

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «24» января 2025 года
Протокол №223

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Коды МКБ-10:

C 73	Злокачественное новообразование щитовидной железы.
C73.9	Злокачественное новообразование щитовидной железы, неуточненное
C75	Паращитовидной [околощитовидной] железы

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 г. (пересмотр 2018 год, 2023 год, 2024 год)

1.3. Сокращения, используемые в протоколе:

АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ЗНО	злокачественное новообразование
КТ	компьютерная томография
ТАБ	Тонкоигольная аспирационная биопсия
МРТ	магнитно – резонансная томография
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
МРЦЖ	Медуллярный рак щитовидной железы
МЭН	множественная эндокринная неоплазия
ПЭТ	позитронная эмиссионная томография
ССС	сердечно – сосудистая система
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЭКГ	Электрокардиография
РЩЖ	рак щитовидной железы
RET	rearranged during transfection
СОД	суммарная очаговая доза
ГТ	Гормонотерапия
TNM	Tumor Nodulus Metastasis - международная классификация стадий злокачественных новообразований.

1.4 Пользователи протоколов: онкологи, лучевые терапевты, химиотерапевты, отоларингологи, врачи общей практики, врачи скорой и неотложной помощи.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++)или+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

1.7 Определение:

Рак щитовидной железы – злокачественная опухоль, развивающаяся из тироидной ткани. [1]

1.8 Классификация:

T – первичная опухоль

Tx	недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
T0	первичная опухоль не определяется;
T1	опухоль до 2 см или менее, в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;
T1a	опухоль до 1 см или менее, в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;
T1b	опухоль более 1 см, но не более 2 см, в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;
T2	опухоль размером более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы, либо с распространением за пределы щитовидной железы(прорастание в подъязычные мышцы, грудино-подъязычная и лопаточно-подъязычная мышца);
T3	опухоль размером более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы, либо с распространением за пределы щитовидной железы (прорастание в подъязычные мышцы, грудино-подъязычная и лопаточно-подъязычная мышца);
T3a	опухоль размером более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;

T3b	опухоль любого размера с распространением за пределы щитовидной железы (прорастание в подъязычные мышцы, грудино-подъязычная и лопаточно-подъязычная мышца);
T4a	опухоль любого размера, распространяющаяся за пределы капсулы щитовидной железы с прорастанием в подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод, возвратный гортанный нерв;
T4b	опухоль прорастает в превертебральную фасцию, сонную артерию, либо медиастинальные сосуды;
Примечание: - Включая папиллярный, фоликулярный, низко-дифференцированный, Гюртле клеточный и анапластические карциномы.	

N – регионарные лимфатические узлы

N_x	недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;
N₀	нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
N₁	имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами;
N_{1a}	метастазы в VI уровне (претрахеальные, паратрахеальные и предгортанные) или лимфатические узлы верхнего/переднего средостения;
N_{1b}	Метастатическое поражение односторонних, двусторонних или контралатеральных (уровни I–V) или ретрофарингеальных лимфатических узлов.
На шее принято выделять шесть уровней лимфооттока: I. Подчелюстные и подбородочные лимфатические узлы. Верхние яремные лимфатические узлы (по ходу сосудисто-нервного пучка шеи выше бифуркации общей сонной артерии или подъязычной кости) II. Средние яремные лимфатические узлы (между краем лестнично-подъязычной мышцы и бифуркацией общей сонной артерии). III. Нижние яремные лимфатические узлы (от края лестнично-подъязычной мышцы до ключицы). IV. Лимфоузлы заднего треугольника шеи. V. Пре-, паратрахеальные, претиреоидные и крикотиреоидные лимфатические узлы.	

M – отдаленные метастазы

M_x	недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;
M₀	нет признаков отдаленных метастазов;
M₁	имеются отдаленные метастазы.

Категории M1 и pM1 могут быть более уточнены в соответствии со следующими условными обозначениями:

Пораженный орган	Обозначение	Пораженный орган	Обозначение
Легкие	PUL	Костный мозг	MAR
Кости	OSS	Плевра	PLE

Печень	HEP	Брюшина	PER
Мозг	BRA	Надпочечники	ADR
Лимфоузлы	LUM	Кожа	SKI
Другие	OTN		

Группировка по стадиям:

Разделять стадии по группам рекомендовано для папиллярного и фолликулярного (дифференцированные), медуллярный, и анапластический (недифференцированные) карциномы:

Папиллярный или фолликулярный рак

Стадия	T	N	M
Возраст больных до 55 лет.			
Стадия I	T любая	N любая	M ₀
Стадия II	T любая	N любая	M ₁
Возраст больных после 55 лет			
Стадия I	T _{1a} , T _{1b} , T ₂	N ₀	M ₀
Стадия II	T ₃	N ₀	M ₀
	T ₁ , T ₂ , T ₃	N ₁	M ₀
Стадия III	T _{4a}	N любая	M ₀
Стадия IVa	T _{4b}	N любая	M ₀
Стадия IVb	T любая	N любая	M ₁

Медуллярный рак

Стадия	T	N	M
Стадия I	T _{1a} , T _{1b} ,	N ₀	M ₀
Стадия II	T ₂ , T ₃	N ₀	M ₀
Стадия III	T ₁ , T ₂ , T ₃	N _{1a}	M ₀
Стадия IVa	T ₁ , T ₂ , T ₃	N _{1b}	M ₀
	T _{4a}	N любая	M ₀
Стадия IVb	T _{4b}	N любая	M ₁
Стадия IVc	T любая	N любая	M ₁

