомии

3.3 Лечение радиоактивным йодом

Назначается пациентам с верифицированным папиллярным, фолликулярным, Гюртле-клеточным раком щитовидной железы согласно стратификации риска рецидива и персистенции заболевания [21, 27, 28, 29, 30, 31].

• С целью подготовки к РИТ без применения тиротропина-альфа всем пациентам **рекомендуется** отменить левотироксин натрия* за 3–4 недели до процедуры с целью достижения должного эффекта РИТ.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: *Радиоiodтерапия проводится на фоне 2-недельной диеты с низким содержанием йода. После рентгенконтрастных исследований следует воздержаться от назначения радиоiodа в течение 2х месяцев. Для РИТ требуется высокая концентрация ТТГ крови (>30 мЕд/л. Последний может достигаться путем эндогенной стимуляции при отмене левотироксина натрия** на 3-4 нед (у детей — на 3 нед) или введения тиротропина альфа. У пациентов группы низкого риска радиоiodаблиция может проводиться при уровне ТТГ более 10 мЕд/л

- Радиоiodаблиция в группе низкого риска **рекомендуется** при показателях нестимулированного сывороточного ТГ более 0,2 но менее 1 нг/мл с целью разрушения остаточной тиреоидной ткани, что необходимо для последующей адекватной интерпретации уровня сывороточного ТГ в процессе динамического наблюдения, повышения информативности контрольных исследований с радиоiodом [21, 27, 28, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — IV).

- **Рекомендуемый** терапевтический интервал лечебной активности $Na^{131}I$ - 30-80 мКи [21, 27, 28, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — I).

- Адювантная радиоiodтерапия **рекомендуется** с целью снижения риска рецидива заболевания, увеличения общей и безрецидивной выживаемости, у пациентов группы умеренного и высокого риска, в том числе при биохимической персистенции заболевания [21, 27, 28, 30].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — IV)

- Терапевтический интервал лечебной активности $Na^{131}I$ 30-150 мКи **рекомендуется** пациентам группы умеренного и высокого риска, в том числе при биохимической персистенции заболевания [21, 27, 28, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — I).

- Терапевтический интервал лечебной активности $Na^{131}I$ - 100-200 мКи **рекомендуется** при наличии отдаленных метастатических очагов, нерезектабельного локорегионарного рецидива

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств - IV)

Комментарий: у детей радиоiodаблиция и адювантная радиоiodтерапия проводится с применением лечебных активностей $Na^{131}I$ 0,5-1,0 мКи/кг, радиоiodтерапия остаточной болезни 2-2,15 мКи/кг.

- При активностях более 120 мКи **рекомендуется** проводить биодозиметрию с целью предотвращения и контроля избыточной лучевой нагрузки на кровь и костный мозг [21, 28, 30].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- При суммарной лечебной активности более 1000 мКи **рекомендуется** оценка риска отдаленных нежелательных явлений и миелосупрессии [21, 28, 30].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- При выявлении йод-накапливающих очагов **рекомендуются** повторные сеансы терапии радиоактивным йодом с интервалом 3-6 месяцев до полного исчезно-

вения накопления йода в метастатических очагах и уровня стимулированного тиреоглобулина < 1 нг/л [21, 28, 30].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

3.4 Терапия левотироксином натрия

Заместительная терапия левотироксином натрия** направлена на коррекцию послеоперационного гипотиреоза, супрессивная — на подавление ТТГ-зависимого роста остаточных опухолевых клеток.

- В группе пациентов низкого риска и биохимической ремиссии проведение супрессивной терапии левотироксином натрия** **не рекомендуется** ввиду отсутствия увеличения выживаемости и ухудшения качества жизни, вместо этого рекомендуется проведение заместительной терапии [32].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- В группах пациентов промежуточного риска, биохимического рецидива и неопределенного опухолевого статуса **рекомендуется** супрессивная терапия с целью повышения показателей выживаемости пациентов [32].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: мягкая супрессия целесообразна при тахикардии и менопаузе; заместительная терапия – в возрасте старше 60 лет, при наличии фибрилляции предсердий, остеопороза.

- В группе пациентов высокого риска и структурного рецидива с целью повышения показателей выживаемости **рекомендуется** супрессивная терапия, кроме пациентов с фибрилляцией предсердий, которым проводится мягкая супрессия [32].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: Целевые диапазоны уровня ТТГ в различных режимах [1, 6, 8]:

- супрессивная терапия: уровень ТТГ <0,1 мЕд/л, уровень свободного тироксина не превышает верхнюю границу нормы;
- мягкая супрессия: уровень ТТГ 0,1–0,5 мЕд/л;
- заместительная терапия: уровень ТТГ 0,4-4,0 мЕд/л

3.5 Таргетная терапия

- При развитии радиоiodодрефрактерности, т.е. неэффективности РИТ и доказанном прогрессировании опухоли в течение последних 12 мес согласно критериям RECIST 1.1, с целью увеличения общей выживаемости пациентов, **рекомендована** системная таргетная терапия препаратами, зарегистрированными в РФ по данным медицинским показаниям (ленватиниб**, сорафениб**, кабозантиниб**) [21].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: При развитии радиоiodодрефрактерности прогрессирование по данным RECIST 1.1 является обязательным условием для начала таргетной терапии. Увеличение показателей тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину само по себе без структурного прогрессирования по данным RECIST не является условием к началу таргетной терапии.

Пациент считается радиоiodодрефрактным если имеется хотя бы один из перечисленных ниже признаков:

- отсутствие накопления ¹³¹I хотя бы в 1 из всех имеющих опухолевых очагов при введении лечебной активности ¹³¹I не менее 100 мКи;
- прогрессирование опухоли на фоне РИТ в течение последних 12 мес;
- отсутствие положительного эффекта РИТ при суммарной терапевтической активности >600 мКи
 - При первично нерезектабельном жизнеугрожающем или симптоматическом ДРЩЖ с целью увеличения общей выживаемости пациентов **рекомендована** системная таргетная терапия препаратами, зарегистрированными в РФ по данным медицинским показаниям (ленватиниб**, сорафениб**, кабозантиниб**) [21].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- **Рекомендуется** индивидуальный подбор препарата для системной таргетной терапии каждому пациенту, учитывая его анамнез, а также прогноз эффективности и безопасности конкретного препарата с целью увеличения общей выживаемости пациентов и улучшения переносимости лечения [33].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий: Кабозантиниб** применяется только в качестве препарата 2 или последующей линии таргетной терапии.

- Независимо от выбора препарата, **рекомендуется** начинать лечение в стартовой дозе, указанной в инструкции по применению препарата, с последующей ее редукцией при развитии нежелательных явлений 3 степени тяжести и более с целью достижения оптимального эффекта терапии и контроля переносимости лечения [34].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).

- При рецидивном неоперабельном или метастатическом дифференцированном раке щитовидной железы при неэффективности РИТ в случае прогрессирования заболевания и/или наличии жизнеугрожающего, ассоциированного с опухолью состояния, **рекомендуется** ленватиниб** в дозе 24 мг/сут перорально до прогрессирования или неприемлемой токсичности с целью повышения выживаемости пациентов [35].

Комментарий: Использование ленватиниба** предпочтительно по сравнению с сорафенибом** ввиду более значимого клинического ответа, выражающегося в увеличении времени до прогрессирования с медианой выживаемости без прогрессирования в 18,3 месяца, а также частоты объективных ответов до 64,8% против 12,2%.

