

Клинические рекомендации

Рак щитовидной железы

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **C73**

Год утверждения (частота пересмотра): **2024**

Возрастная группа: **Дети**

Пересмотр не позднее: **2024**

ID: **74**

Разработчик клинической рекомендации: Общероссийская общественная организация «Российское общество детских онкологов и гематологов»

Утверждено: Общероссийская
общественная организация
«Российское общество детских
онкологов и гематологов»



Президент РОДОГ,
д.м.н., профессор
Варфоломеева С.Р.

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

[Оглавление](#)

[Список сокращений](#)

[Термины и определения](#)

[1. Краткая информация по заболеванию или состоянию \(группе заболеваний или состояний\)](#)

[1.1 Определение заболевания или состояния \(группы заболеваний или состояний\)](#)

[1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния \(группы заболеваний или состояний\)](#)

[1.3 Эпидемиология заболевания или состояния \(группы заболеваний или состояний\)](#)

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

[1.5 Классификация заболевания или состояния \(группы заболеваний или состояний\)](#)

[1.6 Клиническая картина заболевания или состояния \(группы заболеваний или состояний\)](#)

[2. Диагностика заболевания или состояния \(группы заболеваний или состояний\), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики](#)

[2.1 Жалобы и анамнез](#)

[2.2 Физикальное обследование](#)

[2.3 Лабораторные диагностические исследования](#)

[2.4 Инструментальные диагностические исследования](#)

[2.5 Иные диагностические исследования](#)

[3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения](#)

[3.1 Хирургическое лечение](#)

[3.2 Консервативное лечение](#)

[3.3 Лечение медуллярного рака](#)

[3.4 Радиойодтерапия, радиойодаблация](#)

[3.5 Дистанционная лучевая терапия \(ДЛТ\) при ДРЩЖ](#)

[3.6 Роль цитотоксической химиотерапии и экспериментальных методов лечения](#)

[3.7 Ведение пациентов с рецидивом или прогрессированием заболевания](#)

[4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов](#)

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики](#)

[6. Организация оказания медицинской помощи](#)

[7. Дополнительная информация \(в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния\)](#)

[Критерии оценки качества медицинской помощи](#)

[Список литературы](#)

[Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций](#)

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций](#)

[Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата](#)**Ошибка! Закладка не определена.**

[Приложение Б. Алгоритмы действий врача](#)

[Приложение В. Информация для пациента](#)

[Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях](#)

Список сокращений

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ -аспартатаминотрансфераза

АРЩЖ – анапластический рак щитовидной железы

АТ к ТП – антитела к тиреопероксидазе

АТ к ТГ – антитела к тиреоглобулину

Bethesda - Bethesda System for Reporting

Thyroid Cytology

ГТЭ – гемитиреоидэктомия

ГИ – гистологическое исследование

ДЛТ - дистанционная лучевая терапия

ДРЩЖ – дифференцированный рак щитовидной железы

МЗ РФ –Министерство Здравоохранения Российской Федерации

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРЩЖ – медуллярный рак щитовидной железы (С клеточный рак)

МЭН - синдром множественных эндокринных неоплазий (нарушений)

МЭН2А - синдром множественных эндокринных неоплазий 2А типа

МЭН2Б - синдром множественных эндокринных неоплазий 2Б типа

ЛУ – лимфатические узлы

ЛТ - лучевая терапия

ПРЩЖ – папиллярный рак щитовидной железы

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ/КТ– позитронно-эмиссионная томография+ компьютерная томография

РЩЖ – рак щитовидной железы

РЙТ - радиоiodтерапия

РЭА - раково-эмбриональный антиген

СОД - суммарная очаговая доза

СВТ - сцинтиграфия всего тела

СГТ – супрессивная гормональная терапия

ТАБ - тонкоигольная аспирационная биопсия

ТПАБ - тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия

T₄– тироксин

T₃– трийодтиронин

ТГ – тиреоглобулин

ТТГ – тиреотропный гормон гипофиза

ТЭ – тиреоидэктомия

TI-RADS- thyroid image reporting data system

УЗИ (УЗВТ) – ультразвуковое исследование

ФРЦЖ – фолликулярный рак щитовидной железы

¹⁸ФДГ – флудезоксиглюкоза [¹⁸F]

ЦИ – цитологическое исследование

ЩЖ – щитовидная железа

ЩФ – щелочная фосфатаза

Термины и определения

Анализ выживаемости (от англ. Survival analysis) — это класс статистических моделей, позволяющих оценить вероятность наступления события.

Медицинское вмешательство - выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности.

Синдром – совокупность симптомов с общими этиологией и патогенезом.

Хирургическое вмешательство — инвазивная процедура, может использоваться в целях диагностики и/или как метод лечения заболеваний.

Хирургическое лечение — метод лечения заболеваний путём разъединения и соединения тканей в ходе хирургической операции.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Рак щитовидной железы – злокачественная опухоль, развивающаяся из элементов железистого эпителия щитовидной железы.

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

У пациентов детского возраста РЩЖ встречается реже, чем у взрослых, и при этом имеет более агрессивный характер течения особенно у детей, не вступивших в период полового созревания. РЩЖ преобладает у лиц женского пола, у детей соотношение девочек и мальчиков составляет от 2:1 до 6:1. РЩЖ у детей чаще диагностируется на более поздних стадиях, чем у взрослых.

У подростков заболеваемость раком щитовидной железы в 10 раз выше, чем у детей младшего возраста [1].

Наиболее часто у детей и подростков встречается папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) в 70-99%, в среднем 80% от всех форм рака [2–5]. Для данного варианта РЩЖ характерен высокий процент регионарного метастазирования в лимфатические узлы (ЛУ) шеи (80-90%), высокая частота внутрижелезистой диссеминации от 30 до 81%, наличие «скрытых» форм, метастазы иногда являются единственным проявлением заболевания. У детей значительно выше, по сравнению со взрослыми пациентами, процент не инкапсулированных карцином, наличие капсулы у детей до 10 лет определяется в 13% наблюдений, у детей 11-15 лет в 21%. Отдалённые метастазы развиваются у 30 - 35% детей и подростков, как правило в лёгких. Костные метастазы у детей встречаются очень редко. Поражение центральной нервной системы и других органов встречается в единичных случаях. Дифференцированный рак ЩЖ у детей отличается в группах детей препубертатного и пубертатного возраста. Чем меньше возраст ребенка, тем агрессивнее течение болезни, чаще наблюдается экстратиреоидное распространение, регионарное метастазирование и метастазы в легких.

Вторым по частоте встречаемости у детей является фолликулярный рак (ФРЩЖ), он составляет от 5% до 12% случаев. У детей, в отличие от взрослых, ФРЩЖ имеет доброкачественное и медленное течение.

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) у детей возникает как спорадически, так и при семейном эндокринном синдроме и составляет от 2 до 25% (чаще от 2 до 5%) от всех случаев РЩЖ, в 30% это спорадические случаи заболевания и в 70%-семейный вариант.

Семейные формы МРЩЖ могут быть представлены в сочетании с множественными эндокринными неоплазиями (МЭН), либо как изолированный МРЩЖ:

- МЭН 2А (синдром Сиппла) - сочетание МРЩЖ с феохромоцитомой (в 10-60%), патологией паращитовидных желез (20-23%) и кожным лихеноидным амилоидозом (менее 5%).
- МЭН 2Б (синдром Горлина) - сочетание МРЩЖ с феохромоцитомой (50-60%), множественными невриномами слизистой полости рта, губ, век (100%), “морфаноидное” телосложение (100%).
- Семейный МРЩЖ (без МЭН).

Этиологическим фактором заболевания РЩЖ с развитием синдрома МЭН2 является наследуемая миссенс-мутация в проонкогене *RET*, локализованном на длинном плече хромосомы 10 (10q11.2). Описаны также случаи дифференцированного рака щитовидной железы при синдроме Беквитта-Видемана [6], синдроме Ли-Фраумени [7], синдроме Маккуна-Олбрайта [8], синдроме Петца-Джегерса [9].

Недифференцированный РЩЖ у детей описан в виде единичных случаев. У взрослых это также редкая опухоль, составляющая, по данным разных авторов, 0,5 - 2% от всех случаев РЩЖ.

Выделяют несколько факторов риска, связанных с развитием узловых образований в щитовидной железе у детей: дефицит йода, предшествующее облучение (особенно опасны малые дозы облучения), наличие в анамнезе заболеваний щитовидной железы у родственников, наличие у пациентов генетического синдрома [10].

ЩЖ детей и подростков является наиболее чувствительной к недостатку йода и радиационному воздействию. Распространенность эндемического зоба у детей центрального региона России в некоторых районах достигает 40%. Основную роль в гиперпластических процессах на фоне дефицита йода играют ростовые факторы, активизирующиеся под влиянием дефицита йодолактонов. В результате аварии на атомной станции Чернобыля, приведшей к выбросу радиоактивных веществ, отмечен катастрофический рост патологии ЩЖ у детей [11]. По данным многих исследователей, частота РЩЖ у детей Белоруссии увеличилась более чем в 70 раз, что свидетельствует о прямом воздействии радиации.

Одной из групп высокого риска являются пациенты, ранее получавшие лучевую терапию на область шеи по поводу злокачественной опухоли (Лимфомы Ходжкина, опухоли ЦНС, лейкоза, нейробластомы, КСО при опухолях ЦНС, опухолей мягких тканей лица и шеи) [12,13]. Риск заболеваемости высок среди тех пациентов, кто получал лучевую терапию в раннем детском возрасте, особенно в возрасте до 1 года и в дозах до 20-29 Гр [14,15].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Доля РЩЖ в структуре всех злокачественных опухолей в возрасте до 18 лет составляет 1-1,5% [2–5]. Ежегодный прирост заболеваемости РЩЖ в различных странах мира варьирует от 2 до 12%. РЩЖ у детей составляет от 2 до 6% всех опухолей и от 8 до 22 % злокачественных солидных опухолей головы и шеи. РЩЖ преобладает у лиц женского пола, у детей соотношение девочек и мальчиков составляет от 2:1 до 6:1, в среднем соотношении 3,6:1. Основной возраст пациентов на момент заболевания - 8-14 лет. Дети до 6 лет составляют 15- 20% от всех наблюдений, зафиксированы редкие случаи возникновения РЩЖ у детей до 3 лет жизни (около 3% наблюдений). Наибольшее количество детей (61%) заболевает в возрасте 11-14 лет, т.е. в пубертатный период, при этом соотношение девочек к мальчикам составляет 4,6:1. В возрасте 15-19 лет дифференцированный рак ЩЖ является восьмым по частоте встречаемости рака у юношей и вторым среди девушек, у которых регистрируется в 5 раз чаще, чем у юношей этого возраста.

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

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). Злокачественные опухоли щитовидной железы (в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей ЩЖ, пятый пересмотр, 2022)

Карциномы щитовидной железы из фолликулярного эпителия

Папиллярный рак 8260/3

- Фолликулярный гистотип, в том числе диффузный фолликулярный 8340/3
- Инкапсулированный тип 8343/3
- Столбчатоклеточный тип 8344/3
- Онкоцитарный тип 8342/3
- Высококлеточный тип
- Диффузный склерозирующий тип

- Папиллярная карцинома с фиброматозной (фасциитоподобной) стромой

- Солидный/трабекулярный тип

- Веретенноклеточный тип

- Светлоклеточный тип

- Уортин-подобный тип

- Папиллярный рак из выступающих (hobnail)

клеток

Фолликулярная карцинома, неспецифическая 8330/3

1.1.1 Фолликулярная карцинома, малоинвазивная 8335/3

1.1.2 Фолликулярная карцинома, инкапсулированная ангиоинвазивная 8339/3

1.1.3 Фолликулярная карцинома, широко инвазивная 8330/3

1.1.4 Онкоцитарная карцинома 8290/3

Неанapластическая карцинома из фолликулярных клеток с высоким потенциалом злокачественности (High grade)

1.1.5 Низкодифференцированная карцинома 8337/3

1.1.6 Низкодифференцированная онкоцитарная карцинома 8290/3

1.1.7 Высокодифференцированная карцинома с высоким потенциалом злокачественности (high grade)

1.1.8 Анапластическая карцинома 8020/3

Карциномы щитовидной железы по слюнному типу (salivary-type):

Мукоэпидермоидная карцинома 8430/3

Секреторная карцинома 8502/3

Карцины щитовидной железы с неопределенного гистогенеза:

Склерозирующая мукоэпидермоидная карцинома с эозинофилией 8430/3

Криброморфно-морулярная карцинома 8201/3

Медуллярная карцинома 8345/3

Медуллярная карцинома

Медуллярная карцинома, high grade

Смешанные с медуллярной карциномой опухоли:

Смешанная медуллярная и фолликулярная карцинома 8346/3

Смешанная медуллярная и папиллярная карцинома 8347/3

Группа других опухолей: инкапсулированные опухоли щитовидной

железы с фолликулярным паттерном

1. Неинвазивная фолликулярная опухоль с ядерными изменениями, схожими с таковыми в папиллярном раке (NIFTP) 8349/1

2. Опухоли щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала: в т.ч.

- а) Фолликулярная опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом 8335/1
- б) Хорошо дифференцированная опухоль с неопределенным потенциалом злокачественности 8348/1

1.1.9 3. Гиалинизирующая трабекулярная опухоль 8336/1

1.1.10 **Опухоли тимуса в щитовидной железе:**

1.1.11 Тимома 8580/3

1.1.12 веретенообразная эпителиальная опухоль с тимусоподобными элементами 8588/3

1.1.13 интратиреоидная карцинома тимуса 8589/3

1.1.14 Эмбриональные новообразования щитовидной железы

1.1.15 Тиробластома

Международная гистологическая классификация опухолей ЩЖ четвертого пересмотра (ВОЗ, 2017 г., 4-е издание)

Папиллярный рак 8260/3

- Фолликулярный вариант папиллярного рака 8340/3
- Инкапсулированный вариант папиллярного рака 8343/3
- Папиллярная микрокарцинома 8341/3
- Столбчатоклеточный вариант папиллярного рака 8344/3
- Онкоцитарный вариант папиллярного рака` 8342/3
- Диффузно-склерозирующий вариант папиллярного рака

Папиллярный рак из высоких клеток

Крибриформно-морулярный вариант папиллярного рака

Вариант папиллярного рака с ядрами типа «шляпок гвоздей»

Папиллярная карцинома с фиброматозной (фасциитоподобной) стромой

Солидный/трабекулярный вариант

Веретеночлесточный вариант папиллярного рака

Светлоклеточный вариант папиллярного рака

Вартин-подобный вариант папиллярного рака

Фолликулярная карцинома, неспецифическая 8330/3

- Фолликулярная карцинома минимально инвазивная 8335/3
- Фолликулярная карцинома, инкапсулированная с сосудистой инвазией 8339/3
- Фолликулярная карцинома широко инвазивная 8330/3
- Гюртлеклеточная карцинома 8290/3
- Плохо-дифференцированная карцинома 8337/3
- Анапластическая карцинома 8020/3
- Плоскоклеточная карцинома 8070/3

Медуллярная карцинома 8345/3

Смешанная медуллярная и фолликулярная карцинома 8346/3

Мукоэпидермоидная карцинома 8430/3

Склерозирующая мукоэпидермоидная карцинома с эозинофилией 8430/3

Муцинозная карцинома 8480/3

Группа других опухолей: инкапсулированные опухоли щитовидной железы с фолликулярным паттерном

- Фолликулярная опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом 8335/1
- Хорошо дифференцированная опухоль с неопределенным потенциалом злокачественности 8348/1
- Неинвазивная фолликулярная опухоль с ядерными изменениями, схожими с таковыми в папиллярном раке 8349/1

Классификация РЩЖ по системе символов TNM

Классификация разработана комитетом AJCC (American Joint Committee on Cancer) от 2017 г. (восьмой пересмотр).

Система TNM описывает распространение опухоли в самой щитовидной железе, ее размеры, распространение опухолевого процесса на окружающие органы и ткани (категория Т), наличие опухолевых клеток в регионарных лимфатических узлах шеи (категория N), и наличие метастазов в отдаленных органах (категория М).

Существует две классификации показателя «Т» – клиническая и патологоанатомическая.

Клиническая классификация основана на данных осмотра и результатах ультразвукового исследования и пункционной биопсии. Согласно ей, определяется лечебная тактика и, в частности, объем операции.

На дооперационном этапе не всегда удаётся установить истинную распространенность опухолевого процесса, более точно стадия определяется после хирургического удаления опухоли по результатам гистологического исследования (патологоанатомическая стадия). Послеоперационное стадирование позволяет стратифицировать риск для каждого пациента индивидуально, которое в итоге будет определять тип и частоту контрольных обследований в дальнейшем. Необходимо отметить, что если у пациента не выполнялась регионарная лимфодиссекция, стадия N должна быть классифицирована как Nx и не может быть точно установлена.

Первичная опухоль (Т).

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 - опухоль в щитовидной железе не определяется

T1 – опухоль 2 см или меньше в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы:

T1a - опухоль до 1 см включительно

T1b – опухоль от 1 до 2 см включительно

T2 – опухоль более 2 см, но не превышает 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы

T3a - опухоль более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы

T3b – опухоль любого размера с прорастанием в грудино-щитовидную, грудино-подъязычную мышцы

T4a – опухоль любого размера, распространяющаяся за капсулу ЩЖ, вовлекающая подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод, возвратный нерв

T4b – опухоль, инфильтрирующая превертебральную фасцию, или случаи вовлечения сонной артерии или сосудов средостения

Регионарные лимфатические узлы (N).

Регионарные лимфатические узлы центральных отделов, латеральные, шейные и верхние медиастинальные.

N_x – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов

N₀ – клеток рака в регионарных лимфатических узлах нет

N₁ – имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

В этом случае выделяют две подгруппы в зависимости от локализации пораженных лимфатических узлов:

N_{1a} – поражены лимфоузлы VI группы (паратрахеальные, претрахеальные, преларингеальные (дельфийские)), или метастазы в лимфатических узлах верхнего средостения (VII группа).

N_{1b} – поражены лимфоузлы боковой клетчатки шеи с одной, двух или контрлатеральной стороны (уровни I, II, III, IV, V), ретрофарингеальные

IA — группа подбородочных лимфатических узлов

IB — группа подчелюстных лимфатических узлов (находятся спереди и сзади от подчелюстной слюнной железы).

II – лимфатические узлы в области верхней части добавочного нерва, верхние яремные, яремно-двубрюшные лимфатические узлы,

III – средние яремные ЛУ,

IV – яремно-лопаточно-подъязычные ЛУ, нижние яремные ЛУ,

V – лимфатические узлы в области нижней части добавочного нерва, поперечно-шейные ЛУ,

VI – переднего пространства шеи — пре - и паратрахеальные ЛУ, предгортанные (дельфийские) и околощитовидные ЛУ, включающие ЛУ вдоль возвратного гортанного нерва).

VII – лимфатические узлы верхнего средостения

Отдалённые метастазы (M).

M_x – отдалённые метастазы не могут быть обнаружены

M₀ – нет отдалённых метастазов

M₁ – есть отдалённые метастазы

Определение стадии заболевания в группах пациентов с папиллярным и фолликулярным раком щитовидной железы (дифференцированный рак), медулярным и анапластическим раком щитовидной железы производится отдельно.

Для пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы в возрасте до 45 лет существует только две стадии - первая и вторая. Различие между первой и второй стадией только в наличии отдаленных метастазов рака щитовидной железы (в легких, костях).

Пациенты младше 45 лет:

I стадия — опухоль любого значения T и N, нет отдаленных метастазов — M0.

II стадия — опухоль любого значения T и N, есть отдаленные метастазы — M1.

Примечание: Метастазы РЩЖ в регионарных ЛУ, выявленные в первые три месяца после первичного хирургического лечения, расцениваются как первично диагностированные.

Отдаленные метастазы РЩЖ, выявленные в первые полгода после хирургического вмешательства, приравниваются к первично установленным. Все прочие случаи обнаружения опухолевого процесса после указанных сроков расцениваются как рецидив заболевания.

Для медуллярного рака щитовидной железы (все возрастные группы)

I стадия - T1N0M0

II стадия - T2N0M0, T3N0M0

III стадия - T1, T2, T3, N1aM0

IV A стадия - T1, T2, T3, N1b, M0

IV B стадия - T4, любая N, нет отдаленных метастазов (M0)

IV C стадия - любые стадии T и N, при наличии отдаленных метастазов

Для анапластического (недифференцированного) рака щитовидной железы

Любой случай анапластического рака оценивается, как IV стадия заболевания.

IV A стадия - T4a, любая стадия N, M0

IV B стадия - T4b, любая стадия N, M0

IV C стадия — любая стадия T, любая N, M1

T4a —опухоль резектабельна; T4b-опухоль не резектабельна.

