

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



© Н.В. Северская¹, Е.Л. Чойнзонов^{2,3}, И.В. Решетов⁴, С.А. Иванов¹, А.П. Поляков⁵, М.А. Кропотов⁶, А.М. Мудунов⁷, В.В. Полькин¹, П.А. Исаев¹, А.А. Ильин¹, 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. Бородавина¹, В.В. Крылов¹, А.Ю. Шуринов¹, З.А. Раджабова¹¹, Д.Е. Кульбакин², А.А. Невольских¹, 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. Фалалеева¹, С.О. Подвизников¹⁷, Н.А. Рубцова⁵, А.Н. Рудык^{18,19}, Ш.И. Мусин²⁰, И.А. Гулидов¹, Л.Ю. Владимирова²¹, Т.Ю. Семиглазова¹¹, Т.А. Агабабян¹, Е.В. Костромина^{11,22}

¹Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

²Научно-исследовательский институт онкологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

⁴Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, 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 «НМИЦ 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 медуллярного 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; медуллярный рак; клинические рекомендации.

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

© Natalia V. Severskaya¹, Evgeniy L. Choinzonov^{2,3}, Igor V. Reshetov⁴, Sergei A. Ivanov¹, Andrey P. Polyakov⁵, Mikhail A. Kropotov⁶, Ali M. Mudunov⁷, Vyacheslav V. Polkin¹, Pavel A. Isaev¹, Alexey A. Ilyin¹, 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. Borodavina¹, Valery V. Krylov¹, Andrey Yu. Shurinov¹, Zamira A. Radjabova¹¹, Denis E. Kulbakin², Alexey A. Nevolskikh¹, 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. Falaleeva¹, Sergey O. Podvyaznikov¹⁷, Natalia A. Rubtsova⁵, Andrey N. Rudyk^{18,19}, Shamil I. Musin²⁰, Igor A. Gulidov¹, Liubov Yu. Vladimirova²¹, Tatiana Yu. Semiglazova¹¹, Tatevik A. Aghababayan¹, Ekaterina V. Kostromina^{11,22}

¹National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

²Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

⁴The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 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 medullary thyroid cancer in adult patients, which provides a modern examination algorithm, discusses the basic principles of laboratory, instrumental diagnostics and treatment approaches.

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МРЩЖ — медуллярный рак щитовидной железы
МЭН — множественная эндокринная неоплазия
ДЛТ — дистанционная лучевая терапия
КТ — компьютерная томография
РЭА — раковый эмбриональный антиген
МРТ — магнитно-резонансная томография
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия
УЗИ — ультразвуковое исследование
ЩЖ — щитовидная железа

RET — rearranged during transfection
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ДЛТ — дистанционная лучевая терапия

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Центральная лимфаденэктомия — хирургическое удаление регионарных лимфатических узлов и окружающей трахею клетчатки VI уровня шеи с включением в блок преларингеальных (Дельфийских), претрахеальных и паратрахеальных лимфатических узлов с обеих сторон.

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

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

RECIST 1.1 — Response Evaluation Criteria in Solid Tumors — критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение, версия 1.1.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) — опухоль из секретирующих кальцитонин парафолликулярных С-клеток щитовидной железы (ЩЖ), которые происходят из нейроэктодермы, т. е. эмбриональной закладки, отличающейся от мезодермального происхождения А- и В-клеток ЩЖ [1].

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

Этиология МРЩЖ в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН2) связана с мутацией в гене *RET*, кодирующем трансмембранный тирозинкиназный рецептор. Активация данного рецептора приводит к бесконтрольной пролиферации С-клеток.

Ген *RET* состоит из 20 экзонов. Наследственный МРЩЖ ассоциирован с патогенными вариантами в экзонах 5, 7–11, 13–16, чаще всего в экзонах 10, 11, 13–16, которые представлены миссенс-мутациями (замена одного нуклеотида), реже делецией или инсерцией. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Клинические проявления синдрома МЭН2 зависят от локализации мутации в гене *RET*. Выделяют синдром Сиппла (МЭН2А) и синдром Горлина (МЭН2Б).

Наиболее распространенным из наследственных вариантов является синдром МЭН2А. МРЩЖ как первичное проявление данного синдрома развивается в возрасте от 5 до 25 лет, фенотипическая пенетрантность МРЩЖ при МЭН2А составляет 100 %. Одно- либо двусторонняя феохромоцитома и первичный гиперпаратиреоз развиваются в 55–75 и 15–30 % случаев соответственно. Наиболее редкими проявлениями являются болезнь Гиршпрунга (аганглиоз толстой кишки) и кожный лихеноидный амилоидоз.

Ранее выделялась изолированная семейная форма МРЩЖ (сейчас — вариант МЭН2А), которая отличается изолированным поражением ЩЖ (как правило, в нескольких поколениях без других проявлений классического синдрома МЭН2А). Однако описаны случаи поздней манифестации феохромоцитомы у одного из пробандов в семьях с семейным изолированным МРЩЖ. В связи с этим большинство исследователей предлагает считать семейную форму МРЩЖ вариантом синдрома МЭН2А

с низкой пенетрантностью феохромоцитомы. МРЩЖ при этой форме, как правило, развивается позже, протекает менее агрессивно, фенотипическая пенетрантность МРЩЖ при семейной изолированной форме может быть не абсолютной (часть пациентов с мутацией не имеют МРЩЖ).

Наиболее агрессивное течение МРЩЖ наблюдается при синдроме МЭН 2Б. Другие проявления МЭН 2Б: ранняя манифестация феохромоцитомы (начиная с 12-летнего возраста) и яркие физикальные фенотипические признаки, среди которых марфаноподобная внешность, гипермобильность суставов; множественные ганглионевриномы конъюнктивы, слизистой оболочки языка, рта, пищевода и кишечника, роговичного нерва; деформация стоп, грудной клетки и т. д.

При спорадическом МРЩЖ соматические мутации гена *RET* описаны в 25–40 % случаев, также описаны соматические мутации генов *H-RAS* и *K-RAS*. Имеются данные о том, что, в отличие от герминальных, соматические мутации не всегда являются иницилирующими, они в большей степени ответственны за прогрессирование опухолей. Таким образом, к развитию данного заболевания могут быть причастны еще неизвестные факторы [2; 3].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

МРЩЖ составляет около 4–6 % всех случаев рака ЩЖ. Однако при современном скрининг-зависимом росте заболеваемости дифференцированным раком ЩЖ (в основном за счет папиллярных микрокарцином), относительная доля МРЩЖ в некоторых странах уменьшается до 1–3 %. В 20–25 % случаев МРЩЖ выявляют в рамках синдрома МЭН2, в остальных случаях он является спорадическим заболеванием [4, 5].

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

C73 — злокачественное новообразование щитовидной железы.