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2)

- При рецидивном неоперабельном или метастатическом дифференцированном раке щитовидной железы при неэффективности РИТ в случае прогрессирования заболевания и/или наличии жизнеугрожающего, ассоциированного с опухолью состояния, **рекомендуется** сорафениб** в дозе 400 мг 2 раза в сутки перорально до прогрессирования или неприемлемой токсичности с целью повышения выживаемости пациентов [36].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2)

- При рецидивном неоперабельном или метастатическом радиоiodодрефрактном дифференцированном раке щитовидной железы, прогрессирующем на фоне ленватиниба** и/или сорафениба**, **рекомендован** кабозантиниб** 60 мг/сут перорально до прогрессирования или неприемлемой токсичности с целью повышения выживаемости пациентов [37].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2)

- При рецидивном неоперабельном или метастатическом радиоiodодрефрактном дифференцированном раке щитовидной железы, прогрессирующем на стандартных режимах таргетной терапии, **рекомендовано** проведение комплексного геномного профилирования на основе секвенирования нового поколения с использованием образцов опухолевой ткани или жидкостной биопсии, с целью выявления конкретных молекулярных мишеней и назначением определенной таргетной терапии действующей на них [38].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: Перспективными целевыми мутациями для определения являются мутации в RET-протоонкогене, слияния в гене *NTRK*.

- При рецидивном неоперабельном или метастатическом радиоiodодрефрактном дифференцированном раке щитовидной железы, прогрессирующем на стандартных режимах таргетной терапии, при наличии подтверждённого слияния гена *NTRK* **рекомендован** ларотректиниб** 100 мг x 2 p/сут перорально с целью повышения выживаемости [39].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

- При рецидивном неоперабельном или метастатическом радиоiodодрефрактном дифференцированном раке щитовидной железы, прогрессирующем на стандартных режимах таргетной терапии, при наличии подтверждённого слияния гена *NTRK* **рекомендован** энтректиниб** 600 мг x 1 p/сут перорально с целью повышения выживаемости [40].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

- В случае прогрессирования опухоли или развития угрожающей жизни токсичности на фоне применения одного из таргетных препаратов **рекомендуется** перевод пациента на прием другого препарата [21].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

3.6 Дистанционная лучевая терапия

- Дистанционная лучевая терапия в отдельных случаях **рекомендуется** пациентам с солитарными опухолевыми метастазами РЩЖ, не накапливающими радиоактивный йод и хирургически нерезектабельными, а также в качестве паллиативного лечения при болевом или компрессионном синдроме (например, при сдавлении трахеи, спинного мозга) [41, 42].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: Применение дистанционной лучевой терапии ограничено в связи с низкой чувствительности ВДРЩЖ к данному виду лечения.

3.7 Системная радионуклидная терапия

¹⁵³Sm-оксабифором

• Системная радионуклидная терапия ¹⁵³Sm-оксабифором, с учетом тераностического подхода, **рекомендуется** при наличии накопления остеотропных РФП по результатам ОФЭКТ(ОФЭКТ/КТ) и подтверждение метастатического поражения скелета по результатам рентгенологических и / или магнитно-резонансного томографического исследований с целью повышения качества жизни пациентов с ДРЩЖ [43, 44, 45, 46, 47].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств - IV)

• Системная радионуклидная терапия ¹⁵³Sm-оксабифором **рекомендуется** пациентам с подтвержденным метастатическим поражением скелета (количество очагов ≥ 3) с целью купирования болевого синдрома, при отсутствии симптомов сдавления спинного мозга, с интервалом 3-6 месяцев, лечебной активностью 0,5-1,0 мКи/кг [43, 44, 45, 46, 47].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств - IV)

Комментарий: Остеомодифицирующую терапию золедроновой кислотой** или таргетную терапию деносумабом** рекомендуется проводить всем пациентам с метастатическим поражением скелета.

3.8 Лечение анапластического рака щитовидной железы

Первичная диагностика анапластического РЩЖ базируется на проведении тонкоигольной биопсии под ультразвуковым наведением.

• В случае получения неинформативного результата биопсии при клиническом подозрении на наличие анапластического РЩЖ **рекомендовано** проведение толстоигольной трепан-биопсии образования под контролем УЗИ [21].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

• При установлении диагноза анапластического РЩЖ **рекомендована** срочная маршрутизация пациента в специализированный центр, располагающий возможностью проведения генетических исследований, таргетной терапии и опытом хирургического лечения пациентов с анапластическим РЩЖ. Попытки лечения пациентов в онкологических учреждениях общего профиля не рекомендованы [21].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

• При установлении цитологического диагноза анапластического РЩЖ **рекомендовано** в кратчайшие сроки определить наличие мутации BRAF^{V600E} в цитологическом материале или в материале, полученном при трепанбиопсии [21].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: В АРЩЖ, содержащем области ВДРЩЖ, мутации BRAF^{V600E} были обнаружены как в АРЩЖ так и в ПРЩЖ, что позволяет предположить, что мутации BRAF играют роль в развитии АРЩЖ из ДРЩЖ. Таким образом, процесс дедифференцировки, вероятно, вызван прогрессивным накоплением соматических мутаций в генах, связанных со злокачественными новообразованиями,

особенно в TP53 и генах, которые кодируют белки, участвующие в пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)-АКТ.

Среди АРЩЖ мутация BRAF^{V600E} является наиболее часто встречающейся мутацией, наблюдаемой в 50–70% случаев. Если ПРЩЖ сосуществует в ткани щитовидной железы с АРЩЖ, более 90% опухолей могут содержать мутацию BRAF^{V600E}.

Также описано, что (MAPK) киназы (MEK) киназы усиливают противоопухолевую активность по сравнению с одноконтинентными ингибиторами BRAF, что позволяет предположить, что двойное ингибирование сигнального пути MAPK улучшает ответ на лечение и поддерживает или предотвращает реактивацию пути MAPK, известный механизм резистентности.

Эта стратегия оказалась успешной при лечении меланомы и рака легкого с мутацией BRAF^{V600}, при этом комбинированное ингибирование BRAF и MEK увеличивало общую частоту ответа, продолжительность ответа, выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость по сравнению с монотерапией ингибитором BRAF.

• Определение мутации BRAF^{V600E} **рекомендовано** одновременно методами ПЦР и секвенирования [21].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: Методика ПЦР обеспечивает максимальную скорость получения ответа, при наличии положительной реакции достоверность заключения очень высока, что позволяет быстро начать таргетную терапию, однако встречаются ложно-отрицательные результаты. Методика секвенирования требует большего времени на выполнение, однако обладает большей чувствительностью, в связи с чем ее применение может быть оправданным в случае отрицательного результата ПЦР.

• При проведении секвенирования одновременно с поиском мутации BRAF^{V600E} **рекомендован** анализ и других мутаций, потенциально способных повлиять на выбор лекарственного лечения (мутации генов *ALK, NTRK, RET, TSC2, PI3K/mTOR/AKT, ROS1, IGF* определение PD-L1 статуса)

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

• При анапластическом РЩЖ рекомендовано проведение комплексного геномного профилирования на основе секвенирования нового поколения с использованием образцов опухолевой ткани или жидкостной биопсии, с целью выявления молекулярных мишеней и последующей пользы от определенной таргетной терапии [48].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: При наличии генетических мишеней для применения таргетных препаратов следует приложить все усилия для включения пациента в соответствующие клинические исследования, либо применить таргетные препараты по решению врачебной комиссии. Так, если у пациента есть мутации в RET-протоонкогене, то может использоваться терапия пралсетинибом или селперкатиноном, при наличии слияний в гене NTRK рекомендована терапия ларотректинибом** или энтректинибом** (в т.ч. при мутации/слиянии в гене *ROS1*). При наличии слияний в *ALK* гене рекомендовано применение в качестве таргетной терапии кризотиниба** или другого ингибитора тирозинкиназ рецепторов ALK. Если есть мутации в *TSC2*

гене, то возможно использование ингибитора mTOR — #эверолимуса**. У пациентов с положительным PD-L1 статусом рекомендовано применение иммунотерапии (пембролизумаб).

- Всем пациентам с установленным диагнозом анапластического РЩЖ **рекомендовано** выполнение ПЭТ/КТ-18FDG и МРТ головного мозга с целью исключения отдаленных метастазов опухоли, значительно влияющих на прогноз и тактику лечения [21].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: При отсутствии возможности проведения ПЭТ/КТ или необходимости длительного ожидания исследования целесообразно выполнение КТ грудной клетки, брюшной полости, малого таза с болюсным контрастным усилением.