Недифференцированный (анапластический) рак

Во всех случаях считается IV стадией заболевания

Стадия	T	N	M
Стадия IVa	T ₁ , T ₂ , T ₃	N ₀	M ₀
Стадия IVb	T _{4a}	N ₁	M ₀
	T _{3b} , T _{4a} , T _{4b}	N ₀ , N ₁	M ₀
Стадия IVc	T любая	N любая	M ₁

pTNM – гистологическое подтверждение распространения рака щитовидной железы. Категории **pT** и **pN** отвечают за категории **T** и **N**.

pNo – Гистологическое исследование после селективной шейной диссекции обычно включает 6 или более лимфатических узлов. Если лимфатический узел негативный, но количество не изменено, классифицируется как **pNo**.

Патогистологическая классификация – pTNM [2]:

pT – первичная опухоль

Для патогистологической классификации требуется исследование первичной карциномы при отсутствии макроскопической опухоли по краям резекции.

Случай можно классифицировать как pT, если по краю имеется только микроскопическая опухоль.

Категории pT соответствуют категориям T.

Примечание. При классификации pT размер опухоли есть величина инвазивного компонента. Если имеется большой компонент *in situ* (например, 4 см) и малый инвазивный компонент (например, 0,5 см), опухоль классифицируется как pT_{1a}.

pN – регионарные лимфатические узлы

Для гистопатологической классификации может быть предпринято исследование одного или более сторожевых лимфоузлов. Если классификация основывается только на биопсии сторожевого лимфоузла без последующей диссекции подмышечных лимфоузлов, то ее следует обозначать (sn) (sentinel node – сторожевой узел), например: pN1 (sn).

Основные гистологические типы рака щитовидной железы.

Гистологическая классификация рака щитовидной железы. Существуют пять гистологических типов карцином щитовидной железы [2]:

- папиллярная;
- фолликулярная;
- медуллярная;
- гюртлеклеточная;
- низкодифференцированная;
- недифференцированная (анапластическая).

9) Клиническая картина заболевания или состояния:

В подавляющем проценте случаев опухолевый процесс протекает абсолютно бессимптомно и выявляется случайно в виде узла в щитовидной железе при ультразвуковом исследовании и реже при осмотре врача или самостоятельно. Функция щитовидной железы практически всегда сохранена.

К возможным симптомам рака щитовидной железы можно отнести:

- появление образования в нижней трети шеи или увеличение лимфатических узлов шеи;
- изменение голоса, осиплость голоса;
- появление затруднения дыхания;
- появление болей в нижней трети шеи или грудной клетке.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностические критерии:

Жалобы ^[3,4]:

- увеличение железы;
- появление опухолевого образования на передней и боковой поверхности шеи;
- изменение голоса (при прорастании в возвратный нерв);
- быстрый рост опухоли;
- одышка, чувство нехватки воздуха (при прорастании опухоли в возвратный нерв, верхние дыхательные пути).

Анамнез ^[1,3,4]:

- заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, эутиреоз, гипертиреоз, тиреоидиты);
- длительный прием антищитовидных препаратов;
- ионизирующее излучение;
- наличие в анамнезе получения лучевой терапии на область головы и шеи.

Физикальные обследования ^[1,3,4]:

- при осмотре деформация шеи (равномерная припухлость на передней поверхности шеи, асимметрия за счет увеличения какого-либо отдела щитовидной железы, увеличении регионарных л/у);
- пальпаторное обследование щитовидной железы - наличие узлового образования в толще щитовидной железы, плотной консистенции;
- пальпаторное обследование регионарных лимфатических узлов - плотной консистенции, болезненность, подвижные, неподвижные, частично подвижные)

Лабораторные исследования ^[1,3,4]:

Основные лабораторные исследования:

- цитологическое исследование;
- гистологическое исследование.
- Иммуногистохимическое исследование:
 - ✓ ТТГ-1
 - ✓ Определение кальцитонина
 - ✓ ТАБ,

Всем пациентам, имеющим диагноз МРЩЖ или семейный анамнез МРЩЖ или синдрома МЭН 2-го типа, рекомендовано генетическое исследование для определения герминальной мутации RET с целью определения прогноза заболевания

Дополнительные лабораторные исследования: нет.

Инструментальные исследования ^[1,3,4]:

Основные инструментальные исследования:

- УЗИ щитовидной железы (определяют структуры железы и опухоли, наличие узлового образования, кистозных полостей, размер эхогенность);
- Протокол УЗИ ЩЖ включает определение размеров, локализации, ультразвуковых характеристик опухоли. Подозрительными признаками являются (оценивают только в солидных узлах или в солидных участках узлов) гипоэхогенная солидная структура; неровный, нечеткий или полициклический контур; точечные гиперэхогенные включения (микрокальцинаты); преобладание

переднезаднего размера узла над шириной («выше/чем/шире»).