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. МРЩЖ и опухоли ЩЖ из А- и В-клеток объединяет лишь локализация, и на этом их сходство заканчивается. Нейроэндокринная природа МРЩЖ — причина принципиально иных подходов к его диагностике и лечению.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

1. Спорадический МРЩЖ.
2. Генетически детерминированный МРЩЖ:
 - синдром Сиппла (МЭН2А), в том числе семейный МРЩЖ;
 - синдром Горлина (МЭН2Б).

**МЕЖДУНАРОДНАЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ
КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
(ВОЗ, 4-е изд., 2017)**

8345/3 Медуллярный рак

8346/3 Смешанный медуллярно-фолликулярный рак

**СТАДИРОВАНИЕ ПО TNM МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩЖ,
(American Joint Committee on Cancer, 8-е изд., 2017)
(табл. 1) [6]**

T — первичная опухоль

Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 — первичная опухоль не определяется.

T1 — опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ.

T1a — опухоль ≤ 1 см, ограниченная тканью ЩЖ.

T1b — опухоль > 1 см, но ≤ 2 см в диаметре, ограниченная тканью ЩЖ.

T2 — опухоль размером > 2 , но < 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ.

T3 — опухоль ≥ 4 см или любая опухоль с экстра tireоидным распространением

T3a — опухоль размером ≥ 4 см, ограниченная тканью ЩЖ.

T3b — любого размера опухоль с макроскопическим распространением за пределы капсулы ЩЖ с инвазией только в подподъязычные мышцы (грудино-подъязычную, грудино-щитовидную, щитоподъязычную или лопаточно-подъязычную).

T4 — обширная экстра tireоидная инвазия

T4a — экстра tireоидная инвазия в окружающие ткани: подкожно-жировую клетчатку, гортань, трахею, пищевод, возвратный гортанный нерв.

T4b — экстра tireоидная инвазия в предпозвоночную фасцию, крупные сосуды, вокруг сонной артерии сосудов средостения.

N — наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах

Nx — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N0a — один или несколько лимфатических узлов с цитологическим или гистологическим подтверждением отсутствия опухоли.

N0b — отсутствие радиологических или клинических признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 — имеются метастазы в регионарные лимфатические узлы.

N1a — метастазы в лимфатические узлы VI или VII уровней (претрахеальные, паратрахеальные, преларингеальные/Дельфиана или верхнего средостения). Как одностороннее, так и двустороннее поражение.

N1b — Метастазы в шейные лимфатические узлы (уровень I, II, III, IV или V) или ретрофарингеальные лимфатические узлы; на стороне поражения, с двух сторон, контралатерально.

M — наличие или отсутствие отдаленных метастазов

M0 — нет признаков отдаленных метастазов.

M1 — имеются отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям медуллярного рака щитовидной железы по системе TNM приведена в таблице 1.

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

Локализованный МРЩЖ обычно не имеет специфической клинической картины и проявляется узловым образованием ЩЖ. Местно-распространенные формы могут проявляться симптомами дисфагии, нарушения фонации, синдромом сдавления верхней полой вены. При распространенных формах может развиваться дисария и синдром Кушинга, связанные с гиперсекрецией гормонально-активных пептидов. При метастазах в кости возможны боли в костях, патологические переломы.

У 25% больных МРЩЖ заболевание имеет наследственную природу и является компонентом синдрома множественной эндокринной неоплазии 2А и 2В типов (МЭН2А и МЭН2В).

- Синдром МЭН2А включает МРЩЖ, феохромоцитому, гиперпаратиреоз, реже болезнь Гиршпрунга и лихеноидный кожный амилоидоз.

- Синдром МЭН2В включает МРЩЖ, феохромоцитому, марфаноподобный хабитус, множественные невромы губ, языка, конъюнктивы, ганглионейроматоз ЖКТ, мочевыводящих путей.

При сочетании МРЩЖ с другими компонентами синдрома МЭН2А или МЭН2В клиническая картина дополняется их проявлениями.

Спорадический МРЩЖ развивается чаще между 40 и 60 годами. Частота метастазирования в регионарные лимфоузлы центральной и паравазальной клетчатки при стадии T1 — 14% и 11%, при стадии T2 — соответственно 86% и 93%. У 70% с пальпируемым узлом ЩЖ имеются регионарные метастазы, у 10% — отдаленные метастазы. Прогноз зависит от возраста и стадии на момент постановки диагноза. 10-летняя выживаемость при стадии

Таблица 1. Группировка по стадиям медуллярного рака щитовидной железы по системе TNM

	T	N	M
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Стадия III	T1–T3	N1a	M0
Стадия IVA	T4a	N любая	M0
	T1–T3	N1b	M0
Стадия IVB	T4b	N любая	M0
Стадия IVC	T любая	N любая	M1

I, II, III и IV соответственно 100%, 93%, 71% и 21%. Клиническое течение МРЩЖ трудно предсказуемо, но многие больные с отдаленными метастазами живут десятки лет. Несмотря на активное выявление МРЩЖ в последние годы у половины больных заболевание диагностируется на III-IV стадии [4].

Возраст развития наследственного МРЩЖ зависит от локализации мутации в гене *RET*. При герминальной мутации M918T (МЭН2Б) и C634 (МЭН2А) МРЩЖ может развиваться в раннем детстве и даже на первом году жизни ребенка (M918T). При другой локализации МРЩЖ развивается в более старшем возрасте [4]. Знание локализации мутации лежит в основе профилактических мероприятий в семьях с наследственным МРЩЖ (раздел Профилактика).

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

Критерии установления диагноза:

- **на дооперационном этапе** — высокий уровень кальцитонина в крови, цитологическая картина рака щитовидной железы, высокий уровень кальцитонина в смыве из пункционной иглы.
- **на послеоперационном этапе** — подтверждение МРЩЖ при гистологическом и иммуно-гистохимическом исследовании [4].

2.1 Жалобы и анамнез

Большинство случаев МРЩЖ выявляют при профилактическом УЗИ щитовидной железы, определении уровня кальцитонина у пациентов с узловым зобом, семейным анамнезом МРЩЖ, при обследовании по поводу феохромоцитомы. При распространенных формах могут быть жалобы на деформацию шеи, изменение голоса, увеличенные шейные лимфатические узлы, диарею. Отдаленные метастазы могут быть случайно выявлены при обследовании по поводу других заболеваний.

- На догоспитальном этапе диагностики МРЩЖ всем пациентам с узловым образованием ЩЖ **рекомендован** сбор анамнеза для исключения факторов, определяющих принадлежность к группе риска МРЩЖ [6].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: к факторам риска МРЩЖ относятся наличие 1) семейного или личного анамнеза рака ЩЖ, феохромоцитомы; 2) дисфагии, дисфонии; 3) увеличение шейных лимфоузлов

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. Также следует обращать внимание симптомы гормональной продукции (гиперкортицизм, диарея) и на клинические проявления других компонентов синдромов МЭН2А и МЭН2Б [4].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: при синдроме МЭН2Б характерным является марфаноподобный тип внешности, утолщение губ, образования на языке. При синдроме МЭН2А могут быть высыпания с лихенизацией на коже [4].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- С целью исключения МРЩЖ пациентам с узловым образованием в ЩЖ, феохромоцитомой или другими синдромальными или физикальными признаками синдрома МЭН2 **рекомендовано** определение концентрации базального кальцитонина в крови [7].