Используя систему классификации TNM, пациентов разделяют на три группы риска по возникновению рецидива заболевания или появлению отдалённых метастазов.

1. Группа с низким уровнем риска.

Опухоль ограничена щитовидной железой(T1-T2), отсутствует поражение лимфатических узлов (N0), или наличие микрометастазов (замещение опухолевыми клетками не более 15% от среза лимфоузла) не более чем в 3-х лимфатических узлах VI уровня (N1a).

2. Группа среднего уровня риска.

Первичная опухоль T3. Поражение опухолью лимфатических узлов N1a, или минимальное количество (не более 3) пораженных узлов N1b.

3.Группа с высоким уровнем риска.

Первичная опухоль T4. Поражение опухолью лимфатических узлов N1b.

Наличие M1 или без метастазов.

Таблица №2 Факторы прогноза для фолликулярной карциномы

Факторы	Благоприятные	Неблагоприятные
Гистология	Фолликулярная карцинома классический вариант	Онкоцитарная карцинома Низкодифференцированный фолликулярный рак Ангиоинвазивный инкапсулированный фолликулярный рак
Число очагов	Единичное узловое образование	Многофокусность карциномы
Регионарные метастазы	N0	N1
Отдалённые метастазы	M0	M1
Размеры опухоли	T1	T2-T4
Прорастание в мышцы, другие органы	Отсутствует	Имеется
Радикальность хирургического лечения	Адекватный объём операции, согласно стадии заболевания и гистологическому варианту	Нерадикально выполненное хирургическое лечение на первом этапе

Таблица №3 – Факторы прогноза для ПРЦЖ

Факторы	Благоприятные	Неблагоприятные
Гистология	Папиллярная карцинома классическая, другие варианты	Папиллярная карцинома (диффузный склерозирующий вариант, солидный, высококлеточный, столбчатоклеточный, диффузный фолликулярный гистологические типы); папиллярная карцинома high grade
Размеры опухоли	<=1см	>1см
Число очагов	Единичное узловое образование	Многофокусность карциномы
Регионарные метастазы	N0	N1
Отдалённые метастазы	M0	M1
Прорастание в мышцы, другие органы	Отсутствует	Имеется
Возраст	Подростковый возраст	Ранний детский возраст
Радикальность хирургического лечения	Адекватный объём операции, согласно стадии заболевания и гистологическому типу варианту	Нерадикальность операции

МРЦЖ характеризуется агрессивным течением, что проявляется в высоком проценте метастазирования в лимфатические узлы шеи (от 60% при sporadicческой до 90% при наследственной форме), представлен двумя клиническими вариантами заболевания - sporadicческий и наследственный. Наследственный вариант характеризуется многофокусностью и билатеральностью поражения.

Недифференцированная карцинома у детей встречается в виде казуистических случаев и прогноз заболевания очень неблагоприятный.

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

Клиническая картина РЩЖ у пациентов детского возраста, как правило, очень скудна. Единственными клиническими проявлениями заболевания являются деформации и асимметрии в области шеи (выявленное или визуально определяемое узловое поражение ЩЖ или увеличенные лимфатические узлы шеи). Наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов (ЛУ) является вторым по частоте симптомом РЩЖ. Наиболее часто поражаются шейные ЛУ, расположенные по ходу сосудисто-нервного пучка. В некоторых случаях, при длительном течении заболевания, у детей появляется затруднение дыхания, что обусловлено вращением опухоли в трахею. В других наблюдениях метастатическое поражение легочной ткани при диссеминации процесса может привести к развитию дыхательной недостаточности. Прорастание опухолью возвратного нерва может вызывать изменения голоса от его осиплости до афонии (чрезвычайно редкое проявление заболевания). Метастатическое поражение регионарных ЛУ шеи отмечается в 84% наблюдений, в 54% из них регионарные метастазы визуально определяются раньше, чем изменения в ЩЖ.

Тактика диагностики и лечения РЩЖ аналогична тактике у взрослых, но у детей РЩЖ имеет ряд существенных отличий. У детей и подростков не бывает клинически латентных карцином ЩЖ, так как в этом возрасте злокачественная опухоль ЩЖ, даже очень малого размера, потенциально опасна и может давать регионарные и отдалённые метастазы. Термин «микрокарцинома ЩЖ», как опухоль с низким потенциалом агрессивности, у пациентов детского возраста не применяется. Необходимо отметить, что детский возраст как фактор, активирующий потенциал опухолевой агрессии, проявляется при любом гистологическом типе РЩЖ и риск тем выше, чем меньше возраст ребёнка. В детском и подростковом возрасте пролиферативные изменения в тканях имеют гораздо более высокую интенсивность по сравнению с взрослыми. Наибольшей активности эти процессы достигают в пубертатном возрасте в органах эндокринной системы. В это же время активно формируется и совершенствуется иммунная система растущего организма, в том числе и антиканцерогенный иммунитет. Этим реактивным физиологическим состоянием вероятно и объясняются высокие показатели частоты и обширности опухолевой диссеминации, и как следствие бурное и агрессивное течение РЩЖ в детском и подростковом возрасте. Метастазы в лёгких у детей, как правило, определяются в виде мелкоочаговой диссеминации, в связи с этим они редко выявляются рентгенологически, и в подавляющем проценте случаев диагностируются при исследовании с ^{131}I (скрытые метастазы). Метастазы у детей функционально более активны, чем у взрослых, что обеспечивает более высокую эффективность радиойодтерапии у пациентов детского и подросткового возраста. Функциональная активность клеток ПРЩЖ неодинакова в опухолях различного строения. Она выше при ПРЩЖ фолликулярного строения и ниже у клеток солидного варианта. Эти клинко-анатомические особенности следует учитывать при планировании тактики лечения.

2. Критерии установления диагноза: диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Окончательный диагноз и распространенность РЩЖ устанавливается после проведения планового патолого-анатомического исследования операционного материала и сцинтиграфии всего тела. Оценка распространенности опухолевого процесса осуществляется в соответствии с классификацией по системе TNM и pTNM.

Необходимо проводить дифференциальную диагностику РЩЖ, в первую очередь, с доброкачественными новообразованиями, такими как аденома и узловой зоб, с острыми и хроническими тиреоидитами. Значительно реже в ЩЖ у детей развиваются специфические стромиты, такие как туберкулез, актиномикоз, эхинококк. Регионарные метастазы РЩЖ чаще всего принимают за банальные лимфаденопатии, туберкулез, срединные и боковые кисты шеи, болезнь Ходжкина и др. Решающее значение в дифференциальной диагностике имеет цитологическое исследование пунктата узла. Вспомогательным методом диагностики при аутоиммунном тиреоидите Хашимото может быть иммунохемилюминесцентное, а также тандемное масс-спектрометрическое исследование гормонов ЩЖ.

Методы обследования пациентов детского возраста с подозрением на рак щитовидной железы:

- 1. Оценка субъективных ощущений пациента и сбор данных анамнеза.*
- 2. Оценка визуальных данных.*
- 3. Проведение физикальных методов обследования.*
- 4. Проведение ультразвуковой диагностики щитовидной железы и лимфатических узлов шеи.*
- 5. Определение гормонального тиреоидного профиля, определение ТТГ, определение уровня кальцитонина при подозрении на МРЩЖ..*
- 6. Проведение ТПАБ (пункция опухолевых узлов ЩЖ и изменённых ЛУ под контролем УЗТВ).*
- 7. Исследование уровня тиреоглобулина и кальцитонина при подозрении на медулярный рак в смыве из пунктата изменённых лимфатических узлов*
- 8. Проведение компьютерной томографии органов грудной полости.*
- 9. Позитронно-эмиссионная томография при генерализованных формах медулярного или недифференцированного рака ЩЖ*
- 10. .*

Главными задачами обследования являются:

- 1) подтверждение (верификация) диагноза «рак щитовидной железы», желательно определение формы и варианта РЩЖ;*

2) выявление и определение степени местного распространения опухоли и выявление регионарных метастазов);

3) выявление и определение степени отдаленного распространения опухоли (отдалённые метастазы).

2.1 Жалобы и анамнез

В начальном периоде заболевания жалоб пациент не предъявляет. По мере роста узлового образования в щитовидной железе у пациента появляется дискомфорт в области шеи при глотании, изменение тембра голоса, кашель, наличие пальпируемого узлового образования в проекции щитовидной железы и увеличение лимфатических узлов на шее. У пациентов подросткового периода часто на первый план выходят жалобы на недомогание, головную боль, нарушение менструального цикла у девочек, избыточный вес, что заставляет пациентов обратиться к врачу.

На начальных стадиях рак щитовидной железы может быть представлен одиночным узловым образованием плотно-эластичной консистенции, смещаемым при глотании. По мере роста опухоли и выхода за пределы капсулы органа опухолевое образование становится малоподвижным, не смещается при глотании, спаяно с окружающими мягкими тканями. Рак щитовидной железы, возникающий на фоне АИТ, особенно сложен для диагностики, т.к. ЩЖ и лимфатические узлы увеличены, что затрудняет диагностику заболевания.

Существуют варианты клинического течения, когда опухоль имеет быстрый и агрессивный рост с выходом за капсулу ЩЖ, с инфильтрацией и прорастанием окружающих тканей и обширным регионарным или отдалённым метастазированием. Чем меньше возраст ребёнка, тем более агрессивно протекает заболевание (распространение за пределы ЩЖ, отдаленное метастазирование). Наиболее часто вовлекаются в процесс глубокие яремные ЛУ, расположенные вдоль сосудисто-нервного пучка шеи, поражение этой группы ЛУ выявляется у 98% пациентов с метастазами, отдаленные метастазы выявляются у 20-22% детей, при дифференцированных раках в легких, при медуллярном – в легких, печени, костях, головном мозге. ~~у большинства в легких и очень редко в костях~~. Особый интерес представляют пациенты детского возраста со скрытым РЩЖ, когда имеются небольших размеров опухолевое поражение ЩЖ, не выявленное возможными доступными методами исследований, а первым клиническим признаком служит “хроническая шейная лимфаденопатия” и причиной подобных “лимфаденопатий” может быть РЩЖ.

Анамнез дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ).

Зачастую ребенок лечится у врачей-педиатров или врачей-детских хирургов по поводу предполагаемых шейных лимфаденитов различной этиологии и только спустя длительный период времени, составляющий порою два года и более, устанавливают диагноз первичного ракового поражения ЩЖ и метастатического поражения шейных ЛУ.

Анамнез медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ).

Сбор анамнеза при подозрении на МРЩЖ проводится по схеме для ДРЩЖ с дополнительными обследованиями. Дополнительно проводится сбор анамнестических данных о наличии у ближайших родственников МРЩЖ, патологии околощитовидных желез (частые переломы костей, наличие камней в почках и др.), феохромоцитомы (случаи гипертонических кризов и инсультов в молодом возрасте); выяснение сопутствовала ли патологии ЩЖ диарея.

Сбор анамнеза: опрос родителей и пациента (если позволит возраст); учет жалоб ребенка, места жительства до появления признаков заболевания, случаев онкологических заболеваний

среди родственников, вредные воздействия на организм матери во время беременности и на ребенка, предшествовавшую противоопухолевую терапию, указаний на врожденный характер заболевания.

- Рекомендован всем пациентам с подозрением на злокачественное новообразования ЩЖ прием (осмотр, консультация) врача-детского онколога (первичный), врача – детского эндокринолога (первичный)[4,5,10,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при сборе анамнеза необходимо обратить внимание на случаи РЩЖ в семье и у ближайших родственников, случаи внезапной смерти. При осмотре и опросе пациента необходимо обратить внимание на наличие сопутствующей эндокринологической патологии, необычность внешнего вида. При расспросе родителей и пациента необходимо обратить внимание на время появления деформации шеи, скорость внешних изменений, наличие жалоб [4,5,10,16].*

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется всем пациентам с подозрением на злокачественное новообразование ЩЖ проведение наружного осмотра, измерения роста, массы тела, уровня физического развития в целях оценки общего состояния пациента [4,5,10,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется всем пациентам с подозрением на злокачественное новообразования ЩЖ провести пальпацию ЩЖ, ЛУ шеи, брюшной полости, аускультацию легких в целях оценки общего состояния пациента и первичной диагностики заболевания [4,5,10,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется обратить внимание на наличие и выраженность нарушения голосовой функции, затруднения дыхания, глотания, одышки в покое и при физической нагрузке у всех пациентов с подозрением на злокачественное новообразования ЩЖ в целях оценки распространенности процесса [4,5,10,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *данные признаки могут свидетельствовать о выходе опухоли ЩЖ за её пределы, а также о поражении лёгочной ткани.*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

На этапе постановки диагноза «рак щитовидной железы»:

- Рекомендуется всем пациентам с подозрением на злокачественное новообразование ЩЖ, а также перед проведением радиойодтерапии выполнить следующие исследования для уточнения общего состояния пациента и возможности проведения лечения [3–5]:
 - общий (клинический) анализ крови развернутый, с подсчетом лейкоцитарной формулы;
 - биохимический анализ крови общетерапевтический (мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, натрий, калий, хлор, фосфор, кальций общий и ионизированный);
 - общий (клинический) анализ мочи
- исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (СТ4), тиреоглобулина, кальцитонина (~~при наличии узлов, подлежащих ТАБ~~), определение содержания антител к тиреопероксидазе и к тиреоглобулину в крови
- исследование уровня тиреоглобулина или кальцитонина в смывах иглы после пункционной биопсии измененных регионарных лимфоузлов.
 - определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: полноценная лабораторная диагностика даёт информацию о состоянии внутренних органов. Для диагностики опухолевых заболеваний и оценки функционального состояния ЩЖ применяются иммунохемилюминесцентное, а также тандемное масс-спектрометрическое определение маркеров и уровня тиреоидных гормонов (ТТГ, свободного Т₄, уровень АТ к ТП, АТ к ТГ, ТГ). После проведения ТЭ по поводу папиллярного или фолликулярного рака отмечается нормализация уровня тиреоглобулина, при появлении рецидива и метастазов он вновь повышается.

- Рекомендуется всем пациентам с подозрением на МРЩЖ исследование уровня кальцитонина в крови (базального и стимулированного) [17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: стимулированный кальцитонин определяется через 2 минуты и 5 минут после введения #кальция глюконата** из расчета 0,27 мг/кг веса тела пациента [18]. Повышенный уровень кальцитонина служит маркером медуллярного рака.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Диагностика ДРЩЖ:

- Всем пациентам с подозрением на злокачественное новообразование ЩЖ, а также перед

проведением радиойодтерапии рекомендуется выполнить ультразвуковое исследование ЩЖ и паращитовидных желез,

ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона) шеи, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и ультразвуковое исследование забрюшинного пространства [5,10,19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: УЗИ – является основным методом количественной и качественной оценки изменений в ЩЖ. Метод позволяет оценить локализацию, размеры, структуру, количество очагов (узлов) в ЩЖ, характер кровоснабжения узла, наличие кальцинатов. Оценивается целостность капсулы узла и самой ЩЖ, связь опухоли с гортанью, трахеей. При осмотре лимфатического коллектора шеи проводится детальный анализ всех групп ЛУ шеи, оценивается структура ЛУ, наличие или отсутствие включений, связь с сосудами и окружающими тканями. Для оценки плотности опухолевого образования щитовидной железы выполняется ультразвуковая эластография в режиме реального времени.

Для классификации узлов щитовидной железы и стратификации риска злокачественности Horvath et al. (2011) предложена специально разработанная программа TI-RADS (thyroid image reporting data system). Эта классификация отражает риск злокачественности узлового образования щитовидной железы, выраженный в процентах (табл.4).

Классификация TI-RADS

Категории по TI-RADS	Ультразвуковой тип узла	Вероятность злокачественности %	Рекомендации
TI-RADS 1	Норма	0%	-
TI-RADS 2	Коллоидный зоб, Коллоидный зоб 2 типа, Псевдоузел Хашимото 1 типа, Подострый тиреоидит	0%	Наблюдение
TI-RADS 3	Коллоидный зоб 3 типа, Псевдоузел Хашимото 2 типа, Коллоидный узел 4 типа, Кистозный узел	0-10%	Наблюдение, ТПАБ
TI-RADS 4a	Подозрение на рак	10-30%	ТПАБ
TI-RADS 4b	Злокачественный тип узла	90%	ТПАБ
TI-RADS 5	Узел, злокачественность которого доказана ранее	100%	ТПАБ

Классификация EU-TIRADS

Категории по EU-TIRADS	Ультразвуковой тип узла	Вероятность злокачественности %	Рекомендации
EU-TIRADS 1	Отсутствие узлов в ЩЖ при УЗИ	0%	-

<i>EU-TIRADS 2</i>	<i>Доброкачественное образование. Включает 2 категории: анэхогенные (кисты) и губчатые узлы. Если в кистозных узлах есть пристеночный солидный компонент, они переквалифицируются в категорию низкого риска</i>	<i>0%</i>	<i>ТАБ не показана, но может быть выполнена в лечебных целях</i>
<i>EU-TIRADS 3</i>	<i>Образование низкого риска злокачественности. Образования изо- и гиперэхогенные, округлой и овальной формы, с четкими контурами, при отсутствии любых подозрительных признаков.</i>	<i>2-4%</i>	<i>ТАБ показана при узлах размером ≥ 2 см</i>
<i>EU-TIRADS 4</i>	<i>Образование среднего риска злокачественности. Образования умеренно гипоэхогенные, 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 гипоэхогенного участка будет относить узел к группе среднего риска.</i>	<i>6-17%</i>	<i>ТАБ показана при узлах размером $\geq 1,5$ см</i>
<i>EU-TIRADS 5</i>	<i>Образование высокого риска злокачественности. Образование хотя бы с 1 признаком злокачественности: гипоэхогенный узел, неправильная форма, нечеткие контуры, микрокальцинаты (точечные гиперэхогенные включения) переднезадний размер узла больше его ширины («выше, чем шире»)</i>	<i>26-87%</i>	<i>ТАБ показана при узлах размером $\geq 1,0$ см. При первичном доброкачественном результате ТАБ необходимо 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.</i>

Использование TI-RADS способствует чёткому определению степени риска развития рака щитовидной железы в выявленных узлах и показаний к проведению тонкоигольной аспирационной биопсии для определения целесообразности хирургического вмешательства. [27]. Пункционной биопсии подлежат узловые образования с TI-RADS 3 по TI-RADS 5 диагностические категории. Узловые образований TI-RADS 3 подлежат пункции при размерах узлового образования 1 см и более, При узловых образованиях менее 1 см, и отсутствии: изменённых лимфатических узлов, пареза голосовой складки, не являющегося следствием травматического или ятрогенного генеза, принадлежности ребенка к группе высокого риска развития РЩЖ (лучевая терапия на область головы/шеи или проведение I-131-МЙБГ в анамнезе, наследственных синдромов, предрасполагающие к развитию неоплазий ЩЖ, радиационного облучения в анамнезе).

При УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства обязательно оценивается печень, поджелудочная железа, надпочечники (исключение феохромоцитомы), яичники у девочек, при необходимости, проводится исследование яичек у мальчиков. При диагностике МРЩЖ обязательно выполняется УЗИ надпочечников.

- Рекомендуется всем пациентам с подозрением на злокачественное новообразование ЩЖ, а также перед проведением радиойодтерапии выполнить компьютерную томографию органов грудной полости для исключения метастатического поражения легких с шагом 1 мм [5,20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется при подозрении на вращение опухоли в трахею, пищевод, загрудинном расположении опухоли или опухолевом поражении лимфатических узлов верхнего средостения выполнить КТ и/или МРТ шеи с внутривенным контрастированием для определения распространенности опухолевого поражения перед планированием хирургического вмешательства [2,5,10,16,21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: МРТ позволяет получить точную оценку местной и регионарной распространённости опухолевого процесса. С помощью МРТ с контрастным усилением можно определить объёмное образование в щитовидной железе размером от 1-2мм, оценить его контуры, наличие капсулы, определить прорастание опухоли в окружающие органы (гортань, трахею, пищевод, отношение опухоли к магистральным сосудам шеи и верхнего средостения). МРТ позволяет выявить метастатическое поражение ретротрахеальных узлов, лимфатических узлов верхнего средостения.

- Рекомендуется пациентам с неясными данными УЗИ или с признаками вовлечения органов брюшной полости и забрюшинного пространства по данным УЗИ выполнение МРТ с контрастом для исключения поражения органов брюшной полости и забрюшинного пространства [2,4,5,10,16,21,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется пациентам с подозрением на злокачественное новообразование ЩЖ, а также перед проведением радиойодтерапии выполнить сцинтиграфию щитовидной железы и лимфатических узлов шеи [5,11,23,24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: метод сцинтиграфии основан на различиях в поглощении радионуклидов опухолевой и здоровой тканью щитовидной железы, он позволяет определить распространённость опухолевого процесса. В подавляющем проценте случаев рак щитовидной железы визуализируется как «холодный» узел. Сцинтиграфия показана при определении причин тиреотоксикоза с наличием узла в щитовидной железе для исключения автономии, которая встречается также при РЩЖ.