- В случае выявления мутации BRAF^{V600E} при рецидивном и/или нерезектабельном и/или метастатическом АПРЩЖ **рекомендовано** применение #дабрафениба** (перорально 150 мг два раза в день) в сочетании с #траметинибом** (перорально 2 мг в день) или #вемурафениб** 960 мг 2 раза в сутки перорально + #кобиметиниб** 60 мг 1 раз в сутки внутрь, длительность курса 21 день, перерыв между курсами 7 дней) до прогрессирования или неприемлемой токсичности [49, 50].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: Комбинированная терапия ингибиторами сигнальных путей BRAF и MEK более эффективна, чем терапия ингибиторами BRAF в монорежиме. Выявление отдаленных метастазов опухоли не должно являться поводом для отказа от таргетной терапии или задержки с началом терапии, поскольку ответ опухоли на лечение в данный момент непредсказуем, и существуют случаи полного ответа на таргетную терапию. При выраженном клиническом ответе и соответствии опухолевого процесса критериям резектабельности возможно рассмотрение вопроса о хирургическом лечении.

- Оценку резектабельности опухоли, имеющей мутацию BRAF^{V600E}, **рекомендовано** проводить после таргетной терапии BRAF/MEK ингибиторами.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- При рецидивном и/или неоперабельном или метастатическом анапластическом раке щитовидной железы при наличии подтвержденного слияния гена NTRK **рекомендован** ларотректиниб** 100 мг x 2 р/сут перорально с целью повышения выживаемости до прогрессирования или неприемлемой токсичности [51].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

- При рецидивном и/или неоперабельном или метастатическом анапластическом раке щитовидной железы при наличии подтвержденного слияния гена NTRK **рекомендован** энтректиниб** 600 мг x 1 р/сут перорально с целью повышения выживаемости [52].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

- При возможности R0/R1 резекции опухоли **рекомендовано** радикальное удаление опухоли в объеме тиреоидэктомии с избирательной резекцией всех пораженных локальных или регионарных структур и лимфа-

тических узлов с целью увеличения показателей выживаемости пациентов [53, 54].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Для оценки возможности радикальной резекции опухоли **рекомендованы** эзофагогастроудоденоскопия и ларинго-бронхоскопия [21].

- Послеоперационный гистологический диагноз анапластического РЩЖ **требует** обязательного подтверждения иммуногистохимическим методом [21].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- После проведения хирургического лечения **рекомендовано** использование лучевой терапии на область шеи (предпочтительно, IMRT) в сочетании с химиотерапией или таргетными или цитотоксическими препаратами.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: Начало химиотерапии рекомендовано в течение первой недели после хирургического вмешательства с последующим началом лучевой терапии.

- Паллиативная химиотерапия **рекомендована** в случаях отсутствия генетических мишеней для использования таргетной терапии. С паллиативной целью рекомендуется применять следующие режимы химиотерапии: паклитаксел** 50 мг / м² + карбоплатин** AUC 2 в/в еженедельно или паклитаксел** 30-60 мг/м² в/в кап, еженедельно или паклитаксел** 175 мг / м² + карбоплатин** AUC 5-6 в/в 1 раз в 3 недели или #доцетаксел** 60 мг/м² + доксорубин** 60 мг / м² в/в раз в 3-4 недели до неприемлемой токсичности или #доцетаксел** 20 мг/м² + доксорубин** 20 мг / м² в/в еженедельно или #цисплатин** 25 мг/м² в/в кап, еженедельно до неприемлемой токсичности или доксорубин** 60 мг / м² в/в раз в 3 недели или доксорубин** 20 мг / м² в/в еженедельно [55-64].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

3.9 Обезболивание

Порядок и рекомендации по обезболиванию при дифференцированном РЩЖ соответствуют рекомендациям «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи», представленным в рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России.

ДИЕТОТЕРАПИЯ

Не применяется.

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ РЕАБИЛИТАЦИИ

Общие принципы реабилитации пациентов после проведенных хирургических вмешательств, РИТ, лучевой терапии и/или химиотерапии соответствуют таковым при злокачественных новообразованиях головы и шеи, представленным в клинических рекомендациях «Злокачественные новообразования полости рта».

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

5.1 Динамическая стратификация риска и диспансерное наблюдение пациентов

Принадлежность пациента к определенной группе риска не является постоянной и должна подлежать динамической переоценке в зависимости от ответа на проведенное лечение. Это позволяет индивидуализировать динамическое наблюдение, снизить финансовые затраты и своевременно выявить структурный рецидив заболевания, тем самым оказав положительное влияние на прогноз заболевания.

Динамическая стратификация риска позволяет разделить пациентов на следующие 4 основные группы по результатам проведенного лечения [6].

1. Биохимическая ремиссия (вероятность рецидива составляет 1–4 %):

- отрицательные данные УЗИ;
- концентрация нестимулированного ТГ <0,2 нг/мл при низком уровне антител к ТГ;
- концентрация стимулированного ТГ <1 нг/мл, если больной переклассифицирован из другой группы.

2. Биохимический рецидив:

- отрицательные данные УЗИ, СВТ, КТ;
- концентрация нестимулированного ТГ >1 нг/мл;
- концентрация стимулированного ТГ >10 нг/мл;
- вираж антител к ТГ (постоянное увеличение уровня антител при динамическом наблюдении).

В данной группе примерно у 30 % больных происходит спонтанное снижение биохимических показателей, у 20 % — ремиссия после дополнительного лечения (РЙТ), у 20 % — структурный рецидив. Смертность, связанная с РЩЖ, составляет <1 %.

При сохранении стабильной концентрации ТГ или ее снижении в большинстве случаев проводят наблюдение, при отсутствии специфических противопоказаний предпочтительна супрессия уровня ТТГ. При росте уровня ТГ или вираже антител к ТГ рекомендуется активное обследование и проведение дополнительных лечебных опций (РЙТ).

В качестве промежуточной группы между пациентами с биохимической ремиссией и с биохимическим рецидивом выделена группа больных с неопределенным опухолевым статусом.

3. Неопределенный опухолевый статус:

- отрицательные или неспецифические данные УЗИ, СВТ, КТ;
- концентрация ТГ без стимуляции составляет более 0,2, но менее 1 нг/мл;
- концентрация ТГ после стимуляции составляет более 1, но менее 10 нг/мл;
- уровень антител к ТГ стабильный или снижается.

Неспецифические изменения могут быть стабильны или исчезнуть, вероятность структурного рецидива оценивается несколько меньше, чем в группе биохимического рецидива (15–20 %), специфическая смертность составляет <1 %. В большинстве случаев необходимо продолжить наблюдение (визуализация, определение уровня ТГ). При подозрительных изменениях следует прибегнуть к дополнительной визуализации и биопсии.

4. Структурный рецидив: структурные или функциональные признаки опухоли при любой концентрации ТГ и/или антител к ТГ.

Прогноз: около 50–60 % пациентов сохраняют персистенцию, несмотря на дополнительное лечение. Смертность, связанная с РЩЖ, при шейных метастазах составляет 11 %, при отдаленных — 50 %. Выбор лечебной тактики зависит от размера, локализации, объема поражения, скорости роста, захвата ¹³¹I или фтордезоксиглюкозы [¹⁸F], гистологического варианта опухоли.

5.2 Определение тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину

Наиболее высокочувствительным методом динамического наблюдения является определение ТГ — специфического высокочувствительного маркера тиреоцитов, а также клеток папиллярного и фолликулярного РЩЖ.

Присутствие в крови антител к ТГ может стать причиной ложноотрицательного результата исследования уровня ТГ. Определение ТГ должно осуществляться с помощью чувствительного иммунорадиометрического анализа (функциональная чувствительность — 0,2 нг/мл).