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

Комментарий: Кальцитонин является высоко чувствительным и специфичным маркером МРЩЖ. Оценка концентрации кальцитонина в крови как метод диагностики МРЩЖ значительно превосходит по чувствительности и специфичности УЗИ и ТАБ. Это исследование может изменить показания к ТАБ (размер, смыв на кальцитонин из иглы), поэтому должно проводиться на первичном этапе обследования.

Прогностическая ценность в диагностике МРЩЖ зависит от уровня сывороточного кальцитонина. При уровне >100 пг/мл вероятность МРЩЖ приближается к 100% [8]. Исключение составляют редкие кальцитонин-секретирующие нейроэндокринные опухоли другой локализации (поджелудочной железы, легких и др.) [9]. Кальцитонин выше референса, но <100 пг/мл может быть проявлением как МРЩЖ, так и С-клеточной гиперплазии при других опухолях ЩЖ и неопухолевых заболеваниях [9, 10]. При кальцитонине 50–100 пг/мл вероятность МРЩЖ 25–81%, при кальцитонине 20–50 пг/мл — вероятность МРЩЖ 8,3–26% [8, 10].

Концентрацию кальцитонина рекомендовано оценивать с учетом гендерных, возрастных и методологических различий верхней границы референсных значений нормы. У мужчин концентрация кальцитонина выше, чем у женщин. У детей до 3-х лет уровень кальцитонина выше, чем у детей старшего возраста и взрослых.

- При подозрении на МРЩЖ цитологическое исследование пунктата узла щитовидной железы и лимфоузлов шеи (по показаниям) **рекомендовано** дополнять определением кальцитонина в смыве из пункционной иглы [11].

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

Комментарий: Чувствительность цитологического исследования в диагностике МРЩЖ по данным мета-анализа составляет 20–86%, в среднем 54% [11]. Дополнительное определение кальцитонина в смыве из пункционной иглы повышает выявляемость МРЩЖ до 98% [11]. Однако высокий уровень кальцитонина в смыве также может быть при С-клеточной гиперплазии при других опухолях ЩЖ и неопухолевых заболеваниях (гиперкальциемия, гипергастринемия, прием омепразола и др.). Пороговое значение кальцитонина в смыве для диагностики МРЩЖ не определено. Интерпретация кальцитонина в смыве при отрицательном цитологическом заключении и умеренно повышенном сывороточном кальцитонине (<100 пг/мл) требует экспертной оценки [10]. Дополнительно может быть полезным определение раково-эмбрионального антигена (РЭА) в крови [10] и определение кальцитонина

в смыве из иглы при пункции здоровой ткани ЩЖ. Получение крайне высоких цифр (более 2000 пг/мл) кальцитонина в смыве из здоровой ткани (вне узла) резко увеличивает вероятность вторичной С-клеточной гиперплазии.

- Применение кальцитонин-стимулирующих тестов (с глюконатом кальция) **рекомендовано** при дифференциальном диагнозе МРЩЖ и вентиреоидных кальцитонин-продуцирующих опухолей.

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

Комментарий: Высокие значения кальцитонина могут определяться при редких кальцитонин-продуцирующих нейроэндокринных опухолях вентиреоидной локализации: легких, поджелудочной железы, тимуса. Клетки этих опухолей не имеют кальций-чувствительных рецепторов и поэтому не реагируют выбросом кальцитонина в ответ на повышение кальция при проведении стимуляционной пробы с кальцием глюконатом 10% (2,0–2,5 мг/кг).

- Применение кальцитонин-стимулирующих тестов у пациентов с верифицированным МРЩЖ для определения распространенности заболевания **не рекомендовано**.

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

- Всем пациентам с диагнозом МРЩЖ **рекомендовано** молекулярно-генетическое исследование для определения герминальной мутации *RET* [6].

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

Комментарий: анализ на наличие герминальной мутации *RET* дифференцирует спорадические случаи и наследственные формы МРЩЖ. Обнаружение герминальной мутации *RET* позволяет планировать дальнейший скрининг феохромоцитомы и других заболеваний, ассоциированных с синдромом МЭН2А и МЭН2Б. Выявление герминальной мутации *RET* также необходимо для определения необходимости обследования родственников больного МРЩЖ для выявления носителей мутации и своевременного лечения последних (см. раздел Профилактика).

- При выявлении герминальной мутации *RET*, ответственной за развитие синдрома МЭН2А/МЭН2Б, **рекомендовано** обследование для выявления феохромоцитомы (КТ/МРТ надпочечников, при выявлении образований — метанефрины в плазме или суточной моче).

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

- При выявлении герминальной мутации *RET*, ответственной за развитие синдрома МЭН2А, **рекомендовано** исследовать уровень кальция и паратгормона для выявления первичного гиперпаратиреоза.

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

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на МРЩЖ необходимо проведение УЗИ шеи с целью оценки характера поражения ЩЖ и регионарных лимфоузлов [12, 13].

Уровень убедительности рекомендаций С — (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: принятая почти во всем мире шкала оценки вероятности рака ЩЖ TIRADS (Thyroid Imaging

Reporting and Data System) имеет меньшую чувствительность и специфичность в отношении МРЩЖ, чем в отношении дифференцированного рака ЩЖ. Такие признаки, как солидное строение, гипоехогенность, неровность контуров, наличие микрокальцинатов встречаются реже, чем при папиллярном раке ЩЖ. Часть исследователей продемонстрировали семиотику TIRADS II типа, т. е. типичных доброкачественных изменений (гетерогенности структуры с жидкостными зонами и ровным четким контуром, т. е. доброкачественного узла) у 20–25 % пациентов с МРЩЖ. Таким образом, роль УЗИ при МРЩЖ заключается в выявлении узла ЩЖ, оценке состояния шейного лимфоколлектора и определении показаний к ТАБ [12–14].

- Тонкоигольная аспирационная биопсия **рекомендована** всем пациентам с подозрением на МРЩЖ в качестве основного метода дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений ЩЖ и лимфатических узлов. При подозрении на МРЩЖ рекомендовано определить концентрацию кальцитонина в смыве из пункционной иглы [4].

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

Комментарий: Чувствительность цитологического исследования в диагностике МРЩЖ по данным мета-анализа составляет 20–86%, в среднем 54% [11]. Дополнительное определение кальцитонина в смыве из пункционной иглы повышает выявляемость МРЩЖ до 98% [11].

- Предоперационная компьютерная томография (КТ) шеи и органов грудной клетки и трехфазная КТ печени с контрастным усилением или МРТ с контрастным усилением **рекомендованы** всем пациентам с МРЩЖ при наличии регионарных метастазов в лимфатических узлах (N1) или при сыровоточном уровне кальцитонина >400 пг/мл с целью исключения отдаленных метастазов [6].