- УЗИ шейных, подчелюстных, надключичных, подключичных лимфоузлов (наличиеу величенных лимфоузлов, структура, эхогенность, размеры);
- Протокол УЗИ регионарных лимфатических узлов должен включать оценку следующих параметров:

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

Дополнительные инструментальные исследования:

- Наиболее специфичными признаками, позволяющими заподозрить метастатическое поражение лимфатического узла, являются микрокальцинаты, кистозный компонент, периферическая васкуляризация, сходство ткани лимфатического узла с тканью ЩЖ, менее специфичными – увеличение размеров, закругленность контуров, отсутствие ворот.
- КТ и/или МРТ мягких тканей шеи и средостения (с контрастированием – при наличии прорастания в магистральные сосуды, при загрудинном расположении)
- тонкоигольная аспирационная биопсия из опухоли (позволяет определить опухолевые и неопухолевые процессы, доброкачественный и злокачественный характер опухоли).
- сцинтиграфия скелета (назначается при подозрении на метастазы в костях);
- ПЭТ, ПЭК/КТ всего тела (проводится для диагностики распространённости опухолевого процесса или прогрессирования заболевания, либо для оценки динамики эффективности проведенного спец. лечения).

Показания для консультации узких специалистов ^[5,6,7]:

- консультация кардиолога (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии кардиологического анамнеза или патологических изменений на ЭКГ);
- консультация невропатолога (при перенесенных ранее инсультах, черепно-мозговых травмах);
- консультация гастроэнтеролога (при наличии патологии органов ЖКТ в анамнезе);
- консультация нейрохирурга (при наличии метастазов головной мозг, позвоночник);
- консультация торакального хирурга (при наличии метастазов в легких);
- консультация эндокринолога (при наличии патологии со стороны эндокринной системы в анамнезе).

2.1 Диагностический алгоритм ^[5,6,7]



- Компьютерная томография гортани.
- Обзорная рентгенологическое исследование ОГК;
- УЗИ органов брюшной полости;
- ПЭТ.

2.2 Дифференциальный диагноз ^[6,7]

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Узловой зоб	Пальпаторно определяемое узловое образование в проекции щитовидной железы.	Необходима пункционная биопсия под контролем УЗИ	Цитологическая картина аденомы, узлового коллоидного зоба Многоузловой зоб; «узел» у женщины в возрасте 25-55 лет «узлы», безболезненные при пальпации;

			отсутствие быстрого роста «узла».
Диффузно-токсический зоб	Влажность кожных покровов, тремор, тахикардия, видимое увеличение щитовидной железы.	Определение гормонов ЩЖ (с определением, при необходимости неоднократным, всего спектра тиреоидных гормонов – ТТГ, Т4, Т3), иммунологических (антитела к ТПО, ТГ). пункционная биопсия под контролем УЗИ	высокий уровень свободного Т4 и свободного Т3 и низкое содержание ТТГ в крови). Специфическим маркером ДТЗ являются антитела к рТТГ.
Аутоиммунный тиреоидит	Диффузное увеличение щитовидной железы, равномерная деревянистая плотность. Поверхность однородная, зернистая. Необходимо проведение трепанбиопсии.	Диагностика аутоиммунного тиреоидита основывается на клинических и пальпаторных данных, определении функционального состояния щитовидной железы, УЗИ щитовидной железы, наличии антител к антигенам щитовидной железы, пункционной биопсии щитовидной железы	Гормональный тиреоидный спектр при АИТ характеризуется: эутиреоз – ТТГ, св Т4 в пределах нормы; субклинический хашитоксикоз – ТТГ ниже нормы, св Т4 в пределах нормы; манифестный хашитоксикоз – ТТГ снижен, св Т4 повышен; субклинический гипотиреоз – ТТГ повышен более 5мЕД/л, св Т4 в норме; манифестный гипотиреоз – ТТГ значительно повышен, св. Т4 снижен. Цитологически: обильная лимфоцитарная

			инфильтрация, В-клеточная трансформация (клетки Гюртле-Ашкенази)
--	--	--	--

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ И СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

3.1 ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ ^[11-15]:

Общие принципы лечения:

Цели лечения:

- ликвидация опухолевого очага и метастазов;
- достижение полной или частичной регрессии, стабилизации опухолевого процесса;
- увеличение продолжительности жизни.

Объем операции определяется степенью распространения опухолевого процесса, морфологическим вариантом карциномы и возрастом больных.

Тотальная тиреоидэктомия с является основным компонентом радикального лечения рака щитовидной железы. При медулярном, недифференцированном и плоскоклеточном раке во всех случаях показана экстрафасциальная тотальная тиреоидэктомия с удалением центральной клетчатки шеи (VI уровня)

При I–IV стадии при дифференцированных и недифференцированных опухолях радикальное хирургическое вмешательство является самостоятельным методом лечения. Шейная лимфодиссекция показана лишь при наличии метастазов в лимфатических узлах. Супрессивная терапия тироксином (СТТ) - применяется как компонент комплексного лечения больных раком щитовидной железы после тиреоидэктомии с целью подавления секреции ТТГ. Радиойодтерапия - применяется после хирургического лечения с целью уничтожения остатков тиреоидной ткани (абляция), йодпозитивных метастазов, рецидивов и резидуальных карцином. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) - применяется у больных раком щитовидной железы в послеоперационном периоде независимо от гистологической формы опухоли и объема произведенной операции с целью устранения гипотиреоза тироксином в физиологических дозах.

Комбинированное лечение показано:

- при распространенности первичного или рецидивного рака щитовидной железы;
 - недифференцированных формах рака, не подвергавшихся облучению.
- назначение системной химиотерапии не имеет клинической эффективности.