После первичного лечения ТГ может обнаруживаться в крови пациентов в течение нескольких месяцев, поэтому его определение целесообразно выполнять не ранее чем через 3 мес после проведения последнего лечебного этапа [1, 6, 8].

- Послеоперационное определение ТГ и антител к ТГ на фоне терапии левотироксином натрия** **рекомендовано** всем пациентам каждые 6–12 мес с целью исключения рецидива заболевания [21].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3)

- В группе биохимической ремиссии интервал определения ТГ и антител к ТГ на фоне терапии левотироксином натрия** **рекомендуется** изменить до 12–24 мес с целью повышения качества жизни пациентов и снижения **экономических затрат** [6].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Интервал определения ТТГ **рекомендуется** не более 12 мес для всех пациентов на фоне терапии левотироксином натрия** с целью своевременного выявления рецидива заболевания [6].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Динамическое определение ТГ не реже 6–12 мес **рекомендуется** в группах пациентов высокого риска, структурного рецидива, биохимического рецидива, неопределенного опухолевого статуса с целью повышения выживаемости пациентов [6].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: Повторное определение стимулированного ТГ рекомендовано в группах пациентов [51]:

- высокого риска;
- структурного рецидива;
- биохимического или неопределенного статуса рецидива;
- Повторное определение стимулированного ТГ **не рекомендовано** в группах пациентов низкого риска и биохимической ремиссии ввиду низкой диагностической эффективности [6].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

5.3 Послеоперационное ультразвуковое исследование

- После оперативного лечения УЗИ шеи **рекомендуется** через 6–12 мес в зависимости от группы риска и динамики концентрации ТГ с целью выявления структурного рецидива [6].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- При выявлении при УЗИ подозрительных лимфатических узлов максимальным размером >0,8–1,0 см **рекомендуется** прицельная ТАБ, которая дополняется определением ТГ в смыве из иглы с целью морфологической или биохимической верификации рецидива заболевания [6].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: При меньшем размере лимфатического узла возможно динамическое наблюдение (если размеры узла остаются стабильными и нет угрозы прорастания жизненно важных структур).

5.4 Сцинтиграфия всего тела

- У пациентов с биохимической ремиссией после РИТ проведение плановой сцинтиграфии костей всего тела **не рекомендуется** ввиду низкой диагностической ценности [21].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

- Сцинтиграфия костей всего тела **рекомендуется** через 6–12 мес после РИТ у пациентов групп высокого и промежуточного риска без достижения биохимической ремиссии и с персистенцией заболевания с целью оценки прогрессии заболевания [6].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

5.5 Компьютерная, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография

- Компьютерная томография мягких тканей шеи и органов грудной клетки **рекомендуется** при сомнениях в адекватной оценке распространенности заболевания при УЗИ, подозрении на прорастание трахеи, гортани, глотки, пищевода, выявления метастазов в легкие и лимфатические узлы средостения у пациентов группы высокого риска с повышенной концентрацией ТГ (как правило, >10 нг/мл) или с выражением антител к ТГ независимо от результатов сцинтиграфии всего тела с целью адекватной оценки распространенности заболевания [6].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Магнитно-резонансная томография головного мозга, скелета, брюшной полости **рекомендуется** пациентам группы высокого риска с повышенной концентрацией ТГ (как правило, >10 нг/мл) при отсутствии метастазов в легкие, лимфатические узлы шеи и средостения или наличии характерных симптомов метастатического поражения органов вышеуказанных локализаций с целью адекватной оценки распространенности заболевания и выявления структурного рецидива [6].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Позитронно-эмиссионная томография всего тела **рекомендуется** пациентам группы высокого риска при вы-

сокой концентрации ТГ (>10 нг/мл) и отрицательных данных сцинтиграфии всего тела с целью исключения структурного прогрессирования болезни, начального стадирования при низкокодифференцированном или широко инвазивном фолликулярном РЩЖ или оценки результатов лечения при радиоодрезистентных формах ВДРЩЖ [6].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

5.6 Рак щитовидной железы и беременность

Высокодифференцированный РЩЖ в большинстве случаев является опухолью с латентной прогрессией, и его выявление во время беременности не является показанием к ее прерыванию. Беременность не является фактором, способствующим прогрессированию ВДРЩЖ. Большинство исследований свидетельствуют о том, что отдаленный прогноз ВДРЩЖ, диагностированного во время беременности, ничем не отличается от прогноза РЩЖ, выявленного в других ситуациях. Нет никаких различий в показателях летальности и персистенции ВДРЩЖ у беременных, оперированных во II триместре до 24-й недели, и у женщин, оперированных после родов. Более того, по данным ретроспективных исследований, прогноз не ухудшается даже при проведении оперативного лечения спустя год после первичной диагностики ВДРЩЖ во время беременности.

Если при пункционной биопсии и цитологическом исследовании у беременной поставлен диагноз ВДРЩЖ, ей показано оперативное лечение, однако решение о сроках проведения операции должно быть индивидуализировано.

Существуют исследования, в которых сообщается о более высокой частоте специфических и неспецифических осложнений у женщин, перенесших операцию в период беременности, по отношению к небеременным женщинам, что потребовало более длительного пребывания в стационаре и повышенных затрат на лечение. Объем комплексного лечения пациенток с ВДРЩЖ может быть индивидуализирован исходя из факта планирования беременности (терапия радиоактивным йодом может быть в ряде случаев отложена) [6].

- Прерывание беременности **не рекомендовано** при выявлении ВДРЩЖ [21].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Выявление ВДРЩЖ является показанием к оперативному лечению, сроки которого определяются индивидуально, при этом в большинстве случаев оно может быть отложено до послеродового периода. [21].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: При ВДРЩЖ, диагностированном цитологически на ранних сроках беременности, показано динамическое УЗИ с частотой 1 раз в месяц.

- При прогрессирующем увеличении опухоли или появлении измененных регионарных лимфатических узлов **рекомендовано** оперативное лечение во II триместре беременности в сроке до 24-й недели [6].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Вопрос о планировании беременности женщинами, получившими лечение по поводу ВДРЩЖ, реша-

ется индивидуально: оно **может быть рекомендовано** сразу после оперативного лечения или спустя 6 месяцев после РИТ. [21].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Мужчинам, прошедшим лечение радиоактивным йодом, **не рекомендуют** участвовать в планировании беременности в течение 120 дней (период жизни сперматозоида) [6]

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- При планировании беременности после оперативного вмешательства на ЩЖ **рекомендуется** поддержание стойкого эутиреоза с целью снижения риска рецидива и нормального развития плода [10].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: Целесообразно назначение заместительной терапии левотироксином натрия** (в дозе около 2 мкг/кг массы тела) с целевым показателем концентрации ТТГ 0,1–2,5 мЕд/л. Контролировать содержание ТТГ в крови во время беременности необходимо 1 раз в 6–8 нед. Женщинам, которые получили лечение по поводу ВДРЩЖ, не противопоказано грудное вскармливание [6], во время которого требуется прием йодида калия в дозировке 200 мкг в сутки в связи с сохранением йодного дефицита в стране

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается:

1. в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти;
2. в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «онкология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;
3. на основе настоящих клинических рекомендаций;
4. с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы).

При подозрении или выявлении у пациента онкологического заболевания врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи либо в первичный онкологический кабинет, поликлиническое отделение онкологического диспансера (онкологической больницы) для оказания ему первич-

ной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы) должна быть проведена не позднее 5 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или поликлинического отделения онкологического диспансера (онкологической больницы) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет, биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований) пациент направляется лечащим врачом в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественных новообразований не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патологоанатомическое бюро (отделение).

