

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-89-94>

Для цитирования: Резолюция экспертного совета по вопросам диагностики и терапии RET-положительного рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2025;15(1):89–94.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-89-94>

For citation: Resolution of the Expert Council on the problems of diagnosis and therapy of RET-positive thyroid cancer. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2025;15(1):89–94. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-89-94>

Резолюция экспертного совета по вопросам диагностики и терапии RET-положительного рака щитовидной железы

Resolution of the Expert Council on the problems of diagnosis and therapy of RET-positive thyroid cancer

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований эндокринной системы. Он занимает 7-е место в мире среди других онкологических заболеваний. Заболеваемость РЩЖ в 2022 г. составила 821 214 случаев [1]. В РФ в 2022 г. эта патология занимала 13-е место среди злокачественных опухолей, при этом выявлены 14605 новых случаев РЩЖ. В то же время по темпам роста заболеваемости в нашей стране РЩЖ находится на 2-м месте; с 2012 по 2022 г. она увеличилась на 39 % [2].

Выделяют несколько основных гистологических вариантов РЩЖ, среди которых наиболее распространенным является дифференцированный РЩЖ (ДРЩЖ) (до 90 % случаев). Медулярный РЩЖ (МРЩЖ) встречается в 5 % случаев, другие редкие формы опухоли, включая анапластический РЩЖ, — в 5 % [3].

На сегодняшний день выделяют несколько основных молекулярно-генетических факторов развития РЩЖ, папиллярного РЩЖ.

- Для ДРЩЖ (папиллярного подтипа РЩЖ) до 75 % всех мутационных событий происходит в генах *BRAF*, *NRAS*, *HRAS* и *KRAS* [4]. Хорошо известным драйверным событием в канцерогенезе РЩЖ является аномальная активность тирозинкиназы RET, играющей ключевую роль в развитии папиллярного РЩЖ и МРЩЖ. Согласно данным проекта «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA) частота химерных перестроек *RET* в папиллярном РЩЖ составляет до 7 % [4]. В папиллярных опухолях щитовидной железы, индуцированных лучевой терапией или ионизирующей радиацией, перестройки *RET* встречаются в 55–85 % случаев [5, 6].
- Ключевым фактором развития МРЩЖ являются альтерации в гене *RET*. Этиология данной патоло-

гии в рамках наследственного синдрома множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН2) связана с герминальной мутацией в гене *RET* (до 98 % случаев). Спорадический МРЩЖ ассоциируется с соматическими мутациями в гене *RET* (около 50 % случаев) [7, 8].

Несмотря на единое кодирование по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, ДРЩЖ и МРЩЖ можно рассматривать как различные нозологии в связи с различием в эмбриональном развитии [9].

Как правило, ДРЩЖ — медленно развивающееся и прогрессирующее онкологическое заболевание. Общая 5-, 10- и 15-летняя выживаемость пациентов с данной патологией составляет 98,6; 94,7 и 87,4 % соответственно [10]. Частота возникновения отдаленных метастазов при ДРЩЖ — менее 5 %, частота локорегионарных рецидивов — около 15 % [11–13]. Первой линией лечения распространенного/метастатического ДРЩЖ является терапия радиоактивным йодом — ¹³¹I. Данный метод позволяет достичь 10-летней выживаемости без прогрессирования у 90 % больных. При развитии рефрактерности к радиоактивному йоду показатели 10-летней выживаемости снижаются до 10–29 % [14].

Течение спорадического МРЩЖ более агрессивное и непредсказуемое. У 70 % пациентов с пальпируемым узлом в щитовидной железе имеются регионарные метастазы, у 10 % — отдаленные метастазы. Прогноз заболевания зависит от стадии заболевания на момент установления диагноза. Так, общая 10-летняя выживаемость при I, II, III и IV стадиях составляет 100, 93, 71 и 21 % соответственно. Несмотря на активное выявление МРЩЖ в последние годы, у 50 % больных заболевание диагностируется на III–IV стадиях [15].

Неоднородность природы ДРЩЖ и МРЩЖ определяет различие диагностических и терапевтических

подходов. Особенно это актуально при определении терапевтической тактики при рецидивирующем или первично-метастатическом ДРЩЖ или МРЩЖ.

При выборе варианта системной терапии для пациентов с прогрессирующим, рефрактерным к радиоактивному йоду ДРЩЖ (РЙР ДРЩЖ) или метастатическим МРЩЖ национальные и международные клинические руководства по терапии РЩЖ отдают предпочтение тирозинкиназным ингибиторам.

Так, при выявлении перестроек в гене *RET* у пациентов с РЙР ДРЩЖ, а также при обнаружении герминальной или соматической мутации в гене *RET* у пациентов с МРЩЖ показано назначение высокоселективного перорального тирозинкиназного ингибитора селперкатиниба, направленного на RET-рецептор [9, 16–19]. В исследовании LIBRETTO-001 оценивались эффективность и безопасность этого препарата при RET-положительном ДРЩЖ у пациентов, не получавших системное лечение ($n = 24$), и пациентов, которым была проведена предшествующая терапия ($n = 41$). Частота объективного ответа в группах предшествующей системной терапии и без нее достигла 95,8 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 79–100) и 85,4 % (95 % ДИ 71–94) соответственно. В группе предшествующей терапии медиана длительности ответа составила 26,7 мес (95 % ДИ 12,1 – не достигнута), а медиана времени без прогрессирования (ВБП) – 27,4 мес (95 % ДИ 14,5 – не достигнута). Медианы длительности ответа и ВБП у пациентов, не получавших ранее системного лечения, оставались недостижимыми при медиане наблюдения более 2 лет. Через 2 года у 95,2 % больных, которым не проводили системную терапию, и у 57,1 % больных, получивших предварительное лечение, признаков прогрессирования отмечено не было [20].

При RET-положительном МРЩЖ продемонстрировано преимущество селперкатиниба по сравнению с вандетанибом и кабозантинибом в рандомизированном исследовании III фазы LIBRETTO-531 ($n = 291$). Терапия этим препаратом значительно снижала относительный риск прогрессирования и смерти – на 72 % (отношение рисков 0,28; 95 % ДИ 0,165–0,475; $p < 0,001$). Медиана ВБП в группе селперкатиниба не была достигнута, тогда как в контрольной группе она составила 16,8 мес (95 % ДИ 12,2–25,1). Продemonстрировано преимущество данного препарата в отношении 1-летней ВБП (86,8 % против 65,7 %) и частоты объективного ответа (69,4 % против 38,8 %). Селперкатиниб характеризуется лучшей переносимостью по сравнению с вандетанибом и кабозантинибом. Снижение дозы препарата в группах селперкатиниба и контроля потребовалось в 38,9 и 77,3 % случаев соответственно, отмена терапии – в 4,7 и 26,8 % случаев соответственно [21].

Целью экспертного совета явилось рассмотрение современных подходов к диагностике и лечению РЩЖ с оценкой новых методов терапии данной патологии.

В ходе экспертного совета проанализированы современные подходы к диагностике альтераций гена *RET* при РЩЖ, рекомендованы оптимальные методы их выявления, выделены критерии для назначения системного лечения РЩЖ и определено место селперкатиниба в лекарственной терапии РЙР ДРЩЖ и МРЩЖ.

Современные подходы к диагностике альтераций гена *RET* при раке щитовидной железы

Определение молекулярно-генетических факторов развития РЩЖ и выделение драйверных лидирующих в онкогенезе генетических поломок привели к появлению нового персонализированного подхода к лечению пациентов с ДРЩЖ и МРЩЖ [22].

Перестройки и мутации в гене *RET* крайне редко сочетаются с другими генетическими изменениями. Эти нарушения и мутации в генах *RAS* и *BRAF*, как правило, являются взаимоисключающими. Очевидно, альтерации гена *RET* представляют собой независимые онкогенные драйверы и могут быть уникальной терапевтической мишенью при РЙР ДРЩЖ и МРЩЖ [23, 24]. Выявление альтераций гена *RET* должно рассматриваться как необходимая составляющая диагностики и выбора стратегии эффективного лечения при РЩЖ.

Экспертный совет пришел к заключению о необходимости проведения молекулярно-генетической диагностики альтераций гена *RET*.

- Всем пациентам при постановке первичного диагноза МРЩЖ рекомендовано молекулярно-генетическое исследование крови на наличие мутаций в гене *RET*.
- Для индивидуализации тактики системной терапии при рецидивном, нерезектабельном или метастатическом МРЩЖ, если это еще не сделано, следует провести молекулярно-генетическое исследование патоморфологического опухолевого материала на наличие мутаций в гене *RET*.
- Для индивидуализации тактики системной терапии при рецидивном, нерезектабельном или метастатическом РЙР ДРЩЖ, если это еще не сделано, необходимо провести молекулярно-генетическое исследование патоморфологического опухолевого материала на наличие перестроек в гене *RET*.

Экспертный совет определил оптимальные методы молекулярно-генетической диагностики альтераций гена *RET*:

- для обнаружения мутаций в гене *RET* при МРЩЖ предпочтительными методами являются секвенирование по Сэнгеру и секвенирование нового поколения ДНК (DNA next generation sequencing, DNA-NGS);
- для обнаружения перестроек в гене *RET* при РЙР ДРЩЖ предпочтение следует отдавать полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией,

флуоресцентной гибридизации *in situ*, NGS РНК (RNA-NGS).

Системная терапия рака щитовидной железы

В терапии распространенных нерезектабельных и метастатических форм РЩЖ рекомендуется индивидуальный подбор препарата для системной таргетной терапии. Необходимо учитывать молекулярно-генетический профиль опухоли, а также прогноз эффективности и безопасности конкретного лекарственного средства с целью увеличения показателей общей выживаемости и улучшения переносимости лечения [9, 16–19].

Для определения оптимальной терапевтической тактики лечения РЩЖ экспертный совет рассмотрел критерии и факторы, влияющие на принятие решения о начале системной терапии RET-положительных РЙР ДРЩЖ и МРЩЖ.

RET-положительный радиоодрефрактальный дифференцированный рак щитовидной железы. При развитии радиоодрефрактальности, т.е. неэффективности РЙТ и доказанном прогрессировании заболевания в течение

последних 12 мес, согласно критериям оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST 1.1) с целью увеличения показателей общей выживаемости рекомендована системная таргетная терапия препаратами, зарегистрированными в РФ [9]. Повышение уровней тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину само по себе, без структурного прогрессирования по данным RECIST 1.1, не является показанием к началу таргетной терапии [9].

Экспертный совет определил факторы, влияющие на принятие решения о назначении системной терапии при РЙР ДРЩЖ (табл. 1) [25].

RET-положительный медуллярный рак щитовидной железы. Системная терапия назначается пациентам при доказанном прогрессировании заболевания по критериям RECIST 1.1 в случаях местно-распространенного нерезектабельного и/или метастатического МРЩЖ, наличия симптомов компрессии или инвазии жизненно важных органов, развития паранеопластических эндокринных синдромов (диареи, аденокортикотропинзависимого гиперкортицизма) [16].

Таблица 1. Факторы, влияющие на принятие решения о назначении системной терапии при радиоодрефрактальном дифференцированном раке щитовидной железы

Table 1. Factors affecting decision making in prescription of systemic therapy for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer

Фактор Factor	Рассмотреть возможность начала системной терапии Consider possibility of starting systemic therapy	Продолжить активное наблюдение Continue active observation
Симптомы, связанные с опухолью Tumor-associated symptoms	Есть Present	Нет Absent
Близость к критически важным анатомическим структурам Proximity to critically important anatomical structures	Есть Present	Нет Absent
Исходный размер опухоли, мм Initial tumor size, mm	≥40	≤40
Среднее время удвоения объема опухоли (метастазов) Mean tumor (metastases) doubling time	6–12 мес 6–12 months	>1 года >1 year
Размер и локализация метастазов Size and location of metastases	Размер метастазов >10 мм. Метастазы в легких и/или в печени, и/или в головном мозге Size of metastases >10 mm. Metastases in the lungs and/or liver and/or brain	Размер метастазов <10 мм. Нет висцеральных метастазов. Есть метастазы в костях Size of metastases <10 mm. No visceral metastases. Metastases in bones
Статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы, балл Eastern Cooperative Oncology Group status, score	0	≥1
Гистологический тип опухоли Histological type of the tumor	RET-положительный дифференцированный рак щитовидной железы RET-positive differentiated thyroid cancer	

Примечание. Применение селективного ингибитора RET селперкатиниба для системного лечения радиоодрефрактального дифференцированного рака щитовидной железы возможно с 12 лет [26].

Note. Selective RET inhibitor selpercatinib can be administered for systemic treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in patients of age 12 years and older [26].

Таблица 2. Факторы, влияющие на принятие решения о назначении системной терапии медуллярного рака щитовидной железы
Table 2. Factors affecting decision making in prescription of systemic therapy for medullary thyroid cancer

Фактор Factor	Рассмотреть возможность начала системной терапии Consider possibility of starting systemic therapy	Продолжить активное наблюдение Continue active observation
Симптомы, связанные с опухолью Tumor-associated symptoms	Есть Present	Нет Absent
Близость к критически важным анатомическим структурам Proximity to critically important anatomical structures	Есть Present	Нет Absent
Изолированное повышение уровня кальцитонина и/или уровня ракового эмбрионального антигена (РЭА)* (при отсутствии таргетных очагов) Isolated increased calcitonin and/or carcinoembryonic antigen (CAE) levels* (in the absence of target lesions)	Не является фактором принятия решения Is not a factor in decision making	
Время удвоения уровня кальцитонина и РЭА (при наличии таргетных очагов) Calcitonin and CAE doubling time (in the presence of target lesions)	<2 лет <2 years	>2 лет >2 years
Среднее время удвоения объема опухоли (метастазов) Mean tumor (metastases) doubling time	6–12 мес 6–12 months	>1 года >1 year
Размер и локализация метастазов Size and location of metastases	Размер висцеральных метастазов >10 мм и/или метастатическое поражение костей (без симптомов) Size of visceral metastases >10 mm and/or metastatic lesions in the bones (without symptoms)	Размер метастазов <10 мм. Отсутствие висцеральных метастазов. Бессимптомное метастатическое поражение костей Size of metastases <10 mm. Absence of visceral metastases. Asymptomatic metastatic lesions in the bones
Статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы, балл Eastern Cooperative Oncology Group status, score	0	≥1
Гистологический тип опухоли Histological type of the tumor	RET-положительный медуллярный рак щитовидной железы RET-positive medullary thyroid cancer	

*Изолированное повышение уровня кальцитонина и РЭА без наличия подтвержденных метастазов не является основанием для назначения системной терапии [16]. Применение селективного ингибитора RET селперкатиниба для системной терапии медуллярного рака щитовидной железы возможно с 12 лет [26].

*Isolated increased calcitonin and CAE levels in the absence of confirmed metastases is not a reason to prescribe systemic therapy [16]. Selective RET inhibitor selpercatinib can be administered for systemic treatment of medullary thyroid cancer in patients of age 12 years and older [26].

Экспертный совет определил факторы, влияющие на принятие решения о назначении системной терапии МРЩЖ (табл. 2).

Селперкатиниб в лекарственной терапии распространенного и метастатического радиойодрефрактерного дифференцированного и медуллярного рака щитовидной железы

С целью индивидуализации терапевтической тактики при выявлении альтераций гена *RET* при РЙР ДРЩЖ и МРЩЖ и необходимости проведения системного лечения экспертный совет рассмотрел возможность назначения селективного ингибитора RET селперкатиниба в дозе 160 мг 2 раза в сутки при массе

тела >50 кг или 120 мг 2 раза в сутки при массе тела <50 кг.

RET-положительный радиойодрефрактерный рак щитовидной железы (на основании результатов LIBRETTO-001) [20]. При наличии транслокации в гене *RET* следует рассмотреть селперкатиниб как опцию в 1-й линии лекарственной терапии РЙР ДРЩЖ. Этот препарат можно также применять при выявлении транслокации в гене *RET* при прогрессировании РЙР ДРЩЖ после предшествующей терапии тирозинкиназными ингибиторами.

RET-положительный медуллярный рак щитовидной железы (на основании результатов LIBRETTO-531) [21]. При наличии мутаций в гене *RET* селперкатиниб

является предпочтительной терапевтической тактикой в 1-й линии лекарственной терапии у пациентов с МРЩЖ. Этот препарат можно назначить при выявлении мутаций в гене *RET* при прогрессировании МРЩЖ после предшествующей терапии тирозинкиназными ингибиторами.

Решение об определении диагностического поиска и терапевтической тактики всегда остается за лечащим

врачом, который должен учитывать конкретную клиническую ситуацию.

Настоящая резолюция призвана помочь практикующим онкологам в определении оптимальной стратегии диагностики и терапии прогрессирующих метастатических РЙР ДРЩЖ и МРЩЖ при выявлении альтерации гена *RET*. Предложения экспертного совета носят рекомендательный характер.

ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ

Председатель:

Романов Илья Станиславович, д.м.н., старший научный сотрудник, врач-онколог хирургического отделения № 10 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Участники:

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

Бородавина Екатерина Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник, врач-радиолог МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск)

Гладков Олег Александрович, д.м.н., профессор, директор клиники «Эвимед», заслуженный врач РФ (Челябинск)
Жукова Людмила Григорьевна, д.м.н., член-корр. РАН, заместитель директора ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ» (Москва)

Исаев Павел Анатольевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск)

Кекеева Татьяна Владимировна, к.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (Москва)

Мудунов Али Мурадович, д.м.н., профессор, президент Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, заведующий отделением опухолей головы и шеи Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (Москва)

Покатаев Илья Анатольевич, д.м.н., руководитель службы химиотерапевтического лечения Онкологического центра № 1 ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, член правления RUSSCO (Москва)

Слащук Константин Юрьевич, к.м.н., старший научный сотрудник, врач-эндокринолог, онколог ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F, Laversanne M., Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries CA. Cancer J Clin 2024;74(3): 229–63.
2. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. (In Russ.).
3. Grande E., Diez J.J., Zafon C., Capdevila J. Thyroid cancer: molecular aspects and new therapeutic strategies. J Thyroid Res 2012;2012:847108. DOI: 10.1155/2012/847108
4. Cancer Genome Atlas Research Network (CGARN). Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell 2014;159(3):676–90. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.050
5. Ricarte-Filho J., Li S., Garcia-Rendueles M. et al. Identification of kinase fusion oncogenes in post-Chernobyl radiation-induced thyroid cancers. J Clin Invest 2013;123(11):4935–44. DOI: 10.1172/JCI69766
6. Bounacer A., Wicker R., Caillou B. et al. High prevalence of activating ret proto-oncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation. Oncogene 1997;15(11):1263–73. DOI: 10.1038/sj.onc.1200206
7. Pacini F., Castagna M.G., Cipri C., Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. Clin Oncol 2010;22(6):475–85. DOI: 10.1016/j.clon.2010.05.002
8. Phay J.E., Shah M.H. Targeting RET receptor tyrosine kinase activation in cancer. Clin Cancer Res 2010;16(24):5936–41. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0786

9. Дифференцированный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/329_2. Differentiated thyroid cancer. Clinical recommendations. 2024. (In Russ.). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/329_2.
10. Sciuto R., Romano L., Rea S. et al. Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1503 patients treated at a single institution. *Ann Oncol* 2009;20(10):1728–35. DOI: 10.1093/annonc/mdp050
11. Gruber J.J., Colevas A.D. Differentiated thyroid cancer: focus on emerging treatments for radioactive iodine-refractory patients. *Oncologist* 2015;20(2):11326. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0313
12. Mazzaferri E.L., Kloos R.T. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1447–63. DOI: 10.1210/jcem.86.4.7407
13. Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R., Kronenberg H. Hormones and hormone action. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2016;12(1):113.
14. Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: Benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol* 2006;91(8):2892–9. DOI: 10.1210/jc.2005-2838
15. Wells S.A. Jr, Asa S.L., Dralle H. et al. American Thyroid Association guidelines task force on medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567–610. DOI: 10.1089/thy.2014.0335
16. Медулярный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/332_2. Medullary thyroid cancer Clinical recommendations. 2024. (In Russ.). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/329_2.
17. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В. и др. Опухоли головы и шеи. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):160–82. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-09
Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V. et al. Tumors of the head and neck. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2024;14(3s2):160–82. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-09
18. Filetti S., Durante C., Hartl D.M. et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol* 2022;33(7):674–84. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.04.009
19. NCCN Clinical Practice Guidelines Thyroid Carcinoma, version 4.2024. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
20. Wirth L., Subbiah V., Worden F. et al. Updated safety and efficacy of selpercatinib in patients with *RET* fusion-positive thyroid cancer: data from LIBRETTO-001. In: 2023 ESMO Congress; October 20–24, 2023, Madrid, Spain. Available at: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2023/updated-safety-and-efficacy-of-selpercatinib-in-patients-pts-with-ret-activated-thyroid-cancer-data-from-libretto-001>.
21. Hadoux J., Brose M.S., Hoff A.O. et al. Phase 3 trial of selpercatinib in advanced *RET*-mutant medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2023;389(20):1851–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2309719
22. Sherman S.I. Evolution of targeted therapies for thyroid carcinoma. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2019;130:255–65.
23. Agrawal N., Jiao Y., Sausen M. et al. Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in *RET* and *RAS*. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):E364–9. DOI: 10.1210/jc.2012-2703
24. Al-Jundi M., Thakur S., Gubbi S. et al. Novel targeted therapies for metastatic thyroid cancer – a comprehensive review. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):2104. DOI: 10.3390/cancers12082104
25. Резолюция экспертного совета по вопросу стратегии инициации терапии дифференцированного рака щитовидной железы тирозинкиназными ингибиторами. Опухоли головы и шеи 2023;13(3):106–10. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-3-106-110
Resolution of the expert council on the question of strategy of tyrosine kinase inhibitor therapy initiation in differentiated thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(3):106–10. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-3-106-110
26. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ретсевмо™ (регистрационный номер ЛП-№ (002482)-(ПГ-РУ) от 10.06.2024. Доступно по: <https://www.vidal.ru/drugs/retsevmo>. Instructions for the medical use of the medicinal product Retsevmo™ (registration number LP-No. (002482)-(RG-RU) dated 06/10/2024. (In Russ.). Available at: <https://www.vidal.ru/drugs/retsevmo>.