Сцинтиграфия с #натрия йодидом [¹³¹I] (V09FX03 согласно классификации АТХ)

и #натрия йодидом [¹²³I] (V09FX02 согласно классификации АТХ) используется для оценки радикальности проведённого хирургического лечения и в случае подозрения на рецидив заболевания.

- Рекомендуется при медуллярном и анапластическом РЩЖ выполнить сцинтиграфию костей всего тела для исключения или подтверждения метастатического поражения [25,26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется всем пациентам с подозрением на РЩЖ и с установленным диагнозом выполнить ларингоскопию перед оперативным лечением для подтверждения явных или для исключения скрытых парезов и параличей голосовых складок, оценки объема движения надгортанника [2,5,10,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при нарушении фонации, затруднении дыхания обязательно проведение ларингоскопии, обнаруживающей в ряде случаев вовлечение в процесс возвратного нерва или повреждение его во время предыдущих операций, вращение опухоли в стенку трахеи. При подозрении на вращение опухоли в стенку трахеи или пищевода показано применение трахеоскопии и эзофагоскопии.

- Рекомендуется в случае подозрения на рецидив при медуллярном и дифференцированном раке выполнить позитронную эмиссионную томографию всего тела, совмещенную с компьютерной томографией, с туморотропными РФП [27–30].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: основным показанием к проведению ПЭТ является рост уровня тиреоглобулина или кальцитонина в динамике при отсутствии накопления по данным сцинтиграфии с I^{131} .

- Пациентам, у которых МРЩЖ представлен в сочетании с синдромом МЭН 2Б (см. раздел 1.2 данных рекомендаций), рекомендуется выполнение эзофагогастро- и колоноскопии для исключения невринома слизистой оболочки [31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.5 Иные диагностические исследования

- Рекомендован всем пациентам с РЩЖ при подозрении на наследственную форму заболевания, а также всем пациентам с МРЩЖ прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный при подозрении на наследственную природу заболевания и проведение молекулярно-генетических исследований мутаций в гене *Ret* в крови, молекулярно-генетическое исследование мутации V600 BRAF, молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене TP53 в крови для уточнения патогенеза заболевания [4,5,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: молекулярно-генетическое исследование должно быть обязательно выполнено при подозрении на наследственную природу заболевания. Особенно это важно при подозрении на семейную форму МРЩЖ, и тогда генетическая диагностика проводится не только

пациенту, но и всем членам его семьи (его братьям, сёстрам и родителям). Необходимо помнить о редких семейных вариантах папиллярного рака щитовидной железы, синдроме Гарнера, синдроме Коудена [4,5,16]. Скрининговое обследование родственников пациентов с МРЩЖ, с использованием одних клинических методов, позволяет выявить уже манифестировавшие случаи заболевания. Скрининг с использованием молекулярно-биологического исследования позволяет выявлять носителей Ret мутаций [32].

- Рекомендуется всем пациентам с подозрением на злокачественное образование ЩЖ выполнить пункцию щитовидной железы вне зависимости от его размера с последующим цитологическим исследованием микропрепарата тонкоигольной аспирационной биопсии для постановки цитологического диагноза, [3–5,33,34].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Обязательным методом диагностики является подтверждение злокачественности процесса методом ТПАБ с последующим цитологическим исследованием аспирата узла(ов) ЩЖ и увеличенных ЛУ шеи.

На цитологическом исследовании базируется клинический диагноз.

Результаты цитологического исследования классифицируются в соответствии с –Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology 2023г. [35–38].

В последней версии классификации выделяют 6 диагностических категорий (табл.3).

Диагностическая категория	Характеристика цитологического материала	Вероятность злокачественности %	Рекомендации
I	Неинформативный материал	0-33	Повторная ТПАБ под УЗИ контролем
II	Доброкачественное образование	0-27	Наблюдение с УЗИ
III	Атипия неопределённого значения	11-54	Повторная ТПАБ под УЗИ контролем, или диагностическая гемитиреоидэктомия
IV	Фолликулярная опухоль	28-100	Гемитиреоидэктомия
V	Подозрение на злокачественное новообразование	40-100	Гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия
VI	Злокачественное новообразование	86-100	Тиреоидэктомия или гемитиреоидэктомия

При неопределенном цитологическом заключении, несоответствующему клиническим данным, необходимо повторить ТАБ. Показаниями к повторному цитологическому исследованию будет являться изменение структуры узла в процессе динамического наблюдения, которое необходимо проводить не реже, чем 1 раз в 3 месяца [36].

- Рекомендуются пациентам при подозрении на опухолевое поражение лимфатического узла выполнить пункцию лимфатического узла под контролем ультразвукового исследования с последующим исследованием уровня тиреоглобулина или кальцитонина в смыве из иглы для уточнения распространенности опухолевого процесса [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: исследование пунктата из лимфатического узла на тиреоглобулин и кальцитонин позволит сделать заключение о метастатическом поражении лимфатического узла.

- Рекомендовано всем пациентам с подозрением на злокачественное новообразование ЩЖ выполнить патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей щитовидной железы и лимфоузлов для верификации диагноза [2,4,5,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: плановое гистологическое заключение должно включать: а) макроскопическое описание материала (размеры удаленной железы, плотность, цвет, наличие капсулы у них; участки звездчатого втяжения и др. особенности железы необходимо отметить); б) микроскопическое исследование всех узловатых образований: описание гистологического типа строения (папиллярный, фолликулярный, трабекулярный, альвеолярный, солидный, сочетание разных типов (обратить внимание на наличие псаммомных телец), кальцификатов, фокусы некроза, склероза, плоскоклеточную метаплазию, лимфоплазмоцитарную инфильтрацию); описание пролиферирующих клеток (размеры, форма, тинкториальные свойства цитоплазмы: светлая, «пустая», оксифильная, зернистая. Характеристика ядер с описанием их размеров, формы, контуров, состояния хроматина. Наличие внутриядерных цитоплазматических включений, ядрышка, расположенной по длинной оси ядра бороздки митотической активности); описание капсулы узла, очагов периферического склероза. Необходимо отметить степень выраженности инвазии капсулы от микроинвазии до выхода опухоли за пределы капсулы узла или железы, обратить внимание на васкулярную инвазию, имея в виду сосуды в/или вне капсулы узла; при исследовании ткани ЩЖ, окружающей узел, обратить внимание на наличие очагов опухолевого роста, лимфоплазмоцитарную инфильтрацию; описание состояния ЛУ (метастаз, гиперплазия лимфоидной ткани) [2,4,5,16].

При выполнении биопсии и/или хирургического вмешательства в условиях непрофильной медицинской организации целесообразно выполнить повторное патолого-анатомическое биопсийного (операционного) материала врачом-патологоанатомом в профильной медицинской организации.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Методами лечения РЩЖ у пациентов детского возраста, являются: хирургический, лучевой (радиойодтерапия и дистанционная лучевая терапия), лекарственный и их комбинация.

Цель лечения: полное выздоровление.

Показания к госпитализации: проведение хирургического лечения, проведение радиойодтерапии

Основным методом лечения РЩЖ, у пациентов детского возраста, является хирургический.

3.1. Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство у пациентов детского возраста при раке щитовидной железы следует выполнять радикально, но в то же время максимально органосохраняющим, по отношению к другим жизненно важным анатомическим структурам.

Всем пациентам детского возраста с раком щитовидной железы при проведении хирургического лечения (оперативного вмешательства) **рекомендуется** использовать интраоперационный нейромониторинг. [78-80].

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

Комментарии: Хирургическое лечение детей с РЩЖ следует проводить в специализированных стационарах, обладающих наибольшим опытом операций на щитовидной железе и регионарном коллекторе шеи у детей, минимальной частотой п/о осложнений, а также мультидисциплинарной командой врачей-специалистов.

Перед проведением хирургического лечения рекомендуется ~~необходимо~~ получить:

- 1. Согласие родителей (законных опекунов) на проведение хирургического лечения или самого пациента, при достижении ребенком возраста 15 лет.*
- 2. Заключение врача-детского онколога и/или врача-детского эндокринолога о наличии у пациента диагноза «рак щитовидной железы» или «подозрение на рак щитовидной железы».*
- 3. Отсутствие хронических заболеваний в стадии декомпенсации, тяжелых органических дисфункций.*
- 4. Отсутствие признаков течения тяжелой инфекции.*
- 5. Отрицательный тест на беременность у девушек старше 12 лет.*
- 6. Отсутствие аллергической реакции на препараты для местной анестезии и общего наркоза.*

Показаниями к проведению хирургического лечения при ДРЩЖ являются:

1. Пациенты III диагностической категории по системе Bethesda, при размерах узлового образования более 1см, тенденции к росту образования, наличии изменённых лимфатических узлов, пареза голосовой складки, не являющегося следствием травматического или ятрогенного генеза, принадлежности ребенка к группе высокого риска развития РЩЖ (лучевая терапия на область головы/шеи или проведение I-131-МЙБГ в анамнезе, наследственных синдромов, предрасполагающие к развитию неоплазий ЩЖ, радиационного облучения в анамнезе) выполняется диагностическая ГТЭ. При размерах узла менее 1см, повторная ТПБ(через 3-6 мес).
2. IV, V и VI категории цитологического заключения по международной цитологической классификации (фолликулярная неоплазия, или подозрение на фолликулярную неоплазию, подозрение на злокачественное образование, злокачественное новообразование (Bethesda Thyroid Classification Cytology, 2023 г.);
3. наличие метастатического поражения лимфатического узла шеи при диагностической пункции,
4. наличие отдалённых метастазов рака щитовидной железы

Подход к решению вопроса об объеме хирургического вмешательства на ЩЖ зависит от морфологического строения опухоли (форма и вариант РЩЖ), стадии заболевания, локализации и количества узлов в ЩЖ и возраста ребенка. Все операции на ЩЖ проводятся экстракапсулярно.

- Минимальным объемом вмешательства **рекомендовано** считать гемитиреоидэктомию (ГТЭ) с резекцией перешейка [3–5,13,29,32,36,39].

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

Комментарий: Объем операции при папиллярной карциноме у детей до пубертата – тиреоидэктомия, кроме T1aN0M0.

Гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка с центральной лимфодиссекцией шеи выполняется у пациентов при размерах злокачественного новообразования до 1см, при отсутствии опухолевого поражения лимфатических узлов или наличии не более 3-х микрометастазов в лимфатических узлах паратрахеальной и претрахеальной области со стороны поражения, при указании общего количества удалённых лимфатических узлов (Ст. T1aN(0-1a) M0).

Допустимо выполнение гемитиреоидэктомии с резекцией перешейка с центральной лимфодиссекцией шеи при Ст. T1bN(0-1a- микрометастазы, не более чем в 3-х лимфатических узлах, при указании общего количества удалённых лимфатических узлов)M0, при условии интратиреоидной локализации опухоли с интактной капсулой железы, благоприятным морфологическим вариантом опухоли, доказанным по УЗИ односторонним поражением

цитовидной железы, отсутствия изменённых ЛУ, отсутствие наследственного анамнеза и лучевого воздействия.

У детей с временным интервалом более 10 лет после радиационного воздействия, при Ст. T1aN(0)M0 показано выполнение гемитиреоидэктомии с резекцией перешейка.

При стадии выше T1aN(0-1a)M0 показано выполнение тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией шеи.

Если диаметр первичного очага при ПРЩЖ не превышает 1,0 см, но выявлена многофокусная опухоль или до операции обнаружены метастазы, то показано ~~необходимо~~ сразу же производить ТЭ.

После ТЭ вторичные поражения легко могут быть выявлены при измерении количества ТГ, при этом подходе риск рецидива низок и редко превышает 3-4 %. При этом становится возможным проведение радиойодтерапии, а также возможность контроля за появлением рецидива или метастазов опухоли на фоне супрессивной гормональной терапии. Риск смерти от РЩЖ при данной тактике может быть уменьшен до 1-2 % и степень серьезных осложнений до 1-2 %. В результате наблюдения была отмечена 100 % 15-и летняя выживаемость после ТЭ у пациентов с инвазивным ПРЩЖ против 74,2 % при меньшем объеме операции. Еще одним аргументом в пользу ТЭ является возможность лечения ¹³¹I.

Недооценка регионарной метастатической диссеминации РЩЖ приводит к нерадикальности хирургического лечения, высокой частоте рецидива и прогрессирования. Объем хирургического вмешательства на лимфатическом коллекторе шеи зависит от морфологии опухоли ЩЖ и распространённости метастатического процесса. Так, при ПРЩЖ у пациентов детского возраста наблюдается очень частое регионарное метастазирование, поэтому необходимо обязательно у всех пациентов удалять превентивно центральную (паратрахеальную, претрахеальную и преларингеальную) клетчатку шеи с ЛУ. Удаление других групп ЛУ необходимо выполнять, основываясь на результатах предоперационного обследования, ревизии лимфатического коллектора шеи во время операции, с возможным морфологическим исследованием (цитологическим и гистологическим). В процессе операции определяется объем вмешательства - от центральной лимфодиссекции (VI уровень) до боковой лимфодиссекции (удаление II – VI уровни) и/или удаление других уровней лимфатических узлов (I, VII) с одной или с обеих сторон.

- Учитывая преобладание у пациентов детского возраста в группе фолликулярного рака минимально-инвазивного варианта, характеризующегося благоприятным течением без регионарного и отдалённого метастазирования, при T1-T3N0M0 рекомендуется ~~возможно~~ выполнение хирургического вмешательства в объёме гемитиреоидэктомии с резекцией перешейка с центральной лимфодиссекцией шеи [42].

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

В случае метастатического поражения лимфатических узлов шеи (N1) рекомендовано

выполнение тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией шеи, с боковой лимфодиссекцией в зависимости от уровня поражения[42].

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

- При ФРЦЖ у пациентов детского возраста удаление ЛУ и клетчатки шеи рекомендуется ~~необходимо~~ проводить только при доказанном метастатическом поражении [42].

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

Комментарий: Превентивное удаление центральной клетчатки шеи с лимфатическими узлами не проводится, в виду очень редкого метастазирования в ЛУ шеи.

При sporadическом МРЦЖ – подход к объему вмешательств на регионарном коллекторе аналогичен ПРЦЖ.

При наследственных формах МРЦЖ, особенно связанных с синдромом МЭН, рекомендовано выполнять тиреоидэкто

мию с центральной лимфодиссекцией, при подозрении на метастазы -боковую лимфодиссекцию на стороне поражения.

- На интраоперационном этапе, при отсутствии дооперационной гистологической верификации, для уточнения формы РЦЖ ~~оперирующий врач-хирург~~ должен оперирующему врачу-хирургу рекомендуется:

- изучить удаленный макропрепарат для выявления наличия или отсутствия собственной капсулы у опухолевого узла, прорастания опухолью собственной капсулы, капсулы ЦЖ, окружающих тканей, а также определить наличие или отсутствие дополнительных очагов опухолевого роста в ткани железы и ЛУ шеи;

- произвести маркировку опухолей: отметить их количество, размеры и топографию;

- при III, IV, V диагностических категориях по системе Bethesda, в случае обнаружения подозрительных на опухолевое поражение лимфатических узлов центральной клетчатки шеи ~~показано выполнение~~ выполнить СГИ для определения объёма хирургического вмешательства [3,4,19,29,40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *на первом этапе на стороне поражения проводится гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка, биопсия ЛУ при подозрении на метастатическое поражение, материал направляется на срочное гистологическое исследование. В случае метастатического поражения лимфатических узлов (при размерах патологического образования > 1 см) объём операции расширяется до ТЭ с центральной лимфодиссекцией (VI уровень). Показаниями к*

проведению интраоперационного гистологического исследования могут быть: подозрение на РЩЖ по данным цитологического исследования (V диагностическая категория по системе Bethesda), либо по данным интраоперационной ревизии обнаружение подозрительных на опухолевое поражение лимфатических узлов центральной клетчатки шеи (при III, IV диагностических категориях по системе Bethesda). Чувствительность методики колеблется от 32 до 92%, специфичность- от 97 до 100%, точность – от 87 до 97%. Эффективность исследования во многом зависит от опыта морфологов в интерпретации результатов исследования. Кроме того, эффективность исследования сильно различается при диагностике различных гистологических вариантов рака. Чувствительность срочного гистологического исследования (СГИ) в выявлении классического варианта ПРЩЖ достигает 94-98%, инкапсулированная форма фолликулярного варианта ПРЩЖ и ФРЩЖ могут быть выявлены в 26-55% [3,5]. СГИ позволяет выполнить на первом этапе радикальное хирургическое вмешательство и снизить количество повторных операций.

- Рекомендовано пациентам с ПРЩЖ или ФРЩЖ, выполнять хирургическое лечение в зависимости от морфологического строения опухоли и от распространенности опухолевого процесса [3,4,41,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: пациентам с солитарной папиллярной карциномой стадия T1a-T1b N0-N1a - микрометастазы не более чем в 3-х лимфатических узлах, при указании общего количества удалённых лимфатических узлов M0) требуется выполнение экстрафасциальной гемитиреоидэктомии с удалением перешейка, удалением паратрахеальной, претрахеальной и преларингеальной групп лимфатических узлов со стороны поражения (VI уровень)

Пациентам с папиллярной карциномой стадии от T1a до T3a N1aM0 показано выполнение экстрафасциальной тиреоидэктомии с удалением лимфатических узлов VI- уровня. При стадиях от T1a до T4 с категорией N1b требуется выполнение экстрафасциальной тиреоидэктомии с удалением лимфатических узлов с I по VI уровни (боковая лимфодиссекция) с одной или двух сторон в зависимости от распространённости поражения [44].

При фолликулярной карциноме без признаков инвазии по данным предоперационного УЗИ исследования (стадия T1 -T3a, N0, M0, TNM 2017г.) показано выполнение экстрафасциальной гемитиреоидэктомии с удалением перешейка.

При ФРЩЖ при стадиях T1 -T3a при наличии микрометастазов, не более чем в 3-х лимфатических узлах, при указании общего количества удалённых лимфатических узлов показано выполнение экстрафасциальной гемитиреоидэктомии с удалением перешейка с центральной лимфодиссекцией шеи со стороны поражения. При поражении лимфатических узлов N1a-N1b показано выполнение экстрафасциальной тиреоидэктомии с удалением лимфатических узлов VI- уровня и боковой клетчатки шеи с зависимости от уровня поражения [44–51].

При отсутствии клинических или эхографических признаков метастатического поражения ЛУ вмешательство на лимфоколлекторе выполняется только на VI уровне на стороне поражения.

При любой другой распространенности ДРЦЖ, проводится ТЭ с удалением ЛУ центральной зоны шеи (VI уровень: преларингеальных, претрахеальных и паратрахеальных ЛУ и VII уровень: ЛУ передневерхнего средостения при поражении). Это делает возможным, после хирургического вмешательства, выполнение абляции мониторинга заболевания.

¹³¹I и последующего адекватного

При выявлении метастазов в ЛУ бокового коллектора шеи дополнительно выполняется боковая лимфодиссекция шеи с обязательным удалением лимфатических узлов с II по VI уровни на стороне поражения или с двух сторон (по показаниям) При этом следует уделить особое внимание к выделению и сохранению добавочного нерва [30,50,51].

При операции на ЩЖ особое внимание уделяется сохранению целостности гортанных нервов, которое контролируется нейромонитором в процессе выделения щитовидной железы и иссечения метастазов, а также фиксируется их целостность и функциональность по окончании операции[92, 93, 94] . Обязателен контроль и сохранение околощитовидных желез. После удаления ЩЖ проводят тщательную ревизию ее задне-боковых поверхностей. При обнаружении удаленных околощитовидных желез их измельчают и имплантируют в мышцы шеи.

Прорастание опухолью трахеи и пищевода у пациентов детского возраста наблюдается редко. Однако с учетом возможности возникновения угрожающих жизни осложнений и ограниченных возможностей нехирургических методов лечения, в данных ситуациях при отсутствии признаков отдаленных метастазов необходимо выполнять хирургическую резекцию. Показание к операции должно учитывать не только техническую возможность удаления опухоли, но и общее состояние пациента. В зависимости от распространенности инвазии хирургическая стратегия может варьировать от «окончатой» резекции трахеи до комплексных ларинготрахеальных и эзофагеальных резекций. У пациентов детского возраста более целесообразно проведение поверхностного удаления опухоли на гортани и трахее с минимальным оставлением опухоли на поверхности («плоскостная» резекция, сбривание), при наличии отдалённого метастазирования, с учётом возможности проведения в дальнейшем радиойодтерапии [16,28,37,52–55].