3.2 Немедикаментозное лечение:

Режим больного при проведении консервативного лечения – общий. В ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости

от объема операции и сопутствующей патологии). В послеоперационном периоде – палатный.

Диета стол – №15, после хирургического лечения – №1.

Лучевая терапия.

Лучевая терапия применяется в самостоятельном виде:

- у больных с распространенным первичным или рецидивным опухолевым процессом;
- у лиц, которым планировалось повторные вмешательства в связи с нерадикальным характером первой операции;
- у больных с менее дифференцированными формами рака щитовидной железы. Комбинированное лечение показано:
- при распространенности первичного или рецидивного рака щитовидной железы;
- недифференцированных формах рака, не подвергавшихся облучению. назначение системной химиотерапии не имеет клинической эффективности.

Дистанционная лучевая терапия.

Показания к лучевой терапии:

- предоперационная лучевая терапия показана у взрослых больных недифференцированным (анapластическом) и плоскоклеточным раком щитовидной железы;
- послеоперационное облучение целесообразно у больных недифференцированным, медуллярным и плоскоклеточным раком, если лучевая терапия в предоперационном периоде не проводилась, а хирургическое лечение осуществлялось недостаточно абластично.

Противопоказания к лучевой терапии:

Абсолютные противопоказания:

- психическая неадекватность больного;
- лучевая болезнь;
- гипертермия >38 градусов;
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше (смотри приложение 1).

Относительные противопоказания:

- беременность;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно – сосудистой системы, печени, почек);
- сепсис;
- активный туберкулез легких;
- распространение опухоли на соседние полые органы и прорастания в крупные сосуды;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);

- кахексия;
- наличие в анамнезе ранее проведенного лучевого лечения

Режимы лечения:

Предоперационная лучевая терапия и послеоперационное облучение проводится по 2 Гр ежедневно, 5 фракций в неделю, суммарная – 40–60 Гр.

При анапластическом раке щитовидной железы также возможно применение конкурентной химиолучевой терапии доксорубицин 20 мг/м² в/в 1 день, еженедельно в течение 3-х недель, с лучевой терапией 1,6 Гр, 2 раза в день 5 фракций в неделю, до СОД 46 Гр., в настоящее время при использовании технологии IMRT позволяет подвести облучение на ложе основного очага до 70 Гр.

Радиоiodтерапия – применяется после хирургического лечения с целью уничтожения остатков тиреоидной ткани (абляция), йодпозитивных метастазов, рецидивов и резидуальных карцином.

Обязательные условия для радиоiodтерапии:

- Полное или почти полное хирургическое удаление щитовидной железы и регионарных метастазов.
- Отмена гормональной терапии на 3 – 4 недели после операции.
- Уровень ТТГ в крови должен быть больше 30 м ЕД/л.
- Предварительный радиоiod-тест.

Показания к радиоiod-тесту:

Радиоiod диагностика проводится у больных папиллярным и фолликулярным раком щитовидной железы в следующих случаях:

- до операции обнаружены отдельные метастазы в легких, костях, других органах и тканях;
- у взрослых в возрастной группе до 50 лет, за исключением солитарной микрокарциномы (T1aN0M0);
- у лиц старше 50 лет при доказанном экстратиреоидном распространении опухоликарциномы и множественных регионарных метастазах (pT4; pN1).

Предварительные исследования:

- Уровень ТТГ, тиреоглобулина, кальция и фосфора в крови.
- Общий анализ крови.
- УЗИ шеи.
- Рентгенография легких в двух проекциях.
- Функция внешнего дыхания.

Гормональный контроль:

Проводится на 10–12 неделе после тиреоидэктомии:

- ТТГ должен быть меньше 0,1 м ЕД/л.
- Т3 – в пределах физиологических значений.
- Т4 – выше нормы.
- Тиреоглобулин. Кальций, фосфор,

Повторная радиоiodтерапия:

За 4 недели до начала лечения отменяются приемы тироксина. Следует выполнить предварительные диагностические тесты:

- ТТГ, тиреоглобулин, кальций и фосфор в крови.
- Общий анализ крови.
- Сонография шеи.
- Рентгенография легких в двух проекциях.
- Функция внешнего дыхания.

Радиойод диагностика применяется при раке pT2–4N0M0 300–400 Мбq per os I^{131} и затем через 24–48 часов производится сцинтиграфия всего тела. Если метастазов, накапливающих I^{131} , не обнаружено (M0), то радиойодтерапию не следует проводить. Радиойодтерапия необходима при раке pT2–4N1M1. Для взрослых максимальная активность препарата составляет 7,5 Gbq I^{131} , а для детей 100 Мбq I^{131} на кг веса тела.

Контроль за эффективностью радиойодтерапии

Каждые 6 месяцев выполняются общие клинические исследования, определение ТТГ, Т3, Т4, тиреоглобулина, кальция, общий анализ крови, УЗИ шеи. Каждые 24 месяца проводится радиойоддиагностика (300–400 Мбq I^{131}) после предварительной отмены тироксина за 4 недели рентгенография легких в 2-х проекциях.