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

- ПЭТ с 18-фтор-дезоксиглюкозой [18F] и визуализация рецепторов к соматостатину **не рекомендуются** как рутинные методы **для первоначального скрининга** на предмет наличия метастазов МРЩЖ у пациентов, у которых данные ТАБ и/или уровень кальцитонина позволяют поставить или заподозрить диагноз МРЩЖ [2].

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

- Пациентам с МРЩЖ **рекомендовано** предоперационное обследование с целью обнаружения феохромоцитомы [4].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: хирургическое лечение МРЩЖ при не диагностированной феохромоцитоме ассоциировано с высоким риском фатальных событий. Для исключения феохромоцитомы может использоваться любой из следующих критериев:

- отсутствие патологических изменений надпочечников по данным КТ или МРТ.
- отрицательный тест на наличие мутации *RET*;
- нормальный уровень свободных метанефринов в плазме крови или фракционированных метанефринов в суточной моче;

2.5 Иные диагностические исследования

- Послеоперационное гистологическое исследование при МРЩЖ **рекомендовано** дополнить иммуно-гистохимическим исследованием для подтверждения экспрессии в опухоли кальцитонина, хромогранина А и РЭА и отсутствия экспрессии тиреоглобулина [4].

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

- В случае нерезектабельного или прогрессирующего МРЩЖ и отсутствии герминальной мутации *RET* (если исследовали), **рекомендовано** определение мутации *RET* в опухолевой ткани [6].

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

Комментарий: При наличии герминальной мутации *RET* исследовать ткань опухоли нецелесообразно, так как в опухоли с высокой степенью вероятности будет присутствовать та же мутация, что и в крови. Информация о наличии мутации *RET* (герминальной или соматической) важна для выбора препарата для системной таргетной терапии при неоперабельном и прогрессирующем местно-распространенном и метастатическом МРЩЖ (см. раздел 3.2 Медикаментозное лечение).

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

3.1 Хирургическое лечение

- При резектабельном локо-регионарном опухолевом процессе вне зависимости от наличия/отсутствия отдаленных метастазов (за исключением симптоматических и жизнеугрожающих), **рекомендовано** проведение тиреоидэктомии и лимфодиссекции VI уровня с целью повышения выживаемости пациентов [4].

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

- При наличии доказанного ТАБ+/-смыв на кальцитонин метастатического поражения бокового лимфоколлектора помимо тиреоидэктомии с лимфодиссекцией VI уровня дополнительно **рекомендуется** лимфодиссекция уровня II-V с целью повышения выживаемости пациентов [4].

Комментарий: При невозможности проведения радикального лечения (инвазия в пищевод, трахею, гортань) вопрос об объеме хирургического лечения первичной опухоли и регионарных метастазов решается индивидуально с учетом риска возможных осложнений и прогноза заболевания [4].

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

- В случае постановки диагноза МРЩЖ после гемитиреоидэктомии повторная операция — завершающая тиреоидэктомия с лимфодиссекцией VI уровня — **рекомендована** при мультицентрическом росте опухоли, положительном крае резекции, при повышенном уровне кальцитонина после операции в отсутствии отдаленных метастазов, наличии герминальной мутации *RET* или семейного анамнеза по синдрому МЭН2, при

клинических признаках опухоли в остаточной тиреоидной ткани или лимфоузлах шеи с целью повышения выживаемости пациентов [2].

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

- При выявлении резектабельного регионарного рецидива **рекомендовано** проведение повторной лимфодиссекции, если это клинически целесообразно [4, 6].

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

Комментарий: У трети пациентов с регионарным рецидивом возможно достижение локо-регионарного контроля и нормализации кальцитонина после повторных операций на шее. Предпочтительно проводить расширенную лимфодиссекцию, а не удаление отдельных метастазов, кроме случаев, когда расширенная лимфодиссекция проведена ранее [6].

- Пациентам после тиреоидэктомии и/или лимфодиссекции VI уровня **рекомендовано** контролировать уровень кальция в крови. При наличии симптомов послеоперационного гипопаратиреоза **рекомендован** прием препаратов кальция и альфакальцидола для поддержания нормального уровня кальция в крови [4].

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

Комментарий: При гипокальциемии в послеоперационном периоде рекомендован прием кальция (по 500 мг 2–3 раза в день) и альфакальцидола 3 мкг в сутки. Длительность приема определяется стойкостью утраты функции паращитовидных желез (транзиторный или постоянный гипопаратиреоз).

- Больным МРЩЖ после тиреоидэктомии **рекомендована** заместительная терапия левотироксином натрия для поддержания тиреотропного гормона (ТТГ) в нормальных пределах [4].

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

3.2 Медикаментозное лечение

- Больным с нерезектабельным и/или метастатическим МРЩЖ при наличии симптомов, в том числе карциноидного синдрома, или жизнеугрожающего состояния а также при прогрессировании в соответствии с критериями RECIST [15] **рекомендовано** проведение системной терапии [16].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1)

- В качестве препарата первой линии для лечения местно-распространенного нерезектабельного и/или метастатического прогрессирующего МРЩЖ **рекомендуется** вандетаниб** 300 мг в сутки перорально до прогрессирования или неприемлемой токсичности с целью повышения выживаемости пациентов [16].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарий: Вандетаниб — мультитаргетный киназный ингибитор *RET*, *VEGFR* и *EGFR*. В III фазе рандомизированного исследования (ZETA) у пациентов с нерезектабельным, местно-распространенным и метастатическим МРЩЖ (n=331), вандетаниб увеличивал выживаемость до прогрессирования с 19,3 до 30,5 месяцев. Данных об увеличении общей выживаемости не получено. На фоне

лечения необходимо контролировать артериальное давление (АД), ЭКГ (интервал QT), функцию почек (креатинин, протеинурия). Развитие кардио- и нефротоксичности требует редукции дозы или отмены препарата (временной или постоянной) [16–17].

- При прогрессировании МРЩЖ на фоне терапии вандетанибом** или непереносимости вандетаниба** **рекомендована** терапия #кабозантинибом** 60 мг в сутки перорально до прогрессирования или неприемлемой токсичности [18–20].

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

Комментарий: Кабозантиниб — мультитаргетный ингибитор RET, VEGFR2 и MET. В фазе III рандомизированного исследования (EXAM) у пациентов с местно-распространенным и метастатическим МРЩЖ (n=330), кабозантиниб увеличивал выживаемость до прогрессирования с 4 до 11,2 месяцев. Имеются данные, что пациенты с мутацией в гене RET M918T или гене RAS лучше отвечают на лечение, однако это требует подтверждения в проспективном исследовании. У 79% пациентов потребовалось снижение дозы из-за побочных эффектов. Редким серьезным побочным эффектом является кровотечение, перфорации и свищи желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Необходимо контролировать АД, уровень белка в моче, креатинин, электролиты в крови [18–19]. Учитывая плохую переносимость дозы 140 мг/сутки, предложено начинать лечение с дозы 60 мг/сутки. В рандомизированном исследовании 4 фазы (EXAMINER) у пациентов с прогрессирующим метастатическим МРЩЖ (n=247) эффективность лечения в дозе 60 мг/сутки была сопоставима с дозой 140 мг/сутки при меньшей токсичности [20].