Нерадикальным хирургическим лечением признано считать операции, выполненные без учёта местной и регионарной распространённости опухолевого процесса или без соблюдения принципов абластики. В случае выполнения нерадикальной операции вторым этапом пациенту должна выполняться повторная операция с целью полного удаления оставшейся ткани ЩЖ,

регионарных и отдаленных метастазов. Следует учитывать такие факторы как опухоль размером более 1 см, многофокусное поражение щитовидной железы, экстра tireоидное распространение опухоли и/или наличия сосудистой инвазии, наличие локальных или отдаленных метастазов, радиационного облучения области шеи в анамнезе у пациентов со второй опухолью, неблагоприятный гистологический вариант карциномы. В случае размера первичной опухоли, превышающей 10 мм в диаметре, инвазии капсулы опухолевого узла и/или наличия поражённых лимфатических узлов, диагностированных в результате послеоперационного гистологического исследования, должно быть принято решение о выполнении повторной операции в объеме ТЭ.

Повторные хирургические вмешательства на шее могут выполняться в следующих случаях:

- если после операции по поводу предполагаемых доброкачественных новообразований ЩЖ при плановом гистологическом исследовании установлен РЩЖ, а объем выполненного хирургического лечения не соответствовал приведенным выше критериям;
- при рецидиве РЩЖ в оставшейся tireоидной ткани (показана ТЭ с удалением лимфатических узлов VI уровня);
- при рецидиве метастазов в ЛУ шеи (показано удаление пораженных ЛУ вместе с клетчаткой и оставшейся тканью ЩЖ) [3,4,43,48,53].

Повторная операция при высокодифференцированных формах рака щитовидной железы не выполняется: если размер опухоли не превышал 20 мм и по данным морфологического исследования она была представлена единичным фокусом, окружена капсулой на всем протяжении, без признаков капсулярной и сосудистой инвазии, а также при отсутствии данных за наличие регионарных метастазов, или при наличии микрометастазов не более чем в 3-х лимфатических узлах центральной клетчатки шеи, при указании общего количества удалённых лимфатических узлов ; при ФРЩЖ с минимально выраженными инвазивными свойствами (стадии T1a-T3aN0M0)

- Пациентам с ДРЩЖ после выполнения ТЭ с центральной лимфодиссекцией рекомендовано в послеоперационном периоде определение уровня паратгормона и кальция. При выявлении патологических уровней в целях профилактики развития гипокальциемических судорог назначать альфакальцидол** 25-50 нг/кг/сут перорально под контролем измерения уровня кальция в крови(аналог витамина Д3) витамин D и его аналоги (по классификации АТХ) вместе с препаратами кальция (A12A по классификации АТХ) (см. раздел 7.1 – осложнения хирургического лечения) [57, 81].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

3.2. Консервативное лечение

- Пациентам с радиоодрефрактным ДРЩЖ, рекомендовано получение заключения онкологического консилиума для решения вопроса о назначении терапии таргетными препаратами [58,59,82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: согласно статистике, примерно у 10-15% пациентов с ДРЩЖ, получающих терапию ^{131}I , развивается резистентность к данному виду лечения, что, в дальнейшем,

ведет к ухудшению прогноза в отношении выживаемости. Резистентность может отмечаться изначально либо развивается в процессе лечения. Сегодня речь идет об обязательном применении таргетной терапии – генно-ориентированной и молекулярно-ориентированной, которая блокирует пути онкогенной пролиферации и прогрессирования и, кроме того, может восстанавливать способность клетки к накоплению ^{131}I натрия йодида ^{131}I . Для того, чтобы назначить таргетную терапию, необходимо заключение мультидисциплинарной медицинской комиссии.

При развитии радиойодрефрактерности прогрессирование является обязательным условием для начала таргетной терапии.

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

- Отсутствие поглощения ^{131}I натрия йодида ^{131}I во всех очагах поражения при сцинтиграфии;
- отсутствие накопления ^{131}I натрия йодида ^{131}I хотя бы в 1 из всех имеющихся опухолевых очагов, но не во всех;
- прогрессирование опухоли на фоне РИТ несмотря на поглощение ^{131}I натрия йодида ^{131}I ;
- Достижение максимальной рекомендуемой активности.

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 ^{131}I левотирозин в дозе 14 мг/сут перорально до прогрессирования или неприемлемой токсичности с целью повышения выживаемости пациентов [82].

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

Комментарий: Использование ^{131}I левотирозина является предпочтительным у пациентов детского возраста ввиду более значимого клинического ответа, на основании проведенных клинических исследований.

- При рецидивном неоперабельном или метастатическом радиойодрефрактерном дифференцированном раке щитовидной железы, прогрессирующем на стандартных режимах таргетной терапии, рекомендовано проведение комплексного геномного секвенирования с использованием образцов опухолевой ткани, с целью выявления конкретных молекулярных мишеней и назначением определенной таргетной терапии действующей на них.[68, 79]

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

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

- Пациентам с МРЦЖ с отдаленными метастазами, которым не может быть проведено оперативное лечение, рекомендовано проведение консервативного лечения #вандетанибом** 100-300 мг/м²/сут перорально непрерывно с паллиативной целью [60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: #вандетаниб** -другие ингибиторы протеинкиназы (L01XE по классификации АТХ) с активностью относительно VEGFR (преимущественно VEGFR-2) и EGFR, а также протоонкогена Ret.

3.3 Лечение медуллярного рака

- Детям и подросткам с МРЦЖ рекомендовано оперативное лечение [61–63]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: стандартной операцией при МРЦЖ у детей и подростков, любых размеров опухоли, является только ТЭ, которая дополняется центральной лимфодиссекцией или боковой лимфодиссекцией шеи с обязательным удалением лимфатических узлов с II по VI уровни на стороне поражения или с двух сторон (по показаниям). При семейных формах МРЦЖ, во всех случаях, выполняется ТЭ с лимфодиссекцией центральной клетчатки шеи и боковой лимфодиссекцией шеи с обязательным удалением лимфатических узлов с II по VI уровни на стороне поражения или с двух сторон. Во время операции производится ревизия околощитовидных желез и при обнаружении аденом выполняется их удаление. При диагностике сопутствующей феохромоцитомы на первом этапе выполняется ее удаление, а на втором этапе - хирургическое лечение МРЦЖ.

- Пациентам с МРЦЖ после выполнения ТЭ с центральной лимфодиссекцией рекомендовано в послеоперационном периоде определение уровня паратгормона и кальция. При выявлении патологических уровней в целях профилактики развития гипокальциемических судорог назначать альфакальцидол** (витамин D и его аналоги (по классификации АТХ))) вместе с препаратами кальция (A12A по классификации АТХ) (см. раздел 7.1 – осложнения хирургического лечения) [57].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Детям и подросткам с МРЦЖ в неоперабельных случаях рекомендовано проведение лучевой терапии СОД 60 Гр на область первичного очага. СОД 40 Гр на зоны регионарного метастазирования [62–64]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Детям и подросткам с МРЦЖ после проведенного лечения рекомендовано пожизненное назначение заместительной терапии левотироксином натрия**[65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем детям, у которых выявлена мутация гена *Ret* на доклинической стадии заболевания, на основе детального медико-генетического консультирования семей с риском развития синдрома МЭН, рекомендуется профилактическая тиреоидэктомия [51,62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий:

Таблица 5 – Группы клинического риска агрессивности клинического течения и рекомендуемые сроки превентивного лечения наследственного МРЦЖ [66]

Клинический риск	Мутации в кодоне гена <i>Ret</i>	Рекомендуемый возраст превентивной тиреоидэктомии
Высокий	922, 918, 883	1-6 месяцев
Средний	634, 620, 618, 611	до 5 лет
Низкий	891, 804, 790, 791, 768, 609	5-10 лет

В 2009 году Американская тиреоидологическая ассоциация (АТА) опубликовала новые рекомендации по проведению профилактических ТЭ у носителей герминальных RET мутаций [63]. АТА предложила подразделить все типы мутаций на 4 уровня (А, В, С и D), а также дополнила вновь выявленными мутациями и внесла в отдельный уровень мутации в 634 кодоне, заслуживающие особого внимания, в силу агрессивности МРЦЖ и высокой частоты сочетания МРЦЖ с феохромоцитомой и гиперпаратиреозом (таблица 6).

Таблица 6 – Рекомендации по срокам проведения профилактической тиреоидэктомии [63]

Риск агрессивности МРЦЖ (уровни АТА)	Мутации	Сроки проведения профилактической ТЭ
D (самый высокий)	V804M+E805K, V804M+S904C, A883F, M918T, V804M+Y806C,	Как можно скорее, в первый год жизни
C	C634R/G/F/S/W/Y	До 5 лет
B	C609F/R/G/S/T, C611R/G/S/W/F/Y, C618R/G/F/S/Y, C620R/G/S/W/F/Y, C630R/F/S/Y D631/Y, 633/9 base pair duplication 634/12 base pair duplication V804M+V778I	До 5-летнего возраста, возможно позже*
A	R321G, 531/9 base pair duplication, 532 duplication, C515S, G533C, R600Q, K603E, Y606C, 635/insertion ELCR+ T636P, S649L, K666E, E768D, N777S, L790F, Y791F, V804L/M, G819K, R833C, R844Q, R866W, S891A, R912P	Можно провести после 5 лет*

*при следующих условиях: нормальный уровень базального и стимулированного кальцитонина, нет изменений структуры ЩЖ при УЗИ, низкая пенетрантность и неагрессивное течение МРЦЖ у других членов семьи

Согласно рекомендациям АТА, профилактическую ТЭ предлагалось проводить всем носителям герминальной Ret мутации, кроме некоторых случаев, относящихся к уровню АТА-А с низкой пенетрантностью и неагрессивным течением МРЩЖ, отсутствием в семье летальных исходов от МРЩЖ. В целом вопрос состоял не в том, проводить или не проводить профилактическую ТЭ, а когда ее проводить. Стратегия выбора оптимального срока проведения ТЭ основана на анализе следующих факторов: минимальный возраст возникновения метастатического МРЩЖ при данном типе мутации (по данным литературы), наиболее ожидаемый возраст проявления МРЩЖ, уровень базального и стимулированного кальцитонина, данные УЗИ органов шеи, семейные особенности МРЩЖ и комбинация этих факторов. Доводом в пользу ранней ТЭ (до предполагаемого метастатического поражения) должна рассматриваться возможность радикального лечения в меньшем объеме, без проведения лимфодиссекции, увеличивающей количество хирургических осложнений. Преимуществом отсроченной ТЭ является лечение детей старшего возраста и взрослых, что технически представляет менее сложную задачу. Проведение лимфодиссекции рекомендовано в случае выявления метастазов в ЛУ шеи, а также при размере первичной опухоли более 5 мм и уровне ТКТ выше 40 пг/мл. Позже во многих странах, включая Россию, были разработаны свои рекомендации по ведению носителей герминальной Ret мутации. Большинство из них согласуются с рекомендациями АТА (2009), варьируя незначительно и детализируя некоторые моменты, касающиеся лимфодиссекций, порогового уровня ТКТ для принятия решения и возраста проведения ТЭ (ВТА, ESES) [51,67]. Особую позицию занимает Европейская тиреологическая ассоциация (ЕТА, 2012), которая предлагает всем пациентам с выявленной мутацией определять уровень кальцитонина (базального и/или стимулированного в зависимости от уровня по классификации АТА), и только при его повышении проводить ТЭ. Исключение составляют некоторые случаи синдрома МЭН 2В с нормальным уровнем кальцитонина, когда ТЭ проводится раньше. При уровне кальцитонина выше 30-60 пг/мл ТЭ рекомендовано дополнять центральной лимфодиссекцией [68]. Рекомендации Российской ассоциации эндокринологов (2013) также согласуются с АТА по срокам проведения профилактической ТЭ и лимфодиссекции [62].

Таблица 7 – Сводная таблица. Рекомендации по проведению профилактической тиреоидэктомии, лимфодиссекции и определению кальцитонина

	Возраст профилактической ТЭ	Лимфодиссекция	ТКТ
European Society of Endocrine Surgeons (ESES), 2013 [51]	АТА-D – как можно раньше, до 1 года АТА-С – в 2-4 года АТА-В – до 6 лет АТА-А – до 10 лет	АТА-D – у детей старше 1 года При отсроченной ТЭ При повышении ТКТ	При выборе отсроченной ТЭ (в семье с неагрессивным МРЩЖ)
British Thyroid Association (BTA), 2014 [67]	АТА-D – до 6 мес АТА-С – до 5 лет В остальных случаях может быть отсрочена, по критериям АТА	При повышении ТКТ выше 20 пг/мл, в некоторых случаях выше 31 пг/мл, 60 пг/мл, 90 пг/мл	Для принятия решения о лимфодиссекции и в случае отсроченной ТЭ
European Association (ETA), Thyroid 2012 [68]	При ТКТ выше порогового уровня	При повышении ТКТ >30-60 пг/мл	Во всех случаях

Российская ассоциация эндокринологов Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению медулярного рака щитовидной железы, 2013 [62]	Рекомендации ATA 2009	При уровне ATA-D и ATA-C в случае повышения ТКТ >40 пг/мл и/или размера опухоли ЩЖ > 5 мм при УЗИ	Всем
---	-----------------------	---	------

В 2015 году ATA представила обновленные рекомендации по стратификации уровней мутаций и срокам проведения ТЭ [69]. В новой редакции вновь предложено 3 уровня агрессивности МРЦЖ (самый высокий – HST= Highest, высокий – H=High и умеренный – MOD=Moderate). Изменилось положение некоторых мутаций в классификации и рекомендации по ведению МРЦЖ умеренного риска (таблица 8). Лимфодиссекция при уровне ATA-HST в отсутствии явных метастазов показана только в случае возможности сохранения околощитовидных желез, при уровне ATA-H – при ТКТ выше 40 пг/мл.

Таблица 8 – Новые рекомендации ATA по проведению профилактической ТЭ [69]

Риск агрессивности МРЦЖ	Мутации	Рекомендации по ведению МРЦЖ
HST= Highest	M918T	ТЭ в первый год жизни, (лучше в первые месяцы жизни)
H=High	C634R/G/F/S/W/Y A883F	ТЭ в 5 лет и ранее (учитывается уровень кальцитонина), при уровне >40 пг/мл +лимфодиссекция
MOD=Moderate	G533C C609F/R/G/S/T C611R/G/S/W/F/Y C618R/G/F/S/Y C620R/S/F/Y D631/Y K666E, E768D, L790F V804L/M, S891A, R912P	С 5 летнего возраста контроль кальцитонина и УЗИ органов шеи. При невозможности следовать регулярному контролю каждые 6 месяцев предпочтительней проведение ТЭ

3.4 Радиойодтерапия, радиойодаблация

Радиойодтерапия (РЙТ) является вторым этапом лечения пациентов с ДРЦЖ. За более чем 80-летний мировой опыт применения была доказана эффективность, а во многих случаях и безальтернативность этого метода лечения, как взрослых, так и детей с ДРЦЖ [3,4,53,70]. Вследствие отсутствия доказательной базы, основанной на хорошо спланированных ретро- и проспективных исследованиях с большой выборкой пациентов детского возраста, большинство концепций лечения ДРЦЖ у детей заимствованы из опыта лечения взрослых пациентов. Однако более агрессивное течение ДРЦЖ у детей при хорошем общем прогнозе и длительной продолжительности жизни, в течение которой могут проявиться неблагоприятные эффекты РЙТ, требует персонализированного подхода к терапии таких пациентов. Эти аргументы подчеркивают необходимость специальных рекомендаций по лечению и наблюдению детей с образованиями щитовидной железы.

Показание к проведению РЙТ: Пациентам детского возраста с ДРЦЖ после ТЭ или близкой к ней по объему операции только высокой и промежуточной группы -риска

- прогрессирования рекомендуется проведение радиойодтерапии [3,4,70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Согласно Руководству по лечению детей с узлами и РЩЖ Европейской тиреологической ассоциации (ЕТА), РЙТ показано проводить всем детям с ДРЩЖ, а послеоперационное стадирование - на основании высокочувствительной в отношении отдаленных метастазов посттерапевтической сцинтиграфии с #натрия йодидом [131I] [78]. Американская тиреологическая ассоциация (АТА), напротив, использует для назначения РЙТ персонализированный подход, основанный на послеоперационном стадировании по данным низкочувствительной в отношении отдаленного метастазирования сцинтиграфии с ^{123}I [79]. По мнению же российских экспертов, в условиях отсутствия и до получения результатов клинических исследований на большой когорте пациентов детского возраста, показания и цели к проведению РЙТ у детей с ДРЩЖ следует определять исходя из группы риска прогрессирования согласно рекомендациям АТА для лечения взрослых пациентов с ДРЩЖ [80].

Рекомендуемые сроки проведения РЙТ – до 6 месяцев после проведенного хирургического этапа лечения первичной или рецидивной опухоли, принимая во внимание цель РЙТ и распространенность опухолевого процесса.

Доза активности при проведении послеоперационной РЙТ #натрия йодида [131I], колеблется от 30 до 100 мКи [22, 71, 85, 87] в зависимости от включения пациента в группу послеоперационной стратификации риска рецидива. При последующих сеансах РЙТ лечебная активность #натрия йодида [131I] показана в диапазоне от 100 до 200 мКи [22, 71, 85, 87], в редких случаях может достигать 300 мКи.

Дополнительное исследование: компьютерная сцинтиграфия всего тела после выхода пациента из палатного режима для определения очагов гиперфиксации и #натрия йодида [131I]

Повторные курсы РЙТ: при выявлении большого тиреоидного остатка и/или йод-накапливающих очагов опухоли могут быть показаны повторные курсы РЙТ.

Комментарии: решение о проведении повторного курса РЙТ должно приниматься индивидуально в зависимости от ответа на предыдущий курс РЙТ; рекомендуемый интервал - около одного года.

Применение основывается на следующих предположениях: лечение #натрия йодидом [131I] микроскопических фокусов опухоли, возможно оставшихся после операции, может снизить частоту рецидива и,

возможно, уровень смертности; абляция ^{131}I резидуальной нормальной тиреоидной ткани облегчает раннюю диагностику рецидива, базирующейся на постоянном анализе ТГ в сыворотке крови и по показаниям – выполнении сцинтиграфии всего тела с #натрия йодида [131I] (^{131}I -СВТ),

основываясь на уровнях ТТГ, ТГ и АТТГ; высокая активность #натрия йодида [131I] позволяет проводить

высокочувствительную послеоперационную СВТ, через 2-5 дней после его назначения, а также выявлять прежде не диагностированные очаги опухоли.

Выбор активности #натрия йодида [131I] для расчета наиболее оптимальной активности #натрия йодида [131I] рекомендуется использовать индивидуальный подход к пациенту, принимая во внимание потенциальные побочные эффекты #натрия йодида [131I] при увеличении активности. Предпочтительная активность препарата должна обсуждаться мультидисциплинарной командой.

Комментарии: в качестве стандарта лечения используются фиксированные #натрия йодида [131I], а терапия повторяется по мере необходимости. Выбор активности может быть обусловлен распространенностью заболевания и должен быть оптимально скорректирован в зависимости от массы тела пациента - по крайней мере, у детей препубертатного возраста [83]. В немецком протоколе лечения детей с радиационно-индуцированным ДРЩЖ после Чернобыльской аварии в качестве адъювантной терапии применяли активности #натрия йодида [131I] по 50 МБк/кг массы тела для абляции остаточной тиреоидной ткани и снижения риска рецидива и 100 МБк/кг для лечения известных метастазов [84]. В настоящее время вопрос о выборе активности #натрия йодида [131I] остаётся «открытым», поскольку в литературе отсутствуют данные о наиболее оптимальной кривой доза-эффект #натрия йодида [131I] с наименьшими побочными проявлениями, рассчитанная по весу тела/фиксированной активности или дозиметрии.

Супрессивная терапия Левотироксином натрия**: на 3-й день после приема #натрия йодида [131I] из расчета 2,5 – 3 мкг/кг веса, утром не менее чем за 1 час до еды.

Дополнительное исследование: компьютерная сцинтиграфия всего тела после выхода пациента из палатного режима для определения очагов гиперфиксации #натрия йодида [131I].

Особенности РЙТ детей с метастазами в легких:

- Пациенты с метастазами в легких получают радиоiodотерапию в качестве первой линии;;
- перед повторным лечением пациентов с диффузными метастазами в легких необходимо проводить исследование функции легких;;

- у детей, ранее принимавших препараты с легочной токсичностью, такие как блеомицин, РЙТ следует проводить с особой осторожностью, учитывая риск развития легочного фиброза;
- повторные курсы РЙТ всегда должны назначаться с осторожностью и после адекватного интервала, а также тщательной оценки ответа на предыдущий курс РЙТ.