3.3 Медикаментозное лечение ^[12-15]:

Основные лекарственные средства:

Фармакотерапевтическая группа	МНН ЛС	Способ применения	УД
Лекарственное средство выбора			
Гормоны щитовидной и паращитовидных желез, их аналоги и антагонисты (включая анти тиреоидные средства)	Левотироксин натрия	12.5-200 мкг 1 раз/сут за 20-30 мин до еды.	В
Первая линия лекарственного средства			
Антрациклины	Доксорубин	50–60 мг/м ² в/в в 1-й день	А
Производные платины	Цисплатин	50–75 мг/м ² в/в в 1-й день	А
Противоопухолевые препараты таксанового ряда	Паклитаксел	175 мг/м ² в/в в 1-й день	А
Производные платины	Карбоплатин	AUC 5–6 в/в в 1-й день	А
Противоопухолевые препараты таксанового ряда	Доцетаксел	75 мг/м ² в/в каждые 3 нед.	А
Алкилирующие	Циклофосфамид	600-1000мгв/в в	А

соединения		1 день	
Противоопухолевое, цитостатическое	Винкристин*	1,4 мг/м ²	A
Противоопухолевое средство класса ингибиторов протеинкиназы.	Ленватиниб	24 мг внутрь по 1 таб 1 раз в день	A
Противоопухолевое средство класса ингибиторов протеинкиназы.	Сорафениб	200 мг внутрь по 2 таб. 2 раза в день	A
Гормоны щитовидной и паращитовидных желез, их аналоги и антагонисты (включая анти тиреоидные средства)	Левотироксин натрия	12.5-200 мкг 1 раз/сут за 20-30 мин до еды.	B
Вторая линия лекарственного средства			
Противоопухолевое средство класса ингибиторов протеинкиназы.	Вандетаниб*	300 мг внутрь по 1 таб. 1 раз в день	B
Противоопухолевое средство класса ингибиторов протеинкиназы.	Кабозантиниб	60 мг 1 раз в сутки. до приема пищи за 2 часа, или 1 час после приема пищи.	A
Третья линия лекарственного средства			
При прогрессировании на фоне 1-2 линии терапии дифференцированным раке при медуллярном раке дальнейшая терапии в настоящее время по решению врачебной комиссии.			

Перечень дополнительных лекарственных средств: нет.

Супрессивная терапия тироксином (СТТ) - применяется как компонент комплексного лечения больных раком щитовидной железы после тиреоидэктомии с целью подавления секреции ТТГ супрафизиологическими дозами левотироксина натрия.

Обоснование: ТТГ – фактор роста клеток папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы. Подавление секреции ТТГ уменьшает риск рецидива в тиреоидной ткани и снижает вероятность отдаленных метастазов.

Показания: при папиллярном и фолликулярном раке независимо от объема произведенной операции.

Для достижения супрессивного эффекта левотироксин натрия назначается в следующих дозах: 2,5–3 мкг на 1 кг массы у детей и подростков;

2,5 мкг на 1 кг массы у взрослых. [1,3,4].

Контроль за ТТГ и коррекция дозы левотироксина натрия:

Норма ТТГ в крови - 0,5–5,0 mU/l.

Уровень ТТГ при супрессивной терапии левотироксин натрия:

ТТГ - в пределах 0,1–0,3 mU/l;

Контроль ТТГ: должен осуществляться каждые 3 месяца в течение первого года после операции. В последующие сроки – не реже 2 раз в год.

Коррекцию дозы левотироксина натрия (повышение, понижение) - следует проводить постепенно по 25 мкг в сутки. [1,3,4]

Побочные эффекты СТТ:

- развитие гипертиреоза;
- остеопороз, возникающий в результате потери минеральных компонентов кости, увеличивает риск развития переломов.
- Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, гипертрофия левого желудочка при физической нагрузке, увеличение риска предсердных фибрилляций. **При возникновении указанных осложнений следует переходить на заместительную терапию.**

Продолжительность СТТ:

- устанавливается индивидуально с учетом морфологической особенности карциномы, ее распространения, радикальности операции, возраста пациентов.
- у взрослых до 65 лет, больных папиллярным и фолликулярным экстракореоидным раком при рТ4N0–1M0–1 СТТ должна проводиться пожизненно.
- При фолликулярном раке со сниженной дифференцировкой при рТ1–4N0–1M0–1 необходимо пожизненное применение СТТ.

Показания для перевода больных с СТТ на заместительную терапию тироксином:

- при интракореоидном папиллярном и высокодифференцированном фолликулярном раке (рТ2–3N0–1M0) после радикальной операции и радиоiod диагностики, если в течение 15 лет не было рецидива и метастазов;
- при микрокарциноме (рТ1aN1aM0) папиллярного и высоко дифференцированного фолликулярного строения, если в течение 10 лет не было рецидива и метастазов. [1,3,4,5]

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) - применяется у больных раком щитовидной железы в послеоперационном периоде независимо от гистологической формы опухоли и объема произведенной операции с целью устранения гипотиреоза тироксином в физиологических дозах.

Показания:

- у лиц старше 65 лет с сопутствующей патологией со стороны сердечно-сосудистой системы;
- при побочных реакциях и осложнениях (остеопороз, сердечные заболевания), развившихся вследствие лечения супрессивными дозами левотироксин натрия.
- в случаях достижения стойкой продолжительной ремиссии без рецидива и метастазов у детей более 10 лет, у взрослых – более 15 лет.
- во всех других случаях, когда невозможна супрессивная терапия.

Контроль за ТТГ и коррекция дозы левотироксин натрия:

Доза тироксина при ЗГТ рекомендуемая доза: 1,6 мкг на кг веса у взрослых. Уровень ТТГ при ЗГТ в крови - в пределах 0,5–5,0 мЕД/л.