Системная терапия киназными ингибиторами назначается пациентам при доказанном прогрессировании опухоли (RECIST1.1) в случаях:

- неоперабельного МРЩЖ;
- метастазов МРЩЖ;
- угрожающих жизни симптомов;
- развития паранеопластических эндокринных синдромов (диареи, АКТГ-зависимого гиперкортицизма).

При рецидивном неоперабельном или метастатическом медулярном раке щитовидной железы, прогрессирующем на стандартных режимах таргетной терапии, рекомендовано проведение комплексного геномного профилирования с использованием образцов опухолевой ткани или жидкостной биопсии, с целью выявления молекулярных мишеней и последующей пользы от определенной таргетной терапии. При наличии у больного герминальной или соматической мутации в гене *RET* целесообразно рассмотреть вопрос о назначении селективных ингибиторов RET-киназы [6].

Пациентам без герминальной RET мутации и прогрессированием МРЩЖ необходимо исследовать опухолевую ткань на предмет наличия соматической мутации в гене *RET*. При наличии RET мутации (герминальной или соматической) и прогрессировании МРЩЖ целесообразно назначить селективные ингибиторы гена *RET* [6]. Эффективность селперкатиниба оценена в исследовании I-II фазы (LIBRETTO-001) у пациентов МРЩЖ с RET мутацией (n=143), принимавших и не принимавших ранее ТКИ (вандетаниб/кабозантиниб). Частота объективного

ответа составила соответственно 69% и 73%, 1-летняя выживаемость без прогрессирования — соответственно 82% и 92%. Наиболее частые побочные эффекты (токсичность 3–4 степени) — гипертензия (21%), повышение АЛТ, АСТ (9–11%), гипонатриемия (8%), диарея (6%). Редукция дозы потребовалась 30% [21]. Эффективность пралсетиниба оценена в исследовании I-II фазы (ARROW) у пациентов МРЩЖ с RET мутацией (n=92), принимавших и не принимавших ранее ТКИ (вандетаниб/кабозантиниб) [22]. Частота объективного ответа составила соответственно 60% и 74%. Пралсетиниб в целом хорошо переносился. Наиболее частый побочный эффект — артериальная гипертензия (11%) и нейтропения (10%). Селперкатиниб зарегистрирован FDA и EMA для лечения больных МРЩЖ с RET мутацией, которым показана системная терапия. Пралсетиниб зарегистрирован FDA для лечения больных МРЩЖ с RET мутацией, которым показана системная терапия. В Российской Федерации продолжаются клинические испытания этих препаратов. Возможно получение препаратов через программу раннего доступа при наличии показаний.

В отдельных случаях возможно использовать другие тирозин-киназные ингибиторы (сорафениб, сунитиниб, ленватиниб, пазопаниб), если препараты первой линии не доступны или не эффективны [6].

Результаты клинических исследований показали эффективность сунитиниба, сорафениба, ленватиниба и пазопаниба у больных МРЩЖ [23–26]. Серьезные побочные эффекты на ТКИ: кровотечение, гипертензия, гепатотоксичность. Препарат назначается только если ожидаемая польза выше риска осложнений.

При рецидивном неоперабельном или метастатическом медулярном раке щитовидной железы, прогрессирующем на стандартных режимах таргетной терапии, при высокой опухолевой нагрузке (TMB > 10 мутаций/Mb), рекомендуется #пембролизумаб** 200 мг в/в капельно день 1, продолжительность курса 21 день, до прогрессирования или неприемлемой токсичности с целью повышения выживаемости пациентов [27]. Эффективность лечения пембролизумабом оценивалась в клиническом исследовании II фазы (KEYNOTE-158) у больных с распространенными солидными опухолями, в том числе раком щитовидной железы. Пембролизумаб был эффективным при высокой мутационной нагрузке (> 10 мутаций/Mb) при широком спектре опухолей, включая рак щитовидной железы [27].

Изолированное повышение уровня кальцитонина и РЭА без наличия документированных метастазов не является основанием для назначения системной терапии. От назначения системной терапии целесообразно воздержаться также при небольших, медленно прогрессирующих метастазах и времени удвоения уровня кальцитонина и РЭА > 2 лет

3.3 Другие методы лечения

- При единичных или симптомных метастазах **рекомендовано** проведение локальных методов лечения: резекция, радиочастотная абляция (РЧА), эмболизация, лучевая терапия, с целью повышения качества жизни пациентов [6, 30].

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

- При метастатическом поражении костей скелета при выраженном болевом синдроме или угрозе переломов **рекомендовано** проведение вертебропластики, резекции кости, РЧА, дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) с целью повышения качества жизни пациентов [4, 28].

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

- При острой компрессии спинного мозга **рекомендовано** назначение кортикостероидов и хирургическая стабилизация позвоночника с целью улучшения качества жизни пациентов [4].

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

- Пациентам с метастазами в кости с целью снижения риска патологических переломов **рекомендовано** назначение бисфосфонатов или деносумаба** [4].

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

Комментарий: опыт применения бисфосфонатов и деносумаба при МРЩЖ немногочислен.

- При метастатическом поражении печени, в случае симптомных метастазов и неэффективности таргетной терапии **рекомендовано** проведение резекции печени при солитарных очагах или химио-/эмболизации при солитарных и множественных очагах с целью повышения качества жизни и выживаемости [4, 29, 30, 39]

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

- При наличии солитарных метастазов в головном мозге **рекомендовано** хирургическое лечение или проведение стереотаксической лучевой терапии с целью повышения выживаемости пациентов [31, 32].

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

- Системная радионуклидная терапия ^{153}Sm -оксабиформом, с учетом тераностического подхода, **рекомендуется** при наличии накопления остеотропных РФП по результатам остеосцинтиграфии или ОФЭКТ и подтверждение метастатического поражения скелета по результатам рентгенологических и / или магнитно-резонансного томографического исследований с целью повышения качества жизни пациентов с МРЩЖ.

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

- Системная радионуклидная терапия ^{153}Sm -оксабиформом **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.

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

3.4 Обезболивание

Порядок обезболивания и рекомендации по его проведению при МРЩЖ 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, лучевой терапии и/или химиотерапии соответствуют рекомендациям по злокачественным новообразованиям головы и шеи, представленным в рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России «Злокачественные новообразования полости рта».

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

5.1. Профилактика

- При выявлении герминальной мутации *RET* у больного МРЩЖ **рекомендовано** обследовать всех родственников первой линии на предмет наличия у них данной мутации с целью дальнейшего выявления у них МРЩЖ/ синдрома МЭН2.