Сроки проведения диагностических инструментальных и лабораторных исследований в случае подозрения на онкологическое заболевание не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

Диагноз онкологического заболевания устанавливается врачом-онкологом, а при злокачественных новообразованиях лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, входящих в рубрики МКБ-10 C81-C96, также врачом-гематологом.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета) направляет пациента в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или иную медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, в том числе подведомственную федеральному органу исполнительной власти (далее — федеральная медицинская организация), для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания), определения тактики лечения, а также в случае наличия медицинских показаний для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

При онкологических заболеваниях, входящих в рубрики C37, C38, C40–C41, C45–C49, C58, D39, C62, C69–C70, C72, C74 МКБ-10, а также соответствующих кодам международной классификации болезней — онкология (МКБ-О), 3 издания 8936, 906-909, 8247/3, 8013/3, 8240/3, 8244/3, 8246/3, 8249/3 врач-онколог онкологического

диспансера (онкологической больницы) или иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения лечебной тактики организует проведение консультации или консилиума врачей, в том числе с применением телемедицинских технологий, в федеральных государственных бюджетных учреждениях, подведомственных Министерству здравоохранения Российской Федерации, оказывающих медицинскую помощь (далее в целях настоящего Порядка — национальные медицинские исследовательские центры).

В сложных клинических случаях для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания) в целях проведения оценки, интерпретации и описания результатов врач-онколог организует направление:

- цифровых изображений, полученных по результатам патоморфологических исследований, в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр) путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;
- цифровых изображений, полученных по результатам лучевых методов исследований, в дистанционный консультативный центр лучевой диагностики, путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;
- биопсийного (операционного) материала для повторного проведения патоморфологических, иммуногистохимических, и молекулярно-генетических исследований: в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр), а также в молекулярно-генетические лаборатории для проведения молекулярно-генетических исследований.

Тактика лечения устанавливается консилиумом врачей, включающим врачей-онкологов, врача-радиотерапевта, врача-нейрохирурга (при опухолях нервной системы) медицинской организации, в составе которой имеются отделения хирургических методов лечения злокачественных новообразований, противоопухолевой лекарственной терапии, радиотерапии (далее — онкологический консилиум), в том числе онкологическим консилиумом, проведенным с применением телемедицинских технологий, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Диспансерное наблюдение врача-онколога за пациентом с выявленным онкологическим заболеванием устанавливается и осуществляется в соответствии с порядком диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями.

С целью учета информация о впервые выявленном случае онкологического заболевания направляется в течение 3 рабочих дней врачом-онкологом медицинской организации, в которой установлен соответствующий диагноз, в онкологический диспансер или организацию субъекта Российской Федерации, исполняющую функцию регистрации пациентов с впервые выявленным злокачественным новообразованием, в том числе с применением единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь взрослому населению при онкологических заболеваниях, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным положением об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Специализированная, за исключением высокотехнологичной, медицинская помощь в медицинских организациях, подведомственных федеральным органам исполнительной власти, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным пунктом 5 порядка направления пациентов в медицинские организации и иные организации, подведомственные федеральным органам исполнительной власти, для оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи, предусмотренного в приложении к положению об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Сроки ожидания оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний для проведения медицинской реабилитации врач-онколог организует ее проведение в соответствии с порядком организации медицинской реабилитации взрослых.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний к санаторно-курортному лечению врач-онколог организует его в соответствии с порядком организации санаторно-курортного лечения.

Паллиативная медицинская помощь пациенту с онкологическими заболеваниями оказывается в соответствии с положением об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья.

При подозрении и (или) выявлении у пациента онкологического заболевания в ходе оказания ему скорой медицинской помощи его переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме являются:

1. наличие осложнений онкологического заболевания, требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
2. наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, ЛТ, лекарственная терапия и т.д.) онкологического заболевания.

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме являются:

1. необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;
2. наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, ЛТ, в том числе контактная, ДЛТ и другие виды ЛТ, лекарственная терапия и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показаниями к выписке пациента из медицинской организации являются:

1. завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
2. отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

3. в случаях несоблюдения пациентом предписаний или правил внутреннего распорядка лечебно-профилактического учреждения, если это не угрожает жизни пациента и здоровью окружающих;

4. необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по представленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

Факторы, влияющие на исход РЦЖ:

- распространенность опухолевого процесса;
- локализация метастатических очагов;
- способность опухоли и метастазов накапливать радиоактивный йод;
- развитие нежелательных явлений препаратов для таргетной терапии.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Критерии оценки качества медицинской помощи приведены в таблице 2.

Таблица 2. Критерии оценки качества медицинской помощи

№ п/п	Критерий качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнено исследование уровня ТТГ в крови (при установлении диагноза)	B	2
2	Выполнено исследование уровня кальцитонина в крови при установлении диагноза	C	4
3	Выполнена оценка клинических и анамнестических факторов принадлежности больного к группе агрессивных форм РЦЖ	B	2
4	Выполнено УЗИ ЩЖ и всех уровней регионарных лимфатических узлов по протоколу EU-TIRADS с оценкой подвижности голосовых складок	B	3
5	Выполнена прицельная (под контролем УЗИ) ТАБ ЩЖ с последующим цитологическим исследованием по протоколу Bethesda Thyroid Classification, 2009, 2017	B	3
6	Выполнена КТ органов шеи и грудной клетки при подозрении на распространенный опухолевый процесс	B	2
7	Выбран и выполнен оптимальный объем оперативного вмешательства на ЩЖ и регионарных лимфатических узлах шеи	B	3
8	Выполнена заместительная гормональная терапия после хирургического вмешательства	B	2
9	Выполнена видеоларингоскопия на дооперационном этапе	B	3
10	Выполнено исследование уровней ТТГ, ТГ и антител к ТГ в сыворотке крови через 6–12 мес после операции	B	3

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-онкологи;
2. Врачи-хирурги;
3. Врачи-эндокринологи;
4. Врачи-радиологи;
5. Врачи-радиотерапевты;
6. Врачи общей практики.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных по ключевым

словам, связанным с РЩЖ и соответствующими разделами клинических рекомендаций, оценка качества и релевантности найденных источников.

Базы данных, использованные для сбора/селекции доказательств. Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных Embase и MedLine. Глубина поиска составляла до 40 лет.

Методы, использованные для определения качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с уровнями доказательности (табл. 3–5).

Таблица 3. Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 4. Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай–контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 5. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными))