Комментарии: Метастазы ДРЦЖ в легких у детей встречаются в два раза чаще, чем у взрослых. При этом у детей на фоне РЙТ чаще достигаются полные ремиссии, поскольку в подавляющем большинстве случаев метастазы в легких носят милиарный (микрومتастатический) характер поражения и, будучи хорошо дифференцированными и йод-авидными клетками, лучше отвечают на терапию #натрия йодида [131I]. Структурный и биохимический ответ на первый курс РЙТ может наблюдаться до 15-18 месяцев после терапии [83]. Учитывая этот факт, перед повторным лечением следует выдерживать длительные интервалы – около 12 месяцев. При решении вопроса о проведении повторного курса РЙТ, помимо соблюдения адекватного интервала, важна оценка ответа на предыдущий курс РЙТ. С тераностической целью в случае выявления уровня ТГ, указывающего на персистенцию/рецидив заболевания после тиреоидэктомии и РЙТ, у пациентов с предыдущим позитивным посттерапевтическим сканом с #натрия йодида [131I] может быть полезным проведение диагностического сканирования с ^{123}I . Однако не стоит забывать, что легочные метастазы могут быть не визуализированы на сканировании с ^{123}I [84].

Подготовка пациентов к РЙТ: Перед РЙТ с целью улучшения поглощения #натрия йодида [131I] необходима стимуляция ТТГ (>30 мМЕ/л), которая может быть достигнута либо с помощью отмены тиреоидного гормона за 2-3 недели либо с помощью рчТТГ. Решение о выборе способа стимуляции ТТГ зависит от клинического опыта лечащей команды. Диета с низким содержанием йода в течение 1-2 недель перед РЙТ может способствовать поглощению йода.

Комментарии: Для эффективной РЙТ необходима адекватная стимуляция тиреотропного гормона (ТТГ), что достигается одним из двух методов: отменой L-тироксина или введением рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона (рчТТГ). Применение рчТТГ широко изучалось у взрослых, тогда как опыт использования у детей ограничен. В настоящее время препарат для детской популяции не зарегистрирован и не проходил официальных испытаний на безопасность и эффективность. Кроме того, использование рчТТГ при РЙТ пациентов с персистирующим местным или метастатическим ДРЦЖ остается формой применения "не по показаниям", к которой следует прибегать со всей, требуемой в таких ситуациях, осторожностью [26]. Вторым условием подготовки к РЙТ является соблюдение диеты с низким содержанием йода, влияние которой на результаты терапии не является общепризнанным. Стандартная длительность диеты составляет 1-2 недели до РЙТ.

- Перед проведением РЙТ рекомендуется выполнить следующие исследования [3,4,53,70]:
 - определение уровня ТТГ (рекомендуемый уровень ТТГ >30 мкМЕ/мл), СТ_4 ,

- определение в крови уровня тиреоглобулина, антител к тиреоглобулину,
 - общий (клинический) анализ крови,
 - анализ крови биохимический, общетерапевтический,
 - общий (клинический) анализ мочи,
 - УЗИ щитовидной железы и паращитовидных желез и УЗИ лимфатических узлов (одна анатомическая область) (по показаниям – брюшной полости и др. областей),
 - осмотр врача-оториноларинголога первичный
 - КТ органов грудной полости

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- С целью подготовки к РЙТ рекомендуется [3,4,53,70]:
 - отменить левотироксин натрия** за 2 недели до процедуры;
 - придерживаться йод-ограниченной диеты в течение до 2 недель (необходимо исключить из употребления йодированную соль, йодированный хлеб, морепродукты, грецкие орехи, а также лекарственные препараты, содержащие йод, бром, литий)
 - в течение 2-3 месяцев избегать КТ с йод-содержащим контрастом

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.5 Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) при ДРЩЖ.

Проведение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) при ДРЩЖ малоэффективно.

- Пациентам с ДРЩЖ рекомендована лучевая терапия только в случае врастания опухоли в соседние органы, при невозможности ее радикального удаления или с паллиативной целью при отсутствии эффекта от применения ингибиторов протеинкиназ (L01E по классификации АТХ) [3,4,72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *послеоперационная ДЛТ проводится с 10-14 дня после нерадикального хирургического лечения по методике традиционного фракционирования на область опухолевой инвазии до СОД 50-56 Гр. После ее завершения через 2-3 недели показано проведение радиойодтерапии.*

3.6 Роль цитотоксической химиотерапии и экспериментальных методов лечения.

Цитотоксическая химиотерапия не применяется в рутинном ведении взрослых пациентов с папиллярным или фолликулярным РЩЖ, у пациентов детского возраста её применение тоже нецелесообразно. Ее использование ограничено случаями прогрессирования заболевания, где невозможно выполнить хирургическое вмешательство, радиоiodотерапию или применить другие лечебные методы. Молекулярно-ориентированные виды терапии и анти-ангиогенные препараты находятся на этапе проспективных контролируемых исследований.

3.7 Ведение пациентов с рецидивом или прогрессированием заболевания.

Местный и регионарный рецидив.

Лечение базируется на комбинации хирургического вмешательства и терапии #натрия йодидом [131I] у пациентов, у которых наблюдается накопление изотопа. Когда полное хирургическое удаление невозможно, то можно провести дистанционную лучевую терапию, в случае незначительного накопления #натрия йодида [131I] в очагах опухоли.

Отдаленные метастазы.

Метастазы в легких.

Метастазы в легких у пациентов детского возраста выявляются от 10 до 30% при папиллярном раке, редко – при медуллярном и очень редко – при фолликулярном.

Метастазы в костях.

Метастазы в костях у пациентов детского возраста – очень редкое поражение и выявляются чаще при медуллярном раке. Метастазы в костях должны лечиться комбинацией хирургического метода, в случае возможности его выполнения, с терапией #натрия йодида [131I], при условии накопления изотопа в метастазах, а также дистанционной лучевой терапией (ДЛТ), как в целях излечения, так и уменьшения боли. Могут оказаться эффективными и другие локальные методы, такие как эмболизация и цементирующие инъекции.

Метастазы в головном мозге.

Метастазы в головном мозге у пациентов детского возраста - очень редкое поражение, чаще выявляемое при медуллярном раке. В том случае, когда это возможно, они должны

подвергаться удалению; если они неудаимы и не способны накапливать йод, то в качестве паллиатива может проводиться ДЛТ. Обычно метастазы в головном мозге свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе заболевания.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Проблема медицинской и социальной реабилитации детей, излеченных от РЩЖ, до настоящего времени ещё полностью не решена. Плохо скомпенсированные гормональные нарушения (тиреоидная и паратиреоидная недостаточность), другие последствия лечения (грубые послеоперационные рубцы, нарушения лимфообращения и кровообращения в области шеи, фиброз легочной ткани) могут приводить к низкому качеству жизни не только излечившегося бывшего пациента, но и его семьи.

- Рекомендуется включить в план реабилитационных мероприятий на всем протяжении специального лечения оказание социально-педагогической помощи ребенку, а также социально-психологическую поддержку семьи [73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *реабилитация направлена на устранение косметических дефектов, возникших после хирургического вмешательства на ЩЖ на устранение возможных нарушений лимфооттока (лимфостаз) после обширных лимфодиссекций, а также восстановления функции голосообразования и физиологического дыхания. При длительном наблюдении за здоровьем бывших пациентов, излеченных от РЩЖ, должны принимать участие не только врачи-онкологи и врачи-эндокринологи, но и врачи-генетики, медицинские психологи и другие специалисты.*

6. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- Рекомендуется пожизненное диспансерное наблюдение пациентов, оперированных по поводу рака щитовидной железы, врачом-детским онкологом/врачом-онкологом и врачом-детским эндокринологом/врачом-эндокринологом [3,4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: после хирургического лечения ДРЩЖ, пациенты подлежат обязательному диспансерному наблюдению детским онкологом/врачом онкологом и эндокринологом в течение всей жизни. Оно может проводиться в специализированном медицинском центре или в другом медицинском учреждении, в зависимости от локальной инфраструктуры.

В первый год после операции визиты пациентов к эндокринологу должны осуществляться ежеквартально с обязательным определением в сыворотке крови ТТГ, сТ₄, тиреоглобулина, антител к тиреоглобулину. После органосохраняющих операций в группе минимального риска достаточно определения уровня ТТГ. Обследование должно включать ультразвуковое исследование остаточной ткани ЩЖ, ложа ЩЖ, зон регионарного метастазирования. Рентгенография легких проводится один раз в шесть месяцев. Диспансерное наблюдение проводится периодически в целях: ранней диагностики рецидива и прогрессирования заболевания; контроля и коррекции заместительной или супрессивной гормонотерапии; коррекции послеоперационных осложнений; социальной реабилитации.

Периодичность контрольных обследований: первый год - каждые три месяца; в течение пяти лет - не реже одного раза в полгода; последующие годы - не реже одного раза в год (пожизненно). Объем диагностических мероприятий при контрольных обследованиях включает: прием (осмотр, консультацию) врача-детского онколога; ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез; компьютерную томографию органов грудной полости (не реже 1 раза в год); исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, исследование уровня тиреоглобулина в крови, Определение содержания антител к тиреоглобулину в сыворотке крови, а также исследование уровня паратиреоидного гормона в крови, исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня ионизированного кальция в крови и исследование уровня неорганического фосфора в крови в случаях стойкого послеоперационного гипопаратиреоза для его коррекции.

Является ли целесообразным контроль сывороточного ТГ на фоне стимуляции рекомбинантным человеческим ТТГ в течение 3 - 5 лет требует подтверждения.

Клиническое физикальное обследование имеет очень низкую специфичность для определения персистенции или рецидива заболевания на шее. УЗИ шеи зависит от опыта специалиста, поэтому повышение профессионального уровня может улучшать его индивидуальные

возможности. УЗИ обладает несомненно значительно большей чувствительностью, чем пальпация шеи и используется рутинно для оценки зон регионарных ЛУ и состояния ложа ЩЖ. В случае наличия ЛУ более 5 мм в наименьшем диаметре, необходимо выполнение ТПАБ, под контролем УЗИ, с последующим цитологическим исследованием [34].

ТГ является специфическим и чрезвычайно полезным опухолевым маркером во время динамического наблюдения пациентов с папиллярным и фолликулярным РЩЖ, но только после ТЭ. ТГ синтезируется как нормальными, так и неопластическими тиреоидными клетками и его продукция находится под контролем ТТГ. Измерение его должно осуществляться с помощью

чувствительного иммунно-радиометрического анализа (функциональная чувствительность $<1,0$ нг/мл) стандартизованный по Европейскому референс-стандарту - Certified Reference Material (CRM 457). При использовании подобных методов присутствие в крови антител к ТГ может вызывать интерференцию метода, приводя к ложно-отрицательным результатам в измерении ТГ. Антитела к ТГ могут снижаться и исчезать у пациентов с полной ремиссией заболевания, при этом период времени между исчезновением антигена и антитела может занимать 2–3 месяца. Поэтому повышение или появление циркулирующих антител к ТГ может рассматриваться как «индикатор» заболевания. При определении содержания ТГ необходимо всегда измерять уровень ТТГ в сыворотке крови. У пациентов очень низкого риска, не подлежащих тиреоидной абляции $\text{#натрия йодида } [^{131}\text{I}]$, риск рецидива заболевания, по определению, очень низкий, поэтому стимуляция ТТГ путем отмены гормонов или введением $\text{#тиротропина альфа}$ обычно не рекомендуется. Контрольные обследования базируются на исследовании уровня тиреоглобулина в крови на фоне приема левотироксина натрия** и выполнении УЗИ шеи. После

полной тиреоидной абляции с помощью операции и ^{131}I уровень ТГ должен стать

неопределяемым, а любой определяемый его уровень должен настораживать клинициста.

Абляция $\text{#натрия йодида } [^{131}\text{I}]$ повышает специфичность определения ТГ, а стимуляция ТТГ улучшает

чувствительность без снижения специфичности. Редкие ложноотрицательные результаты определения ТГ на фоне стимуляции ТТГ чаще всего относятся к метастазам в ЛУ небольших размеров, которые хорошо видны при УЗИ. Стимулированный уровень ТГ обычно ниже на фоне стимуляции тиреотропином альфа, чем после отмены тиреоидных гормонов. Необходимо использовать чувствительный анализ ТГ и любой определяемый его уровень должен приниматься во внимание, потому что сам факт повышения концентрации ТГ в крови не позволяет провести различие между остатками нормальной тиреоидной ткани, локальным рецидивом или отдаленными метастазами. Сывороточный ТГ может оставаться неопределяемым в течение нескольких месяцев после операции или лечения $\text{#натрия йодида } [^{131}\text{I}]$. В этой связи не имеет смысла определять ТГ в сыворотке крови, по меньшей мере, в течение трех месяцев после первичного лечения. Чтобы обеспечить преемственность результатов во время мониторинга клиницисты должны использовать один и тот же метод анализа ТГ в сыворотке крови на протяжении всего периода наблюдения [6]. В лаборатории должен проводиться как внутренний, так и внешний контроль качества определения сывороточного ТГ.

У пациентов с повышенным уровнем ТГ на фоне эндогенной или экзогенной стимуляции ТТГ или росте уровня ТГ в крови во время последующих измерений при аналогичных условиях (на фоне терапии левотироксином натрия** или стимуляции ТТГ), а также при отсутствии иных проявлений заболевания - показано назначение высокой активности $\text{#натрия йодида } [^{131}\text{I}]$ и проведение СВТ

через 3-5 дней, которая может обнаружить ранее не диагностированные неопластические очаги. Идентификация источника продукции ТГ может определять выбор целенаправленной лечебной тактики (операция в случае поражения регионарных ЛУ или удаления одиночного отдаленного метастаза). ТГ в сыворотке крови может оставаться определяемым в течение

нескольких месяцев после первичного лечения, при этом высокая активность #натрия йодида [^{131}I] должна

назначаться только тем, у кого уровень ТГ превышает допустимый порог и имеет тенденцию к повышению.

У пациентов с отрицательно картиной послеоперационной СВТ нет

необходимости повторять введение высокой активности ^{131}I натрия йодида [131I] . Можно применить и другие

лучевые диагностические методы визуализации, включая компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) или позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с флуорезоксиглюкозой [18F] (^{18}F ДГ) [16,27,29].

Как было упомянуто ранее у пациентов с высокими значениями антител к ТГ неопределяемый уровень ТГ в крови не может быть интерпретирован как свидетельство ремиссии. Эти пациенты должны периодически обследоваться с помощью диагностического введения ^{131}I натрия йодида [131I] и последующей СВТ, а также выполнения УЗИ шеи. При подозрении на отдаленные метастазы эти пациенты должны быть обследованы с помощью КТ, МРТ и ПЭТ с ^{18}F ДГ. Исчезновение антител к ТГ во время динамического наблюдения само по себе может расцениваться как свидетельство ремиссии.

Для диагностической сцинтиграфии всего тела (СВТ) с ^{131}I натрия йодида [131I] стимуляция ТТГ достигается путем длительной отмены гормонов щитовидной железы или с помощью инъекций в/м ^{131}I тиротропина альфа (1 и 2 день, прием ^{131}I натрия йодида [131I] – на 3-ий) [74]. Назначается ^{131}I натрия йодид [131I] активностью от 2 до 5 мКи (74-185 МБк) [22, 86, 87] с последующей СВТ через 2 или 3 дня. Предпочтительнее использование двухдетекторной гамма-камеры, оснащенной коллиматорами для высоких энергий и толстым кристаллом. Сканирование должно выполняться на низкой скорости 6-8 см/мин, минимум в течение 30 минут или при счете 140 000) с прицельным изображением любой подозрительной зоны накопления изотопа. У пациентов с небольшими остатками тиреоидной ткани послеоперационная СВТ с высокой активностью ^{131}I обладает более высокой чувствительностью, чем диагностическое сканирование после введения низкой активности в процессе динамического наблюдения; аблация (нет видимого накопления или, если таковой имеется, то $< 0,1\%$ при неопределяемом уровне сывороточного ТГ) достигается практически у всех пациентов. Диагностическая СВТ выявит очаги накопления вне ложа ЩЖ только у пациентов с определяемым уровнем ТГ в сыворотке крови после стимуляции ТТГ. Таким образом, если нет проявлений персистенции опухолевого процесса, то контрольная диагностическая СВТ обычно не показана. На сегодняшний день лучшим доказательством успешной аблации является неопределяемый уровень ТГ в крови после стимуляции ТТГ при нормальной ультразвуковой картине.

Стимуляция ТТГ увеличивает продукцию ТГ тиреоидными клетками и повышает, таким образом, чувствительность определения ТГ для обнаружения рецидива заболевания. Накопление ^{131}I снижается или отсутствует на фоне супрессии ТТГ, поэтому стимуляцию

ТТГ с целью диагностики или лечения необходимо производить до назначения

натрия йодида [131I]. Стимуляция ТТГ может достигаться двумя

альтернативными способами:

1) отмена гормонов щитовидной железы: лечение левотироксином натрия** отменяется на период 3-4 недели. ТТГ в сыворотке крови необходимо измерить до назначения натрия йодида [131I], содержание которого должно превышать эмпирически установленный уровень (> 30 мЕ/л). Редкие случаи, когда у пациентов не удается добиться достаточной секреции эндогенного ТТГ, связаны с гипоталамической или гипофизарной дисфункцией, длительным приемом кортикостероидов системного действия;

2) у детей применение тиреотропина альфа проводится в рамках научных исследований. инъекции тиротропина альфа: тиротропин альфа вводится внутримышечно в течение двух дней подряд и на следующий день после второй инъекции назначается натрия йодида [131I] (3 день) [66,67]. Сывороточный ТТГ определяется на третий день после второй инъекции тиротропина альфа. Тиротропин альфа обеспечивает стимуляцию ТТГ аналогичную по эффективности таковой при отмене гормонов щитовидной железы для целей диагностики, за исключением нескольких отдельных случаев с метастазами РЩЖ, которые не были стимулированы тиротропином альфа, но обнаружены после повышения эндогенного ТТГ. Неблагоприятные эффекты очень редки, незначительны и преходящи, и представлены тошнотой, утомляемостью и головной болью. До сих пор не сообщалось о серьезной токсичности, также не отмечено появления антител к ТТГ после инъекций тиротропина альфа. Преимуществами использования тиротропина альфа является то, что удастся избежать симптомов гипотиреоза, сохранить высокое качество жизни, уменьшить риск обострения заболеваний вследствие отмены гормонов щитовидной железы. Пациентам, у которых не удается достичь подъема уровня эндогенного ТТГ или тем, кому длительная отмена гормонов противопоказана в связи с плохой ее переносимостью, стимуляция должна осуществляться с помощью тиротропина альфа для подготовки к лечению. У пациентов с компрессией спинного мозга или метастазами в головном мозге короткий курс высоких доз кортикостероидов системного действия позволяет избежать симптомов усугубления неврологических симптомов [16].

Дополнительные диагностические методы включают КТ шеи и легких, МРТ костей и головного мозга. Сканирование костной системы имеет низкую чувствительность. ^{18}F ДГ-ПЭТ редко показано для таких пациентов. Это исследование применяется для определения неопластических очагов в задней части шеи или средостении среди пациентов с увеличенным уровнем ТТГ в сыворотке крови, у которых не наблюдается патологического накопления. Оно может также проводиться перед любым агрессивным видом лечения, чтобы убедиться в отсутствии других неопластических очагов. Чувствительность метода может быть повышена путем стимуляции ТТГ. Наконец, высокое накопление

^{18}F ДГ в опухолях больших размеров может иметь неблагоприятное прогностическое значение. Когда есть возможность проведения ^{18}F ДГ-ПЭТ, то это снижает или исключает показания к сцинтиграфии с другими диагностическими радиофармацевтическими средствами [28].

Наблюдение сразу после радиойодтерапии.

Если СВТ, выполняемая через несколько дней после введения ^{131}I натрия йодида, выявила небольшие

тиреоидные остатки и отсутствие накопления вне ложа ЩЖ - пациенты приглашаются на контрольное обследование через 3 месяца (на фоне лечения левотироксином натрия**) с целью исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови и исследование уровня тиреоглобулина в крови.

К 6-12 месяцам статус заболевания оценивается физикальным обследованием, выполняется: УЗИ шеи, оценка уровня ТГ в сыворотке крови выполняется на 3 день после второй инъекции #тиротропина альфа. Отмена гормонов щитовидной железы должна применяться только в случае отсутствия #тиротропина альфа. Пациенты низкого риска при нормальной картине УЗИ и неопределяемым уровнем сывороточного ТГ на фоне стимуляции #тиротропином альфа расцениваются, как излеченные, так как рецидивы впоследствии у них встречаются исключительно редко (< 1% в течение 10 лет).

