

УДК 616.441-006.6-089.87: 616-036.838:577.2
DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-3-47>

Мультифокальний папілярний рак щитоподібної залози у дітей і дорослих. Лекція



**О. А. Товкай¹, В. О. Паламарчук¹, К. В. Грищенко¹,
Н. Б. Зелінська¹, Т. Ю. Юзвенко¹, Ю. І. Комісаренко²**

¹Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Рак щитоподібної залози (РЩЗ) посідає 9-те місце в світі за рівнем захворюваності. Так, у 2020 р. у світі зареєстровано 586 тис. випадків РЩЗ. Рівень захворюваності серед жінок становить 10,1 на 100 тис. населення, а серед чоловіків — 3,1 на 100 тис. населення [114]. В Україні у 2019 р. стандартизований показник захворюваності на РЩЗ (світовий стандарт) становив 6,9 на 100 тис. населення (2,8 — серед чоловіків, 10,5 — серед жінок). У структурі захворюваності на злоякісні новоутворення РЩЗ посідає перше місце серед жінок віком 18—29 років (19,9%), четверте місце — серед чоловіків віком 18—29 років (8,3%), а також серед жінок віком 30—54 роки (8,1 %) [1].

Останні 40 років у більшості країн спостерігається зростання рівня захворюваності на РЩЗ (зокрема на папілярний рак щитоподібної залози (ПРЩЗ)), що пояснюють різними чинниками, наприклад, надмірною діагностикою, зміною поширеності модифікованих чинників ризику [59]. В Україні за період з 1989 до 2012 р. рівень захворюваності на РЩЗ серед чоловіків зріс на 115 %, серед жінок — на 137 %, щорічний приріст захворюваності на РЩЗ для чоловіків і жінок становив 5 та 6 % відповідно [9].

Популяційне дослідження [120] показало, що стандартизовані за віком показники захворюваності на РЩЗ у дітей та підлітків (0—19 років) становили

від 0,4 до 13,4 випадку раку на 1 млн людино-років у 2008—2012 рр. За даними бази даних SEER, рівень захворюваності дітей на РЩЗ зріс з 3,8 на 1 млн населення у 1975 р. до 11,5 у 2016 р. [136]. В Україні через 10 років після аварії на Чорнобильській АЕС (1996) середні показники захворюваності дітей різного віку на РЩЗ поступово знижувалися, але з 2010—2011 рр. спостерігалось відновлення негативної тенденції до зростання кількості нових випадків патології, особливо серед дітей віком до 14 років [3]. У 2011 р. показник захворюваності на РЩЗ дітей віком 0—17 років становив 0,3 на 100 тис. дитячого населення, але у 2012 р. він зріс до 0,54 і утримувався на цьому рівні без тенденції до зниження у наступні роки (у 2018 р. — 0,55) [10]. Станом на 2019 р. РЩЗ посідав п'яте місце (5,2 %) серед дівчат віком до 18 років [1].

На частку ПРЩЗ припадає 80—94,9 % від усіх випадків диференційованого РЩЗ (ДРЩЗ) у дитячому віці [10, 30, 94], він часто є мультифокальним (МФ) та двобічним [5, 14, 39, 94], метастазує у регіонарні лімфатичні вузли (ЛВ) ший у більшості дітей [30, 39, 58], але має кращі показники виживаності хворих на відміну від дорослих [27, 94, 108].

При дитячому ПРЩЗ більш поширені перебудови генів і менша частота точкових мутацій у протоон-

Товкай Олександр Андрійович, д. мед. н., проф., директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. E-mail: director.tovkai@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1329-279X>; **Паламарчук Володимир Олександрович**, д. мед. н., керівник відділу ендокринної хірургії. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9554-4817>; **Грищенко Катерина Володимирівна**, лікар-ендокринолог дитячої вищої категорії; **Зелінська Наталія Борисівна**, д. мед. н., проф., ст. наук. співр., зав. відділу дитячої ендокринології. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9000-8940>; **Юзвенко Тетяна Юріївна**, д. мед. н., проф., заст. директора з наукової роботи. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4229-2075>; **Комісаренко Юлія Ігорівна**, д. мед. н., проф., зав. кафедри ендокринології. E-mail: julia.komissarenko@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9912-4879>

когенах, залучених у ПРЩЗ. Молекулярні відмінності можуть бути однією з причин кращої відповіді на терапію радіоїодом (РІТ) у дітей з ПРЩЗ і частково пояснюють їх низьку смертність і рідкісне прогресування до менш диференційованих пухлин [39]. Водночас є дані, що злиття генів при ПРЩЗ у дітей пов'язане з агресивнішим захворюванням [96].

У настановах Американської тиреоїдної асоціації (АТА) 2015 р. [39] для більшості дітей з ПРЩЗ як початковий хірургічний підхід рекомендується тотальна тиреоїдектомія (ТТЕ) з огляду на підвищену частоту двобічного ураження та МФ, а також вищі показники рецидивів при менших об'ємах операції, але для пацієнтів з невеликою однобічною пухлиною, обмеженою щитоподібною залозою (ЩЗ), альтернативою є майже ТТЕ, оскільки двобічна лобарна резекція порівняно з лобектомією (ЛЕ) знижує ризик персистенції та рецидиву захворювання.

З огляду на відомі ускладнення ТТЕ і подальшого лікування (РІТ, супресивна терапія лівотироксином) у дітей та підлітків одним із напрямів вирішення цієї проблеми є обґрунтування менш радикального лікування без підвищення ризиків рецидиву у пацієнтів з мінімальними виявами захворювання. З урахуванням даних, отриманих у дорослих із ДРЩЗ низького ризику, у яких використовують ЛЕ, триває вивчення можливості отримання подібних результатів досліджень у хворих дитячого віку.

За час, що минув після опублікування настанов АТА, проведено кілька досліджень, які показали перспективність органощадних втручань у дітей з ДРЩЗ/ПРЩЗ. Так, дослідники [113] дійшли висновку, що у дітей з ДРЩЗ низького ризику може бути достатньо ЛЕ як початкового хірургічного підходу. За чинниками, які тісно пов'язані із безрецидивною виживаністю (БРВ) (сN1, грубе екстратиреоїдне поширення (ЕТП) та кількість метастатичних ЛВ ≥ 10 , зокрема мікроскопічні метастази у ЛВ), дослідники розподілили обстежуваних на три категорії: низький ризик (без чинників ризику), проміжний ризик (1 чинник ризику) та високий ризик (≥ 2 чинників ризику). Десятирічні показники БРВ у групах низького, середнього і високого ризику становили 96, 83 та 48 % відповідно, лише 12 % пацієнтів з низьким ризиком перенесли ТТЕ.

Нещодавно опубліковані результати дослідження, яке виявило, що обсяг тиреоїдектомії не впливає на виживаність пацієнтів дитячого віку із ранньою стадією ПРЩЗ і що ЛЕ може бути адекватною для цієї групи пацієнтів [76]. Автори когортного дослідження [112] припускають, що у пацієнтів з уніфокаль-

ним ПРЩЗ Т1а без клінічно виразного ураження ЛВ за даними доопераційного ультразвукового дослідження (УЗД) можна розглянути ЛЕ ЩЗ та центральну дисекцію ший. Якщо немає доказів однобічної МФ або якщо менше ніж 4 уражених ЛВ за даними післяопераційного дослідження, то можна розглянути ретельне спостереження. Серед пацієнтів без патологічних ознак метастазування в ЛВ (N0) однобічний ПРЩЗ зареєстровано у 95 % випадків.

Таким чином, поступово накопичуються дані, які в майбутньому можуть стати підґрунтям для змін обсягу оперативного лікування педіатричних пацієнтів з низьким ризиком ПРЩЗ. Сукупність цих знань про ознаки пухлини мають велике значення, особливо на етапі планування оперативного лікування.

Одним з важливих аспектів, який потребує уваги, є те, що при виявленні одного вогнища ПРЩЗ не виключено існування додаткового контралатерального або іпсилатерального прихованого вогнища в ЩЗ, що утруднює визначення обсягу операції [21, 93]. Вирішення цього питання цікавить багатьох фахівців, однак висновки досліджень не завжди однозначні, тому потрібно провести додаткові дослідження.

Мультифокальність — одна із ознак, притаманних ПРЩЗ, що визначається наявністю двох пухлинних вогнищ у ЩЗ або більше [34, 57]. У разі ПРЩЗ МФ може бути результатом справжньої мультицентричності (існування множинних незалежних пухлин) або метастазування у ЩЗ з одного злоякісного вогнища, ймовірно, через лімфатичні судини ЩЗ [49, 60]. Залежно від локалізації вогнищ ПРЩЗ виділяють МФ-однобічні та МФ-двобічні пухлини [56, 98]. У дослідженні J.W. Feng та співавт. [36] у пацієнтів з доопераційним солітарним ПРЩЗ розрізняли контралатеральну та іпсилатеральну приховану карциному. С.Е. Cherella та співавт. [22] визначали МФ як множинність вогнищ пухлини в первинній частці, при цьому наявність або відсутність пухлини в контралатеральній частці не враховували для оцінки зв'язку між вогнищевістю в первинній частці (яку можна оцінити в зразку для ЛЕ) та наявністю контралатерального захворювання (що може бути показанням для завершальної тиреоїдектомії).

Найчастіше трапляється МФ ПРЩЗ у вигляді 2 вогнищ (63,8 %) [34], рідше — папілярні мікрокарциноми з 2 вогнищами (21,3 %) [110].

Поширеність МФ ПРЩЗ становить від 18,6 до 45,0 % [22, 23, 43, 61, 86, 87, 104, 10, 115]. За даними кількох досліджень, частота МФ папілярної мікрокарциноми становила 26,9—54,9 % [35, 98, 100].

За даними метааналізу [139], частота однобічного МФ ПРЩЗ становить 10—36 %. Виявлення контралатерального прихованого вогнища (частота двобічності) у пацієнтів з ПРЩЗ варіює від 13,2 до 30,0 % [9, 23, 24, 48, 61]. Метааналіз [137] показав, що поширеність контралатерального прихованого ПРЩЗ у пацієнтів з доопераційним солітарним ПРЩЗ становила 26,6 %. У дослідженні [121] при однобічному ПРЩЗ з наявністю контралатеральних «доброякісних» вузлів за даними УЗД приховану карциному в протилежній частці виявлено у 43,3 % пацієнтів.

Частота виявлення двобічності при однобічних папілярних мікрокарциномах, за даними досліджень, становить 15,6—22,7 % [51, 110], а за даними метааналізу [124], сукупна поширеність карцином у контралатеральних вузлах у пацієнтів з унілатеральними папілярними мікрокарциномами становила 23,0 %. У разі наявності 2 вогнищ пухлини в домінантній частці частота синхронних вогнищ пухлини в контралатеральній частці становила 30,2 % [110]. У дослідженні [36] приховану контралатеральну карциному виявлено у 15,5 % пацієнтів з доопераційним солітарним ПРЩЗ, приховану іпсилатеральну — у 3,7 %.

У дітей поширеність МФ ПРЩЗ є вищою, ніж у дорослих, і варіює від 46 до 65 % [16, 27, 32], двобічності — від 19,6 до 38,4 % [4, 5, 32, 112].

Таким чином, МФ при ПРЩЗ є характерною ознакою, і набагато частіше трапляється у дітей, ніж у дорослих, однак кількість таких досліджень у дітей незначна на відміну від досліджень у дорослих.

ДІАГНОСТИКА МУЛЬТИФОКАЛЬНОСТІ

Мультифокальність ПРЩЗ може бути виявлена доопераційно за допомогою УЗД і тонкогіркової аспіраційної біопсії (ТГАБ), інтраопераційно (заморожений зріз), а також після операції за допомогою остаточного патогістологічного дослідження [81].