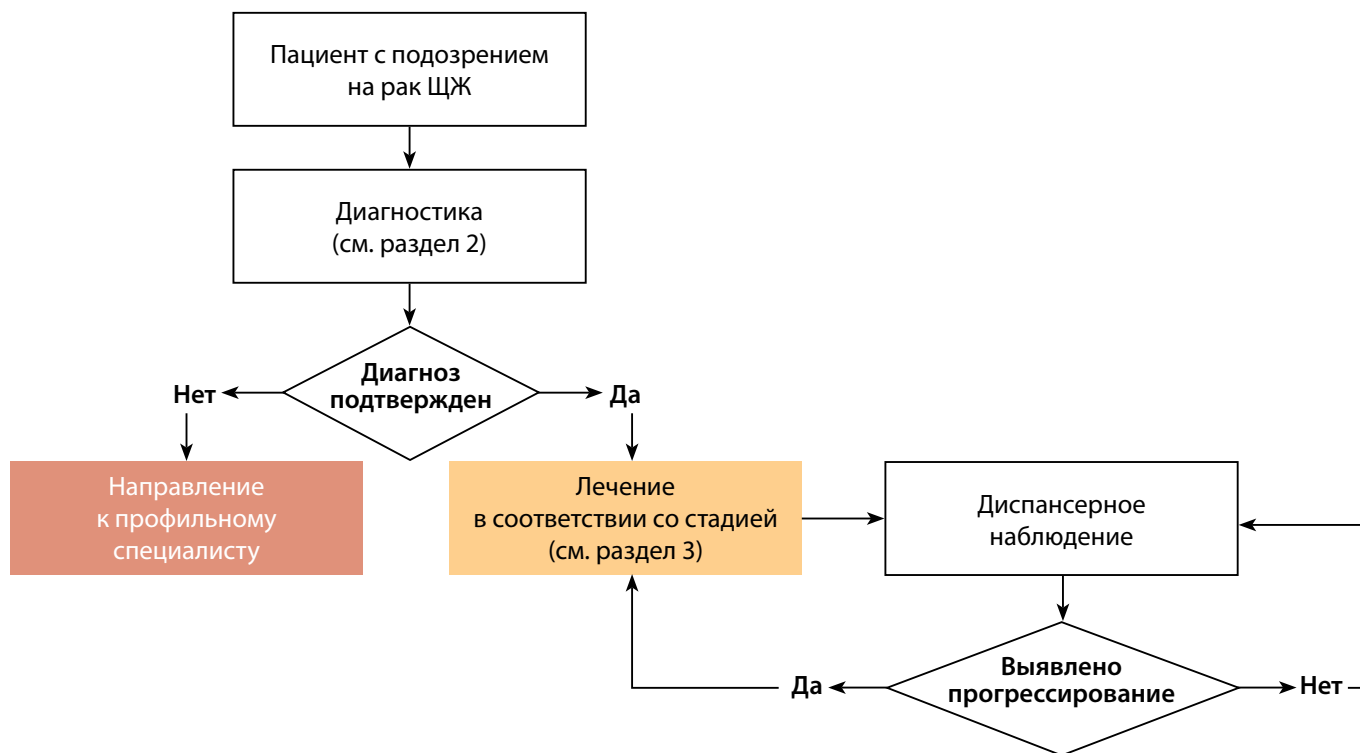


Рисунок. Алгоритмы действий врача

Порядок обновления клинических рекомендаций. Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, при наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

СПРАВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, ВКЛЮЧАЯ СООТВЕТСТВИЕ ПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ, СПОСОБОВ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

- Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению (много) узлового зоба у взрослых (2015 г.). Эндокринная хирургия 2016;(1):5–12.
- Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного РЩЖ у взрослых, 2017 г. Эндокринная хирургия 2017;11(1):6–27. DOI: 10.14341/serg201716-27.

АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА

Алгоритм действий врача представлен на рисунке.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

1. Послеоперационный прием препаратов левотироксина натрия** в качестве заместительной терапии не оказывает отрицательного влияния на качество жизни.
2. Беременность не приводит к прогрессированию РЩЖ.

3. РЩЖ не является показанием для прерывания беременности.
4. После лечения радиоактивным йодом беременность не рекомендуется планировать в течение 6 мес.
5. Мужчинам не рекомендуется участвовать в планировании беременности в течение 120 дней после лечения радиоактивным йодом.
6. Пациенткам, получившим комплексное лечение по поводу РЩЖ, не противопоказано грудное вскармливание.
7. Подготовку к диагностике или послеоперационной терапии радиоактивным йодом можно проводить как с помощью 4-недельной отмены левотироксина натрия**, так и с помощью инъекций рекомбинантного человеческого ТТГ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

ПРИМЕЧАНИЯ

** — лекарственные препараты, внесенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

— лекарственные препараты для медицинского применения, используемые в несоответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкциях по применению лекарственных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. Рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 448 с.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., А.О. Шахзадова, Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2022. – илл. – 252 с.
3. Allelein, S., Ehlers, M., Morneau, C., Schwartz, K., Goretzki, P., Seppel, T., ... Schott, M. (2017). Measurement of Basal Serum Calcitonin for the Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer. *Hormone and Metabolic Research*, 50(01), 23–28.
4. Матякин Е.Г., Подвизников С.О. Опухоли щитовидной железы. Онкология: справочник практикующего врача. Под ред. чл.-корр. РАН И.В. Поддубной. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 177–185.
5. Бржезовский В.Ж. Опухоли щитовидной железы. Опухоли головы и шеи. 5-е изд., доп. и перераб. М.: Практическая медицина, 2013. С. 339–359.
6. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. *Эндокринная хирургия* 2017;1(11):6–27.
7. Алиева С.Б., Алымов Ю.В., Кропотов М.А. и др. Рак щитовидной железы. Онкология. Клинические рекомендации. Под ред. М.И. Давыдова. М.: Издательская группа РОНЦ, 2015. С. 538–547.
8. Злокачественные опухоли головы и шеи. Под ред. Подвизникова С.О., Мудунова А.М., Болотина М.В. и др. Клинические рекомендации по лечению опухолей головы и шеи Общенациональной онкологической сети (США). М.: ООО «АБВ-пресс», 2019.
9. Онкология. Клинические рекомендации. Под ред. В.И. Чиссова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 125–139.
10. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109–42.
11. McLeod D.S., Watters K.F., Carpenter A.D. et al. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2682–92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22622023>.
12. Rinaldi S., Plummer M., Biessy C. et al. Thyroid-stimulating hormone, thyroglobulin, and thyroid hormones and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju097. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24824312>.
13. Bonavita J.A., Mayo J., Babb J. et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:207–13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19542415>.
14. Alexander E.K., Cooper D. The importance, and important limitations, of ultrasound imaging for evaluating thyroid nodules. *JAMA Intern Med* 2013;173:1796–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23979653>.
15. Friedrich-Rust M., Meyer G., Dauth N. et al. Interobserver agreement of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) and strain elastography for the assessment of thyroid nodules. *PLoS One* 2013;8:e77927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24205031>.
16. Kamran S.C., Marqusee E., Kim M.I. et al. Thyroid nodule size and prediction of cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:564–70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23275525>.
17. Yang J., Schnadig V., Logrono R., Wasserman P.G. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 2007;111:306–15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17680588>.
18. DANESE, D., SCIACCHITANO, S., FARSETTI, A., ANDREOLI, M., & PONTECORVI, A. (1998). Diagnostic Accuracy of Conventional Versus Sonography-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules. *Thyroid*, 8(1), 15–21.
19. Trimboli P., D'Aurizio F., Tozzoli R., & Giovanella L. (2017). Measurement of thyroglobulin, calcitonin, and PTH in FNA washout fluids. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 55(7).
20. Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017;27:1341–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29091573>.
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Thyroid Carcinoma. Version 2.2022.
22. Cady B. Hayes Martin Lecture. Our AMES is true: how an old concept still hits the mark: or, risk group assignment points the arrow to rational therapy selection in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1997;174:462–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9374215>.
23. Matsuzo K., Sugino K., Masudo K. et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg* 2014;38:68–79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24081532>.
24. Francis G, Waguespack S, Bauer A, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015 Jul;25(7):716-59. doi: 10.1089/thy.2014.0460
25. Danielle L., James MB, MCh. et al. Radioiodine Remnant Ablation for Differentiated CancerA Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;147(6):544-552. doi:10.1001/jamaoto.2021.0288
26. Каприн А.Д.. *Терапевтическая радиология. Национальное руководство.* М.-2018г.-С.640-651.
27. Шуринов А.Ю., Крылов В.В., Бородавина Е.В. Радиойодоблация при раке щитовидной железы. Исторические и современные аспекты. Обзор литературы. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2021;4(4):9-19. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2021-4-4-9-19>
28. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. 2019. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019. Dec1 ;30(12): 1856-1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400.
29. Vrachimis A, Riemann B, Mäder U, et al. Endogenous TSH levels at the time of 131I ablation do not influence ablation success, recurrence-free survival or differentiated thyroid cancer-related mortality. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Feb;43(2):224-231. doi: 10.1007/s00259-015-3223-2.
30. Gulec S, Ahuja S, Bernet V, et al. A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the European Thyroid Association, the Society of Nuclear Medicine and Therapeutic Approaches in the Management of Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2021 Jul;31(7):1009-1019. doi: 10.1089/thy.2020.0826.
31. Francis G, Waguespack S, Bauer A, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015 Jul;25(7):716-59. doi: 10.1089/thy.2014.0460.
32. Biondi B., Cooper D.S. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20:135–46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20151821>.
33. Brose M.S., Worden F.P., Newbold K.L., Guo M., Hurria A. Влияние возраста пациентов на эффективность и безопасность левватиниба при лечении радиойодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы в исследовании III фазы SELECT. *Опухоли головы и шеи.* 2018;8(2):39-52. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2018-8-2-39-52>.
34. Brose M.S., Panaseykin Y., Konda B., de la Fouchardiere C., Hughes B.G., Gianoukakis A.G., Park Y.J., Romanov I., Krzyzanowska M.K., Leboulleux S., Binder T.A., Dutcsu C., Xie R., Taylor M.H. Рандомизированное исследование по оценке безопасности и эффективности двух дозировок левватиниба – 18 и 24 мг – у пациентов с радиойодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы. *Опухоли головы и шеи.* 2022;12(1):86-98. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2022-12-1-86-98>
35. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L. J., et al. (2015). Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(7), 621–630. doi:10.1056/nejmoa1406470
36. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):319-328. doi:10.1016/S0140-6736(14)60421-9.