Контроль за уровнем ТТГ в крови 1 раз в полгода.

Заместительная терапия у больных раком щитовидной железы, как правило, проводится пожизненно. ^[1,3,4]

Показания к химиотерапии:

- цитологически или гистологически верифицированные ЗНО щитовидных желез;
- при лечении нерезектабельных опухолей;
- метастазы в железе или регионарных лимфатических узлах;
- рецидив опухоли;
- удовлетворительная картина крови у пациента: нормальные показатели гемоглобина и гемокрита, абсолютное число гранулоцитов – более 200, тромбоцитов – более 100 000;
- сохраненная функция печени, почек, дыхательной системы и ССС;
- возможность перевода неоперабельного опухолевого процесса в операбельный;
- отказа пациента от операции;
- улучшение отдаленных результатов лечения при неблагоприятных гистотипах опухоли (низкодифференцированный, недифференцированный).

Противопоказания к химиотерапии:

Противопоказания к химиотерапии можно разделить на две группы: абсолютные и относительные.

Абсолютные противопоказания:

- гипертермия >38 градусов;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы печени, почек);
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- психические заболевания;
- неэффективность данного вида лечения, подтвержденная одним или несколькими специалистами;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше.

Относительные противопоказания:

- беременность;
- интоксикация организма;
- активный туберкулез легких;
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения).

Схемы химиотерапии:

При проведении как неоадьювантной, так и адьювантной полихимиотерапии при

раке щитовидной железы возможно применение следующих схем и комбинации химиопрепаратов, также режимы паллиативной ХТ анапластического рака щитовидной железы:

- паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день
- карбоплатин АUC- 5 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.

- паклитаксел 60–80 мг/м² в/в еженедельно
- карбоплатин АUC- 2 в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности

- доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день
- доцетаксел 60 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.

- доксорубицин 20 мг/м² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни
- доцетаксел 20 мг/м² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни, каждые 3 нед.

- доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1 день
- цисплатин 40 мг/м² 1 день повторный курс через 3 недели

- доксорубицин 70 мг/м² в/в 1 день
- блеомицин 15 мг/м² 1–5 дни
- винкристин 1,4 мг/м² в 1, 8 дни повторный курс через 3 недели

- доксорубицин 60 мг/м² в/в 1 день
- винкристин 1 мг/м² в/в 1 день
- блеомицин 30 мг в/в или в/м 1,8,15,22 дни повторный курс через 3 недели

- винкристин 1,4 мг/м²
- доксорубицин 60 мг/м² в/в 1 день
- циклофосфамид 1000 мг/м² в/в 1 день повторный курс через 3 недели

- Паклитаксел 60–90 мг/м² в/в еженедельно до прогрессирования

- Паклитаксел 135–175 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.

- Доксорубицин¹ 20–25 мг/м² в/в еженедельно, до прогрессирования

- Доксорубицин¹ 60 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. Кумулятивная доза доксорубицина не должна превышать 450–500 мг/м²

Таргетная терапия

Для лечения нерезектабельного местно распространенного или метастатического папиллярного или фолликулярного рака щитовидной железы при развитии радиоiod резистентности рекомендуется назначение ленватиниба 24 мг/сут.* или сорафениба 800 мг/сут. С учетом показателей выживаемости без

прогрессирования и частоты объективных ответов применение лenvатиниба в первой линии предпочтительно.

Препарата Кабозантиниб у взрослых пациентов в качестве монотерапии для лечения местно распространенного и метастатического дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного или не подходящего для радиоiodтерапии (РЙТ), при прогрессировании заболевания во время или после предшествующей системной терапии. Пациенты с радиоiodрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ), с заболеванием прогрессирующим на фоне лечения лenvатинибом или сорафенибом, терапия **кабозантинибом** (60 мг 1 раз в сутки). ^[16.17.18.19].

Для лечения нерезектабельного местно распространенного или метастатического медуллярного рака щитовидной железы показано из группы орфанных препаратов:

вандетаниб 300 мг/сут. Длительность лечения определяется достигнутым эффектом, терапию следует продолжать до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

Следует отметить, что вандетаниб рекомендуется назначать не на основании роста показателей опухолевых маркеров (кальцитонин, РЭА), а при прогрессировании заболевания по данным визуализационных методов исследования (КТ, МРТ) или при наличии симптоматики ^[5].

Примечание: *- препарат не зарегистрирован на территории РК

Алгоритм лечения при проведении химиотерапии

Первая линия терапии

Анапластический рак щитовидной железы

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) — одна из самых агрессивных форм рака, которая характеризуется быстрым ростом и метастазированием. Лечение обычно начинается с комбинации химиотерапевтических препаратов и, при возможности, добавления лучевой терапии.

- **Доксорубин + Цисплатин:**

- Доксорубин: 60-75 мг/м² внутривенно на 1-й день цикла.

- Цисплатин: 60-100 мг/м² внутривенно на 1-й день или разделенная доза в течение 1-5 дней.

- Цикл: каждые 21-28 дней. Цисплатин может вводиться в режиме дробного введения, чтобы снизить токсичность.

- **Паклитаксел + Карбоплатин:**

- Паклитаксел: 175 мг/м² внутривенно на 1-й день.