Подозрительная картина при ультразвуковом исследовании щитовидной железы и паращитовидных желез должна предполагать дальнейшее обследование: или контрольное ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез через несколько месяцев, в случае если подозрительный очаг ≤ 5 мм, или цитологическое исследования после ТАБ под контролем УЗИ если очаг > 5 мм в своем наименьшем измерении. У пациентов с определяемым уровнем в 1–2 нг/мл сывороточного ТГ на фоне стимуляции #тиротропином альфа необходимо предусмотреть повторное определение ТГ с использованием #тиротропина альфа через 12 месяцев. Если ТГ в крови не определяется, то пациент считается излеченным. Если уровень ТГ в сыворотке крови повысился по сравнению с его предыдущим значением, необходимо исключить рецидив заболевания с помощью КТ шеи и

Грудной полости, а также назначить высокую терапевтическую
активность

¹³¹I. Пациенты

очень низкого риска, которым обычно выполняется гемитиреоидэктомия, периодически обследуются с помощью УЗИ шеи и определения ТГ в крови на фоне супрессивного лечения левотироксином натрия**[6].

Диспансерное наблюдение при медуллярном раке ЩЖ. Регулярность контрольных обследований такая же, как при ДРЩЖ. Дополнительно осуществляется контроль уровня кальцитонина в крови. При семейных формах проводится контроль кальция и фосфора в крови для исключения гиперпаратиреоза, а также исследование уровня катехоламинов и их метаболитов при подозрении на опухоль мозгового слоя надпочечников [39].

Диспансерное наблюдение у пациентов с недифференцированным раком. Контрольные обследования должны проводиться не реже одного раза в месяц. При контрольных обследованиях особую важность имеет клинический и ультразвуковой контроль локального и регионарного рецидивов, появления отдаленных метастазов. Прогноз при этой форме РЩЖ очень плохой.

Послеоперационное ведение пациентов с РЩЖ должно осуществляться на основании уровня тиреоглобулина в крови [75,76]. В сыворотке крови пациентов, которым была выполнена ТЭ и проведена радиойодаблация, уровень ТГ на фоне супрессивной терапии не должен превышать 1

мкг/л. При отслеживании уровня ТГ необходимо также учитывать уровень антитиреоидных антител. При выявлении подъёма концентрации ТГ или антител к нему в сыворотке крови пациент должен быть подвергнут тщательному клинико-инструментальному обследованию с обязательным включением в состав диагностических мероприятий сцинтиграфии с ¹³¹натрия йодидом [131I]

В случае сохранения тиреоидной ткани диагностическая чувствительность ТГ, как маркера рецидива РЩЖ незначительна. При выявлении тенденции к росту концентрации ТГ или антител к нему в сыворотке крови необходимо оценить степень супрессии ТТГ (при необходимости провести коррекцию гормональной терапии), наличие клинических признаков тиреоидита в остаточной тиреоидной ткани и уровень АТТГ в сыворотке крови. Помимо этого, следует провести тщательное клинико-инструментальное исследование. При выявлении рецидива заболевания показано хирургическое лечение, которое включает полное удаление остаточной тиреоидной ткани, с последующей радиойодтерапией.

[illegible]

[illegible]

6. Организация оказания медицинской помощи

1. Если врач-педиатр (или другой специалист) подозревает по результатам наружного осмотра и пальпации узловое поражение ЩЖ, то необходимо направить ребёнка в специализированную медицинскую организацию - эндокринологический или детский онкологический центр.
2. Хирургическое лечение РЩЖ должно выполняться в профильных детских онкологических учреждениях, специализированных эндокринологических учреждениях с возможностью выполнения полного комплексного предоперационного обследования пациента, позволяющего провести стадирование заболевания на предоперационном этапе, а также с возможностью проведения интраоперационного гистологического исследования. Хирургическое лечение должно выполняться только опытными хирургами, которые входят в состав мультидисциплинарной команды, специализирующихся на соответствующих операциях, выполняющих ежегодно большое число хирургических вмешательств по поводу рака щитовидной железы, включая первичные случаи заболевания и повторные операции.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1. Необходимость проведения биопсии, оперативного лечения, лучевой терапии, лекарственного лечения;
2. Коррекция осложнений проведенного лечения, требующая пребывания в условиях стационара;
3. Необходимость проведения манипуляции под общей анестезией

Показания к выписке пациента из медицинской организации

1. Окончание этапа терапии, при условии, что пациент находится в стабильном удовлетворительном соматическом статусе
2. Окончания всего лечения, достижение ремиссии при условии, что пациент находится в стабильном удовлетворительном соматическом статусе
3. Инкурабельность пациента с возможностью его перевода под наблюдение паллиативной службы либо в хоспис

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния)

7.1Осложнения хирургического лечения:

1.Паралич возвратного гортанного нерва. В зависимости от размера первичной опухоли постхирургический паралич возвратного гортанного нерва наблюдается редко (<2% случаев), при условии, что пациент оперирован опытным хирургом. Преходящая дисфункция голоса встречается гораздо чаще и разрешается спонтанно у большинства пациентов в течение 1-6 месяцев. Более высокая частота осложнений наблюдается в том случае, если операция выполняется непрофильными хирургами.

После операции, даже если голос не изменен, всех пациентов рекомендуется направлять к специалисту на ларингоскопию. [2,5,10,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2. Гипопаратиреоз. После ТЭ с центральной лимфодиссекцией или без паратиреоидной трансплантации гипокальциемия возникает в одной трети случаев. Необходимо обращать внимание на симптомы гипокальциемии, уровень в крови общего кальция, наряду с ионизированным кальцием, необходимо оценивать на следующий день после операции и далее ежедневно до его стабилизации. Через 8 часов после операции необходимо проверить общий и ионизированный кальций в крови. Уровень общего кальция менее 2,1 ммоль/л, ионизированного кальция менее 0,95 ммоль/л (критический уровень менее 0,8 ммоль/л). Если общий кальций ниже 2,1 ммоль/л – необходимо добавить 0,5 мкг альфакальцидола** (активный витамин D3), первая доза даётся сразу же, если при следующем измерении кальций снижается – необходимо добавить 0,5 мкг альфакальцидола**, если ионизированный кальций менее 0,95ммоль/л, или есть симптомы гипокальциемии – необходимо начать в/в введение препаратов кальция: 10 мл 10% раствора кальция глюконата** в/в, в течение 10 минут, а затем 1-2 мг/кг/час на 4-5 часов (через инфузомат). Обязателен контроль уровня магния в биохимическом анализе крови! При необходимости должна проводитьсяего коррекция. Параллельно назначается альфакальцидол** 0,5-2 мкг (иногда и выше) и препараты кальция (A12AA по классификации АТХ) в таблетированном виде для максимальной абсорбции из желудочно- кишечного тракта (ЖКТ).

Требуется проведение динамического контроля за уровнем кальция и фосфора в сыворотке периферической крови. Измерение уровня паратгормона в сыворотке крови может помочь в пограничных случаях и предсказать возможность нормализации уровня кальция в крови. В случае развития постоянного гипопаратиреоза назначается заместительная терапия с использованием витамина D и его аналогов (A11CC по классификации АТХ) на фоне удовлетворения физиологической потребности в кальции по возрастной норме путём расширения пищевого рациона или таблетированными препаратами кальция (A12AA по классификации АТХ) [77]. Для предотвращения гиперкальциемии необходим тщательный мониторинг кальция в сыворотке крови. В целях профилактики гипотиреоза всем пациентам

после выполнения хирургического вмешательства по поводу ДРЩЖ (в объеме меньшем, чем ТЭ)
необходимо назначение супрессивной терапии гормонами щитовидной железы

(левотироксин натрия**), за исключением случаев, когда идет подготовка к проведению радиойоддиагностики или радиойодтерапии.

7.2Послеоперационное ведение пациентов с ДРЩЖ

Дальнейшая схема ведения пациентов с ДРЩЖ основывается на определении с помощью высокочувствительных лабораторных методик содержания в сыворотке крови ТТГ, Т₄, тиреоглобулина, антител к тиреоглобулину, УЗИ шеи, результатах сцинтиграфии и рентгенологических исследований. По результатам обследования решается вопрос об адекватности дозы левотироксина натрия** и необходимости повторного оперативного лечения или лучевой терапии.

Супрессивная терапия левотироксином натрия (СТТ) ДРЩЖ**

Применение супрессивной гормональной терапии (СГТ) показано при папиллярном и фолликулярном РЩЖ у пациентов промежуточной и высокой групп риска. В группе минимального риска рецидива после операции левотироксин натрия** не назначается у пациентов, достигших пубертата. Через 4 – 6 недель после операции необходимо изучить уровень ТТГ и, в зависимости от полученного уровня, решить вопрос о необходимости заместительной терапии.

Обоснование:

а) роль ТТГ-супрессирующей терапии после операции преследует две цели: первой целью является коррекция гипотиреоза путем назначения определённой дозировки левотироксина натрия** для достижения нормальных уровней тиреоидных гормонов в крови. Вторая цель преследует подавление ТТГ-зависимого роста резидуальных раковых клеток путем подавления секреции ТТГ до уровня $\leq 0,1$ мЕ/л. У пациентов, находящихся в полной ремиссии в течение длительного наблюдения (не менее 3-х лет), нет необходимости далее подавлять эндогенную секрецию ТТГ, поэтому режим лечения может быть изменен с супрессивного на заместительный;

б) левотироксин натрия** является препаратом выбора. Изначально доза левотироксина натрия** должна быть достаточной для снижения уровня ТТГ в сыворотке крови до значения $\leq 0,1$ МЕ/л. Нет данных, что большее подавление уровня ТТГ (0,05 или ниже) приводит к улучшению прогноза. Уровень ТТГ контролируется, как минимум, спустя 1 месяц после начала лечения. Доза левотироксина натрия**, в дальнейшем, корректируется путем уменьшения или увеличения её на 25 мкг/сут с повторным контролем сывороточного ТТГ через 3 месяца. При достижении оптимальной дозировки левотироксина натрия** уровень СТ4 и ТТГ контролируются каждые 6-12 месяцев.

в) ТТГ-супрессивную терапию (уровень ТТГ в сыворотке крови $\leq 0,1$ мЕ/л) необходимо проводить у пациентов с признаками персистенции заболевания (включая случаи определяемого в крови уровня ТГ при отсутствии иных проявлений опухоли); г) у пациентов высокой группы риска, у которых достигнута несомненная ремиссия на фоне лечения, супрессивная терапия

рекомендуется в течение 3-5 лет;

д) у пациентов низкой группы риска после адекватно проведенного лечения риск развития рецидива очень низкий ($< 1\%$), поэтому доза левотироксина натрия** может быть сразу же снижена при условии удержания уровня ТТГ в сыворотке крови в пределах нижнего диапазона нормальных значений (между 0,5 и $1 \leq 0,1$ мЕ/л);

е) лучше всего, чтобы лечение левотироксином натрия** осуществлялось эндокринологами или другими членами междисциплинарной команды специалистов. Доза левотироксина натрия** принимается один раз в день, утром натощак за 20-30 минут до завтрака;

ж) побочные эффекты в виде субклинического тиреотоксикоза вследствие вторичной супрессии ТТГ чаще всего проявляются кардиальными симптомами и костным разрежением. Ретроспективные исследования показали, что эти эффекты минимальны если подобрана подходящая доза левотироксина натрия**и она тщательно отслеживается во избежание превышения уровней СТ₄ и СТ₃ в крови; (ТТГ менее 0,1 мЕд/л при нормальном уровне св. Т₄)

з) в случае беременности доза левотироксина натрия** может потребовать корректировки на основе результата измерения ТТГ. В случае документально подтвержденной стабильной ремиссии оптимальный уровень ТТГ должен находиться в пределах нижнего диапазона нормальных значений, однако в случае проявлений персистенции болезни или при высоком риске рецидива уровень супрессии ТТГ должен быть ниже 0,1 мЕ/л. В любом случае продолжительность СТТ должна быть не менее: 5 лет - при микрокарциноме T1N0-1M0 при отсутствии рецидива и/или метастазов; 10 лет - при стадии T2-3N0-1M0 если за этот период не было рецидива и метастазов.

Дозировка препарата левотироксина натрия подбирается из расчета:**

а) при выполнении гемитиреоидэктомии (ГТЭ), у лиц младше 20 летнего возраста - 2,5-3 мкг/кг массы тела/сутки;

б) при выполнении ТЭ, у лиц младше 20 летнего возраста – 3-3,3 мкг/кг массы тела/сутки;

в) при выполнении ГТЭ, у лиц старше 20 летнего возраста - 2,5 мкг/кг массы тела/сутки;

г) при выполнении ТЭ, у лиц старше 20 летнего возраста – 2,0-2,2 мкг/кг массы тела/сутки.

Коррекция дозы левотироксина натрия** может осуществляться через 1 месяц после назначения препарата по результатам гормонального исследования (ТТГ, свободного Т₄). Доза считается адекватно подобранной, если при эутиреоидном клиническом состоянии пациента, в сыворотке крови уровень ТТГ не превышает нижнюю границу нормы (менее 0,2-0,5 Мед/л), значения тиреоидных гормонов нормальные или уровень свободного или общего трийодтиронина (СТ₃ или ОТ₃) может быть в пределах нормы, а уровень свободного или общего тироксина (СТ₄ или ОТ₄) - несколько превышать верхнюю границу нормальных значений. Важно прекращение приема тиреоидных гормонов перед радиойодтерапией или радиойоддиагностикой (отмена за 3-4 недели в случае приема левотироксина натрия**).

В послеоперационном периоде на фоне проведения супрессивной терапии левотироксином натрия** определяется уровень опухолевого маркера ТГ (тиреоглобулина) в сыворотке крови, диагностическая ценность которого очень высока [3,5,6].

Режимы терапии левотироксином натрия**:

- Супрессивная терапия – рекомендованное целевое значение ТТГ $< 0,1$ и $> 0,05$ мЕд/л, св.Т4 не превышает верхнюю границу нормы (послеоперационная высокая группа риска ВДРЦЖ, при динамическом наблюдении - группа структурного рецидива опухоли или отсутствия биохимической ремиссии)
- Умеренная супрессивная терапия – рекомендованное целевое значение ТТГ 0,1–0,5 мЕд/ л. (послеоперационная оценка - умеренная группа риска ВДРЦЖ)
- Заместительная терапия – рекомендованное целевое значение ТТГ 0,5– 2 мЕд/л (послеоперационная низкая группа риска ВДРЦЖ, пациенты с МРЦЖ, АРЦЖ, при динамическом наблюдении – группа биохимической ремиссии)

7.3 Нежелательные эффекты #натрия йодида [131I]

Возможные ранние нежелательные эффекты #натрия йодида [131I] Радиационные тиреоидиты с локальным

отеком и дискомфортом в области шеи наиболее часто встречаются у пациентов с большими фрагментами остатков тиреоидной ткани и их проявление может быть минимизировано назначением кортикостероидов системного действия в течение нескольких дней. Нарушения ощущений вкуса и запаха происходит довольно часто, но они временные. Тошнота и рвота может быть устранена назначением противорвотных препаратов (А04А по классификации АТХ).

Развитие сиалоаденита можно предупредить обильной гидратацией и соком лимона, принимаемым через 24 часа после получения #натрия йодида [131I] Сухость глаз также встречается редко.

Облучение мочевого пузыря (или гонад) может быть снижено путем назначения гипергидратации, а облучение прямой кишки – с помощью назначения слабительного.

Гипоспермия у юношей и взрослых отмечается после лечения #натрия йодида [131I] , но она носит преходящий характер.

Возможные поздние нежелательные эффекты #натрия йодида [131I]

. Значительное увеличение риска лейкемии и вторичных раков было обнаружено у пациентов с высокой кумулятивной активностью ^{131}I (> 22 ГБк; 600 мКи). По этой причине #натрия йодида [131I] необходимо назначать только в случаях, если ожидаются положительные эффекты, причем у этих пациентов рекомендуется вводить минимальную активность. Лучевой фиброз может развиваться у пациентов с диффузными метастазами в легких, которые многократно получали активности #натрия йодида [131I]

в течение коротких интервалов времени.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный (при подозрении на наследственную природу заболевания)	Да/Нет
2	Выполнено исследование уровня тиреотропного гормона, свободного тироксина, антител к тиреоглобулину в крови	Да/Нет
3	Выполнена тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия узловых образований щитовидной железы и/или лимфатических узлов шеи	Да/Нет
4	Выполнено цитологическое исследование пунктата узловых образований щитовидной железы и/или лимфатических узлов шеи	Да/Нет
5	Выполнено ультразвуковое исследование щитовидной железы, и паращитовидных желез, а также ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона), ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и ультразвуковое исследование забрюшинного пространства	Да/Нет
6	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости	Да/Нет
7	Выполнена компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография шеи с внутривенным контрастированием (при подозрении на вращение опухоли в трахею, пищевод)	Да/Нет
8	Выполнена сцинтиграфия костей всего тела (при медуллярном или анапластическом раке щитовидной железы)	Да/Нет
9	Выполнена ларингоскопия	Да/Нет
10	Выполнено хирургическое лечение (оперативное вмешательство) в адекватном объеме с использованием интраоперационного нейромониторинга при возможности его выполнения	Да/Нет

Список литературы

1. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. // Онкопедиатрия. 2014. Vol. 1. P. 7–12.
2. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В. Учебник «Детская онкология». 2002. 607 p.
3. Поляков В.Г. Опухоли головы и шеи у детей // Опухоли головы и шеи. Пятое издание, переработанное. Под ред. А.И. Пачеса. 2013. P. 454–473.
4. Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Издательская группа РОНЦ. Практическая медицина, 2012. 684 p.
5. Румянцев П.О. et al. Рак щитовидной железы. Современные подходы к диагностике и лечению. М.: Издательская группа ГЭОТАР-Медиа, 2009. 447 p.
6. Lapunzina P., Cohen M.M. Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: A comprehensive review // American Journal of Medical Genetics - Seminars in Medical Genetics. 2005. Vol. 137 C, № 1. P. 53–71.
7. Masciari S. et al. F18-fluorodeoxyglucose - Positron emission tomography/computed tomography screening in Li-Fraumeni syndrome // JAMA - J. Am. Med. Assoc. 2008. Vol. 299, № 11. P. 1315–1319.
8. Collins M.T. et al. Thyroid carcinoma in the McCune-Albright syndrome: Contributory role of activating Gs α mutations // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88, № 9. P. 4413–4417.
9. Triggiani V. et al. Papillary thyroid carcinoma in peutz-jeghers syndrome // Thyroid. 2011. Vol. 21, № 11. P. 1273–1277.
10. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children // Endocrine-Related Cancer. 2006. Vol. 13, № 2. P. 427–453.
11. Leenhardt L., Aurengo A. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in children // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. Bailliere Tindall Ltd, 2000. Vol. 14, № 4. P. 667–677.
12. Sklar C. et al. Abnormalities of the Thyroid in Survivors of Hodgkin's Disease: Data from the Childhood Cancer Survivor Study 1 // J. Clin. Endocrinol. Metab. The Endocrine Society, 2000. Vol. 85, № 9. P. 3227–3232.
13. Jacob P. et al. Thyroid Cancer Risk in Areas of Ukraine and Belarus Affected by the Chernobyl Accident // Radiat. Res. Radiation Research Society, 2006. Vol. 165, № 1. P. 1–8.
14. Meadows A.T. et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: Findings from the

Childhood Cancer Survivor Study cohort // Journal of Clinical Oncology. 2009. Vol. 27, № 14. P. 2356–2362.

15. Ronckers C.M. et al. Thyroid cancer in childhood cancer survivors: a detailed evaluation of radiation dose response and its modifiers. // *Radiat. Res.* 2006. Vol. 166, № 4. P. 618–628.
16. Поляков В.Г. et al. Результаты профилактической тиреоидэктомии у носителей герминальной мутации в гене RET в семьях с наследственными формами медуллярного рака щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2016. Vol. 12, № 1. P. 22–33.
17. Eckelt F. et al. Calcitonin measurement in pediatrics: Reference ranges are gender-dependent, validation in medullary thyroid cancer and effects of thyroid diseases // *Clin. Chem. Lab. Med. De Gruyter*, 2019. Vol. 57, № 8.
18. Газизова Д.О., Бельцевич Д.Г. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения медуллярного рака щитовидной железы // *Эндокринная хирургия.* 2013. Vol. 7, № 3. P. 4–21.
19. Shimamoto K. et al. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. // *Eur. J. Radiol.* 1998. Vol. 29, № 1. P. 4–10.
20. Alzahrani A.S. et al. Lung metastasis in pediatric thyroid cancer: Radiological pattern, molecular genetics, response to therapy, and outcome // *J. Clin. Endocrinol. Metab. Oxford University Press*, 2019. Vol. 104, № 1. P. 103–110.
21. Miyakoshi A., Dalley R.W., Anzai Y. Magnetic resonance imaging of thyroid cancer // *Topics in Magnetic Resonance Imaging.* 2007. Vol. 18, № 4. P. 293–302.
22. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, Dinuer CA, Hamilton J, Hay ID, Luster M, Parisi MT, Rachmiel M, Thompson GB, Yamashita S; 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. PMID: 25900731; PMCID: PMC4854274.
23. Vainas I. et al. The Therapeutic Value of SST-A Octreotide Alone or With Adjuvant Treatment in Patients With Advanced Medullary Thyroid Carcinoma and Positive (111)In-octreotide Scan // *Hell. J. Nucl. Med.* 2005. Vol. 8, № 1. P. 43–47.
24. Buraggi G.L. et al. Clinical Examination and 131 Cs Scanning in the Diagnosis of Cold Nodules of the Thyroid // *Tumori.* 1976. Vol. 62, № 4. P. 379–405.
25. Nervo A. et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma: current knowledge and open issues // *Journal of Endocrinological Investigation.* Springer, 2020. P. 1–17.
26. Verburg F.A., van Santen H., Luster M. Pediatric papillary thyroid cancer: current management challenges // *Onco. Targets. Ther. Dove Medical Press Ltd.*, 2016. Vol. Volume 10. P. 165–175.
27. Dong M.-J. et al. Value of 18F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: A meta-analysis // *Nucl. Med. Commun.* 2009. Vol. 30, № 8. P. 639–650.