37. Brose MS, Robinson B, Sherman SJ, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):1126-1138. doi:10.1016/S1470-2045(21)00332.
38. Mosele, F., Remon, J., Mateo, J., et al (2020). Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology.* doi:10.1016/j.annonc.2020.07
39. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731-739
40. Doebele RC, 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. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):271-282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6
41. Chiu A.C., Delpassand E.S., Sherman S.J. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3637-42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9360519>.
42. Expert Panel on Radiation Oncology-Bone Metastases, Lo S.S., Lutz S.T. et al. ACR Appropriateness Criteria (R) spinal bone metastases. *J Palliat Med* 2013;16:9-19. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167547.36>.
43. Breelyn A Wilky , David M Loeb. Beyond Palliation: Therapeutic Applications of 153Samarium-EDTMP. *Clin Exp Pharmacol.* 2013 Jun;3(3):1000131. doi: 10.4172/2161-1459.1000131
44. Reyhaneh Manafi-Farid , Fardad Masoumi , Ghasemali Divband , Bahare Saidi , Bahar Ataenia, Fabian Hertel , Gregor Schweighofer-Zwink , Agnieszka Morgenroth , Mohsen Beheshti. Targeted Palliative Radionuclide Therapy for Metastatic Bone Pain. *J Clin Med.* 2020 Aug 12;9(8):2622. doi: 10.3390/jcm9082622
45. Nicole M. Iñiguez-Ariza,a,b Keith C. Bible,c, and Bart L. Clarke. Bone metastases in thyroid cancer. *J Bone Oncol.* 2020 Apr; 21: 100282. Published online 2020 Feb 19. doi: 10.1016/j.jbo.2020.100282
46. Fernanda Andrade , Danielle Probstner , Marcus Decnop , Daniel Bulzico , Denise Momesso , Rossana Corbo , Mario Vaisman , Fernanda Vaisman. The Impact of Zoledronic Acid and Radioactive Iodine Therapy on Morbi-Mortality of Patients with Bone Metastases of Thyroid Cancer Derived from Follicular Cells. *Eur Thyroid J.* 2019 Jan;8(1):46-55. doi: 10.1159/000493190. Epub 2018 Oct 3.
47. Juan Lv , Fu-Kun Chen , Chao Liu , Peng-Jie Liu , Zhi-Ping Feng, Li Jia, Zhi-Xian Yang , Fei Hou , Zhi-Yong Deng. Zoledronic acid inhibits thyroid cancer stemness and metastasis by repressing M2-like tumor-associated macrophages induced Wnt/ β -catenin pathway. *Life Sci.* 2020 Sep 1;256:117925. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117925. Epub 2020 Jun 6.
48. Mosele, F., Remon, J., Mateo, J., et al (2020). Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology.* doi:10.1016/j.annonc.2020.07
49. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol.* 2022;33(4):406-415. doi:10.1016/j.annonc.2021.12.014
50. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2015;373(8):726-736. doi:10.1056/nejmoa1502309
51. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731-739.
52. Doebele RC, 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. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):271-282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6
53. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2021;31(3):337-386. doi:10.1089/thy.2020.0944
54. Никифорович П.А., Поляков А.П., Слепцов И.В. и др. Таргетная терапия анапластического рака щитовидной железы. *Опухоли головы и шеи* 2022;12(4):20-25. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-00-00
55. Besic N, Auersperg M, Us-Krasovec M, Golouh R, Frkovic-Grazio S, Vodnik A. Effect of primary treatment on survival in anaplastic thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27(3):260-264. doi:10.1053/ejso.2000.1098
56. Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic thyroid carcinoma: Pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol.* 2010;22(6):486-497. doi:10.1016/j.clon.2010.03.013
57. Lee DY, Won J-K, Choi HS, et al. Recurrence and Survival After Gross Total Removal of Resectable Undifferentiated or Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2016;26(9):1259-1268. doi:10.1089/thy.2016.0147
58. Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers. *Clin Cancer Res.* 2018;24(13):3059-3068. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0373
59. Rao SN, Zafereo M, Dadu R, et al. Patterns of Treatment Failure in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2017;27(5):672-681. doi:10.1089/thy.2016.0395
60. Charles RP, Silva J, Iezza G, Phillips WA, McMahon M. Activating BRAF and PIK3CA mutations cooperate to promote anaplastic thyroid carcinogenesis. *Mol Cancer Res.* 2014;12(7):979-986. doi:10.1158/1541-7786.MCR-14-0158-T
61. McFadden DG, Vernon A, Santiago PM, et al. p53 constrains progression to anaplastic thyroid carcinoma in a Braf-mutant mouse model of papillary thyroid cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(16). doi:10.1073/pnas.1404357111
62. Long G V., Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1877-1888. doi:10.1056/nejmoa1406037
63. Nikiforovich PA, Rumiantsev PA, Sleptsov I V., et al. Treatment of BRAFv600e positive anaplastic thyroid carcinoma: Case report. *Sib J Oncol.* 2020;19(5):131-144. doi:10.21294/1814-4861-2020-19-5-131-144
64. Long G V., Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/ K-mutant melanoma: Long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol.* 2017;28(7):1631-1639. doi:10.1093/annonc/mdx176

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бельцевич Дмитрий Германович**, д.м.н., профессор [Dmitry G. Beltsevich, MD, PhD, Prof.]; адрес: ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, 117292 Москва, Россия [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7098-4584>, eLibrary SPIN: 4475-6327, e-mail: belts67@gmail.com.

***Ванушко Владимир Эдуардович**, д.м.н., профессор, [Vladimir E. Vanushko, MD, PhD, Prof.]; адрес: ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, 117292 Москва, Россия [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6338-7490>, eLibrary SPIN: 6097-8990, e-mail: vanushko@gmail.com.

Чойнзон Евгений Лхамациренович, д.м.н., академик РАН [Evgeniy L. Choinzonov, MD, PhD, acad.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>; eLibrary SPIN: 2240-8730; e-mail: choynzonov@tnimc.ru

Решетов Игорь Владимирович, д.м.н., академик РАН [Igor V. Reshetov, MD, PhD, acad.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3888-8004>; eLibrary SPIN: 3845-6604

Иванов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор РАН [Sergei A. Ivanov, MD, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>; eLibrary SPIN: 4264-5167

Поляков Андрей Павлович, д.м.н., доцент [Andrey P. Polyakov, MD, PhD, docent]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2095-5931>; eLibrary SPIN: 6145-1424

Кропотов Михаил Алексеевич, д.м.н. [Mikhail A. Kropotov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9132-3416>; eLibrary SPIN: 2966-7403; e-mail: drkropotov@mail.ru

Мудунов Али Мурадович, д.м.н., профессор РАН [Ali M. Mudunov, MD, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>; eLibrary SPIN: 3516-6616; e-mail: ali.mudunov@info.ru

Полькин Вячеслав Викторович, к.м.н. [Vyacheslav V. Polkin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0857-321X>; eLibrary SPIN: 5604-2012; e-mail: polkin83@mail.ru.

Исаев Павел Анатольевич, д.м.н. [Pavel A. Isaev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1583-0106>; eLibrary SPIN: 2181-4935

Ильин Алексей Амурович, д.м.н. [Alexey A. Ilyin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8021-4599>; eLibrary SPIN: 2493-6490; e-mail: Alex2017ilyin@yandex.ru

Румянцев Павел Олегович, д.м.н. [Pavel O. Rumyantsev, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7721-634X>; eLibrary SPIN: 7085-7976, e-mail: pavelrum@gmail.com.

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН, [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Prof, acad.]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>, eLibrary SPIN: 8615-0038, e-mail: teofrast2000@mail.ru.

Алымов Юрий Владимирович, к.м.н. [Yuri V. Alymov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6851-9867>; eLibrary SPIN: 5221-5478; e-mail: allmedperevod@gmail.com.

Романов Илья Станиславович, д.м.н. [Ilya S. Romanov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/https://orcid.org/0000-0002-5421-5985>; eLibrary SPIN: 5722-9902

Игнатова Анастасия Валерьевна, к.м.н. [Anastasia V. Ignatova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/https://orcid.org/0000-0002-6796-0968>; eLibrary SPIN: 7349-2448

Бородавина Екатерина Владимировна [Ekaterina V. Borodavina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3306-5906>; eLibrary SPIN: 5332-4127; e-mail: smysymrik2007@yandex.ru

Крылов Валерий Васильевич, д.м.н. [Valery V. Krylov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>; eLibrary SPIN: 2555-1790

Шуринов Андрей Юрьевич [Andrey Yu. Shurinov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4934-2012>; eLibrary SPIN: 7212-4642

Северская Наталья Викторовна, к.м.н. [Natalia V. Severskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-8459>; eLibrary SPIN: 3999-8816, e-mail: severskn@mrrc.obninsk.ru

Раджабова Замира Ахмедовна, к.м.н. [Zamira A. Radjabova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6895-0497>; eLibrary SPIN: 5137-6393

Кульбакин Денис Евгеньевич, д.м.н. [Denis E. Kulbakin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3089-5047>; eLibrary SPIN: 3898-9456

Невольских Алексей Алексеевич, д.м.н. [Alexey A. Nevolskikh, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5961-2958>; eLibrary SPIN: 3787-6139

Геворков Артем Рубенович, к.м.н. [Artem R. Gevorkov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9181-7811>; eLibrary SPIN: 4561-1466

Хмелевский Евгений Витальевич, д.м.н., профессор [Evgeny V. Khmelevsky, MD, PhD, Prof.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4880-0213>; eLibrary SPIN: 7612-5919

Кутукова Светлана Игоревна, д.м.н., доцент [Svetlana I. Kutukova, MD, PhD, docent]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>; eLibrary SPIN: 6735-6556; e-mail: dr.s.kutukova@gmail.com

Гузь Александр Олегович, к.м.н. [Alexander O. Guz, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8164-2261>; eLibrary SPIN: 5762-9393; e-mail: guz_a_o@mail.ru

Слепцов Илья Валерьевич, д.м.н., профессор [Ilya V. Sleptsov, MD, PhD, Prof.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1903-5081>; eLibrary SPIN: 2481-4331; e-mail: newsurgery@yandex.ru.

Черников Роман Анатольевич, д.м.н. [**Roman A. Chernikov**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3001-664X>; eLibrary SPIN-код: 7093-1088; e-mail: yaddd@yandex.ru.

Степанова Александра Михайловна [**Alexandra M. Stepanova**]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8085-8645>; eLibrary SPIN: 7401-7038

Фалалеева Наталья Александровна, д.м.н. [**Natalia A. Falaleeva**, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>; eLibrary SPIN: 1431-5452; e-mail: danilenkoanatol@mail.ru.

Подвызников Сергей Олегович, д.м.н., профессор [**Sergey O. Podvyaznikov**, MD, PhD, Prof];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1341-0765>; eLibrary SPIN: 7353-1895

Рубцова Наталья Алефтиновна, д.м.н. [**Natalia A. Rubtsova**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8378-4338>;

eLibrary SPIN: 9712-9091

Рудык Андрей Николаевич, к.м.н. [**Andrey N. Rudyk**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7309-9043>;

eLibrary SPIN: 6576-8613

Мусин Шамиль Исмагилович к.м.н. [**Shamil I. Musin**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>;

eLibrary SPIN: 2562-0888

Гулидов Игорь Александрович, д.м.н., профессор [**Igor A. Gulidov**, MD, PhD, Prof];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2759-297X>; eLibrary SPIN: 2492-5581

Владимирова Любовь Юрьевна, д.м.н., профессор [**Liubov Yu. Vladimirova**, MD, PhD, Prof];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>; eLibrary SPIN: 4857-6202

Семиглазова Татьяна Юрьевна, д.м.н., доцент [**Tatiana Yu. Semiglazova**, MD, PhD, docent];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>; eLibrary SPIN: 9773-3759; e-mail: tsemiglazova@mail.ru

Агабабян Татев Артаковна, к.м.н. [**Tatevik A. Aghababyan**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-3451>;

eLibrary SPIN: 5752-3393; e-mail: tatevik.05@mail.ru

Костромина Екатерина Викторовна, к.м.н. [**Ekaterina V. Kostromina**, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4245-687X>; eLibrary SPIN: 4865-8479; e-mail: Terik-dog@mail.ru

*Авторы, ответственные за переписку / Corresponding authors.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 05.04.2023. Рукопись одобрена: 06.04.2023.

Received: 05.04.2023. Accepted: 06.04.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Е.Л. Чойнзонов, И.В. Решетов, С.А. Иванов, А.П. Поляков, М.А. Кропотов, А. М. Мудунов, В. В. Польшкин, П.А. Исаев, А.А. Ильин, Д.Г. Бельцевич, В.Э. Ванушко, П.О. Румянцев, Г.А. Мельниченко, Ю. В. Алымов, И. С. Романов, А.В. Игнатова, Е.В. Бородавина, В. В. Крылов, А.Ю. Шуринов, Н. В. Северская, З.А. Раджабова, Д. Е. Кульбакин, А.А. Невольских, А.Р. Геворков, Е. В. Хмелевский, С.И. Кутукова, А. О. Гузь, И. В. Слепцов, Р.А. Черников, А. М. Степанова, Н.А. Фалалеева, С.О. Подвязников, Н.А. Рубцова, А.Н. Рудык, Ш.И. Мусин, И.А. Гулидов, Л.Ю. Владимирова, Т.Ю. Семиглазова, Т.А. Агабабян, Е.В. Костромина. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых пациентов // *Эндокринная хирургия*. — 2022. — Т. 16. — № 2. — С. 5-29. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12792>

TO CITE THIS ARTICLE:

Evgeniy L. Choinzonov, Igor V. Reshetov, Sergei A. Ivanov, Andrey P. Polyakov, Mikhail A. Kropotov, Ali M. Mudunov, Vyacheslav V. Polkin, Pavel A. Isaev, Alexey A. Ilyin, Dmitry G. Beltsevich, Vladimir E. Vanushko, Pavel O. Rumyantsev, Galina A. Melnichenko, Yuri V. Alymov, Ilya S. Romanov, Ignatova V. Anastasia, Ekaterina V. Borodavina, Valery V. Krylov, Andrey Yu. Shurinov, Natalia V. Severskaya, Radjabova A. Zamira, Denis E. Kulbakin, Alexey A. Nevol'skikh, Artem R. Gevorkov, Evgeny V. Khmelevsky, Svetlana I. Kutukova, Alexander O. Guz, Ilya V. Sleptsov, Roman A. Chernikov, Alexandra M. Stepanova, Natalia A. Falaleeva, Sergey O. Podvyaznikov, Natalia A. Rubtsova, Andrey N. Rudyk, Shamil I. Musin, Igor A. Gulidov, Liubov Yu. Vladimirova, Tatiana Yu. Semiglazova, Tatevi A. Aghababayan, Ekaterina V. Kostromina. Draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer in adult patients. *Endocrine surgery*. 2022;16(2):5-29. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12792>