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

Комментарий: активный скрининг родственников на наличие наследственных форм МРЩЖ позволит выявить заболевание у носителей мутации на более ранней стадии и провести профилактическую тиреоидэктомию для предотвращения развития МРЩЖ [4, 38]. В это понятие входит тиреоидэктомию у пациентов с отсутствием клинических проявлений МРЩЖ с доказанной мутацией *RET* без узловых образований ЩЖ размером >5 мм, измененных лимфатических узлов по данным УЗИ и с уровнем базального кальцитонина <40 пг/мл. Основная цель профилактической тиреоидэктомии — предотвращение метастазирования. Метод позволяет избежать проведения центральной лимфодиссекции, которая ассоциирована с более высоким риском гипопаратиреоза и повреждения возвратных гортанных нервов.

- Сроки проведения профилактической тиреоидэктомии зависят от риска развития агрессивного МРЩЖ у носителя мутации, который в свою очередь зависит от локализации мутации в гене *RET*. Высочайший риск агрессивного МРЩЖ — при герминальной мутации M918T. Высокий риск агрессивного МРЩЖ — при мутации C634 и A883F. Остальные патогенные варианты (мутации) относят к умеренному риску агрессивного МРЩЖ [4].

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

- Носителям герминальной мутацией *RET* M918T **рекомендуется** выполнить тиреоидэктомию как можно раньше, в течение 1-го года жизни [4].

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

- Носителям герминальной мутацией *RET* высокого риска МРЩЖ (C634 и A883F) **рекомендована** тиреоидэктомию в 5-летнем возрасте или ранее при повышении

кальцитонина. При уровне Кальцитонина >40 пг/мл и/или подозрении на метастазы в лимфоузлы шеи рекомендовано дополнительно проведение лимфодиссекции [4].

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

- Носителям герминальной мутацией *RET* умеренного риска МРЩЖ **рекомендовано** ежегодное обследование, начиная с 5-летнего возраста. Хирургическое лечение проводится при повышении уровня кальцитонина или выявлении опухоли ЩЖ [4].

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

5.2. Диспансерное наблюдение

- Рекомендовано** исследование опухолевых маркеров в крови, кальцитонина и РЭА, через 2–3 мес после операции, затем один раз в 6–12 месяцев [6].

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

Комментарий: Основным критерием биохимической ремиссии считается базальный уровень кальцитонина <10 пг/мл, риск рецидива МРЩЖ расценивается как минимальный. В случае достижения биохимической ремиссии целесообразно пожизненное наблюдение пациентов с ежегодной оценкой уровня кальцитонина без выполнения каких-либо других топических исследований.

- Пациентам, у которых после операции уровень кальцитонина не нормализовался, но <150 пг/мл, **рекомендовано** выполнение УЗИ шеи с целью выявления структурного рецидива [4].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: Уровень кальцитонина <150 пг/мл наиболее вероятно ассоциирован с остаточной опухолью на шее. Отдаленные метастазы в данной ситуации возможны, однако при подобном уровне кальцитонина они единичны, обычно небольшого размера и, как правило, трудно верифицируемы.

- При послеоперационном уровне кальцитонина >150 пг/мл **рекомендовано** выполнение УЗИ шеи, КТ органов грудной клетки с контрастированием, МРТ печени с контрастным усилением или ПЭТ/КТ всего тела с 18 -DOPA или с ^{68}Ga -DOTATATE или ^{68}Ga -DOTA-NOC с целью выявления метастазов [4].

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

Комментарий: Чем выше уровень кальцитонина, тем больше вероятность отдаленных метастазов. Выполнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -DOPA или ^{68}Ga -DOTATATE/DOTA-NOC позволяет более точно оценить распространенность заболевания. Указанные трейсеры обладают различной чувствительностью в отношении метастазов МРЩЖ различной локализации, могут использоваться синхронно и метакронно.

Периодичность обследования больных с гиперкальцитонинемией зависит от динамики кальцитонина и РЭА. При стабильном уровне кальцитонина и РЭА методы визуализации (КТ, МРТ, ПЭТ/КТ) можно не повторять. При росте кальцитонина или РЭА показано проведение повторных методов визуализации для подтверждения структурного прогрессирования и решения вопроса о назначении локальной или системной терапии.

Динамика кальцитонина должна оцениваться одним методом, предпочтительно в одной лаборатории, так как концентрация кальцитонина, определенная разными методами, может значительно различаться.

- Рекомендовано** определение уровня ТТГ через 1–2 мес. после операции, далее не реже 1 раза в год для контроля адекватности заместительной терапии левотироксинном.

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

- Рекомендовано** определение уровня кальция, фосфора и паратгормона у больных с послеоперационным гипопаратиреозом через 1–2 мес. после операции, далее по показаниям.

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

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:

- в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти;
- в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «онкология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;
- на основе настоящих клинических рекомендаций;
- 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 первичной 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 патоморфологических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественных новообразований не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патоморфологическое 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 патоморфологическое 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 патоморфологическое 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 информации 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 высокотехнологической, 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 высокотехнологической) медицинской помощи, предусмотренного в приложении к положению об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологической, медицинской помощи.

Сроки ожидания оказания специализированной (за исключением высокотехнологической) 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 высокотехнологической, 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 высокотехнологической, 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.

Заклучение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным 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 медуллярного РЩЖ:

- стадия заболевания на момент диагностики МРЩЖ;
- локализация и количество метастазов;
- развитие нежелательных явлений таргетных препаратов.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Критерии оценки качества медицинской помощи приведены в таблице 2.

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-эндокринологи;
2. Врачи-онкологи (хирурги, химиотерапевты, радиологи);
3. врачи-хирурги
4. врачи-патологоанатомы
5. Врачи-рентгенологи
6. Врачи-радиологи.

Таблица 2. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнено исследование уровня кальцитонина в сыворотке крови при установлении диагноза	A	1
2.	Выполнено УЗИ щитовидной железы и лимфоузлов шеи	A	2
3.	Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия	A	2
3.	Выполнено определение кальцитонина в смыве из пункционной иглы при умеренно повышенном уровне базального кальцитонина	B	3
4.	Проведено предоперационное исключение феохромоцитомы или подтверждено ее наличие	B	3
5.	Выбран и выполнен оптимальный объем хирургического вмешательства в соответствии с предоперационным стадированием	B	2
6.	Проверен уровень кальция в крови после операции	B	3
7.	Проведена заместительная гормональная терапия после хирургического вмешательства	B	2
8.	Исследован уровень кальцитонина и РЭА через 2–3 месяца после операции	B	2
9.	Выполнены компьютерная томография органов грудной клетки, магнитно-резонансная томография печени или позитронно-эмиссионная томография всего тела при уровне послеоперационного кальцитонина >150 пг/мл	C	4
10.	Проведено лечение мультикиназными ингибиторами в соответствии с наличием показаний	B	2
11.	Проведено определение герминальной мутации в гене <i>RET</i>	B	2

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

УДД	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 (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	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 (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	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)

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных по ключевым словам, связанным с МРЩЖ 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).