- Карбоплатин: Доза рассчитывается по AUC (Area Under the Curve), обычно AUC 5-7,5 мг•мин/мл, вводится на 1-й день цикла.

- Цикл: каждые 21 день.

Цель первой линии терапии — уменьшить объем опухоли и контролировать распространение болезни. Иногда первая линия может комбинироваться с лучевой терапией для достижения максимального эффекта.

Медуллярный рак щитовидной железы

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЦЖ) характеризуется более медленным прогрессированием, но его лечение становится сложным при метастатическом процессе. В качестве первой линии терапии используются таргетные препараты.

- Вандетаниб:
 - Доза: 300 мг перорально один раз в день.
 - Лечение продолжается до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Вандетаниб* ингибирует несколько тирозинкиназ, в том числе VEGFR, EGFR, и RET, что снижает ангиогенез и пролиферацию опухолевых клеток.

*Примечание: *- препарат не зарегистрирован на территории РК

Этот препарат показывает значительные успехи в стабилизации заболевания, особенно у пациентов с метастатическим МРЦЖ.

Дифференцированный рак щитовидной железы (радиойод-рефрактерный)

Для пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЦЖ), которые не отвечают на радиойодтерапию (так называемые радиойод-рефрактерные пациенты), основными препаратами первой линии являются ингибиторы тирозинкиназ.

- Ленватиниб:
 - Доза: 24 мг перорально один раз в день.
 - Ленватиниб ингибирует несколько тирозинкиназ, включая VEGFR, FGFR, PDGFR, RET и KIT, что приводит к уменьшению васкуляризации опухоли и замедлению ее роста.
- Сорафениб:
 - Доза: 400 мг перорально два раза в день.
 - Сорафениб ингибирует RAF-киназу, VEGFR и PDGFR, что подавляет пролиферацию опухолевых клеток и уменьшает ангиогенез.

2. Вторая линия терапии

Когда первая линия терапии оказывается неэффективной или вызывает неприемлемые побочные эффекты, пациенту может быть предложена вторая линия терапии. Вторая линия включает в себя альтернативные препараты или комбинации, которые направлены на преодоление резистентности к предыдущим лекарствам.

- Кабозантиниб:
 - Доза: 60 мг перорально один раз в день.
 - Одновременное ингибирование VEGFR, MET, AXL и RET рецепторов позволяют кабозантинibu преодолевать резистентность к антиангиогенной терапии Кабозантиниб показал свою эффективность в исследовании 3-ей фазы, после терапия сорафенибом, ленватинибом или обеими препаратами.

Третья и последующие линии терапии

*** При прогрессировании на фоне 1-2 линии терапии дифференцированном раке при медуллярном раке при прогрессировании на фоне 1 линии терапии в настоящее время по решению врачебной комиссии.**

Паллиативная помощь:

- При выраженном болевом синдроме лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися хроническим болевым синдромом».
- При наличии кровотечения лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися кровотечением».

Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации

Показания для плановой госпитализации:

- Наличие у больного морфологически верифицированного рака щитовидной железы.

Показания для экстренной госпитализации:

- кровотечение из опухоли;
- стеноз гортани.

3.3 Хирургическое лечение ^[10,11,12,13,15]:

Тотальная тиреоидэктомия является основным компонентом радикального лечения рака щитовидной железы

При отсутствии данных о регионарном или отдаленном метастазировании у пациентов с МРЩЖ рекомендована тиреоидэктомия с удалением паратрахеальной клетчатки VI уровня с целью снижения риска рецидива и адекватного стадирования заболевания [6]. Пациентам с МРЩЖ и клиническими данными о метастазировании в лимфатические узлы боковой клетчатки шеи (выявленных при УЗИ метастазах в боковых треугольниках шеи) при отсутствии отдаленных метастазов или ограниченных отдаленных метастазах рекомендована тотальная тиреоидэктомия с удалением клетчатки центральной (VI уровня) и боковой (II, III, IV, V уровней) зоны шеи с целью повышения выживаемости [6]. При наличии отдаленных метастазов агрессивное хирургическое вмешательство не рекомендовано, но может проводиться в некоторых случаях с целью предотвращения или ликвидации компрессионного и болевого синдрома с условием максимального сохранения жизненно важных функций – речи, глотания, функции околощитовидных желез [6]

При I–IV стадии при дифференцированных и недифференцированных опухолях радикальное хирургическое вмешательство является самостоятельным методом лечения.

Шейная лимфодиссекция показана лишь при наличии метастазов в лимфатических узлах.

Супрессивная терапия тироксином (СТТ) - применяется как компонент комплексного лечения больных раком щитовидной железы после тиреоидэктомии с целью подавления секреции ТТГ.

Радиойодтерапия - применяется после хирургического лечения с целью уничтожения остатков тиреоидной ткани (абляция), йодпозитивных метастазов,

рецидивов и резидуальных карцином.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) - применяется у больных раком щитовидной железы в послеоперационном периоде независимо от гистологической формы опухоли и объема произведенной операции с целью устранения гипотиреоза тироксином в физиологических дозах.

4. ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ:

Сроки наблюдения:

Наблюдение осуществляется онкологом и эндокринологом по месту жительства

- первые полгода – ежемесячно;
- вторые полгода – через 1,5–2 месяца;
- второй год – через 3–4 месяца;
- третий–пятый годы – через 4–6 месяцев;
- после пяти лет – через 6–12 месяцев;

При дальнейшем наблюдении необходимо проведение

- УЗИ ложа щитовидной железы, регионарных л/узлов
- Тиреоглобулин – специфический высокочувствительный маркер клеток ЩЖ, а также клеток папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы. Определяют через три месяца после операции, любой определяемый уровень ТГ является показанием к дальнейшему обследованию.
- ТТГ должен быть меньше 0,1 мЕД/л.
- Кальций.

5. ИНДИКАТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ^[14,15]:

определяется на основании:

- УЗИ области щитовидной железы и шеи.
- Сканировании области щитовидной железы
- Определении тиреоглобулина – специфического высокочувствительного маркера клеток ЩЖ, а также клеток папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы. Определяют через три месяца после операции, любой определяемый уровень ТГ является показанием к дальнейшему обследованию
- КТ – органов грудной клетки.

Индикаторы эффективности лечения:

- «ответ опухоли» – регрессия опухоли после проведенного лечения;
- без рецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
- «качество жизни» пациента по шкале ECOG-ВОЗ и по шкале Карновского.

Эффект от проведенного лечения оценивается по критериям ВОЗ:

- полный эффект – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4-х недель;
- частичный эффект – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов;
- стабилизация – (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения;
- прогрессирование – увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения.

Срок лечения – 14–20 дней.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1. Список разработчиков

- 1) Кайбаров Мурат Ендалович – кандидат медицинских наук, Руководитель Центра Опухолей Головы и Шеи, АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»
- 2) Адильбаев Галым Базенович – доктор медицинских наук, профессор Центра опухолей головы и шеи, АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»
- 3) Кыдырбаева Гульжан Жанузаковна – кандидат медицинских наук, хирург онколог Центра Опухолей Головы и Шеи, АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»
- 4) Ахметов Данияр Нуртасович – кандидат медицинских наук, хирург онколог Центра Опухолей Головы и Шеи, АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»
- 5) Ахмедин Дархан Нагисханович – хирург онколог опухолей головы и шеи, ассистент кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Астана»
- 6) Аппазов Саттар Адилевич – онколог хирург ГКП на ПХВ «Алматинский городской онкологический центр»
- 7) Бривков Руслан Иванович – Заместитель директора по клинической работе Мангистауского онкологического центра, врач-онколог хирург
- 8) Слонева Нина Викторовна – хирург онколог Центра Опухолей Головы и Шеи, АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»
- 9) Куздеев Азиз Алишеревич – лучевой терапевт Центра Опухолей Головы и Шеи, АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»
- 10) Ешниязов Оразбек Бекмурзаевич – врач-химиотерапевт Центра Опухолей Головы и Шеи, АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»
- 11) Рахманбердиева Эльвира Жайдаровна – врач клинический фармаколог, АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»

6.2. Информация о наличии/отсутствия конфликта интересов: нет.

6.3. Рецензенты:

- 1) Шауенов Ергали Сатыбекович – доктор медицинских наук, заведующий отделения опухолей головы и шеи с торакальным отделением КГП «Карагандинский областной онкологический диспансер» Управление здравоохранения Карагандинской области
- 2) Койшыбаев Арип Кубекович – кандидат медицинских наук, руководитель кафедры онкологии, оториноларингологии и лучевой диагностики НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», главный внештатный онколог Управления здравоохранения Актюбинской области

6.4. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр не реже 1 раза в 5 лет

и не чаще 1 раза в 3 года при наличии новых методов диагностики и лечения с уровнем доказательности.

6.5. Список использованной литературы:

- 1) TNM Classification of Malignant Tumours, 6th edition, Author: Editors: L.H. Sobin, Ch. Wittekind, 2017.
- 2) Опухоли головы и шеи: рук/ А.И. Пачес.- 5-е изд., доп и перераб. –М.: практическая медицина, 2013г.
- 3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 3. 2023
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid cancers. Version 3. 2023
- 5) Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., Новик А.В., Романов И.С. и соавт. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).06. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-06 <https://www.malignanttumors.org/jour/article/viewFile/754/519>
- 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 2.2019 – October 2019, 2017
- 7) J.D. Hainsworth “Nausea and vomiting”, Abelloff’s Clinical Oncology (Fifth Edition), 2014, 626-634
- 8) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455728657000424>
- 9) Roila F et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy and radiotherapy induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. Clinical practice guidelines. Annals of Oncology 27: v 119-133, 2016.
- 10) Antiemetic guidelines: MASCC/ESMO 2016 http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.2.pdf
- 11) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 2.2019 – September 2019, 2017
- 12) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
- 13) P. Hesketh, M. G. Kris, et al. “Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update”. Journal of Clinical Oncology. Volume 35 (28), October 1, 2017 <http://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2017.74.4789>
- 14) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 2.2017 – March 2018, 2017
- 15) Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 30: 1856–1883, 2019 doi:10.1093/annonc/mdz400 Published online 24 September 2019
- 16) Brose, MS et al. Journal of Clinical Oncology 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 6001-6001. Published online May 28, 2021
- 17) Capdevila J et al. Annals of Oncology (2021) 32 (suppl_5): S1283-S1346. 10.1016/annonc/annonc741
- 18) ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. Filetti, S. et al. Annals of Oncology, Volume 33, Issue 7, 674 - 684
- 19) NCCN guidelines TC 3.2023 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf доступ от 01.07.2022