28. Miller M.E. et al. Positron emission tomography and positron emission tomography-CT evaluation for recurrent papillary thyroid carcinoma: Meta-analysis and literature review // Head Neck.

2011. Vol. 33, № 4. P. 562–565.

29. Esteva D. et al. Clinical and pathological factors related to 18F-FDG-PET positivity in the diagnosis of recurrence and/or metastasis in patients with differentiated thyroid cancer // *Ann. Surg. Oncol.* Springer, 2009. Vol. 16, № 7. P. 2006–2013.

30. Treglia G. et al. The role of positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography in thyroid tumours: An overview // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2013. Vol. 270, № 6. P. 1783–1787.

31. O’Riordain D.S. et al. Multiple endocrine neoplasia type 2B: More than an endocrine disorder // *Surgery*. Surgery, 1995. Vol. 118, № 6. P. 936–942.

32. Barbosa T.L.M. et al. ACR TI-RADS and ATA US scores are helpful for the management of thyroid nodules with indeterminate cytology // *BMC Endocr. Disord.* BioMed Central Ltd., 2019. Vol. 19, № 1. P. 112.

33. Stevens C. et al. Pediatric thyroid fine-needle aspiration cytology: a meta-analysis // *Journal of Pediatric Surgery. J Pediatr Surg*, 2009. Vol. 44, № 11. P. 2184–2191.

34. Yang J. et al. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. // *Cancer*. 2007. Vol. 111, № 5. P. 306–315.

35. Cibas E.S., Ali S.Z. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology // *Thyroid*. 2009. Vol. 19, № 11. P. 1159–1165.

36. Baloch Z.W. et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: A synopsis of the national cancer institute thyroid fine-needle aspiration state of the science conference // *Diagnostic Cytopathology*. 2008. Vol. 36, № 6. P. 425–437.

37. Smith M. et al. Indeterminate pediatric thyroid fine needle aspirations: A study of 68 cases // *Acta Cytol.* S. Karger AG, 2013. Vol. 57, № 4. P. 341–348.

38. Monaco S.E. et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration // *Cancer Cytopathol.* 2012. Vol. 120, № 5. P. 342–350.

39. Udelsman R. Thyroid cancer surgery. // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2000. Vol. 1, № 3. P. 155–163.

40. Jouini R. et al. The Value of Intra-Operative Frozen Section in Thyroid Neoplasm Management: Experience of One Center. 2017.

41. Sinha C.K. et al. Thyroid Surgery in Children: Clinical Outcomes // *Eur. J. Pediatr. Surg.* Georg Thieme Verlag, 2014. Vol. 25, № 5. P. 425–429.

42. Spinelli C. et al. Surgical management of follicular thyroid carcinoma in children and adolescents: A study of 30 cases // *J. Pediatr. Surg.* W.B. Saunders, 2019. Vol. 54, № 3. P. 521–526.

43. Carty S.E. et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer // *Thyroid*. 2009. Vol. 19, № 11. P. 1153–1158.
44. Stack B.C. et al. American thyroid association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer // *Thyroid*. 2012. Vol. 22, № 5. P. 501–508.
45. Vaisman F. et al. Prognostic factors of a good response to initial therapy in children and adolescents with differentiated thyroid cancer // *Clinics*. 2011. Vol. 66, № 2. P. 281–286.
46. Jarząb B. et al. Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children // *Eur. J. Nucl. Med.* 2000. Vol. 27, № 7. P. 833–841.
47. Hay I.D. et al. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008 // *World J. Surg.* 2010. Vol. 34, № 6. P. 1192–1202.
48. Bargren A.E. et al. Outcomes of Surgically Managed Pediatric Thyroid Cancer // *J. Surg. Res.* 2009. Vol. 156, № 1. P. 70–73.
49. Demidchik Y.E. et al. Comprehensive clinical assessment of 740 cases of surgically treated thyroid cancer in children of Belarus // *Ann. Surg. Lippincott Williams and Wilkins*, 2006. Vol. 243, № 4. P. 525–532.
50. Liu X. et al. Evolutionary features of thyroid cancer in patients with thyroidectomies from 2008 to 2013 in China // *Sci. Rep. Nature Publishing Group*, 2016. Vol. 6.
51. Niederle B., Sebag F., Brauckhoff M. Timing and extent of thyroid surgery for gene carriers of hereditary C cell disease - A consensus statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) // *Langenbeck's Archives of Surgery. Springer Verlag*, 2014. Vol. 399, № 2. P. 185–197.
52. Frasoldati A. et al. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma // *Cancer*. 2003. Vol. 97, № 1. P. 90–96.
53. Cooper D.S. et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid. Mary Ann Liebert Inc*, 2006. Vol. 16, № 2. P. 109–141.
54. Hahn K. et al. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131 in childhood. // *Radiat. Res.* 2001. Vol. 156, № 1. P. 61–70.
55. Hung W., Sarlis N.J. Current controversies in the management of pediatric patients with well-differentiated nonmedullary thyroid cancer: A review // *Thyroid*. 2002. Vol. 12, № 8. P. 683–702.
56. Leboulleux S. et al. Follicular-cell derived thyroid cancer in children // *Eur. J. Cancer. Elsevier Ltd*, 2004. Vol. 40, № 11. P. 1655–1659.
57. Radakrishnan A. et al. Hypocalcemia prevention and management after thyroidectomy in

58. Waguespack S.G. et al. The successful use of sorafenib to treat pediatric papillary thyroid carcinoma // *Thyroid*. Thyroid, 2009. Vol. 19, № 4. P. 407–412.
59. Iyer P., Mayer J.L.R., Ewig J.M. Response to sorafenib in a pediatric patient with papillary thyroid carcinoma with diffuse nodular pulmonary disease requiring mechanical ventilation // *Thyroid*. Thyroid, 2014. Vol. 24, № 1. P. 169–174.
60. Kraft I.L. et al. Outcomes of children and adolescents with advanced hereditary medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib // *Clin. Cancer Res. American Association for Cancer Research Inc.*, 2018. Vol. 24, № 4. P. 753–765.
61. Spinelli C. et al. Surgical management of medullary thyroid carcinoma in pediatric age // *Population Research and Policy Review*. Springer Netherlands, 2016. Vol. 12, № 4. P. 280–285.
62. Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы. Национальные клинические рекомендации. // *Опухоли головы и шеи*. 2013. Vol. 4. P. 36–45.
63. Kloos R.T. et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. // *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. Thyroid, 2009. Vol. 19, № 6. P. 565–612.
64. Park J.-I., Starenki D. Pediatric Medullary Thyroid Carcinoma // *J. Pediatr. Oncol. Pharma Publisher*, 2016. Vol. 3, № 2. P. 29–37.
65. Rivkees S.A. et al. The treatment of differentiated thyroid cancer in children: Emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy // *Endocrine Reviews*. The Endocrine Society, 2011. Vol. 32, № 6. P. 798–826.
66. Brandi M.L. et al. Consensus: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2 // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society, 2001. Vol. 86, № 12. P. 5658–5671.
67. Perros P. et al. Guidelines for the management of thyroid cancer // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. Blackwell Publishing Ltd, 2014. Vol. 81, № SUPPL. 1. P. 1–122.
68. Elisei R. et al. 2012 European Thyroid Association Guidelines for Genetic Testing and Its Clinical Consequences in Medullary Thyroid Cancer // *Eur. Thyroid J. S. Karger AG*, 2013. Vol. 1, № 4. P. 216–231.
69. Wells S.A. et al. Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma // *Thyroid*. Mary Ann Liebert Inc., 2015. Vol. 25, № 6. P. 567–610.
70. Mhiri A. et al. Differentiated Thyroid Cancer in Children: The Contribution of Radioiodine Therapy. 2015.

71. Lin J. Der et al. The efficacy of radioactive iodine for the treatment of well-differentiated thyroid cancer with distant metastasis // Nucl. Med. Commun. Lippincott Williams and Wilkins, 2018.

72. Waguespack S.G., Francis G.L. Current understanding and treatment of differentiated thyroid cancer in children-a review // *US Endocrinology*. 2010. Vol. 6, № 1. P. 84–91.
73. Tanner L. et al. Cancer Rehabilitation in the Pediatric and Adolescent/Young Adult Population // *Seminars in Oncology Nursing*. Elsevier Inc, 2020. Vol. 36, № 1. P. 150984.
74. Kim H.Y., Gelfand M.J., Sharp S.E. SPECT/CT imaging in children with papillary thyroid carcinoma // *Pediatr. Radiol*. 2011. Vol. 41, № 8. P. 1008–1012.
75. Zanella A.B. et al. Dynamic Risk Stratification in the Follow-Up of Children and Adolescents with Differentiated Thyroid Cancer // *Thyroid*. Mary Ann Liebert Inc., 2018. Vol. 28, № 10. P. 1285–1292.
76. Wassner A.J. et al. Prevalence and significance of thyroglobulin antibodies in pediatric thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. Oxford University Press, 2017. Vol. 102, № 9. P. 3146–3153.
77. Wu S.Y. et al. Risks of Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy in Children: A 21-Year Experience in a High-Volume Cancer Center // *World J. Surg*. Springer, 2020. Vol. 44, № 2. P. 442–451.
78. Diercks GR, Rastatter JC, Kazahaya K, Kamani D, Quintanilla-Dieck L, Shindo ML, Hartnick C, Shin JJ, Singer MC, Stack BC Jr, Chen AY, St John MA, Scharpf J, Agrawal N, Jayawardena ADL, Iwata AJ, Okose O, Wang B, McIlroy D, Cheung A, Wu CW, Chiang FY, Dionigi G, Barczynski M, Brauckhoff K, Lorenz K, Hartl D, Tolley N, Brooks JA, Schneider R, Dralle H, Abdelhamid Ahmed AH, Randolph GW. Pediatric intraoperative nerve monitoring during thyroid surgery: A review from the American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section and the International Neural Monitoring Study Group. *Head Neck*. 2022 Jun;44(6):1468-1480.
79. Martucci C, Madaffer S, Crocoli A, Randi F, Malara E, Ponzo V, De Pasquale MD, Inserra A. Intraoperative Neuromonitoring for Thyroid Surgery in Children and Adolescents: A Single Center Experience. *Children (Basel)*. 2022 Dec 18;9(12):1992.
80. Schneider R, Machens A, Sekulla C, Lorenz K, Dralle H. Recurrent Laryngeal Nerve Preservation Strategies in Pediatric Thyroid Oncology: Continuous vs. Intermittent Nerve Monitoring. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 27;13(17):4333.
81. Shaw N. A practical approach to hypocalcaemia in children. *Endocr Dev*. 2009;16:73-92.
82. Mahajan P, Dawrant J, Kheradpour A, Quintanilla NM, Lopez ME, Orth RC, Athanassaki I, Venkatramani R. Response to Lenvatinib in Children with Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2018 Nov;28(11):1450-1454.

83. Lebbink CA, Dekker BL, Bocca G, et al. New national recommendations for the treatment of pediatric differentiated thyroid carcinoma in the Netherlands. *Eur J Endocrinol*. 2020 Oct;183(4):P11-P18. DOI: 10.1530/EJE-20-0191
84. Reiners C, Biko J, Haenscheid H, et al. Twenty-five years after Chernobyl: outcome of radioiodine treatment in children and adolescents with very high-risk radiation-induced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul;98(7):3039-48. DOI:10.1210/jc.2013-1059
85. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, Krude H, Lorenz K, Luster M, Newbold K, Piccardo A, Sobrinho-Simões M, Takano T, Paul van Trotsenburg AS, Verburg FA, van Santen HM. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2022 Nov 29;11(6):e220146. doi: 10.1530/ETJ-22-0146. PMID: 36228315; PMCID: PMC9716393.
86. Schlumberger, M. J. (1998). Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 338(5), 297–306. doi:10.1056/nejm199801293380506
87. Toraih E, Webster A, Pineda E, Pinion D, Baer L, Persons E, Herrera M, Hussein M, Kandil E. Radioactive iodine ablation therapy reduces the risk of recurrent disease in pediatric differentiated thyroid carcinoma. *Surg Oncol*. 2024 Oct;56:102120. doi: 10.1016/j.suronc.2024.102120. Epub 2024 Aug 8. PMID: 39154543.

Приложение А1. Состав рабочей группы

- 1. Поляков Владимир Георгиевич** д.м.н., профессор, академик РАН, Советник директора НИИ ДОиГ им. академика РАМН Л.А. Дурнова, заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №1 (опухолей головы и шеи) НИИ ДОиГ им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО "РМАНПО" Минздрава России
- 2. Иванова Наталья Владимировна** к.м.н., врач детский хирург детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №1 (опухолей головы и шеи) НИИ ДОиГ им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
- 3. Королев Владимир Алексеевич** к.м.н., врач отоларинголог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №1 (опухолей головы и шеи) НИИ ДОиГ им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
- 4. Михайлова Елена Владимировна** к.м.н., заведующая отделением - врач-рентгенолог детского отделения рентгенодиагностики консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
- 5. Гелиашвили Тамара Мамуковна** к.м.н., врач-онколог, заведующая отделением — врач-радиолог отделения радионуклидной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
- 6. Романова Ольга Владимировна** врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
- 7. Панферова Тамара Рамитовна**, к.м.н., старший научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Российского общества детских онкологов (РОДО), член Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики (РАСУДМ), член Российской ассоциации радиологов (РАР).
- 8. Кияев Алексей Васильевич** д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России Заведующий Областным центром детской эндокринологии ГАУЗ СО "Областная детская клиническая больница", г. Екатеринбург
- 9. Черников Роман Анатольевич** д.м.н., хирург-эндокринолог, онколог, детский хирург, руководитель отделения эндокринной хирургии Северо-Западного центра эндокринологии Санкт-Петербурга
- 10. Слепцов Илья Валерьевич** д.м.н., хирург-эндокринолог, онколог, детский хирург, профессор кафедры факультетской хирургии СПбГУ, «Северо-Западный центр эндокринологии» на Фонтанке и Клиники ВМТ им Пирогова СПбГУ
- 11. Гостимский Александр Владимирович** д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ "Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий" (Детская городская больница №1) г. Санкт-Петербург
- 12. Ванушко Владимир Эдуардович** д.м.н., главный научный сотрудник отдела хирургии эндокринных органов ФГБУ "Эндокринологический научный центр" МЗ РФ, профессор института высшего и дополнительного профессионального образования
- 13. Бровин Дмитрий Николаевич** к.м.н., заведующий детским хирургическим отделением ФГБУ "Эндокринологический научный центр" МЗ РФ

14. **Морозов Дмитрий Анатольевич** д.м.н., профессор, Директор Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева, заведующий кафедрой детской хирургии и урологии-андрологии им. Л. П. Александрова Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова
15. **Грачев Николай Сергеевич**, профессор, доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, заведующий кафедрой детской хирургии с курсом онкологии и реконструктивно-пластической хирургии «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член федерации специалистов по заболеваниям органов головы и шеи, член Российского общества детских онкологов (РОДО).
16. **Бабаскина Наталья Владимировна** врач-детский онколог отделения детской онкологии, хирургии головы и шеи и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
ЛОР-врач, онколог. Отделение онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им Рогачева
17. **Старокорова Капитолина Дмитриевна** врач-детский хирург отделения детской онкологии, хирургии головы и шеи и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
18. **Ворожцов Игорь Николаевич**, к.м.н., заведующий отделением детской онкологии, хирургии головы и шеи и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член федерации специалистов по заболеваниям органов головы и шеи.
19. **Оганесян Раиса Суреновна** врач-детский хирург отделения детской онкологии, хирургии головы и шеи и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
20. **Румянцев Павел Олегович** д.м.н., онколог - радиолог высшей категории
Заместитель директора Центра, директор Института Онкоэндокринологии ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России
21. **Воробьев Сергей Леонидович** к.м.н., заместитель начальника Ленинградского областного патолого-анатомического бюро (ЛОПАБ), ведущий специалист бюро – эндокринопатолог, заведующий лабораторией морфологических исследований Санкт-Петербургского клинического комплекса ФГУ "Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова", г. Санкт-Петербург
22. **Борискова Марина Евгеньевна** д.м.н., врач-хирург, онколог, заведующая отделением хирургической эндокринологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, профессор кафедры хирургии общей с клиникой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Практикующие медицинские работники следующих специальностей (детская онкология, эндокринология, детская хирургия, радиология, педиатрия, генетика, рентгенология, ультразвуковая диагностика, патологическая анатомия)
2. Студенты медицинских вузов, ординаторы и аспиранты

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Таблица 1. 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 мета-анализа
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 мета-анализа
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 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. 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 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)

В	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)
С	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)

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций: Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами.

Получены комментарии со стороны врачей-детских онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка: Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа: для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем один раз в три года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов с раком щитовидной железы. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Порядок обновления клинических рекомендаций.

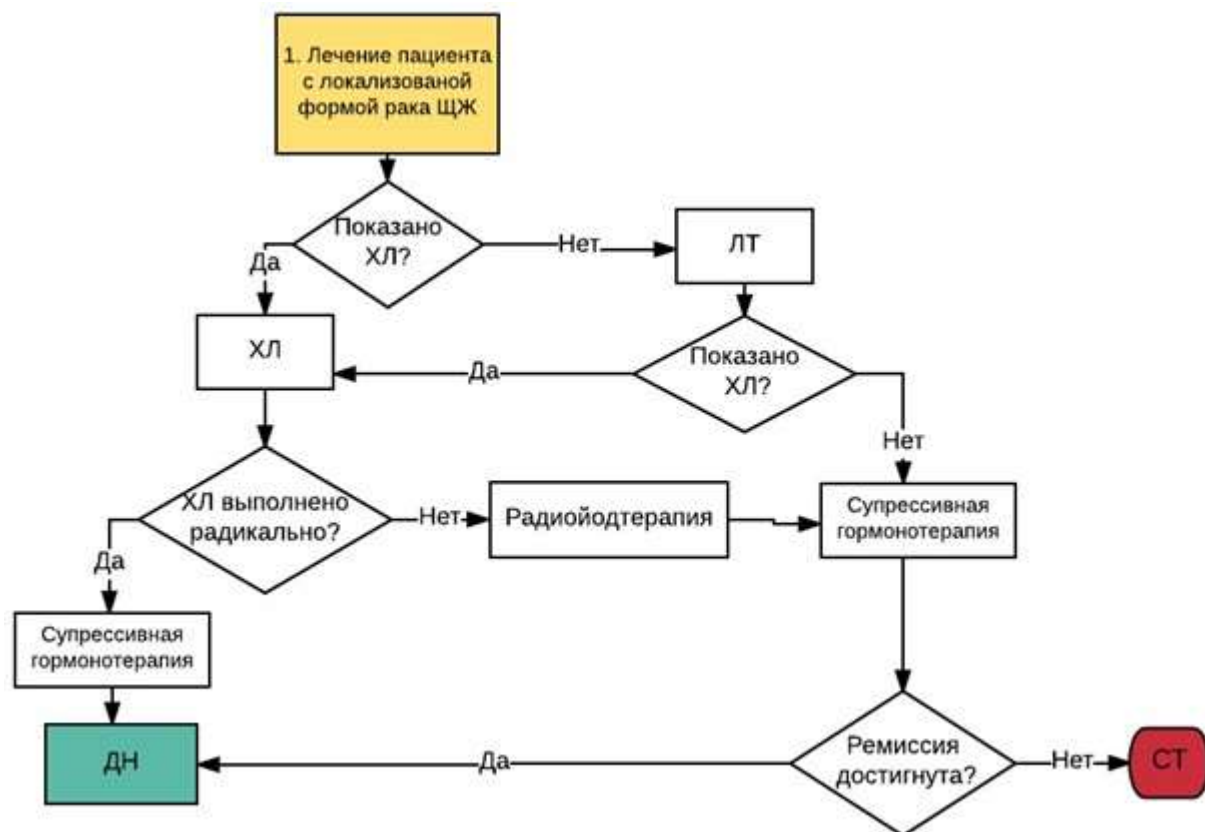
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