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 позиций доказательной медицины по вопросам

диагностики, лечения, профилактики и реабилитации, при наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА

Алгоритм действий врача представлен на рисунке.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

1. При обнаруженной наследственной мутации при медуллярном раке щитовидной железы молекулярно-генетический анализ проводится не только пациенту, но и его кровным родственникам (детям, сибсам, родителям);
2. При планировании беременности пациентам с подозрением и или доказанным семейным вариантом рака щитовидной железы следует получить консультацию врача-генетика.

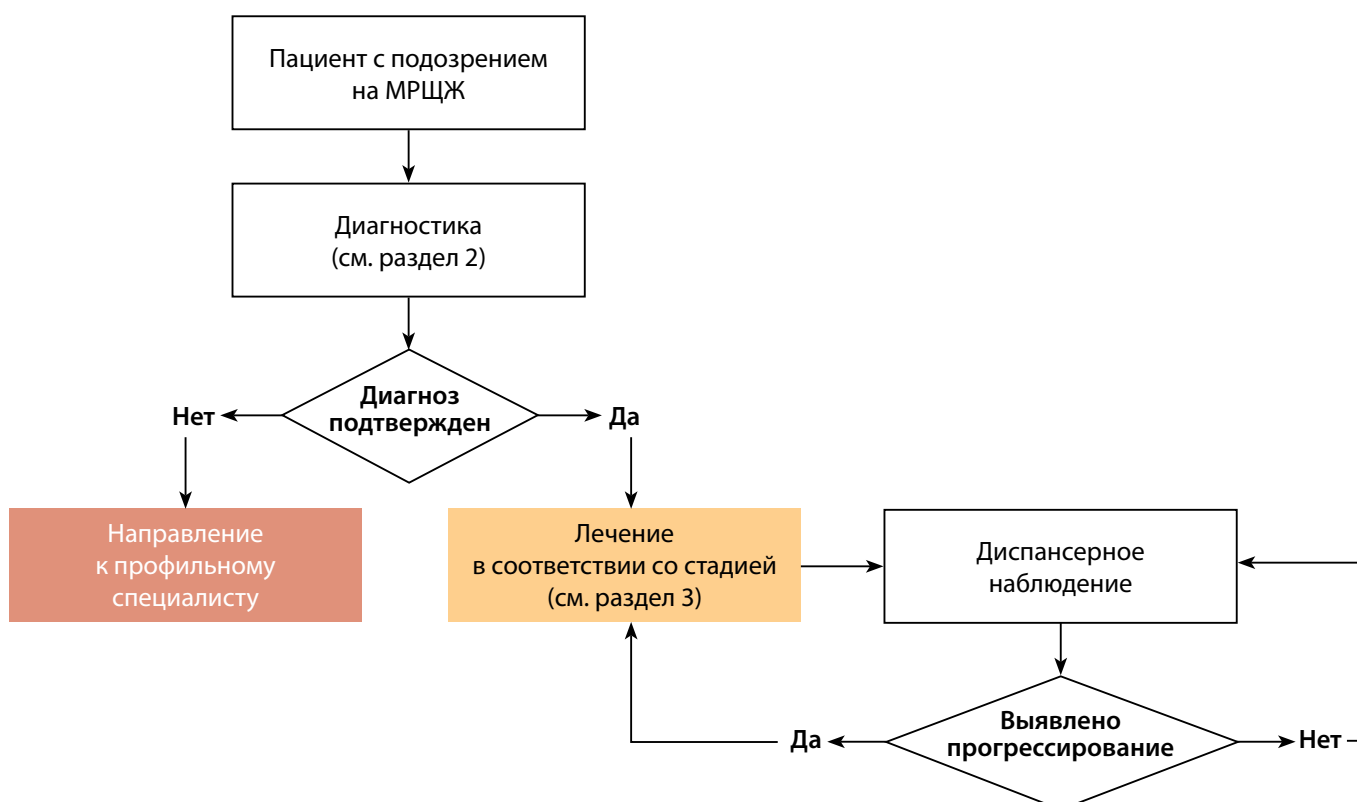


Рисунок. Алгоритм действий врача

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОТВЕТА СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ НА ЛЕЧЕНИЕ ПО RECIST 1.1 (RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS)

Название на русском языке: Критерии оценки эффективности лечения при солидных опухолях

Оригинальное название: Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (version 1.1)

Источник: Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L. H., Sargent D., Ford R. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer. 2009. 45 (2): 228–247. Epub 23 December 2008

Назначение: оценка ответа на противоопухолевое лечение

Содержание (шаблон) и ключи (интерпретация) представлены в таблицах 6–8.

Таблица 6. Общий ответ по отношению к выявляемым опухолевым массам

Полный ответ (complete response, CR)	Полное исчезновение всех опухолевых поражений в течение 4 нед. с момента документации полного ответа
Частичный ответ (partial response, PR)	Уменьшение по сравнению с исходным значением на 50 % и более суммы измерений 2 наибольших перпендикулярных диаметров, что определяется в 2 наблюдениях по крайней мере в течение 4 нед. При этом должны отсутствовать признаки прогрессирования заболевания
Прогрессирование заболевания (progressive disease, PD)	Увеличение размеров опухоли, появление любого нового очага, или нового выпота, или асцита, связанного с опухолью
Стабилизация заболевания (stable disease, SD)	Несоответствие критериям CR или PR при отсутствии PD

Таблица 7. Оценка размеров основного опухолевого очага

Полный ответ (complete response, CR)	Исчезновение всех основных очагов. Любой из увеличенных лимфатических узлов (основных или дополнительных) должен иметь короткую ось <10 мм
Частичный ответ (partial response, PR)	Уменьшение суммы диаметров основных очагов не менее чем на 30 %
Прогрессирование заболевания (progressive disease, PD)	Увеличение на 20 % и более суммы диаметров основных очагов, которая в абсолютном выражении составляет не менее 5 мм; появление одного или нескольких новых очагов
Стабилизация заболевания (stable disease, SD)	Несоответствие критериям CR или PR при отсутствии PD

Таблица 8. Оценка метастатических очагов

Полный ответ (complete response, CR)	Исчезновение всех дополнительных очагов и нормализация уровня опухолевых маркеров. Все лимфатические узлы должны иметь размер <10 мм по короткой оси
Сомнительный ответ (non-CR/non-PD)	Сохранение одного или нескольких нетаргетных очагов и/или сохранение уровня опухолевого маркера выше нормы
Прогрессирование заболевания (progressive disease, PD)	Однозначное прогрессирование дополнительных очагов, появление одного или нескольких новых очагов

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 соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкциях по применению лекарственных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Бржезовский В.Ж. Опухоли щитовидной железы. В кн.: А.И. Пачес и др. Опухоли головы и шеи. 5-е изд., доп. и перераб. М.: Практическая медицина, 2013. С. 339–359.
- Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы. национальные клинические рекомендации. *Опухоли головы и шеи*. 2013;(4):36-45.
- Газизова Д.О., Бельцевич Д.Г. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения медуллярного рака щитовидной железы. *Эндокринная хирургия* 2013;(3):4–21.
- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015 Jun;25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
- Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2014, National Cancer Institute. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Thyroid Carcinoma. Version 3.2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf
- Allelein S, Ehlers M, Morneau C, et al. Measurement of Basal Serum Calcitonin for the Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer. *Horm Metab Res*. 2018 Jan;50(1):23-28. doi: 10.1055/s-0043-122237.
- Costante G, Meringolo D, Durante C, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Feb;92(2):450-5. doi: 10.1210/jc.2006-1590.
- Giannetta E, Guarnotta V, Altieri B, et al. ENDOCRINE TUMOURS: Calcitonin in thyroid and extra-thyroid neuroendocrine neoplasms: the two-faced Janus. *Eur J Endocrinol*. 2020 Dec;183(6):R197-R215. doi: 10.1530/EJE-20-0506.
- Северская Н.В., Ильин А.А., Чеботарева И.В. и др. Исследование кальцитонина у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы для скрининга медуллярного рака: «серая зона». *Опухоли головы и шеи* 2022;12(2):79–88. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-79-88.
- Trimboli P, Giannelli J, Marques B, et al. Head-to-head comparison of FNA cytology vs. calcitonin measurement in FNA washout fluids (FNA-CT) to diagnose medullary thyroid carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2022 Jan;75(1):33-39. doi: 10.1007/s12020-021-02892-x.
- Ильин А. А., Севрюков Ф. Е., Исаев П. А. и др. Дооперационная диагностика медуллярного рака щитовидной железы, сонографические находки // Злокачественные опухоли. — 2020. — Т. 10. — № 351. — С. 104-105. — EDN RYHGYA.
- Alexander EK, Cooper D. The importance, and important limitations, of ultrasound imaging for evaluating thyroid nodules. *JAMA Intern Med*. 2013 Oct 28;173(19):1796-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.8278.
- Friedrich-Rust M, Meyer G, Dauth N, et al. Interobserver agreement of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) and strain elastography for the assessment of thyroid nodules. *PLoS One*. 2013 Oct 24;8(10):e77927. doi: 10.1371/journal.pone.0077927.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- Trimboli P, Castellana M, Virili C, et al. Efficacy of Vandetanib in Treating Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma According to RECIST Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 May 3;9:224. doi: 10.3389/fendo.2018.00224.
- Ramos HE, Hecht F, Berdelou A, et al. Long-term follow-up and safety of vandetanib for advanced medullary thyroid cancer. *Endocrine*. 2021 Feb;71(2):434-442. doi: 10.1007/s12020-020-02426-x.
- Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 10;31(29):3639-46. doi: 10.1200/JCO.2012.48.4659.
- Spitzweg C, Morris JC, Bible KC. New drugs for medullary thyroid cancer: new promises? *Endocr Relat Cancer*. 2016 Jun;23(6):R287-97. doi: 10.1530/ERC-16-0104.
- Capdevila J, Klochikhin A, Leboulloux S, et al. A Randomized, Double-Blind Noninferiority Study to Evaluate the Efficacy of the Cabozantinib Tablet at 60 mg Per Day Compared with the Cabozantinib Capsule at 140 mg Per Day in Patients with Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2022 May;32(5):515-524. doi: 10.1089/thy.2022.0027
- Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of Selpercatinib in *RET*-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med*. 2020 Aug 27;383(9):825-835. doi: 10.1056/NEJMoa2005651.
- Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic *RET*-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Aug;9(8):491-501. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00120-0.
- Ravaud A, de la Fouchardière C, Caron P, et al. A multicenter phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic differentiated, anaplastic or medullary thyroid carcinomas: mature data from the THYSU study. *Eur J Cancer*. 2017 May;76:110-117. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.029.
- Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. Endocrine Malignancies Disease Oriented Group, Mayo Clinic Cancer Center, and the Mayo Phase 2 Consortium. A multicenter phase 2 trial of pazopanib in metastatic and progressive medullary thyroid carcinoma: MC057H. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 May;99(5):1687-93. doi: 10.1210/jc.2013-3713.
- Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME, et al. A Phase II Trial of the Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor Lenvatinib (E7080) in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res*. 2016 Jan 1;22(1):44-53. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1127.
- Vuong HG, Ho ATN, Tran TTK, et al. Efficacy and toxicity of sorafenib in the treatment of advanced medullary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2019 Aug;41(8):2823-2829. doi: 10.1002/hed.25832.
- Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):1353-1365. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9.
- Terezakis SA, Lee NY. The role of radiation therapy in the treatment of medullary thyroid cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 May;8(5):532-40; quiz 541. doi: 10.6004/jnccn.2010.0041.
- Fromigué J, De Baere T, Baudin E, et al. Chemoembolization for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jul;91(7):2496-9. doi: 10.1210/jc.2005-2401.
- Исаев П.А., Полькин В.В., Петров Л.О. и др. Хирургическое лечение метастазов медуллярного рака щитовидной железы в печень. *Вопросы онкологии* 2022; 68(4): <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-4-450-456>
- Kim IY, Kondziolka D, Niranjan A, et al. Gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors from thyroid cancer. *J Neurooncol*. 2009 Jul;93(3):355-9. doi: 10.1007/s11060-008-9783-2.
- Börcek P, Asa SL, Gentili F, et al. Brain metastasis from medullary thyroid carcinoma. *BMJ Case Rep*. 2010 Dec 29; 2010. doi: 10.1136/bcr.09.2010.3301.
- 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
- 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
- Nicole M. Iñiguez-Ariza,a,b Keith C. Bible,c, and Bart L. Clarkea. Bone metastases in thyroid cancer. *J Bone Oncol*. 2020 Apr; 21: 100282. Published online 2020 Feb 19. doi: 10.1016/j.jbo.2020.100282
- 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.
- 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.

38. Поляков В. Г., Шишков Р.В., Ильин А.А. и др. Результаты профилактической тиреоидэктомии у носителей герминальной мутации в гене RET в семьях с наследственными формами медуллярного рака щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2016; 12(1):22-33.

doi: 10.14341/ket2016122-33/
39. Hughes P, Healy NA, Grant C, Ryan JM. Treatment of hepatic metastases from medullary thyroid cancer with transarterial embolisation. Eur Radiol Exp. 2017;1(1):9. doi:10.1186/s41747-017-0013-6

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.

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

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович, 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: smysymyrik2007@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

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.

Подвязников 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:

Н. В. Северская, Е. Л. Чойнзонов, И. В. Решетов, С. А. Иванов, А. П. Поляков, М. А. Кропотов, А. М. Мудунов, В. В. Полькин, 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, 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 медуллярного рака щитовидной железы у взрослых пациентов // *Эндокринная хирургия*. — 2022. — Т. 16. — № 3. — С. 5-23. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12794>

TO CITE THIS ARTICLE:

Natalia V. Severskaya, 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, Radjabova A. Zamira, Denis E. Kulbakin, Alexey A. Nevolskikh, 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, Tatevik A. Aghababayan, Ekaterina V. Kostromina. Draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer in adult patients. *Endocrine surgery*. 2022;16(3):5-23. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12794>