Безумовно, встановлення факту МФ пухлини до операції, зокрема визначення розташування та кількості вогнищ, має важливе значення для хірургічної тактики [81]. Однак чутливість УЗД щодо виявлення МФ становить близько 60 %, а позитивне прогностичне значення — 44—68 % [118], хоча є дані, що сонографія здатна виявляти 75,9 % пацієнтів з МФ і 83,3 % — з двобічним раком [90].

Обмеження УЗД щодо прогнозування двобічності та однобічності ДРЩЗ показано у дослідженні А. Bahat Dinur та співавт. [15], в якому УЗД асоціювалося із 39 % хибно негативних і 69 % хибно позитивних результатів. Не виявлено жодної кореляції між

даними сонографії в контралатеральній частці та злостью новотворенням на цьому боці.

За даними [110], при мікрокарциномах чутливість і специфічність доопераційного УЗД для МФ пухлин становили 42,7 та 92,2 % відповідно, для двобічних пухлин — 49,0 і 93,5 %. У дослідженні [100] із 103 МФ папілярних мікрокарцином 61 (59,2 %) були не випадковими. Пухлини виявлено під час доопераційного УЗД, а 42 (40,8 %) — діагностовано випадково при патологоанатомічному дослідженні. Середній розмір додаткових пухлин становив $(0,23 \pm 0,12)$ см для випадкових МФ мікрокарцином та $(0,41 \pm 0,17)$ см — для не випадкових.

При використанні картування всієї ЩЗ для дослідження післяопераційного матеріалу показано, що 45,1 % пацієнтів, у яких до операції діагностовано солітарний ПРЩЗ, мали приховані МФ пухлини, більшість з них мали розмір ≤ 3 мм [93]. У цьому дослідженні приховані вогнища ПРЩЗ виявлено в іпсилатеральній частці у 14,6 % пацієнтів, у контралатеральній частці — у 20,7 %, в обох частках — у 9,8 %, а дані УЗД (розмір, ЕТП індексної пухлини та метастази у ЛВ) не мали прогностичної цінності для МФ.

Доопераційно виявити МФ вдається не завжди, оскільки додаткові фокуси можуть бути за межами роздільної здатності апаратів УЗД або з інших причин, наприклад, через наявність фонових захворювань, які значно знижують цінність УЗД для диференціації вузлів [91], або можуть залежати від кваліфікації фахівця, класу апарата УЗД.

У метааналізі [124], присвяченому вивченню поширеності та предикторам злостью контралатеральних вузлів при унілатеральних мікрокарциномах, зазначено, що МФ, яку виявлено під час доопераційного УЗД, не слід використовувати для прогнозу злостью, а остаточна хірургічна стратегія має ґрунтуватися на патологічних результатах, таких як заморожений зріз.

За даними систематичного огляду та метааналізу кількісної оцінки ризику раку кожної клінічної та ультразвукової підозрілої ознаки вузлів ЩЗ [19], вищий ризик злостью виявлено для таких ознак (наведено у порядку зниження цінності ознаки): висота вузла перевищує ширину, відсутність ореола Гало, мікрокальцифікати, нерівність контурів, гіпоехогенність, солідна структура вузлів, внутрішньовузлова васкуляризація, сімейний анамнез РЩЗ, розмір вузла ≥ 4 см, поодинокий вузол, опромінення голови/шиї в анамнезі та чоловіча стать. У дослідженні [95] УЗ-ознаки (відсутність ореола, гіпоехо-

генність та мікрокальцифікати вузлів) мали чутливість щодо злоякісності відповідно 56, 44 та 56 %, специфічність — 80, 83 та 94 %. У разі комбінованої оцінки гіпоехогенності або мікрокальцифікатів, або відсутності ореола чутливість УЗ-ознак поліпшилася до 81 % з прийнятною специфічністю 70 %. У роботі А. Рейті [8] множинні мікрокальцинати по периферії вогнища та збільшені (> 5 мм) округлі регіонарні ЛВ, структура яких візуально подібна до такої пухлини, були єдиними патогномонічними УЗ-ознаками, що дали змогу майже 100 % диференціювати дрібні доброякісні та злоякісні вогнища ЩЗ.

Таким чином, при виявленні злоякісності вузлів ЩЗ більше значення має оцінка сукупності ознак, з яких наявність мікрокальцифікатів — найбільш постійна (частіше — провідна) ознака.

Щодо конкретних УЗ-ознак для виявлення МФ дані обмежені та суперечливі. Як зазначено у роботі [118], допомогти в діагностиці МФ може наявність численних підозрілих вузлів або дифузних точкових кальцифікатів. За даними LM Yang та співавт. [132], із УЗ-ознак однобічного РЩЗ незалежними предикторами виникнення прихованої карциноми в контралатеральних вузлах були лише нечіткі межі та МФ в іпсилатеральній частці. При однобічних папілярних мікрокарциномах, за даними YC Lee та співавт. [63], лише відсутність чітко визначеного краю та наявність, імовірно, доброякісного вузла в контралатеральній частці на доопераційних знімках УЗД були незалежними прогностичними чинниками для двобічності.

У дітей УЗД у діагностиці РЩЗ має обмежене значення. У систематичному огляді та метааналізі [1] показано, що УЗ-ознаки є недостатньо точними предикторами доброякісності або злоякісності вузлів ЩЗ у дітей. Із 12 УЗ-характеристик лише наявність внутрішніх кальцифікатів та збільшення шийних ЛВ мали найвищі співвідношення вірогідності РЩЗ. За іншими даними [37], у дітей, крім аномальних ЛВ та мікрокальцифікатів вузла, предиктором злоякісності був розмір вузла > 3,5 см (специфічність щодо прогнозування злоякісності 95 %, але чутливість — 25 %). Найсильнішим предиктором злоякісності зі специфічністю 90 % і чутливістю 70 % була наявність мікрокальцифікатів: у разі їх виявлення вузли у 19 разів частіше були злоякісними. Аномальні ЛВ у 9 разів частіше супроводжувалися злоякісними вузлами. Однак нерівні краї, гіпоехогенність вузла та васкуляризація не були статистично значущими предикторами злоякісності (в 11 % випадків доброякісні вузли мали мікрокальцифікати, у 12 % — виявлено аномальні ЛВ, у 26 % — нерівні межі). У дослідженні

D. Janus та співавт. [51] показано, що відсутність посиленої васкуляризації, мікрокальцифікатів та наявність «ореола» у вузлах не заперечує злоякісності.

Порівняння УЗ-систем стратифікації ризику ATA (American Thyroid Association classification system) із системою звітів і даних з візуалізації ЩЗ Американського коледжу радіології (Thyroid Imaging Reporting and Data System by American College of Radiology, ACR-TI-RADS) у дітей показало, що тестові характеристики обох методів подібні до таких у дорослих, однак жоден окремо не є достатнім для визначення ймовірності злоякісності вузлів. При використанні системи ATA експерти не змогли класифікувати 5,8 % злоякісних і 2,8 % доброякісних вузлів. ACR-TI-RADS продемонструвала більшу відтворюваність. Таким чином, вона могла б бути більш прийнятною для дітей, як об'єктивніша [75], але в дослідженні L. Scarpaticcio та співавт. [108] виявлено високий рівень пропущених злоякісних новоутворень (~50 %) при використанні систем стратифікації ризику ACR-TI-RADS, EU-TIRADS (Європейської), K-TIRADS (Корейської) і ATA. D. M. Richman та співавт. [105] також вважають, що використання критеріїв ACR-TI-RADS у дітей з вузлами ЩЗ не є адекватним, оскільки велика частка (22,1 %) випадків раку може бути пропущена під час первинного відвідування пацієнта.

У пілотному дослідженні [20] вивчено клінічну користь модифікованого для дітей та підлітків McGill Thyroid Nodule Score (MTNS, оцінка вузлів ЩЗ за Макгіллом для доопераційного прогнозування ризику розвитку ДРЩЗ з урахуванням конкретного вузла у дорослих). Гіпоехогенність, мікрокальцифікати і аномальні ЛВ були пов'язані з підвищеним ризиком злоякісності, але підвищена васкуляризація, форма «вище, ніж ширше», макрокальцифікати та більші розміри не були пов'язані зі злоякісними вузлами. У вузлах з невизначеною цитологією (Bethesda III та IV) MTNS, модифікована для дітей та підлітків, продемонструвала добру диференціацію між доброякісними та злоякісними захворюваннями. Автори дослідження припускають, що комплексна система оцінки MTNS може бути корисним доопераційним інструментом для оцінки ризику злоякісності новоутворень ЩЗ у дітей та підлітків, зокрема для диференціювання вузлів з невизначеною цитологією на категорії вищого і нижчого ризику. Однак дослідження А. Крео та співавт. [27] показало, що модифікована MTNS прогнозує злоякісність у молодших пацієнтів менш точно.

Під час оцінювання вогнищевої патології при сонографії слід пам'ятати про особливості УЗ-картини ЩЗ

у дитячому віці [75]: притаманну дифузно склерозуючому варіанту (ДСВ) ПРЩЗ дифузну інфільтрацію частки або всієї залози гіперехогенними вогнищами, що являють собою точкові кальцифікати, які часто не мають вогнищевого ураження і асоціюються з метастатичною шийною лімфаденопатією; часті ознаки ектопічних залишків тимуса всередині ЩЗ, що слід диференціювати із карциномою; більшу поширеність злоякісних новоутворень серед сонографічно проміжних вузлів; меншу поширеність форми вузлів «вище, ніж ширше»; метастази у шийні ЛВ слід відрізняти від виразних реактивно змінених шийних ЛВ, характерних для дитячого віку.

УЗД у дітей з МФ. Майже кожна четверта дитина мала приховане двобічне захворювання (із 172 залучених у дослідження пацієнтів 38,4 % мали двобічне захворювання, у 23,0 % його діагностовано після операції) [17]. Є дані, що доопераційна візуалізація у дітей з ПРЩЗ точніше виявляла двобічну МФ (у 48 із 73 дітей, 66 %), ніж однобічну (у 9 із 25 дітей, 36 %) [16]. У дітей сонографічні ознаки (солідна паренхіма, кальцифікати, нерівність контурів і аномальні ЛВ) лише при однофакторному аналізі мали асоціації з двобічним захворюванням [22]. Як установили Н. Baumgarten та співавт. [17], доопераційними предикторами двобічного захворювання були МФ за даними УЗД, широка інвазивність ПРЩЗ за даними УЗД та наявність лімфаденопатії.

Таким чином, попри високу роздільну здатність сучасних апаратів УЗД, у виявленні МФ цей метод має обмежене значення, хоча чутливість УЗД щодо виявлення двобічності іноді може бути кращою, ніж щодо виявлення однобічної МФ. За даними досліджень, у дітей найбільш вірогідні УЗ-ознаки злоякісності не всі і не завжди мають самостійне значення у виявленні двобічного захворювання.

ЗНАЧЕННЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНОСТІ

Мультифокальність при ПРЩЗ пов'язана з поширеним захворюванням і традиційно вважається несприятливим прогностичним чинником, але в літературі тривають дискусії щодо незалежного значення МФ у розвитку рецидиву, прогресування та смертності при ПРЩЗ [10, 53, 110]. Неоднозначні висновки деяких досліджень щодо МФ як прогностичного чинника при ПРЩЗ можуть бути пов'язані з дизайном або умовами дослідження, наприклад, МФ ПРЩЗ часто не виявляється, оскільки при оцінці патології досліджують лише репрезентативні ділянки, а не всю залозу [93].