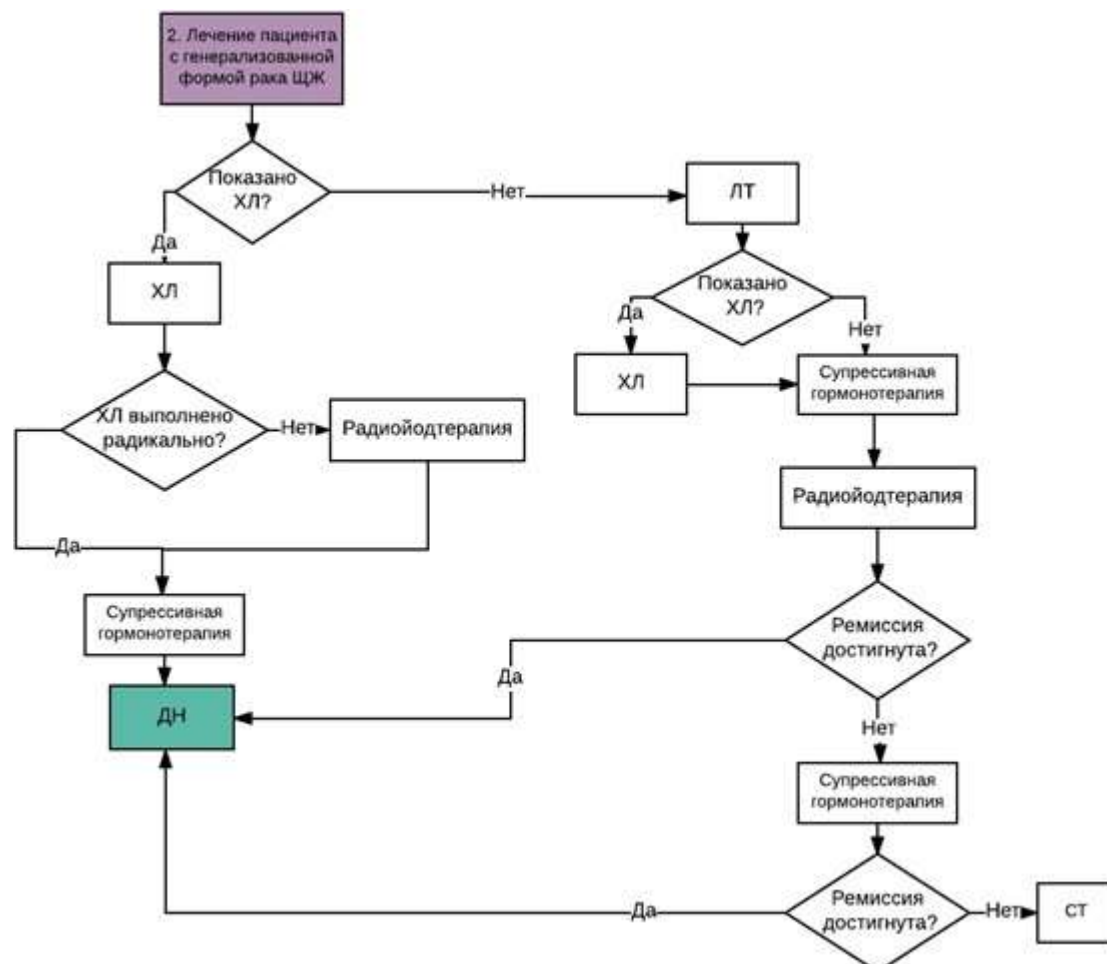
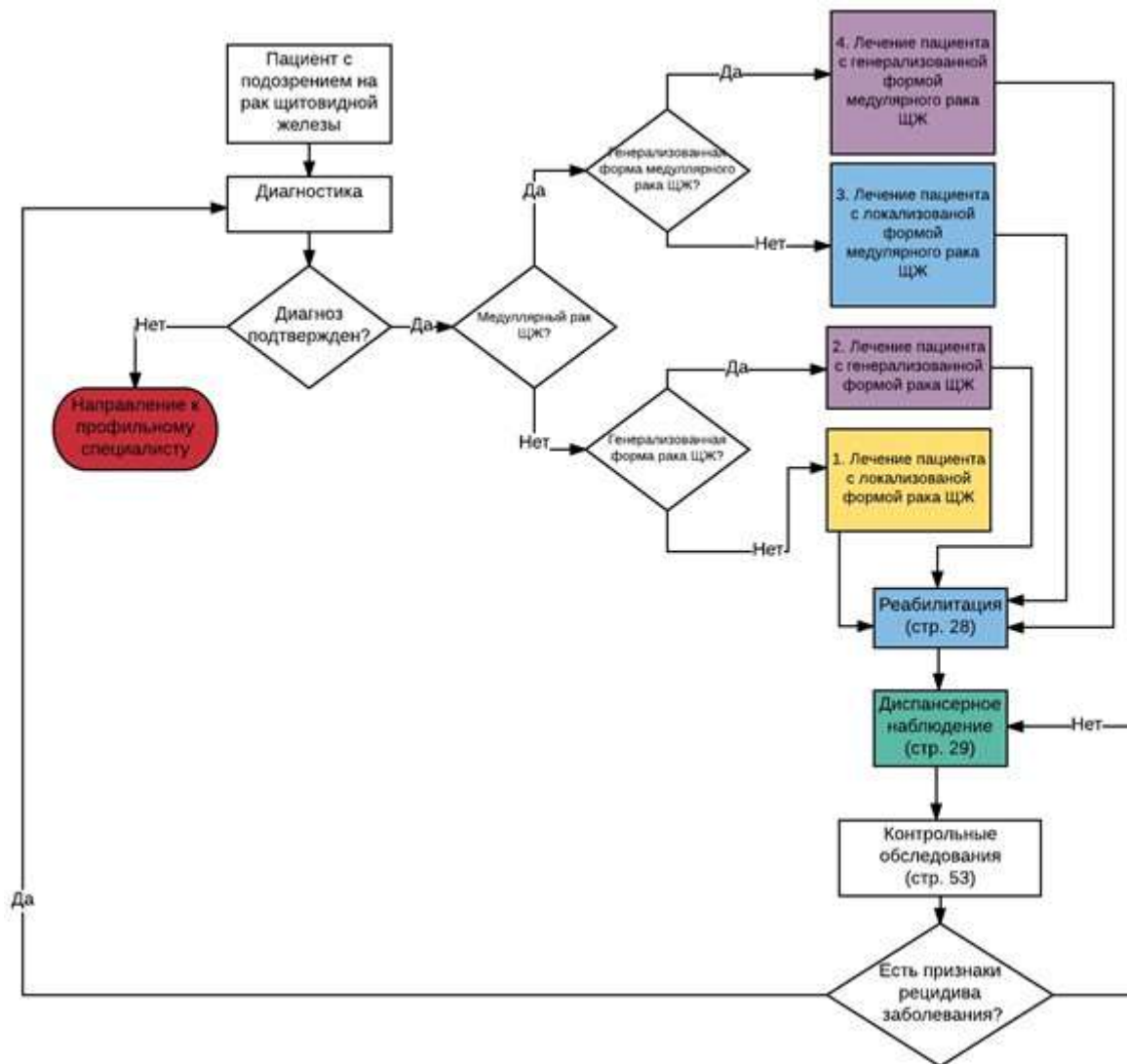
Приложение А3.

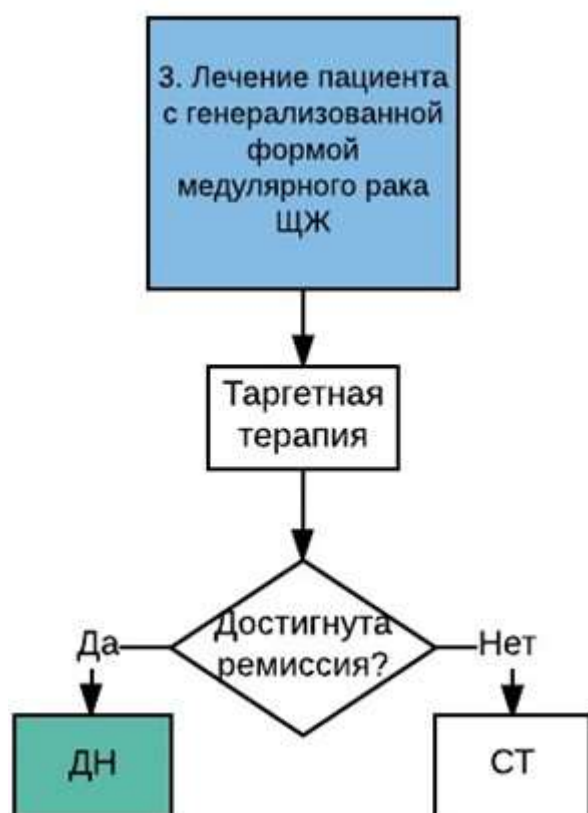
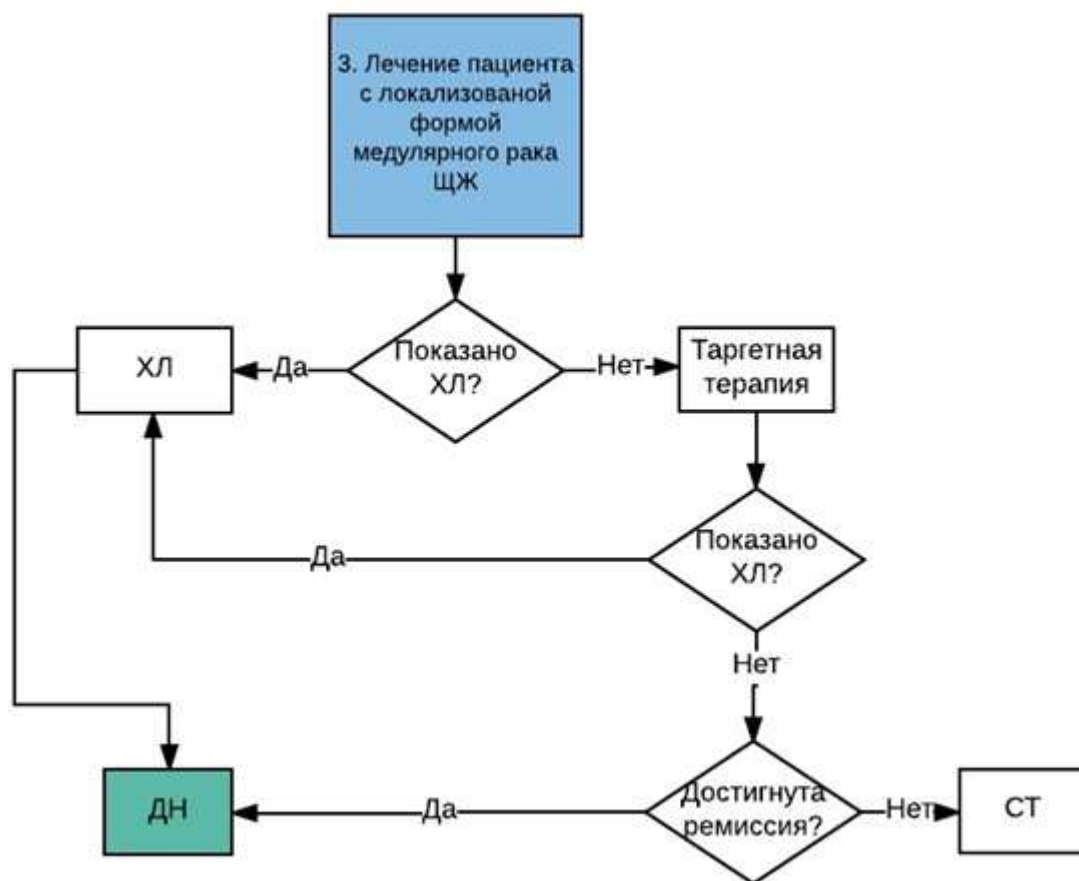
Нет

Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

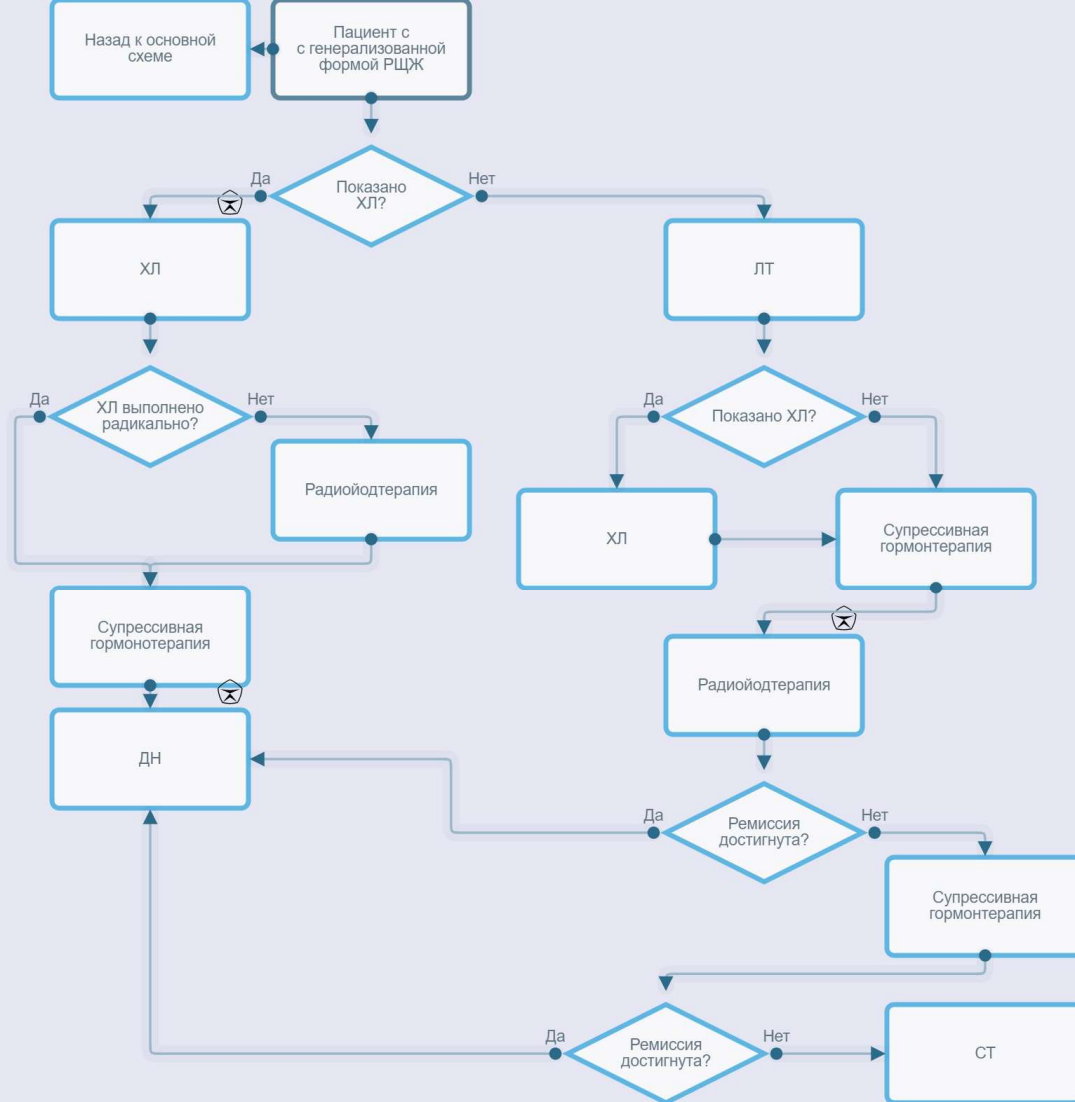
Приложение Б. Алгоритмы действий врача



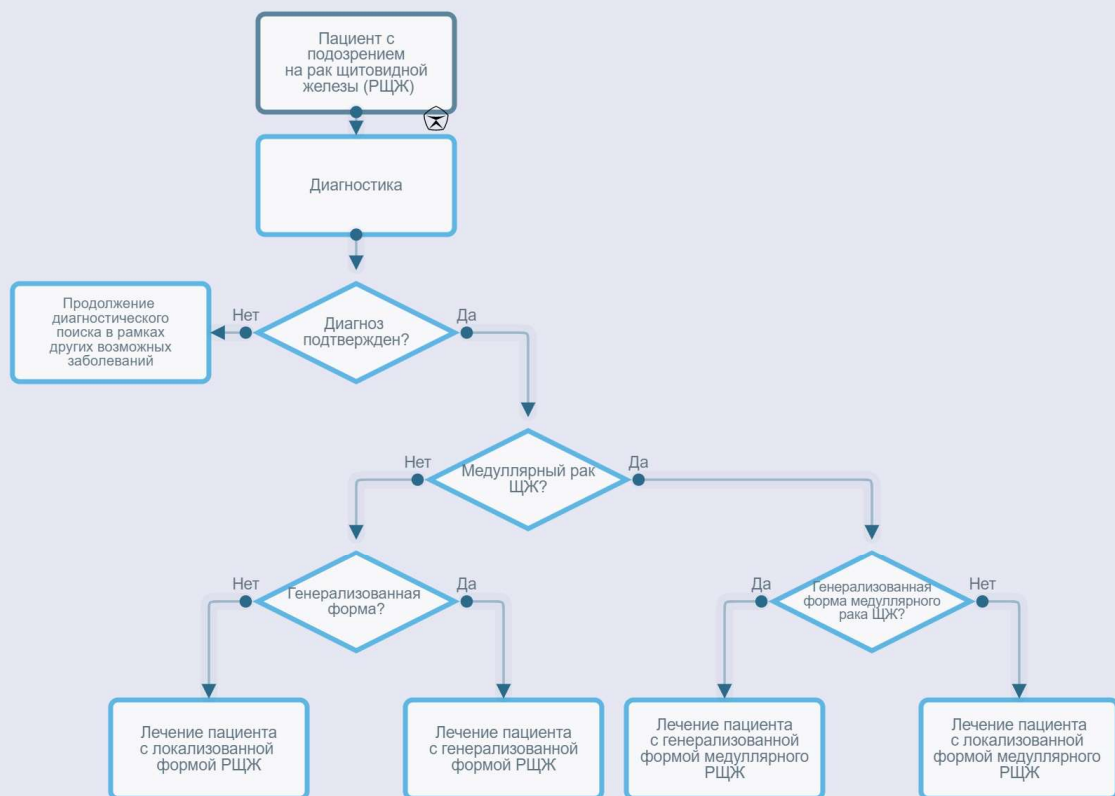




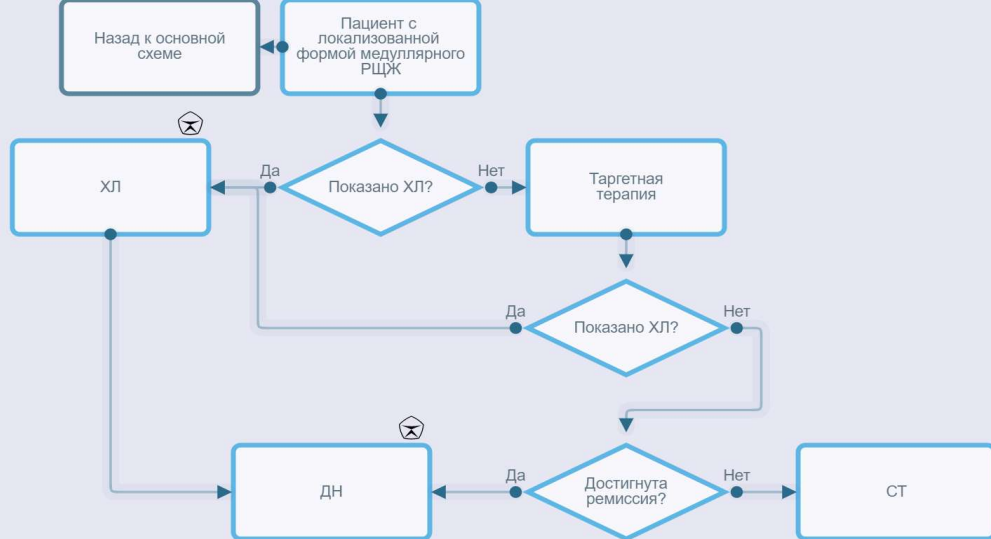
Лечение пациента с генерализованной формой РЩЖ



Общая схема



Лечение пациента с локализованной формой медуллярного РЩЖ



Приложение В. Информация для пациентов

Необходимо полностью отказаться от посещения соляриев, не загорать на пляже во время отдыха, физиопроцедуры и прививки должны быть одобрены врачом- детским онкологом и врачом- детским эндокринологом. После достижения возраста 18 лет пациенты переводятся на диспансерное наблюдение во взрослое отделение.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендацияхНет.

Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях