

Папиллярный рак щитовидной железы из высоких клеток (tall cell): обзор литературы и клинические наблюдения

Е.В. Бородавина, П.А. Исаев, Ф.С. Севрюков, А.В. Сидорин, В.В. Польшкин, А.А. Ильин, Н.В. Северская, Т.А. Агабабян, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Павел Анатольевич Исаев isaev@mrrc.obninsk.ru

Папиллярный рак щитовидной железы из высоких клеток — редко встречающийся вариант злокачественных новообразований этой локализации. Он характеризуется более агрессивным клиническим течением, низкой безрецидивной выживаемостью, ранним метастазированием и, как правило, развитием радиоiodодрезистентности. В статье описаны 2 случая лечения левватинибом пациентов, у которых после комбинированного лечения произошло прогрессирование опухолевого процесса. При оценке ответа на лечение левватинибом наблюдался частичный или полный регресс метастатических очагов. Эти результаты сопоставлены с обобщенными сведениями научной литературы об эффективности лечения диссеминированного папиллярного рака щитовидной железы из высоких клеток.

Ключевые слова: папиллярный рак, высокие клетки, радиоiodодрезистентность, левватиниб

Для цитирования: Бородавина Е.В., Исаев П.А., Севрюков Ф.С. и др. Папиллярный рак щитовидной железы из высоких клеток (tall cell): обзор литературы и клинические наблюдения. Опухоли головы и шеи 2020;10(3):48–54.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-48-54



Tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: literature review and case reports

E. V. Borodavina, P. A. Isaev, F. S. Sevrukov, A. V. Sidorin, V. V. Polkin, A. A. Ilyin, N. V. Severskaya, T. A. Agababyan, S. A. Ivanov, A. D. Kaprin

A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

The tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma is a rare malignancy characterized by an aggressive course, low relapse-free survival, early metastasis, and frequent development of radioiodine refractoriness. We report two cases of tall-cell papillary thyroid carcinoma in patients who had disease progression after combination treatment and started to receive lenvatinib. We observed partial and complete regression of metastases in response to lenvatinib. Our findings are consistent with the results of other studies assessing treatment efficacy for disseminated tall-cell papillary thyroid carcinoma.

Key words: papillary carcinoma, tall cells, radioiodine refractoriness, lenvatinib

For citation: Borodavina E. V., Isaev P. A., Sevrukov F. S. et al. Tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: literature review and case reports. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(3):48–54. (In Russ.).

Введение

Приблизительно 90 % злокачественных новообразований щитовидной железы относятся к высокодифференцированным опухолям, из них около 80 % случаев приходится на долю папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) [1]. У большинства пациентов с этим диагнозом при отсутствии диссеминации прогноз в отношении продолжительности жизни благоприятный. Несмотря на это, в отдельных публикациях, как зарубежных, так и отечественных, сообщается о неблагоприятном и даже фатальном течении заболевания.

Так, J. D. Lin и соавт., анализируя клиническую картину, характер течения рецидивов и структуру летальности при наиболее частых гистологических типах ПРЩЖ, пришли к выводу, что вариант из высоких клеток является более агрессивным, чем классический вариант, а высокий уровень экспрессии коллагеназы Muc1 IV типа в этих опухолях может приводить к деградациии стромы и усиливать способность к инвазии [2], хотя, по мнению R. Ghossein и соавт., данный факт не имеет большого значения для прогноза [3]. В их исследовании у пациентов с ПРЩЖ из высоких клеток

без экстрагиреоидного распространения наблюдалась значительно более высокая частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, чем у пациентов с классическим вариантом ПРЩЖ также без экстрагиреоидного распространения, причем независимо от возраста, пола и размера опухоли ($p = 0,004$). В той же работе отдаленные метастазы в различные сроки после операции были выявлены у 3 (6 %) из 47 пациентов с ПРЩЖ из высоких клеток без экстрагиреоидного распространения и ни у одного из 62 пациентов с классическим ПРЩЖ ($p = 0,07$). В ряде исследований было продемонстрировано, что высококлеточный вариант ПРЩЖ чаще встречается в более старшем возрасте [4–6]. Такая закономерность наблюдалась при анализе данных 2522 пациентов с ПРЩЖ, проведенном методом сопоставления пар (matched-pair analysis) в Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Средний возраст 278 пациентов с ПРЩЖ из высоких клеток был больше, чем у пациентов с классическим вариантом (соответственно 54,3 и 46,3 года, $p < 0,0001$). У пациентов с высококлеточным вариантом ПРЩЖ была выше частота экстрагиреоидного распространения (53,6 и 30,2 % соответственно, $p < 0,0001$) и ниже 5-летняя выживаемость (81,9 и 97,8 %, $p < 0,0001$) [4].

Более старший возраст пациентов с ПРЩЖ из высоких клеток, чем пациентов с классическим вариантом ПРЩЖ, отмечен также в работе X. Wang и соавт. (50,1 и 45,7 года) [5]. В исследовании T.A. Axelsson и соавт. продемонстрировано еще более выраженное возрастное различие — 66 и 49 лет ($p < 0,001$) [6], в то время как P. Collini и соавт. описали возникновение ПРЩЖ из высоких клеток в детском возрасте.

Данные о соотношении различных вариантов ПРЩЖ противоречивы [7]. В разных источниках его доля в структуре ПРЩЖ варьирует от 1,3 до 19 % [4, 8–10]. Такой разброс, возможно, объясняется трудностями диагностики ПРЩЖ из высоких клеток. Исследователи отмечают, что в ряде случаев (1–13 %) ранее диагноз классического варианта ПРЩЖ был изменен на диагноз ПРЩЖ из высоких клеток при пересмотре гистологических препаратов эндокринными патологами [11–14]. Последние сообщают о связи молекулярного профиля этих опухолей с их агрессивным биологическим поведением и особенностями клинической картины. Высокий индекс Ki-67 (MIB-1) отражает более высокую пролиферативную активность ПРЩЖ из высоких клеток, чем классического варианта ПРЩЖ [15].

Е. Сатро и соавт. высказывают мнение, что агрессивное течение ПРЩЖ из высоких клеток может быть обусловлено большим диапазоном точечных мутаций *BRAF* [16]. Установлено, что опухоли с этими мутациями чаще распространяются за пределы капсулы щитовидной железы, метастазируют в регионарные лимфатические узлы, чаще рецидивируют и, как правило, являются радиойодрезистентными. Частота выявления

мутаций *BRAF* у пациентов с ПРЩЖ из высоких клеток достаточно высока, особенно в случаях радиойодрезистентных опухолей. M. Rivera и соавт. сообщили, что как минимум 20 % злокачественных новообразований, обнаруженных ими при позитронной эмиссионной томографии, представляли собой опухоли из высоких клеток и были резистентными к терапии радиоактивным йодом [17].

Основным методом лечения прогрессирующего радиойодрезистентного рака щитовидной железы считается системная терапия мультикиназными ингибиторами. В данной статье мы описываем 2 таких случая.

Клиническое наблюдение 1

Пациент К., 63 года, поступил в Медицинский радиологический научный центр (МРНЦ) им. А.Ф. Цыба с диагнозом ПРЩЖ с метастазами в легких и лимфатических узлах, pT1aN1bM1, стадия IVB.

Из анамнеза: считает себя больным с августа 2013 г., когда самостоятельно обнаружил у себя на боковой поверхности шеи справа опухолевое образование. За медицинской помощью обратился только в сентябре 2015 г. В онкологическом центре по месту жительства выполнена биопсия. Гистологическое заключение: метастаз ПРЩЖ. Направлен в клинику МРНЦ им. А.Ф. Цыба.

При ультразвуковом исследовании шеи установлено, что расположение и строение щитовидной железы обычное, она имеет две доли и перешеек. Контуры четкие, неровные. Капсула локально нечеткая. В правой доле — кальцинированный узел размером <5 мм, который деформирует капсулу задней поверхности железы. Левая доля без узлов.

С учетом результатов морфологического исследования 23.10.2015 выполнена операция в объеме тиреоидэктомии, селективной диссекции шейных лимфатических узлов справа (Ib–VI уровней). При гистологическом исследовании операционного материала выявлен неинкапсулированный ПРЩЖ с очаговым наличием высоких опухолевых клеток (рис. 1), прорастающий сквозь капсулу железы и врастающий в окружающую жировую клетчатку. В препаратах обеих долей обнаружены признаки многоузлового активно пролиферирующего зоба с признаками аденоматоза (сосочковой гиперплазии эпителия). В препаратах жировой клетчатки — метастазы рака аналогичного строения в 24 лимфатических узлах.

В феврале 2016 г. проведен курс радиойодтерапии (3 Гбк). При скинтиграфии всего тела с ^{131}I (лечебная активность) на фоне физиологического распределения радиофармпрепарата (в слюнных железах, желудочно-кишечном тракте, мочевом пузыре) обнаружены сливающиеся между собой очаги патологического накопления радиофармпрепарата в тканях шеи (8 % от общего уровня). Других очагов патологического накопления радиофармпрепарата не выявлено.

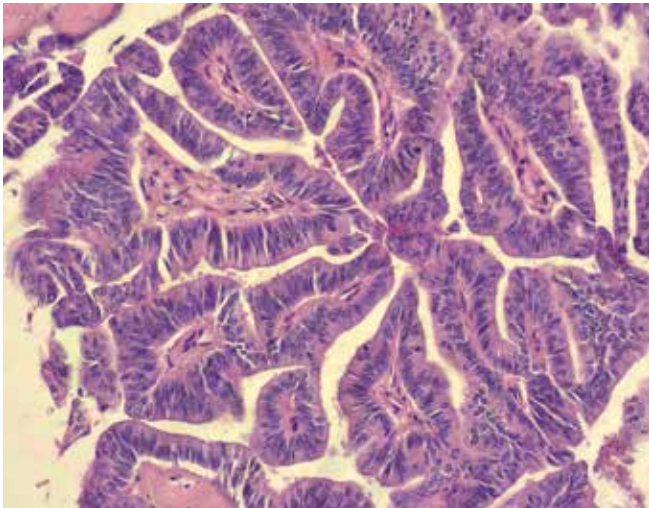


Рис. 1. Гистологическое исследование операционного материала пациента К. Папиллярный рак щитовидной железы из высоких клеток. Окраска гематоксилином и эозином. ×200

Fig. 1. Histological examination of a surgical specimen from patient K. Papillary thyroid cancer consisting of tall cells. Hematoxylin and eosin staining. ×200

Через 1 год при очередном ультразвуковом исследовании шеи визуализированы измененные лимфатические узлы. Выполнена пункционная биопсия. Верифицированы метастазы ПРЩЖ.

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба 26.01.2017 выполнена операция в объеме селективной диссекции шейных лимфатических узлов справа (Ia–IIa уровней). При гистологическом исследовании среди фиброзно-жировой ткани и скелетных мышц в 19 из 22 лимфатических узлов обнаружены метастазы ПРЩЖ из высоких клеток, часть из них — с полным замещением лимфоидной ткани. Ткань слюнной железы обычного гистологического строения.

В мае 2017 г. проведен повторный курс радиойодтерапии (4 ГБк). При сцинтиграфии всего тела с ^{131}I (лечебная активность) наблюдалось физиологическое распределение радиофармпрепарата, очагов патологического накопления не выявлено. При спиральной компьютерной томографии (СКТ) 13.11.2017 выявлены множественные увеличенные лимфатические узлы шеи и подмышечной области справа метастатического характера. В обоих легких визуализированы единичные очаговые уплотнения, требующие динамического наблюдения. Признаков метастатического поражения головного мозга, органов брюшной полости и малого таза не обнаружено. Сумма наибольших диаметров целевых очагов (по критериям RECIST 1.1) составила 66 мм. Процесс признан нерезектабельным.

С 26.03.2018 начат ежедневный прием лenvатиниба в дозе 24 мг. При контрольной СКТ от 21.05.2018 наблюдалось выраженное уменьшение количества и размеров метастатически измененных лимфатических узлов (рис. 2). В легких сохранялись ранее выявленные очаговые уплотнения прежних размеров и в прежнем количестве.

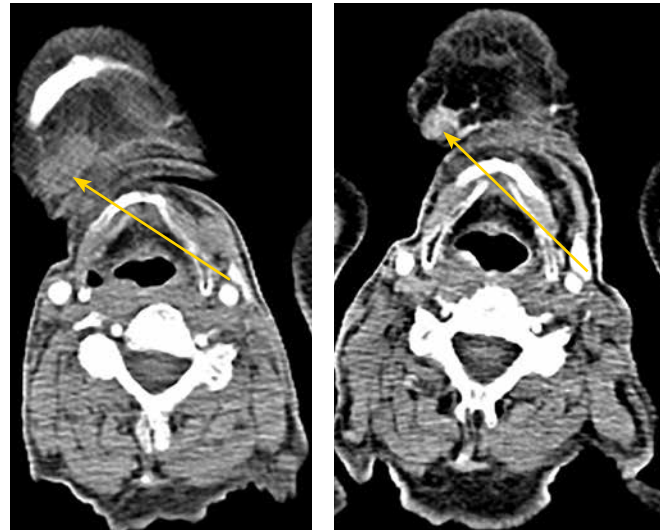


Рис. 2. Компьютерная томография. Уменьшение размеров метастатически пораженного подбородочного лимфатического узла на фоне терапии лenvатинибом у пациента К.

Fig. 2. Computer tomography scan. The size of a metastatic submental lymph node was reduced in response to lenvatinib therapy (patient K.)



Рис. 3. Компьютерная томография. Полная резорбция подключичного лимфатического узла справа у пациента К. на фоне терапии лenvатинибом

Fig. 3. Computer tomography scan. Complete resorption of the right subclavian lymph node in response to lenvatinib therapy (patient K.)

На фоне терапии сумма наибольших диаметров целевых очагов уменьшилась на 70 %, исчезли некоторые нецелевые очаги (рис. 3). По критериям RECIST 1.1 ответ опухоли соответствует частичной регрессии.

С начала приема препарата до регистрации первого ответа на лечение прошел 1 мес 25 дней. Терапия продолжалась более 20 мес. Из нежелательных явлений отмечены артериальная гипертензия II степени, диарея I степени, утомляемость, астения I степени, снижение массы тела I степени. Коррекция нежелательных явлений: бисопролол 2,5 мг, снижение дозы леватииниба до 20 мг.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка М., 68 лет, поступила в МРНЦ им. А.Ф. Цыба с диагнозом ПРЩЖ. Из анамнеза: в сентябре 2011 г. во время профилактического осмотра при пальпации шеи выявлено узловое образование в левой доле щитовидной железы. Выполнена пункционная биопсия. При гистологическом исследовании выявлены клетки с признаками ПРЩЖ. В медицинском центре 23.11.2011 выполнена субтотальная тиреоидэктомия. Гистологическое заключение по результатам исследования операционного материала: ПРЩЖ из высоких клеток (рис. 4).

В течение следующего года проведено 2 курса терапии радиоактивным йодом с суммарной активностью 6 ГБк. В 2014 г. зарегистрирована диссеминация опухолевого процесса с наличием множественных внутрикожных метастазов на шее с обеих сторон. Процесс признан нерезектабельным.

С 17.11.2014 проводилась системная терапия мультикиназами ингибиторами (сорафенибом, вандетанибом). На фоне приема опухолевый процесс прогрессировал, возникла угроза кровотечения из одного распадающегося метастаза в области шеи. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба 26.03.2016 проведено хирургическое лечение — удаление метастатического образования мягких тканей боковой поверхности шеи слева, селективная диссекция шейных

лимфатических узлов слева (II–V уровней). При гистологическом исследовании в материале образования выявлена фиброзная ткань с очагами ПРЩЖ из высоких клеток. В жировой клетчатке обнаружены метастазы ПРЩЖ аналогичного строения. При СКТ шеи и органов грудной клетки от 03.10.2018 выявлены множественные метастатически измененные лимфатические узлы в области шеи, средостения и подмышечных областях с обеих сторон. В обоих легких визуализированы множественные очаговые образования диаметром до 8 мм. Признаки метастатического поражения головного мозга, органов брюшной полости и малого таза отсутствовали. Сумма наибольших диаметров целевых очагов (по критериям RECIST 1.1) составила 46 мм. Процесс признан нерезектабельным.

С 29.10.2018 начат ежедневный прием леватииниба в дозе 24 мг. При контрольной СКТ от 26.12.2018 при сравнении с предыдущими данными констатировано выраженное уменьшение количества и размеров метастатически пораженных лимфатических узлов шеи (рис. 5), средостения и подмышечных областей (рис. 6), уменьшение размеров очаговых образований в легких. На фоне терапии сумма наибольших диаметров целевых

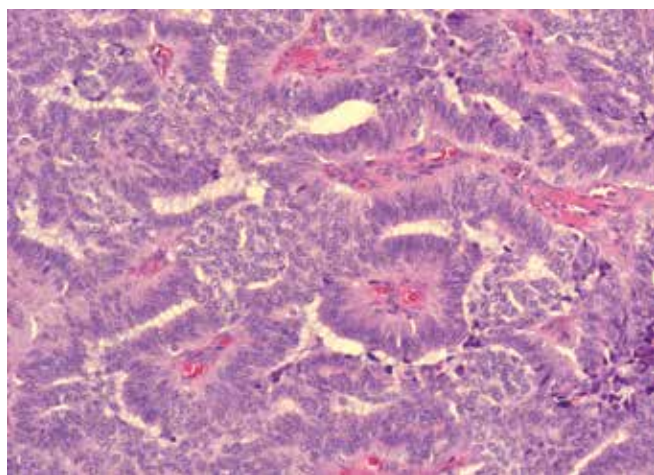


Рис. 4. Гистологическое исследование операционного материала пациентки М. Папиллярный рак щитовидной железы из высоких клеток. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 4. Computer tomography scan. The size of metastatic lymph nodes in the lower third of the neck on the right was reduced in response to lenvatinib therapy (patient M.). Hematoxylin and eosin staining. $\times 200$

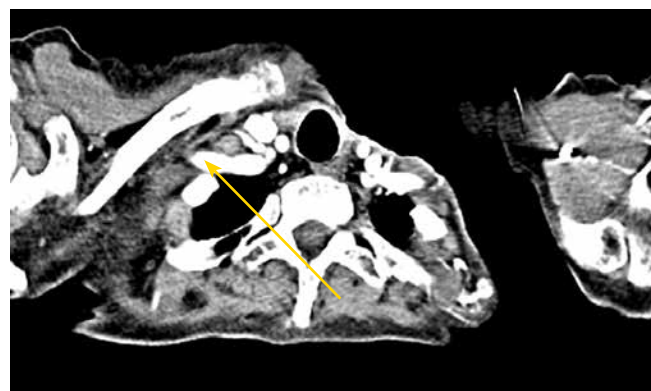
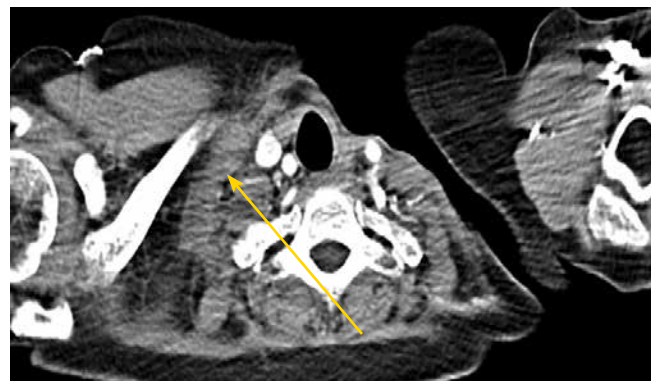


Рис. 5. Компьютерная томография. Уменьшение размеров метастатически пораженных лимфатических узлов нижней трети шеи справа у пациентки М. на фоне терапии леватиинибом

Fig. 5. Computer tomography scan. The size of metastatic axillary lymph nodes in patient M. was reduced in response to lenvatinib therapy (patient M.)

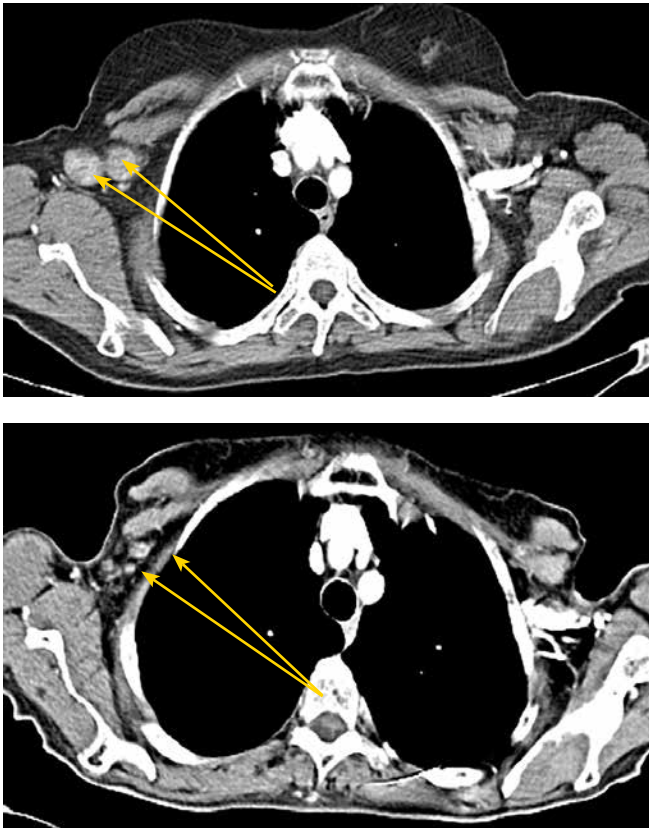


Рис. 6. Компьютерная томография. Уменьшение размеров метастатически пораженных подмышечных лимфатических узлов у пациентки М. на фоне терапии ленватинибом

Fig. 6. Computer tomography scan. The size of metastatic axillary lymph nodes was reduced in response to lenvatinib therapy (patient M.)

очагов уменьшилась на 50 %, количество нецелевых очагов также сократилось. По критериям RECIST 1.1 зарегистрирован частичный регресс опухоли.

От начала приема препарата до регистрации первого ответа на лечение прошел 1 мес 27 дней. Длительность терапии составила >20 мес. Из нежелательных явлений отмечена клинически незначимая протеинурия. Снижения дозы леватиниба не потребовалось.

Заключение

С 1976 г., когда W. Hawk и J. Hazard впервые сообщили о варианте рака щитовидной железы из высоких клеток, ведется дискуссия о том, по каким критериям определять принадлежность к нему [19]. В клинической практике диагностика этого варианта затруднена из-за сложности его патоморфологической верификации. Основным предметом дискуссии является доля высоких клеток, которая варьирует от 10 до 70 %. Так, M.S. Dettmer и соавт. считают, что диагноз ПРЩЖ из высоких клеток правомерен при их количестве,

превышающем 50 % [20]. При этом высота клеток должна быть по крайней мере в 2 раза больше ширины [6]. I. Ganly и соавт. приняли за пороговую величину 30 % высоких клеток, поскольку 10-летняя выживаемость пациентов с долей высоких клеток 30–49 % статистически значимо не отличалась от выживаемости пациентов с долей высоких клеток >50 %. В том же исследовании у 4 (2,4 %) из 165 пациентов с ПРЩЖ из высоких клеток в последующем развился анапластический рак, в то время как ни у одного из 288 пациентов с классическим вариантом ПРЩЖ этого не произошло ($p = 0,017$) [18].

Ввиду агрессивности данной опухоли крайне важно верифицировать диагноз и избрать более радикальную тактику лечения. В одном из представленных выше клинических наблюдений именно недостаточно точная оценка морфологической структуры стала основанием для выполнения субтотальной тиреоидэктомии, а в другом случае диагноз был поставлен лишь после открытой биопсии лимфатического узла. На подобные затруднения ссылаются многие авторы; по-прежнему нет информации о папиллярных микрокарциномах из высоких клеток, когда установить диагноз возможно лишь после шейной лимфодиссекции по поводу метастаза злокачественного новообразования из неустановленного первичного очага. Отсутствуют и общепринятые рекомендации о необходимости проведения в таких случаях радиойодтерапии.

Ленватиниб сегодня является приоритетным препаратом 1-й линии таргетной терапии у пациентов с прогрессирующим радиойодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы [21]. По данным M. Schlumberger и соавт., полученным в регистрационном исследовании левватиниба, при данной нозологии была зарегистрирована высокая выживаемость без прогрессирования при назначении этого препарата (18,3 мес против 3,6 мес в группе плацебо $p < 0,001$), а также высокая частота объективного ответа — 64,8 % [22]. При назначении левватиниба больным ПРЩЖ из высоких клеток мы ожидали хороший клинический эффект. В результате в обоих случаях был получен полный ответ со стороны нецелевых очагов и частичный ответ со стороны таргетных. Частота нежелательных явлений в этой серии наблюдений не отличалась от известной по данным литературы. Мы столкнулись с контролируемой артериальной гипертензией, диареей, утомляемостью, астенией, снижением массы тела и протеинурией. Новых видов токсических реакций на прием левватиниба не наблюдалось. Данные клинические случаи продемонстрировали эффективность левватиниба в лечении больных ПРЩЖ из высоких клеток.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. С. 14–20. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertzena, 2018. Pp. 14–20. (In Russ.)].
2. Lin J.D., Hsueh C., Huang B.Y. Papillary thyroid carcinoma with different histological patterns. *Chang Gung Med J* 2011;34(1):23–34.
3. Ghossein R., Livolsi V.A. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. *Thyroid* 2008;18(11):1179–81. DOI: 10.1089/thy.2008.0164.
4. Morris L.G.T., Shaha A.R., Tuttle R.M. et al. Tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: a matched-pair analysis of survival. *Thyroid* 2010;20(2):153–8. DOI: 10.1089/thy.2009.0352.
5. Wang X., Cheng W., Liu C., Li J. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: current evidence on clinicopathologic features and molecular biology. *Oncotarget* 2016;7(26):40792–9. DOI: 10.18632/oncotarget.8215.
6. Axelsson T.A., Hrafnkelsson J., Olafsdottir E.J., Jonasson J.G. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: a population-based study in Iceland. *Thyroid* 2015;25(2):216–20. DOI: 10.1089/thy.2014.0075.
7. Collini P., Mattavelli F., Pellegrinelli A. et al. Papillary carcinoma of the thyroid gland of childhood and adolescence: Morphologic subtypes, biologic behavior and prognosis: a clinicopathologic study of 42 sporadic cases treated at a single institution during a 30-year period. *Am J Surg Pathol* 2006;30(11):1420–6. DOI: 10.1097/01.pas.0000213264.07597.9a.
8. Prendiville S., Burman K.D., Ringel M.D. et al. Tall cell variant: an aggressive form of papillary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122(3):352–7. DOI: 10.1016/S0194-5998(00)70047-7.
9. Leung A.K.-C., Chow S.-M., Law S.C. Clinical features and outcome of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2008;118(1):32–8. DOI: 10.1097/MLG.0b013e318156f6c3.
10. Guan H., Vandenbussche C.J., Erozan Y.S. et al. Can the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma be distinguished from the conventional type in fine needle aspirates? A cytomorphologic study with assessment of diagnostic accuracy. *Acta Cytol* 2013;57(5): 534–42. DOI: 10.1159/000353823.
11. Michels J.J., Jacques M., Henry-Amar M., Bardet S. Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 2007;38(2):212–9. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.08.001.
12. Ghossein R.A., Leboeuf R., Patel K.N. et al. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma without extrathyroid extension: biologic behavior and clinical implications. *Thyroid* 2007;17(7):655–61. DOI: 10.1089/thy.2007.0061.
13. Terry J.H., St. John S.A., Karkowski F.J. et al. Tall cell papillary thyroid cancer: incidence and prognosis. *Am J Surg* 1994;168(5):459–61. DOI: 10.1016/s0002-9610(05)80099-6.
14. Rüter A., Nishiyama R., Lennquist S. Tall-cell variant of papillary thyroid cancer: disregarded entity? *World J Surg* 1997;21(1):15–20. DOI: 10.1007/s002689900187.
15. Urano M., Kiriya Y., Takakuwa Y., Kuroda M. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: its characteristic features demonstrated by fine-needle aspiration cytology and immunohistochemical study. *Diagn Cytopathol* 2009; 37(10):732–7. DOI: 10.1002/dc.21086.
16. Campo E., Merino M.J., Liotta L. et al. Distribution of the 72-kd type IV collagenase in non neoplastic and neoplastic thyroid tissue. *Hum Pathol* 1992;23(12):1395–401. DOI: 10.1016/0046-8177(92)90060-g.
17. Rivera M., Ghossein R.A., Schoder H. et al. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer* 2008;113(1):48–56. DOI: 10.1002/cncr.23515.
18. Ganly I., Ibrahimipasc T., Rivera M. et al. Prognostic implications of papillary thyroid carcinoma with tall-cell features. *Thyroid* 2014;24(4):662–70. DOI: 10.1089/thy.2013.0503.
19. Hawk W.A., Hazard J.B. The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. *Cleve Clin Q* 1976;43(4):207–15. DOI: 10.3949/ccjm.43.4.207.
20. Dettmer M.S., Schmitt A., Steinert H. et al. Tall cell papillary thyroid carcinoma: new diagnostic criteria and mutations in *BRAF* and *TERT*. *Endocr Relat Cancer* 2015;22(3):419–29. DOI: 10.1530/ERC-15-0057.
21. Thyroid Carcinoma. NCCN Guidelines Version 2.2020. Available at: <https://www.nccn.org>.
22. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470.

Вклад авторов

Е.В. Бородавина: проведение операций, ассистирование, другое лечение, выполнение лабораторных и инструментальных диагностических исследований, курирование пациентов, анализ полученных данных, написание текста статьи;

П.А. Исаев: проведение операций, ассистирование, другое лечение, выполнение лабораторных и инструментальных диагностических исследований, курирование пациентов, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Ф.С. Севрюков, С.А. Иванов, А.Д. Каприн: научное редактирование, научное консультирование;

А.В. Сидорин, Н.В. Северская, А.А. Ильин: получение данных для анализа;

В.В. Полькин: проведение операций, ассистирование, другое лечение, выполнение лабораторных и инструментальных диагностических исследований, курирование пациентов;

Т.А. Агабабян: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

E.V. Borodavina: performing operations, assisting, other treatment, performing laboratory and instrumental diagnostic tests, supervising patients, analyzing the obtained data, article writing;

P.A. Isaev: conducting operations, assisting, other treatment, performing laboratory and instrumental diagnostic tests, supervising patients, analyzing the obtained data, reviewing publications on the topic of the article, article writing;

F.S. Sevrakov, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: scientific editing, scientific consulting;

A.V. Sidorin, N.V. Severskaya, A.A. Ilyin: obtaining data for analysis;

V.V. Polkin: performing operations, assisting, other treatment, performing laboratory and instrumental diagnostic tests, supervising patients;

T.A. Agababyan: reviewing publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Бородавина / E.V. Borodavina: <https://orcid.org/0000-0002-3306-5906>

А.В. Сидорин / A.V. Sidorin: <https://orcid.org/0000-0003-1804-5189>

Н.В. Северская / N.V. Severskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9426-8459>

Т.А. Агабабян / T.A. Agababyan: <https://orcid.org/0000-0002-9971-3451>

А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Financing. This work was supported by Eisai Co., Ltd. The authors are fully responsible for the content of the manuscript and editorial decisions.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 29.08.2020. **Принята к публикации:** 06.10.2020.

Article submitted: 29.08.2020. **Accepted for publication:** 06.10.2020.