Порівняно з монофокальним ураженням мультифокальним високодиференційованим тиреоїдним карциномам притаманний агресивніший перебіг: при МФ частіше траплялися вищі категорії T і N за TNM-класифікацією, випадки неінкапсульованості, були характерними більша кількість повторних втручань, курсів РІТ і частіші метастази у ЛВ ший та легенях [135]. У роботі Б. Гуда [2] установлено, що хворі з МФ ПРЩЗ порівняно з пацієнтами з уніфокальними папілярними карциномами частіше потребували проведення 3 курсів РІТ і більше, мали гірший післяопераційний прогноз за системою MACIS (distant Metastasis, patient Age, Completeness of resection, local Invasion, and tumor Size (віддалені метастази, вік пацієнта, повнота резекції, місцева інвазія та розмір пухлини)), а також вищу смертність. Метааналіз [53] показав, що МФ при ПРЩЗ є значущим чинником ризику прогресування захворювання та підвищує ризик рецидиву захворювання, маючи сильний зв'язок із відомими чинниками прогресування захворювання (метастазами в ЛВ, ЕТП, розміром пухлини > 1 см). За результатами дослідження В. Гуда та співавт. [43], МФ разом з іншими ознаками пухлини є незалежним і важливим чинником, що визначає прогноз виживання пацієнтів з ДРЩЗ. При ПРЩЗ МФ пухлини є незалежним чинником ризику рецидиву [24, 23, 115], пов'язана з агресивнішим перебігом і гіршим прогнозом [41].

Метааналіз 15 досліджень (9665 пацієнтів), присвячений вивченню відмінностей між однобічним уніфокальним ПРЩЗ та однобічним МФ ПРЩЗ [139], показав, що пацієнти з МФ однобічним ПРЩЗ частіше мали метастази у центральні лімфатичні вузли (ЦЛВ), лівобічні лімфатичні вузли (ЛЛВ), вищу стадію за TNM і рецидиви/персистенцію захворювання, ніж пацієнти з уніфокальним однобічним ПРЩЗ. Кількість вогнищ первинної пухлини та інші доопераційні сонографічні особливості (розмір і тиреоїдит Хашимото (ТХ)) були незалежними прогностичними чинниками для метастазування у шийні ЛВ у пацієнтів з ПРЩЗ [129]. Окрім того, метааналіз [34] показав, що наявність навіть 2 пухлинних вогнищ при ПРЩЗ слід розглядати як чинник метастазування у ЦЛВ, прогностична роль зростає при кількості вогнищ 3 та більше.

При папілярних мікрокарциномах МФ значною мірою пов'язана з ризиком метастазів у ЛВ, що показано в метааналізах публікацій і власних даних дослідників [100, 140]. Однобічна МФ була одним з незалежних предикторів у моделі прогнозування ризику метастазування при мікрокарциномах [47].

Систематичний огляд та метааналіз [126] показали, що при CN0 папілярній мікрокарциномі МФ підвищувала ризик розвитку метастазів у ЦЛВ у 1,88 разу і була одним з надійних клінічних предикторів метастазування у ЦЛВ. Мультифокальність пухлини була змінною з високою прогностичною цінністю в дослідженнях, присвячених побудові прогностичних номограм виникнення метастазів у ЦЛВ [17, 118].

Взаємозв'язки між метастазуванням у ЛВ, МФ та локалізацією вогнища у частці ЩЗ продемонстровано в деяких публікаціях. Так, у систематичному огляді та метааналізі [74] показано, що у пацієнтів з ПРЩЗ МФ і локалізація пухлини у верхній третині частки ЩЗ належали до значущих чинників ризику метастазування в ЛВ. У пацієнтів з неінвазивним та клінічно негативним (cN0) ПРЩЗ на стадії T1-T2 МФ і локалізація пухлини в нижньому полюсі були незалежними предикторами метастазування у ЦЛВ поряд з іншими важливими чинниками [144]. Однак для метастазування у ЛЛВ локалізація вогнища у верхньому полюсі ЩЗ була одним з незалежних чинників ризику на відміну від МФ, яка мала зв'язок з метастазами у ЛЛВ лише в однофакторному аналізі [101].

Систематичний огляд і метааналіз [55] 26 досліджень із загальною кількістю 33 976 пацієнтів показали, що МФ значною мірою пов'язана з підвищеним ризиком рецидиву у пацієнтів із ПРЩЗ, тоді як виживаність, специфічна для раку, не відрізнялася (була порівнянною) у групах. *Рецидив при МФ був пов'язаний з розміром первинної пухлини, кількістю вогнищ пухлини і віком пацієнта (відношення ризиків для дітей та дорослих пацієнтів становив 3,19 та 1,89 відповідно).*

Б.Б. Гуда [2] вважає, що важливими для прогнозу виживання хворих як з папілярними, так і з фолікулярними карциномами, є низка чинників, але найважливішим є розмір пухлини, з яким пов'язані інші чинники, — метастазування, МФ, ріст, інтратиреоїдна та екстратиреоїдна інвазія, виникнення рецидиву, зокрема розмір пухлини є більш суттєвим, ніж кількість пухлинних локусів для несприятливого прогнозу.

У дослідженні J. Manso та співавт. [73] МФ та двобічність самі по собі не мали прогностичного впливу на персистенцію/рецидив ПРЩЗ або смертність, а незалежним предиктором персистенції/рецидиву або смерті при МФ ПРЩЗ була сума діаметрів поодиноких вогнищ (sum of the diameters of single foci (SDSF)), яка, на думку дослідників, краще відображує пухлинне навантаження, ніж розмір найбільшого вогнища, а значення SDSF < 40 мм давало змогу ідентифікувати пацієнтів з дуже низьким ризиком

персистенції/рецидиву МФ ПРЩЗ, оскільки БРВ була значно меншою при SDSF $\geq$ 40 мм.

Значення загального діаметра пухлин у прогнозуванні поведінки МФ ПРЩЗ, зокрема мікрокарцином, вивчали також в інших дослідженнях. Q. Zhao та співавт. [140] виявили, що МФ папілярні мікрокарциноми із загальним діаметром пухлини > 1 см мають ризик розвитку метастазів у ЛВ, порівнянний з таким клінічного папілярного раку, а частота метастазів у ЛВ була значно вищою, ніж при уніфокальних пухлинах діаметром $\leq$ 1 см. Значні відмінності за ЕТП, локальною інфільтрацією, метастазуванням у ЦЛВ та прогнозом виявили С. Liu та співавт. [68]: уніфокальні пухлини діаметром $\leq$ 1 см значно відрізнялися від МФ мікрокарцином із загальним діаметром пухлини > 1 см, а мультифокальні — між собою при загальному діаметрі пухлини $\leq$ 1 або > 1 см. У дослідженні L. Hiti та співавт. [47] при мікрокарциномах загальний діаметр пухлини > 10 мм і однобічну МФ використано для побудови моделі прогнозування ризику метастазування, яка мала чутливість 60,98 % і специфічність 75,61 %. Однак В. Zhou та співавт. [142] вважають, що при МФ мікрокарциномах обчислення загального діаметра пухлини для оцінки несприятливої біологічної поведінки є недостатнім і обмеженим, необхідно провести додаткові дослідження. У дослідженні А. А. Там і співавт. [117] виявлено, що у пацієнтів з МФ папілярними мікрокарциномами та ПРЩЗ зниження величини співвідношення найбільшого діаметра пухлини до загального діаметра пухлини пов'язане з капсулярною інвазією, ЕТП і метастазами у ЛВ. Автори дослідження вважають, що використання цього показника може бути особливо корисним для виявлення агресивної поведінки при МФ папілярних мікрокарциномах. На думку J. S. Руо [99], загальна площа поверхні пухлин може бути корисною для диференціювання агресивних МФ папілярних карцином від сприятливіших випадків. У цьому дослідженні МФ пухлини були тісно пов'язані з ЕТП, метастазуванням у ЛВ та вищою стадією пухлини. Мультифокальні папілярні карциноми із загальною площею поверхні > 3,14 см² демонстрували агресивнішу поведінку, ніж уніфокальні та МФ мікрокарциноми з меншою загальною площею поверхні ($\leq$ 3,14 см²).

У публікації W. Wang [125] двобічність (білатеральність) розглядається як особливий тип МФ, оскільки тісніше пов'язана з агресивними клініко-патологічними характеристиками ПРЩЗ, а пацієнти з двобічним захворюванням мають меншу БРВ порівняно з пацієнтами як з уніфокальним ПРЩЗ, так і з одно-

бічним МФ ПРЩЗ. Білатеральні пухлини більшого розміру частіше мають ЕТП і метастазування в ЛВ, на момент діагностики — більш запущену стадію. Є дані, що двобічна МФ є незалежним чинником ризику не лише рецидиву, а й віддалених метастазів та смертності [103]. Дослідниками [36] виявлено, що серед пацієнтів із солітарним доопераційним ПРЩЗ двобічність (прихована карцинома в контралатеральній частці) є незалежним предиктором рецидиву. Вони розробили 10-бальну модель прогнозування груп високого ризику прихованої карциноми.

Однак є повідомлення, що білатеральність на відміну від МФ не пов'язана з рецидивом або персистенцією ПРЩЗ [56]. У систематичному огляді та метааналізі [74] не виявлено її суттєвої кореляції із метастазуванням у ЛВ, а у пацієнтів з неінвазивним і клінічно негативним (cN0) ПРЩЗ на стадії T1-T2 білатеральність була пов'язана з метастазуванням у ЦЛВ лише в однофакторному аналізі [144]. За даними П.О. Ліщинського та співавт. [5], контралатеральне ураження ЩЗ і багатофокусність ураження не можуть бути надійними прогностичними чинниками підвищеного ризику локорегіонарного метастазування ПРЩЗ. Крім того, встановлено, що двобічні та однобічні МФ карциноми мали однакову частоту локорегіонарних і віддалених рецидивів, білатеральність при багатовогнищевому ПРЩЗ не пов'язана з гіршим прогнозом, а більшість випадкових контралатеральних пухлин є мікрокарциномами і не змінюють категорії ризику рецидиву та виживання [98]. Наявність однобічної МФ у пацієнтів після ЛЕ не мала суттєвого впливу на регіонарний рецидив [33, 40, 128] чи вірогідність контралатерального ПРЩЗ та виживаність хворих [45]. Відсутність самостійного прогностичного впливу МФ на клінічні результати продемонстрували результати кількох досліджень [42, 53, 110].

Таким чином, більшість, але не всі дослідження показали, що МФ при ПРЩЗ є незалежним чинником прогресування, рецидиву, зокрема метастазування у ЛВ.

ЗНАЧЕННЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНОСТІ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

За даними ретроспективного аналізу великої когорти дітей із РЩЗ, виявлено, що у дітей з МФ ПРЩЗ частота рецидивів вище, ніж у дорослих пацієнтів, а також, що у молодших пацієнтів МФ, а не вік на момент встановлення діагнозу прогнозує рецидив. У групі дітей більшість МФ пухлин були макроскопічними (93,8%) на відміну від дорослих (65,5%), чим автори пояснювали вищу частоту рецидивів у дітей

з МФ ПРЩЗ порівняно із дорослими [62]. У метааналізі [102] МФ визнано чинником ризику рецидиву захворювання при ДРЩЗ у молодих пацієнтів (до 21 року). Однак велике корейське дослідження [92] не виявило жодного зв'язку між рецидивом у дітей з ДРЩЗ з такими чинниками, як вік, стать, екстракапсулярна інвазія, білатеральність, МФ, тиреоїдит, метастази у ЦЛВ, ЛЛВ, тип операції та РЙТ. У дослідженні J.C. Rubinstein та співавт. [107] МФ поряд з іншими ознаками була предиктором рецидиву лише при однофакторному аналізі, тоді як багатофакторний аналіз залишив лише расу (не європейську) незалежним предиктором рецидиву ПРЩЗ.

Серед 740 пацієнтів із РЩЗ (94,9% ПРЩЗ) віком до 15 років на момент операції МФ карциноми була одним з незалежних параметрів, які мали суттєвий зв'язок з ризиком рецидиву у ЛВ [30]. Зв'язок між збільшенням кількості пухлин та метастазами у ЛВ показано у дослідженні С. Paik та співавт. [89]. Мультифокальність була незалежним чинником метастазування у центральні ЛВ поряд з іншими показниками у дітей та підлітків з ПРЩЗ [71, 111].

Виявлено, що МФ була незалежним чинником ризику для кількості метастазів у ЦЛВ і ЛЛВ [44], а дослідження D. Q. Ngo та співавт. [82] показало, що у дітей з ПРЩЗ МФ, максимальний діаметр пухлини, ЕТП і метастази у ЦЛВ були незалежними чинниками ризику метастазування у ЛЛВ. У дослідженні W. Liang [67] виведено формулу розрахунку *комбінованого предиктора для латерального метастазування* у ЛВ при дитячому ПРЩЗ (Кількість метастазів + 0,31 · Розмір пухлини + 0,115 · Кількість метастазів у ЦЛВ), яка показала добру точність ($\geq 2,2744$). Прогностична цінність цих чинників для метастазування у ЛЛВ у порядку важливості така: комбінований предиктор, кількість метастатичних ЦЛВ, розмір пухлини та МФ. Крім того, МФ враховано при побудові номограми прогнозування регіонального метастазування у ЛВ у пацієнтів підліткового віку з ДРЩЗ, що також показала добрі результати щодо прогнозування [79]. Ці дослідники провели ретроспективний аналіз клінічно-патологічних характеристик 1930 пацієнтів віком від 10 до 24 років з ДРЩЗ та визначили 6 прогностичних чинників регіонального метастазування у ЛВ (вік, раса, гістологія, МФ, екстратиреоїдна інвазія та розмір пухлини), які були використані для побудови прогностичної номограми. Віддалені метастази раку ЩЗ були пов'язані з кількістю вогнищ пухлини лише при однофакторному аналізі, а при багатофакторному аналізі це не мало істотного впливу [69].

Таким чином, більшість досліджень показали, що у дітей МФ при ПРЩЗ вливає на ризик рецидиву та є незалежним предиктором метастазування у ЛВ (ЦЛВ, ЛЛВ).

ПРЕДИКТОРИ МУЛЬТИФОКАЛЬНОСТІ

Опромінення

Іонізувальне опромінення є найважливішим з відомих чинників ризику розвитку РЩЗ, особливо, ПРЩЗ, який найчастіше діагностують після опромінення [50, 144]. Ризик розвитку ДРЩЗ підвищений після опромінення внаслідок техногенних аварій, а також діагностичного опромінення та променевої терапії злоякісних пухлин (найчастіше це лімфома Ходжкіна, пухлини центральної нервової системи) [27, 94]. Ризик РЩЗ може виникати при дозах $< 0,2$ і $< 0,1$ Гр [70], а у дітей молодшого віку — при дозах $0,05$ — $0,1$ Гр [50].

В осіб, які були віком до 18 років під час опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС, тенденція до збільшення захворюваності на РЩЗ зберігається протягом останніх 30 років [11]. «Діти Чорнобиля» мають підвищений ризик розвитку РЩЗ, оскільки латентний період радіаційно-індукованого РЩЗ триває, ймовірно, набагато довше, ніж 30 років [12]. У дослідженні Н. Yamamoto [131] рівень виявлення РЩЗ і потужність дози радіації показали статистично значущі зв'язки доза-реакція, що підтвердило, що радіаційне забруднення внаслідок аварії на АЕС у м. Фукусіма пов'язане з частотою виявлення РЩЗ у дітей та підлітків, хоча в одному з попередніх досліджень [84] регіональні відмінності в дозах опромінення не були пов'язані з підвищенням ризику РЩЗ серед дітей у м. Фукусіма протягом 4—6 років після аварії на АЕС.

В опромінених після Чорнобильської аварії дорослих та дітей РЩЗ мав агресивніші характеристики [23, 144]. Частота МФ була значно вищою серед опромінених пацієнтів (33 % проти 24 %, $p < 0,05$), а серед працівників, зайнятих на відновних роботах, становила 41 % [23]. За даними дослідження Т.І. Bogdanova та співавт. [18], інтегративний «показник інвазивності», який ґрунтується на п'яти характеристиках раку, є вищим при радіогенному ПРЩЗ, особливо у дітей. Однак у роботі Н.Я. Кобринської [135] зв'язок між збільшенням частки папілярних МФ карцином та впливом радіаційного чинника не підтверджено.

Аналіз злоякісної патології ЩЗ у когорті дітей та підлітків з Білорусі, які зазнали впливу радіоїоду після аварії на ЧАЕС, показав, що високі дози опромінення ЩЗ були пов'язані з більшою ймовірністю МФ раку та множинної вузлової патології [134].

У дослідженні віддалених результатів лікування пост-Чорнобильського ПРЩЗ у білоруських дітей та підлітків показано, що МФ ріст пухлини та вік до 15 років на момент виявлення були основними чинниками ризику для локорегіонарних рецидивів у разі неТТЕ [40]. У міру дорослішання пацієнтів виявлено значне зниження частки ПРЩЗ з М1, фіброзом, судинною та лімфатичною інвазією і збільшення кількості випадків МФ росту та фонові патології (більшість — автоімунний тиреоїдит) [40]. Дослідження, проведене у дітей з ДРЩЗ (90 % — ПРЩЗ) [22] показало, що радіаційне опромінення в анамнезі пов'язане з майже 7-разовим підвищенням ризику двобічного захворювання, і мало граничне статистичне значення, при цьому позитивна прогностична цінність становила 71 %, а у підгрупі пацієнтів (сN0) опромінення та МФ первинної частки були незалежно пов'язані з двобічним захворюванням.

Таким чином, опромінення в анамнезі підвищує ризик розвитку РЩЗ, особливо у дитячому віці, спричиняючи агресивніші, зокрема МФ пухлини.

Стать і вік

У роботі Н.Я. Кобринської [135] найуразливішою віковою групою щодо МФ росту високодиференційованих тиреоїдних карцином були пацієнти віком понад 34 роки, статистично значущих відмінностей за статтю не виявлено. У дослідженні В. Guda та співавт. [43] статистично значущу різницю між уніфокальним і МФ ПРЩЗ відзначено лише у пацієнтів літнього віку (> 60 років), гендерної відмінності за частотою МФ ПРЩЗ не виявлено: 18,8 % (750/3982) та 17,7 % (172/974) у жінок та чоловіків відповідно. З молодшим віком пацієнтів пов'язане частіше виявлення прихованого раку контралатеральної частки при одnobічному ПРЩЗ з контралатеральними «доброякісними» за даними УЗД вузлами [121].

У дослідженні S.Y. Park [93] лише чоловіча стать була незалежним предиктором МФ ПРЩЗ. Ризик МФ ПРЩЗ був приблизно втричі вищим у чоловіків порівняно із жінками (вік і сімейний анамнез не мали прогностичного значення). Чоловіча стать поряд з іншими чинниками підвищувала ризик іпсилатеральної прихованої карциноми у пацієнтів з клінічно солітарним ПРЩЗ [36]. Однак у метааналізі [53] чоловіча стать не сприяла значному підвищенню частоти МФ так само, як і вік > 45 років. Не виявлено сильного зв'язку між віком і статтю в метааналізах при одnobічному уніфокальному та МФ ПРЩЗ [139], а також при двобічних карциномах [137].

Дитячий вік

Багатоцентрове ретроспективне когортне дослідження поширеності та чинників ризику МФ захворювання у дітей з ПРЩЗ [16] показало, що вік (≤ 10 років) є предиктором МФ та двобічного МФ захворювання. У дослідженні Y. Gui та співавт. [44] показано, що вогнища раку у віковій групі < 14 років були агресивнішими та переважно МФ порівняно з групою 14—18 років. Дослідження S. Park [92] показало, що вікова група < 15 років мала агресивніші чинники, зокрема білатеральність і МФ. У дітей з ПРЩЗ молодший вік на момент встановлення діагнозу був пов'язаний з більшою часткою МФ [62]. Однак дослідження C. E. Cherella [22] не виявило незалежного зв'язку між ризиком двобічного захворювання та будь-якими доопераційними характеристиками пацієнтів за винятком граничного зв'язку з опроміненням.

Таким чином, у дорослих значення віку та статі як предикторів МФ є суперечливими, а у дітей, за даними більшості досліджень, молодший вік асоціюється з МФ.

Ожиріння

Останнім часом ожирінню (ОЖ) приділяється багато уваги щодо наявності зв'язків між ОЖ та розвитком пухлин. Ожиріння пов'язане з хронічним запаленням, що характеризується неспецифічною активацією імунної системи, збільшенням чинників запалення та виробленням цитокінів і адипокінів, прямо або опосередковано визначає проліферацію клітин та спричиняє пухлиноутворення в різних тканинах, зокрема в ЩЗ [38]. Метааналіз [109] виявив статистичне значущє збільшення ризику РЩЗ в осіб із надлишковою масою тіла на 25 % порівняно з однолітками з нормальною масою тіла, в осіб з ОЖ — на 55 %. Збільшення індексу маси тіла (ІМТ) на 5 од., маси тіла на 5 кг, обводу талії або стегон на 5 см і величини співвідношення обводу талії та стегон на 0,1 було пов'язане з підвищенням раку ЩЗ, відповідно на 30, 5, 5 і 14 %. Ожиріння було сильно пов'язане з папілярним, фолікулярним і анапластичним РЩЗ, але обернено пропорційно корелювало з медулярним РЩЗ. За даними іншого метааналізу [71], ОЖ було пов'язане з підвищеним ризиком РЩЗ, за винятком медулярного РЩЗ.

За даними C. Trésallet і співавт. [119], пацієнти з надмірною масою тіла або ОЖ не мали вищого ризику ПРЩЗ порівняно з особами з нормальною масою тіла, хоча в цьому дослідженні пацієнти з ПРЩЗ і ОЖ мали підвищений ризик персистування захворювання. M. Rotondi та співавт. [106] не під-

твердили зв'язку між ОЖ та ДРЩЗ. У дослідженні О. П. Нечая та співавт. [7] не встановлено причинно-наслідкового зв'язку між надлишковою масою тіла і ризиком розвитку РЩЗ, а високий ІМТ (> 25 кг/м²) не може бути його надійним предиктором. Автори не виключають, що відсутність взаємозв'язку між ОЖ і РЩЗ у дослідженні пов'язана з іншими чинниками. У пацієнтів з результатами тонкоголкової аспіраційної біопсії невизначеної значущості вищий ІМТ корелював з нижчими показниками злоякісності ЩЗ у всіх пацієнтів, крім жінок віком понад 45 років [78].

Зв'язок між ОЖ та надмірною масою тіла і МФ та іншими показниками агресивності ПРЩЗ встановлено у багатьох публікаціях [16, 33, 42, 52, 74]. Так, у систематичному огляді та метааналізі [33] показано зв'язок між вищим ІМТ і МФ, розміром пухлини та ЕТП, при цьому підвищений ІМТ асоціювався з МФ у пацієнтів як із надлишковою масою тіла, так і з ОЖ. У метааналізі [84] виявлено, що ОЖ асоціювалося не лише з МФ, більшим розміром пухлини, ЕТП, а й з ураженням ЛВ. Асоціації були виразнішими у міру збільшення ІМТ, але не встановлено зв'язку між ІМТ та білатеральністю, судинною інвазією чи поширенням метастазів. Метааналіз [28] виявив вищий рівень МФ при ПРЩЗ у групі з ОЖ порівняно із пацієнтами з нормальною масою тіла. Окрім того, ОЖ було пов'язане зі старшим віком, чоловічою статтю, розміром пухлини ≥ 1 см, ЕТП, вищою стадією за TNM, але доопераційний рівень тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові, судинна інвазія, метастази у ЛВ, віддалені метастази та рецидив не були пов'язані з ОЖ. У дослідженні S. Zhao та співавт. [141] ОЖ було незалежним предиктором для пухлин розміром > 1 см (при кожному 5-бальному підвищенні ІМТ підвищувався ризик розміру пухлини > 1 см на 13,7 %, а МФ — на 25,3 %), але не виявлено різниці за метастазуванням у шийні ЛВ. Однак у дослідженні J. E. Paes [88] ОЖ, хоча й було пов'язане зі збільшенням захворюваності на РЩЗ, але вищий ІМТ не був пов'язаний з агресивнішими ознаками пухлини та більшою ймовірністю рецидиву/персистенції.

Значно вищий ризик білатеральності, МФ ПРЩЗ, мінімального ЕТП мали пацієнти із надлишковою масою тіла та ОЖ порівняно із особами з нормальною масою тіла [54]. В іншому повідомленні [64] зазначено, що ОЖ підвищувало ризик кальцифікації пухлинної тканини, при цьому зв'язання прямо пропорційно корелювало з МФ, Т-розміром, ЕТП, просунутою Т- та N+-стадіями і більшою кількістю метастазів у ЛВ. Пацієнти з ОЖ та кальцифікацією пухлинної

тканини мали вищий ризик ЕТП і N+стадії порівняно з особами з нормальною масою тіла.

За даними систематичного огляду та метааналізу зв'язків між ОЖ та 8 видами раку в молодому віці, збільшення ІМТ на кожні 5 кг/м² прямо пропорційно пов'язане з РЩЗ та іншими типами раку [46]. У дітей перехресне дослідження виявило, що підвищені рівні загального або абдомінального ОЖ, виміряні за допомогою ІМТ, площі поверхні тіла та співвідношення обводу талії та стегон, були пов'язані зі значним підвищенням ризику розвитку вузлів ЩЗ, особливо множинних вузлів у дівчаток і поодиноких вузлів у хлопчиків [123]. Серед пацієнтів віком до 21 року виявлено значущу різницю за медіаною показника ІМТ з при доброякісних та злоякісних вузлах, а збільшення ІМТ з було суттєво та незалежно пов'язане з ймовірністю злоякісних новоутворень у вузлах [87]. Автори цього дослідження вважають, що показник ІМТ з слід розглядати як клінічний чинник ризику при прийнятті рішення про операцію з приводу вузла ЩЗ у пацієнтів молодшого віку. Проспективне дослідження із 300 473 учасниками віком до 18 років у м. Фукусіма виявило, що ОЖ було пов'язане із захворюваністю на РЩЗ (ризик РЩЗ, скоригований за різними параметрами, становив 2,23 (1,01, 4,90) для осіб з ОЖ порівняно з особами без нього), при цьому регіональні відмінності за дозою опромінення не були пов'язані з підвищенням ризику РЩЗ [84].

Більшість досліджень демонструють, що ОЖ призводить до агресивнішого РЩЗ, зокрема МФ у дорослих. У дітей ОЖ може спричинити вузлоутворення та РЩЗ, однак ці дані потребують уточнення. Важливість встановлення зв'язків МФ при РЩЗ та ОЖ полягає в тому, що цей чинник належить до модифікованих чинників ризику, що має значення для профілактики захворювань, а також у тому, що він може бути врахований разом з іншими чинниками при індивідуальній доопераційній оцінці ризику.

Автоімунний тиреоїдит (тиреоїдит Хашимото)

У дорослих ТХ частіше спостерігається при ПРЩЗ, ніж при доброякісних захворюваннях ЩЗ та інших карциномах [61], є чинником ризику РЩЗ і ПРЩЗ [130]. Є дослідження, в яких показано, що ТХ може бути захисним чинником при прогресуванні ПРЩЗ [61, 68, 118]. У дорослих ПРЩЗ у поєднанні з ТХ частіше буває МФ [31, 49, 66, 68, 118]. Частота випадків багатофокусного росту папілярних карцином була вдвічі вища за наявності в залозі разом із карциномою хронічного тиреоїдиту [2].

У дорослих ТХ, вік і МФ були тісно пов'язані з метастазами у центральні ЛВ [66], крім того частота метастазів у центральні ЛВ серед пацієнтів з ТХ з рівнем антитіл до тиреопероксидази (АТПО) > 1300 МО/мл була значно вищою за наявності МФ порівняно із однофокусним ПРЩЗ [32], але Y. Zhou та співавт. [143] не виявили суттєвих відмінностей за МФ, розміром пухлини та частотою метастазів у центральні або бічні ЛВ шиї між групами з позитивними АТПО, антитілами до тиреоглобуліну (АТТГ) і контрольною групою, зокрема позитивність АТПО та/або АТТГ не були ідентифіковані як чинники ризику або чинники захисту від метастазів у ЛВ при РЩЗ (переважно ПРЩЗ).

За даними метааналізу [137], ТХ був слабо пов'язаний з контралатеральним прихованим ПРЩЗ, але при папілярних мікрокарциномах з контралатеральними клінічно негативними вузлами, за даними систематичного огляду та метааналізу [124], ТХ був одним із чинників ризику злоякісного новоутворення на протилежному боці.

S. Dong та співавт. [31] виявили, що високий рівень АТПО (> 1300 МО/мл) є остаточним індикатором МФ ПРЩЗ у дорослих пацієнтів із ТХ. У подальшому ця дослідницька група [32] виявила, що маркерами МФ ПРЩЗ при ТХ є не лише рівень АТПО > 1300 МО/мл, а й підвищений рівень ТТГ (однак лише разом із АТПО > 1300 МО/мл), підвищена експресія СК-19, а також наявність мутації *BRAF* та перебудов *RET/PTC*.

У дитячому віці ТХ асоціюється з підвищеною частотою ПРЩЗ [115, 135]. Однак при оцінці зв'язку між агресивністю ДРЩЗ у дітей з ТХ та без нього не виявлено статистично значущих відмінностей між групами як за частотою МФ, так і за демографічними даними, ЕТП, лімфоваскулярною інвазією, метастазами у ЛВ чи легені, рецидивом захворювання або РЙТ, але пацієнти з ТХ та ДРЩЗ частіше мали МФ, менші пухлини та мікрокальцифікати [133]. Дослідження у дітей з ДРЩЗ не виявило різниці за МФ пухлин, розміром пухлини, ЕТП, метастазуванням у ЛВ, рівнем ТТГ, БРВ між групами з ТХ або без нього [104]. Дослідники припускають, що у дітей та підлітків з ПРЩЗ ТХ не впливає на метастази у ЛВ або віддалені метастази [135].

У дорослих ПРЩЗ при поєднанні з ТХ частіше буває МФ, однак роль ТХ як самостійного чинника ризику МФ суперечлива. У дітей ТХ асоціюється з ПРЩЗ/ДРЩЗ, але впливу на МФ не доведено.

Тиреотропний гормон

У дорослих ТТГ був одним із незалежних чинників ризику білатеральності при МФ ПРЩЗ [98]. На

думку авторів, ТТГ можна вважати доопераційним індикатором, здатним прогнозувати МФ. Як зазначено вище, підвищений вміст ТТГ лише разом із титром антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТРО-Ab) > 1300 МО/мл був маркером МФ ПРЩЗ при ТХ [31].

Деякі генетичні маркери

За даними метааналізів, у дорослих мутація *BRAF* була пов'язана з МФ та іншими клініко-патологічними чинниками при ПРЩЗ [138], зокрема при мікрокарциномах [72], але метааналіз [137] показав, що мутація *BRAF* була слабо пов'язана з контралатеральним прихованим ПРЩЗ.

У дітей з ДРЩЗ злиття генів є частішими генетичними змінами [2, 96]. Показано, що у дітей з ДРЩЗ гени злиття траплялися майже на 50 % частіше, ніж одноточкові мутації, але не виявлено чіткого зв'язку між основними генетичними змінами та гістопатологічними ознаками (зокрема з кількістю метастазів) і клінічним статусом пацієнтів під час останнього спостереження [14]. При ПРЩЗ гени злиття виявлено у 55,9 % дітей (частіше траплялися злиття *RET*, *NTRK3*). Крім того, виявлено, що вони пов'язані з агресивнішим захворюванням [96]. Гени злиття *NTRK* при ПРЩЗ виявлено у 16,3 % дітей та 5,7 % дорослих, причому *NTRK1*-карциноми були асоційовані з більшою частотою МФ пухлини та віддалених метастазів, інвазивнішими, ніж карциноми, що містять злиття *NTRK3*. Крім того, в жодному зразку доброякісної тканини (доброякісні пухлини, хронічний лімфоцитарний тиреоїдит) не виявлено злиття гена *NTRK* [97]. Автори дослідження вважають, що доопераційне виявлення онкогенного гена злиття *NTRK* у вузлі ЩЗ асоціюється із високим ризиком МФ та 100 % імовірністю злоякісності. Крім того, вони наполягають на необхідності тестування всіх вузлів у разі МФ ПРЩЗ через можливість виявлення різних мутацій, які можуть вплинути на лікування пацієнта, оскільки при МФ можуть співіснувати різні варіанти генетичних змін (в одного пацієнта з МФ ПРЩЗ ген злиття *NTRK* виявлено в одному вузлі ЩЗ, а мутацію *BRAF V600E* — в іншому).

За даними S. Onder та співавт. [86], при дитячому ПРЩЗ класична архітектура з мультицентричністю та локальним рецидивом корелювала з мутацією *BRAF* (V600E), але в дослідженні M. I. Cordioli та співавт. [25] у дітей мутація *BRAF* (V600E) була пов'язана із старшим віком та більшим розміром пухлини, а *RET/PTC3* — з більшим розміром пухлини і МФ.

У дорослих мутація *BRAF* має зв'язок з МФ, дані у дітей суперечливіші. Гени злиття *RET* і *NTRK* у дітей

трапляються частіше, ніж у дорослих, мають асоціацію з більшою агресивністю, зокрема МФ пухлини.

Метастази в лімфатичні вузли

У роботі Б. Б. Гуда [2] МФ у пацієнтів з ДРЩЗ (ПРЩЗ — 89,7 %) мала асоціації з метастазуванням у ЛВ. У дорослих виявлення метастазів у ЛВ було одним із незалежних прогностичних чинників контралатерального прихованого ПРЩЗ [21, 24]. У метааналізі [137] показано, що одним із значущих чинників ризику контралатерального прихованого вогнища ПРЩЗ було метастазування у ЦЛВ. Однак є дані, що метастази у ЛВ (за даними УЗД та патогістологічно) не продемонстрували прогностичної цінності для МФ у пацієнтів із солітарним ПРЩЗ [93].

У дітей показано, що наявність лімфаденопатії було одним із доопераційних предикторів двобічного захворювання, а діти з двобічним захворюванням частіше мали ураження ЦЛВ [17]. Однак у дослідженні С. Е. Cherella та співавт. [22] клінічно очевидне ураження ЛВ (cN1) не мало незалежного зв'язку з двобічним захворюванням (білатеральність лише при однофакторному аналізі мала асоціації з аномальними ЛВ за УЗД). У дітей із cN0 імовірність двобічного захворювання зростала при гістопатологічному виявленні ураження ЛВ і обернено пропорційно залежала від розміру пухлини, але ці асоціації не були статистично значущими. За даними G. L. Banik та співавт. [16], стадія N1b була предиктором МФ та двобічного МФ захворювання, а у дослідженні С. К. Sudoko та співавт. [112] показано, що двобічне захворювання було пов'язане з ураженням ЛВ N1a та кількістю уражених ЛВ ≥ 4 .

Більшість даних указують на те, що ураження ЛВ у дітей та дорослих є чинником ризику МФ та двобічності.

Контралатеральний доброякісний вузол

У дорослих прихований ПРЩЗ часто (43,3 %) виявлявся в контралатеральних «доброякісних» за даними УЗД вузлах [121]. Наявність контралатерального доброякісного вузла була незалежним прогностичним чинником прихованого ПРЩЗ протилежної частки [21, 125]. При папілярних мікрокарциномах вузлової гіперплазії була єдиним значущим чинником для МФ пухлин [110], а за даними Y. C. Lee та співавт. [63], наявність контралатерального вузла (імовірно доброякісного за даними УЗД) була одним із незалежних предикторів прихованої карциноми в протилежній частці. Згідно з метааналізом [124] у таких пацієнтів ризик злоякісного новоутворення

на протилежному боці ЩЗ підвищувався за наявності МФ первинної карциноми, капсулярної інвазії та ТХ. Дослідження показало, що наявність доброякісного вузла, поряд з іншими чинниками, була незалежним предиктором контралатеральної окультної карциноми у пацієнтів з клінічно солітарним ПРЩЗ, крім того, вона підвищувала ризик іпсилатеральної прихованої карциноми [36].

У дослідженні серед дітей з ДРЩЗ (90 % ПРЩЗ) виявлення за даними УЗД додаткових вузлів ЩЗ розміром ≥ 5 мм (іпсилатерально або контралатерально від первинної пухлини) не було пов'язане з двобічним захворюванням. Крім того, додаткові іпсилатеральні вузли ЩЗ за даними УЗД не були пов'язані з МФ пухлини у первинній частці [22].

Більшість даних вказує на те, що наявність контралатерального доброякісного вузла у дорослих може мати незалежний вплив щодо двобічності на відміну від дітей (дані обмежені).

Мультифокальність первинної карциноми

У дорослих МФ первинної карциноми була одним із незалежних чинників ризику виявлення контралатерального прихованого вогнища ПРЩЗ [21, 86, 125]. Пацієнти з іпсилатеральними МФ пухлинами у 5,6 разу частіше мали контралатеральні приховані вогнища ПРЩЗ, ніж особи без неї [137]. Білатеральність частіше виявляли у пацієнтів з принаймні однією МФ часткою: серед пацієнтів з двобічним ПРЩЗ 43,2 % мали мультивогнища принаймні в одній частці порівняно із 6,4 % серед осіб із небілатеральними [48]. Мультифокальність в іпсилатеральній частці була пов'язана з прихованим ПРЩЗ у протилежній частці ЩЗ у пацієнтів, які за даними УЗД мали однобічний ПРЩЗ та «доброякісні» вузли у контралатеральній частці [121]. У дорослих з папілярними мікрокарциномами однобічні МФ пухлини при кількості однобічних вогнищ пухлини ≥ 2 мали більш ніж 30 % імовірність двобічних папілярних мікрокарцином, а за наявності трьох вогнищ і більше в домінантній частці — 46,2 % [110]. За даними метааналізу МФ первинних карцином була одним із чинників ризику злякисного новоутворення на протилежному боці у пацієнтів з папілярними мікрокарциномами, що мали контралатеральні клінічно негативні вузли [124]. Хоча в дослідженні S. Y. Park і співавт. [93] ризик виникнення прихованих контралатеральних вузлів у пацієнтів з наявним або відсутнім іпсилатеральним мультифокальним ПРЩЗ суттєво не відрізнявся.

У дітей однобічна МФ була пов'язана з двобічним захворюванням [5, 10, 112]. Мультифокальність первинної частки була пов'язана з майже 8-разовим збільшенням шансів двобічного захворювання і мала позитивне прогностичне значення 65 % щодо наявності захворювання в контралатеральній частці. Двобічне захворювання було наявне у 45 % дітей із МФ у первинній частці з клінічно низьким ризиком ПРЩЗ cN0 та лише у 16 % без МФ [22]. Мультифокальність та широка інвазивність за даними УЗД були доопераційними предикторами двобічного захворювання у дітей з ПРЩЗ [17].

Мультифокальність первинної частки є важливим предиктором двобічності захворювання як у дорослих, так і у дітей.

Розмір пухлини

У роботі Б. Гуда [2] показано, що збільшення розміру папілярних карцином супроводжувалося підвищенням поширеності метастазуючих, інвазійних та МФ пухлин. Зі збільшенням розміру папілярної карциноми від 10 до 20 мм зростала частка хворих з карциномами категорії N1a, N1b, N1ab, M1, з МФ-ростом, інтратиреоїдною чи екстратиреоїдною інвазією, пухлинами, які після операції дають рецидиви, а з подальшим збільшенням розміру папілярної карциноми зростала частка пацієнтів з агресивними, зокрема МФ пухлинами (але не категорії N1b). У пацієнтів різної статі була відсутня залежність між розміром папілярної карциноми і наявністю багатофокусності однак, остання частіше траплялася при великих пухлинах у дівчат, а також у чоловіків віком понад 40 років. У роботі Н. Кобринської [135] при МФ високодиференційованих карцином випадки з розміром максимального вогнища < 32 мм траплялися частіше (85,3 %), ніж при монофокальних (81,1 %).

У пацієнтів з доопераційним солітарним ПРЩЗ розмір пухлини (за даними УЗД і патології) не показав прогностичної цінності для МФ [93]. За даними метааналізу [139], у пацієнтів з однобічними уніфокальними та однобічними МФ ПРЩЗ суттєвих відмінностей за розміром пухлини не було.

Розмір пухлини > 1 см був предиктором виявлення прихованої контралатеральної карциноми [21, 24, 125], хоча в дослідженні S. B. Polat і співавт. [98] білатеральність була статистично значущо пов'язана з розміром пухлини лише при однофакторному аналізі. У дослідженні E. Hwang [48] двобічний ПРЩЗ виявлено у 12,6 % пацієнтів з первинною пухлиною роз-

міром ≤ 2 см і у 13,5 % з пухлиною розміром > 2 см, значної кореляції між білатеральністю та розміром пухлини не встановлено. При папілярних мікрокарциномах у дорослих не було значущого зв'язку між розміром первинної пухлини та наявністю контралатеральних пухлин (середній розмір найбільшої первинної пухлини становив $(0,6 \pm 0,2)$ см) [110].

У дітей розмір вузла > 2 см за даними УЗД асоціювався з підвищенням ризиком післяопераційного двобічного захворювання (дифузно-склерозувальний варіант ПРЩЗ також асоціювався з двобічним захворюванням) [17]. Результати дослідження С. Е. Cherella [22] показали, що розмір пухлини не був пов'язаний з двобічним захворюванням у повній когорті досліджуваних, але при вторинному аналізі у дітей cN0 пухлини розміром ≥ 20 мм рідше були двобічними, ніж менші пухлини, при цьому *Post hoc* аналіз дітей із cN1 показав, що пухлини розміром ≥ 20 мм частіше були двобічними, ніж менші пухлини.

Значення розміру пухлини як самостійного чинника у прогнозуванні МФ та двобічності за даними досліджень у дорослих та обмеженої кількості досліджень у дітей є суперечливими. Однією з причин цього може бути те, що пухлини різного гістологічного підтипу можуть мати відмінності у біологічній поведінці.

TNM

У дорослих МФ ДРЩЗ частіше мали високі категорії T і N за TNM-класифікацією [4], за даними Б. Гуда [2], МФ асоціювалася з пухлинами категорії T2-T4 і метастазуванням у ЛВ. Двобічність ПРЩЗ частіше виявляли у пацієнтів з прогресуючою стадією T: у 8,7 % пухлин pT1, 9,2 % pT2, 23,0 % pT3 та 12,5 % pT4, але значної кореляції між двобічністю і розміром пухлини не встановлено [48]. Незалежними предикторами МФ ПРЩЗ визнано вищий клас T і N+—стадію [41]. Багатоцентрове когортне дослідження [16] показало, що у дітей із ПРЩЗ стадії пухлини T3 і N1b були предикторами МФ та двобічного МФ захворювання.

Таким чином, пухлини з вищим класом за стадіями T і N частіше траплялися при МФ та білатеральності. За даними обмеженої кількості досліджень, вищі T і N+ стадії пухлин можуть бути предиктором МФ у дорослих, а у дітей — МФ та білатеральності.

Капсулярна інвазія

За високодиференційованої тиреоїдної карциноми МФ асоціювалася з капсулярною інвазією [2], неінкапсульованість при МФ траплялася у 47,6 % випадків (за монофокальної карциноми — у 35,0 %) [135].

У дорослих капсулярна інвазія є одним із незалежних предикторів МФ ПРЩЗ. [41]. За даними метааналізу [137], капсулярна інвазія мала слабкий зв'язок з контралатеральним прихованим ПРЩЗ. Поряд з цим, при однобічних папілярних мікрокарциномах з наявними контралатеральними клінічно негативними вузлами капсулярна інвазія була одним із чинників ризику зловиясного новоутворення на протилежному боці згідно з метааналізом [124]. Показано, що діти з двобічним захворюванням частіше мали екстранодальне поширення [5].

Таким чином, капсулярна інвазія частіше виявляється при МФ, але самостійне значення для МФ показано не в усіх дослідженнях. Вплив на двобічність є незначним у дорослих, але при папілярних мікрокарциномах може мати значення за наявності контралатеральних вузлів. Доказів щодо прогностичної цінності цієї ознаки у дітей немає у зв'язку з обмеженістю даних.

Екстратиреоїдне поширення

При МФ ПРЩЗ частота ЕТП та інвазії судин була вищою, ніж при солітарному ПРЩЗ. Збільшення кількості пухлин було пов'язане з підвищенням ризиком ЕТП і судинної інвазії: вони траплялися частіше у пацієнтів з трьома вогнищами пухлини і більше порівняно з особами з 2 вогнищами пухлини та однопухлинним ураженням [35]. Наявність ЕТП, виявленої патогістологічно, корелювала з МФ, однак ЕТП індексної пухлини за даними УЗД не мало прогностичної цінності для МФ [93]. За даними метааналізу [139], у пацієнтів з однобічним уніфокальним та однобічним МФ ПРЩЗ суттєвих відмінностей за ЕТП не було.

У дослідженні Е. Hwang та співавт. [48] двобічність частіше виявляли у пацієнтів з ЕТП: 23,6 % пухлин з ЕТП продемонстрували двобічність порівняно з 9,7 % без неї. Дослідження показало, що ЕТП поряд з іншими чинниками була незалежним предиктором контралатеральної окультної карциноми у пацієнтів з клінічно солітарним ПРЩЗ [36]. Однак значущих кореляцій між контралатеральним ПРЩЗ та ЕТП не виявлено [21]. За даними метааналізу, ЕТП було слабо пов'язане з контралатеральним прихованим ПРЩЗ [137].

Діти з двобічним захворюванням частіше мали ЕТП [17], але двобічність лише при однофакторному аналізі мало асоціації з ЕТП [22].

Таким чином, ЕТП частіше трапляється при двобічності. Дані досліджень щодо прогностичної цінності суперечливі, дані у дітей обмежені.

СТВОРЕННЯ ПРОГНОСТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ РИЗИКУ МУЛЬТИФОКАЛЬНОСТІ

Індивідуальна оцінка ризику МФ або двобічності на підставі створення прогностичних моделей видається перспективною з огляду на зручність у використанні в клінічній практиці, однак літературні дані щодо створення таких моделей обмежені. У дослідженні J.W. Feng та співавт. [36] розроблено 10-бальну модель оцінки ризику контралатеральної прихованої карциноми у дорослих пацієнтів з клінічно поодиноким ПРЩЗ після того, як показано, що розмір пухлини > 1 см, наявність доброякісного вузла, ЕТП, метастази у ЦЛВ і ЛЛВ були незалежними предикторами білатеральності, яка була незалежним предиктором рецидиву у цих пацієнтів. Середня частота контралатеральної прихованої карциноми у пацієнтів з ПРЩЗ з балом ≥ 4 (високий ризик) була значно вищою, ніж у пацієнтів з балом ≤ 3 (низький ризик) (58,3 і 3,5 %, $p < 0,001$). Автори вважають, що пацієнтам з доопераційним солітарним ПРЩЗ, які мають показник ≥ 4 бала, необхідне ретельне доопераційне обстеження, щоб заперечити контралатеральну приховану карциному, а якщо вона не виявлена до операції, то рекомендувати ТТЕ.

Таким чином, створення прогностичних моделей оцінки ризику багатоголищового ПРЩЗ є складним, але можливим завданням, що дасть змогу спростити тактику лікування пацієнтів із ПРЩЗ.

Отже, МФ при ПРЩЗ є характерною ознакою, набагато частіше трапляється в дитячому віці, але кількість досліджень у дітей менша, ніж у дорослих. Мультифокальність при ПРЩЗ у більшості, але не в усіх дослідженнях у дорослих є незалежним чинником прогресування, рецидиву, зокрема метастазування у ЛВ, а у дітей МФ впливає на ризик рецидиву і є незалежним предиктором метастазування у ЦЛВ та ЛЛВ. Незважаючи на розвиток УЗ-діагностики, щодо виявлення МФ метод має обмеження, особливо у дітей, хоча чутливість УЗД щодо виявлення двобічності іноді може бути кращою, ніж щодо виявлення однієї МФ. За даними досліджень, у дітей найбільш вірогідні УЗ-ознаки злоякісності не всі та незавжди мають самостійне значення у виявленні двобічного захворювання.

За даними більшості досліджень, опромінення в анамнезі підвищує ризик розвитку РЩЗ, особливо у дитячому віці, спричиняючи агресивніші, зокрема МФ пухлини, і може бути чинником ризику МФ. Значення віку та статі у дорослих як предикторів МФ суперечливе, а у дітей молодший вік асоціюється з МФ.

Більшість досліджень демонструють, що ОЖ сприяє агресивніший РЩЗ, зокрема МФ у дорослих, а у дітей ОЖ може призвести до вузлуотворення та РЩЗ, однак ці дані потребують уточнення.

У дорослих ПРЩЗ при поєднанні з ТХ частіше буває МФ, однак роль ТХ як самостійного чинника ризику МФ суперечлива. У дітей ТХ асоціюється з ПРЩЗ/ДРЩЗ, але впливу на МФ не доведено.

Мутація *BRAF* у дорослих може мати зв'язок з МФ, дані у дітей суперечливі. Гени злиття *RET*, *NTRK* у дітей трапляються частіше, ніж у дорослих, мають асоціації з більшою агресивністю, зокрема з МФ пухлини.

Більшість даних вказують на те, що у дітей та дорослих ураження ЛВ є чинником ризику виявлення МФ та двобічності. Наявність контралатерального доброякісного вузла у дорослих може мати незалежний вплив щодо двобічності на відміну від дітей (дані обмежені). Значення розміру пухлини як самостійного чинника у прогнозуванні МФ і двобічності за даними досліджень у дорослих та обмеженої кількості досліджень у дітей суперечливі.

Пухлини з вищими T і N стадіями частіше траплялися при МФ і двобічності. За даними обмеженої кількості досліджень, просунуті T і N+ стадії пухлин можуть бути предиктором МФ, а у дітей — МФ і двобічності.

Капсулярна інвазія частіше виявляється при МФ, але її самостійне значення для МФ показане не в усіх дослідженнях. Вплив її на двобічність незначний у дорослих, але при папілярних мікрокарциномах може мати значення за наявності контралатеральних вузлів. Доказів щодо прогностичної цінності цієї ознаки у дітей немає у зв'язку з обмеженістю даних.

Екстратиреоїдне поширення частіше трапляється при двобічності. У поодиноких дослідженнях мало слабкий зв'язок з двобічністю, але дані досліджень щодо прогностичної цінності суперечливі, дані у дітей — обмежені.

Створення моделей прогнозування багатоголищового ПРЩЗ дасть змогу полегшити тактику лікування пацієнтів з ПРЩЗ, але це потребує проведення додаткових досліджень.

ВИСНОВКИ

Мультифокальність при ПРЩЗ є характерною ознакою, що набагато частіше трапляється в дитячому віці, ніж у дорослих, але кількість досліджень у дітей обмежена, що пов'язують з меншою поширеністю захворювання у дітей.

Дані досліджень щодо чинників прогнозування МФ та її ролі у впливі на рецидив, персистенцію та

виживаність пацієнтів з ПРЩЗ суперечливі як у дорослих, так і у дітей.

Серед чинників ризику МФ менша кількість суперечок стосується зв'язків метастазування у ЛВ, опромінення в анамнезі, дитячого віку, а для двобічності — МФ первинної частки та наявності контралатеральних доброякісних вузлів (у дорослих). Інші чинники як предиктори МФ мають суперечливе значення та варті уваги у подальших дослідженнях.

Визначення надійних предикторів МФ, особливо за допомогою аналізу доопераційних даних, а також стратифікація ризику МФ дадуть змогу полегшити складний процес прийняття рішень для правильної тактики лікування дітей і дорослих з ПРЩЗ.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О. А. Товкай, Ю. І. Комісаренко; збір та опрацювання матеріалу — В. О. Паламарчук, К. В. Грищенко, Т. Ю. Юзвенко; написання тексту — В. О. Паламарчук, К. В. Грищенко, Н. Б. Зелінська, Ю. І. Комісаренко; редагування — О. А. Товкай, Т. Ю. Юзвенко.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 22 Рак в Україні 2019-2020.
2. Гуда Б. Б. Високодиференційований рак щитоподібної залози: молекулярно-біологічні та клінічні аспекти, оптимізація хірургічного лікування та післяопераційної реабілітації пацієнтів : автореф. дис.... д-ра мед. наук : 14.01.14. К.; 2019.
3. Зелінська НБ, Ларін ОС. Патологія щитоподібної залози у дитячого населення України. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016;(3):76-81.
4. Кобринська Н. Я. Клініко-морфологічна характеристика та хірургічне лікування мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.03. К.; 2020. 23 р.
5. Ліщинський ПО, Паламарчук ВО, Земсков СВ, Товкай ОА. Клініко-морфологічні чинники, які підвищують ризик локорегіонарного метастазування папілярного раку щитоподібної залози Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. 2021;(3). DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2021-3-7>.
6. Нечай О, Квітка Д, Ліщинський П, Січинава Р. Міжнародний журнал ендокринології. 2021; (3):272-7. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.3.2020.205278>.
7. Нечай ОП, Квітка ДМ, Ліщинський ПО та ін. Вплив ожиріння на розвиток тиреоїдного раку: результати власних досліджень. Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020;(4):39-49. DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2020-4-39>.
8. Рейті АО. Особливості діагностики та лікування дрібновогнищевої патології щитоподібної залози: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.03. К.; 2015:18.
9. Сидоренко ОМ, Сидоренко МО, Тимошев М П. Епідеміологія раку щитовидної залози наприкінці XX та на початку XXI століття в Україні та Запорізькій області. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2018;11(3):322-5.
10. Статистично-аналітичний довідник дитячого ендокринолога за 2017 рік. К.; 2018. 102 р.
11. Тридцять п'ять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки, стратегії захисту та відродження : Національна доповідь України. К.; 2021. 283 р. ISBN 978-966-7656-10-2.
12. Черенько СМ, Смоляр ВА, Шаповал НО. Рак щитоподібної залози серед «дітей Чорнобиля»: чи актуальна ця проблема через 30 років після аварії на ЧАЕС?. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. 2017;(1):30-9.
13. Al Nofal A, Gionfriddo MR, Javed A, et al. Accuracy of thyroid nodule sonography for the detection of thyroid cancer in children: systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Mar;84(3):423-30. doi: 10.1111/cen.12786. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25845503.
14. Alzahrani AS, Alswailem M, Alswailem AA, et al. Genetic alterations in pediatric thyroid cancer using a Comprehensive Childhood Cancer Gene Panel. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Oct 1;105(10):dgaa389. doi: 10.1210/clinem/dgaa389. PMID: 32556222.
15. Bahat Dinur A, Quint E, Lupo L, Fraenkel M, El-Saied S, Joshua BZ. Limitations of ultrasound in predicting bilaterality vs unilaterality of well-differentiated carcinoma of the thyroid. Am J Otolaryngol. 2020 Jul-Aug;41(4):102543. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102543. Epub 2020 May 8. PMID: 32474327.
16. Banik GL, Shindo ML, Kraimer KL, et al. Prevalence and risk factors for multifocality in pediatric thyroid cancer. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2021 Dec 1;147(12):1100-6. doi: 10.1001/jamaoto.2021.3077. PMID: 34734994; PMCID: PMC8569596.
17. Baumgarten H, Jenks CM, Isaza A, et al. Bilateral papillary thyroid cancer in children: Risk factors and frequency of postoperative diagnosis. J Pediatr Surg. 2020 Jun;55(6):1117-22. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.02.040. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32171533.
18. Bogdanova TI, Saenko VA, Hashimoto Y, et al. Papillary thyroid carcinoma in Ukraine after Chernobyl and in Japan after Fukushima: different histopathological scenarios. Thyroid. 2021 Sep;31(9):1322-34. doi: 10.1089/thy.2020.0308. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33143557.
19. Campanella P, Ianni F, Rota CA, Corsello SM, Pontecorvi A. Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2014 Apr 10;170(5):R203-11. doi: 10.1530/EJE-13-0995. PMID: 24536085.
20. Canfarotta M, Moote D, Finck C, et al. McGill Thyroid Nodule Score in differentiating benign and malignant pediatric thyroid nodules: a pilot study. Otolaryngol Head Neck Surg. 2017 Oct;157(4):589-95. doi: 10.1177/0194599817715629. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28653562.
21. Chen X, Zhong Z, Song M, et al. Predictive factors of contralateral occult carcinoma in patients with papillary thyroid carcinoma: a retrospective study. Gland Surg. 2020 Aug;9(4):872-8. doi: 10.21037/gs-19-157. PMID: 32953595; PMCID: PMC7475348.

22. Cherella CE, Richman DM, Liu E, et al. Predictors of bilateral disease in pediatric differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(10):e4242-e4250. doi:10.1210/clinem/dgab210.
23. Cherenko SM, Larin OS, Gorobeyko MB, Sichynava RM. Clinical analysis of thyroid cancer in adult patients exposed to ionizing radiation due to the Chernobyl nuclear accident: 5-year comparative investigations based on the results of surgical treatment. *World J Surg.* 2004 Nov;28(11):1071-4. doi: 10.1007/s00268-004-7561-7. PMID: 15490064.
24. Choi WR, Roh JL, Gong G, et al. Multifocality of papillary thyroid carcinoma as a risk factor for disease recurrence. *Oral Oncol.* 2019 Jul;94:106-10. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.05.023. Epub 2019 May 29. PMID: 31178204.
25. Cordioli MI, Moraes L, Bastos AU, et al. Fusion oncogenes are the main genetic events found in the sporadic papillary thyroid carcinomas from children. *Thyroid.* 2017;27:182-8.
26. Cordioli MI, Moraes L, Cury AN, Cerutti JM. Are we really at the dawn of understanding sporadic pediatric thyroid carcinoma? *Endocr Relat Cancer.* 2015 Dec;22(6):R311-24. doi: 10.1530/ERC-15-0381. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26307021.
27. Creo A, Alahdab F, Al Nofal A, Thomas K, Kolbe A, Pittock S. Diagnostic accuracy of the McGill thyroid nodule score in paediatric patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 Jan;90(1):200-7. doi: 10.1111/cen.13878. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30326152.
28. Cui N, Sun Q, Chen L. A meta-analysis of the influence of body mass index on the clinicopathologic progression of papillary thyroid carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2021 Aug 13;100(32):e26882. doi: 10.1097/MD.00000000000026882. PMID: 34397906; PMCID: PMC8360437.
29. Dai Q, Liu D, Tao Y, et al. Nomograms based on preoperative multimodal ultrasound of papillary thyroid carcinoma for predicting central lymph node metastasis. *Eur Radiol.* 2022 Feb 28. doi: 10.1007/s00330-022-08565-1. Epub ahead of print. PMID: 35226156.
30. Demidchik YE, Demidchik EP, Reiners C, et al. Comprehensive clinical assessment of 740 cases of surgically treated thyroid cancer in children of Belarus. *Ann Surg.* 2006;243(4):525-32. doi:10.1097/01.sla.0000205977.74806.0b.
31. Dong S, Xia Q, Wu YJ. High TPOAb levels (> 1300 IU/mL) indicate multifocal PTC in Hashimoto's thyroiditis patients and support total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Jul;153(1):20-6. doi: 10.1177/0194599815581831. Epub 2015 Apr 27. PMID: 25917667.
32. Dong S, Xie XJ, Xia Q, Wu YJ. Indicators of multifocality in papillary thyroid carcinoma concurrent with Hashimoto's thyroiditis. *Am J Cancer Res.* 2019 Aug 1;9(8):1786-95. PMID: 31497359; PMCID: PMC6726987.
33. Economides A, Giannakou K, Mamais I, Economides PA, Papageorgis P. Association between aggressive clinicopathologic features of papillary thyroid carcinoma and body mass index: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jun 30;12:692879. doi: 10.3389/fendo.2021.692879. PMID: 34276564; PMCID: PMC8279812.
34. Feng J, Gan X, Shen F, Cai W, Xu B. The role of two tumor foci for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2018 Apr;52:166-70. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.02.029. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29481991.
35. Feng JW, Qu Z, Qin AC, Pan H, Ye J, Jiang Y. Significance of multifocality in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2020 Oct;46(10 Pt A):1820-8. doi: 10.1016/j.ejso.2020.06.015. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32732090.
36. Feng JW, Ye J, Wu WX, et al. Management of Clinically Solitary Papillary Thyroid Carcinoma Patients According to Risk-Scoring Model for Contralateral Occult Carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Oct 8;11:553577. doi: 10.3389/fendo.2020.553577. PMID: 33133013; PMCID: PMC7578423.
37. Fornwalt B, Melachuri M, Kubina M, McDaniel J, Jeyakumar A. Pediatric thyroid nodules: ultrasound characteristics as indicators of malignancy. *OTO Open.* 2022 Mar 8;6(1):2473974X211073702. doi: 10.1177/2473974X211073702. PMID: 35282593; PMCID: PMC8908396.
38. Franchini F, Palatucci G, Colao A, Ungaro P, Macchia PE, Nettore IC. Obesity and thyroid cancer risk: an update. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jan 20;19(3):1116. doi: 10.3390/ijerph19031116. PMID: 35162142; PMCID: PMC8834607.
39. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2015 Jul;25(7):716-59. doi: 10.1089/thy.2014.0460. PMID: 25900731; PMCID: PMC4854274.
40. Fridman M, Savva N, Krasko O, et al. Initial presentation and late results of treatment of post-Chernobyl papillary thyroid carcinoma in children and adolescents of Belarus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Aug;99(8):2932-41. doi: 10.1210/jc.2013-3131. Epub 2014 May 13. PMID: 24823453.
41. Genpeng L, Jianyong L, Jiaying Y, et al. Independent predictors and lymph node metastasis characteristics of multifocal papillary thyroid cancer. *Medicine (Baltimore).* 2018 Feb;97(5):e9619. doi: 10.1097/MD.00000000000009619.
42. Geron Y, Benbassat C, Shteinshneider M, et al. Multifocality is not an independent prognostic factor in papillary thyroid cancer: a propensity score-matching analysis. *Thyroid.* 2019 Apr;29(4):513-22. doi: 10.1089/thy.2018.0547. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30799769.
43. Guda B, Kovalenko A, Bolgov M, Pushkarev V, Tronko M. Multifocal differentiated thyroid cancer. *Onkologia.* 2019;21(2):125-9.
44. Gui Y, Huang D, Hou Y, Wei X, Zhang J, Wang J. Predictive factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. *Front Oncol.* 2022 Feb 24;12:833775. doi: 10.3389/fonc.2022.833775. PMID: 35280803; PMCID: PMC8909140.
45. Harries V, Wang LY, McGill M, et al. Should multifocality be an indication for completion thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma? *Surgery.* 2020;167(1):10-17. doi:10.1016/j.surg.2019.03.031.
46. Hidayat K, Du X, Shi BM. Body fatness at a young age and risks of eight types of cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obes Rev.* 2018 Oct;19(10):1385-94. doi: 10.1111/obr.12705. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30047231.
47. Hîtu L, Stefan PA, Piciu D. Total tumor diameter and unilateral multifocality as independent predictor factors for metastatic papillary thyroid microcarcinoma. *J Clin Med.* 2021 Aug 20;10(16):3707. doi: 10.3390/jcm10163707. PMID: 34442001; PMCID: PMC8396836.
48. Hwang E, Pakdaman MN, Tamilia M, et al. Bilateral papillary thyroid cancer and associated histopathologic findings. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Jun;39(3):284-7. PMID: 20470673.

49. Iacobone M, Jansson S, Barczyński M, Goretzki P. Multifocal papillary thyroid carcinoma—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg*. 2014 Feb;399(2):141–54. doi: 10.1007/s00423-013-1145-7. Epub 2013 Nov 22. PMID: 24263684.
50. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Arch Endocrinol Metab*. 2017 Mar-Apr;61(2):180–7. doi: 10.1590/2359-3997000000257. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28225863.
51. Janus D, Wojcik M, Kalicka-Kasperczyk A, et al. Novel insights in ultrasound evaluation of thyroid gland in children with papillary thyroid carcinoma. *Neuro Endocrinol Lett*. 2017 Oct;38(5):367–74. PMID: 29106792.
52. Jeon YW, Gwak HG, Lim ST, Schneider J, Suh YJ. Long-term prognosis of unilateral and multifocal papillary thyroid microcarcinoma after unilateral lobectomy versus total thyroidectomy. *Ann Surg Oncol*. 2019 Sep;26(9):2952–8. doi: 10.1245/s10434-019-07482-w. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31264119.
53. Joseph KR, Edirimanne S, Eslick GD. Multifocality as a prognostic factor in thyroid cancer: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2018 Feb;50:121–5. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.12.035. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29337178.
54. Kaliszewski K, Diakowska D, Rzeszutko M, Rudnicki J. Obesity and overweight are associated with minimal extrathyroidal extension, multifocality and bilaterality of papillary thyroid cancer. *J Clin Med*. 2021 Mar 2;10(5):970. doi: 10.3390/jcm10050970. PMID: 33801171; PMCID: PMC7957777.
55. Kim H, Kwon H, Moon BI. Association of multifocality with prognosis of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Oct 1;147(10):847–54. doi: 10.1001/jamaoto.2021.1976. PMID: 34410321; PMCID: PMC8377609.
56. Kim HJ, Sohn SY, Jang HW, Kim SW, Chung JH. Multifocality, but not bilaterality, is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2013 Feb;37(2):376–84. doi: 10.1007/s00268-012-1835-2. PMID: 23135422.
57. Kim JM. The clinical importance of multifocality on tumor recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Gland Surg*. 2021;10(1):273–8. doi:10.21037/gs-20-603.
58. Kim K, Lee CR, Kang SW, et al. Clinical assessment of pediatric patients with differentiated thyroid carcinoma: a 30-year experience at a single institution. *World J Surg*. 2020;44:338–92. <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05598-9>.
59. Kitahara CM, Sosa JA. Understanding the ever-changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Nov;16(11):617–8. doi: 10.1038/s41574-020-00414-9. PMID: 32895503; PMCID: PMC7476643.
60. Kuhn E, Teller L, Piana S, Rosai J, Merino MJ. Different clonal origin of bilateral papillary thyroid carcinoma, with a review of the literature. *Endocr Pathol*. 2012;23(2):101–7. doi:10.1007/s12022-012-9202-2.
61. Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2013 Feb 15;168(3):343–9. doi: 10.1530/EJE-12-0903. PMID: 23211578.
62. Lee YA, Jung HW, Kim HY, et al. Pediatric patients with multifocal papillary thyroid cancer have higher recurrence rates than adult patients: a retrospective analysis of a large pediatric thyroid cancer cohort over 33 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1619–29. doi: 10.1210/jc.2014-3647. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25632969.
63. Lee YC, Eun YG, Sohn YM, et al. Predictive factors for occult contralateral carcinoma in patients with unilateral papillary thyroid microcarcinoma by preoperative ultrasonographic and pathological features. *World J Surg*. 2015 Jul;39(7):1736–41. doi: 10.1007/s00268-015-3024-6. PMID: 25743485.
64. Li C, Zhou L, Dionigi G, Li F, Zhao Y, Sun H. The association between tumor tissue calcification, obesity, and thyroid cancer invasiveness in a cohort study. *Endocr Pract*. 2020 Aug;26(8):830–9. doi: 10.4158/EP-2020-0057. PMID: 33471674.
65. Li LQ, Hey SY, Andreeva D, et al. A UK based two-centre review of multifocality and its role in the treatment of papillary thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2022 Jan;48(1):14–20. doi: 10.1016/j.ejso.2021.06.033. Epub 2021 Jun 29.
66. Liang J, Zeng W, Fang F, et al. Clinical analysis of Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid cancer in 1392 patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017 Oct;37(5):393–400. doi: 10.14639/0392-100X-1709. PMID: 29165434; PMCID: PMC5720867.
67. Liang W, Sheng L, Zhou L, et al. Risk factors and prediction model for lateral lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. *Cancer Manag Res*. 2021 Feb 16;13:1551–8. doi: 10.2147/CMAR.S295420. PMID: 33623434; PMCID: PMC7896733.
68. Liu C, Wang S, Zeng W, Guo Y, Liu Z, Huang T. Total tumour diameter is superior to unifocal diameter as a predictor of papillary thyroid microcarcinoma prognosis. *Sci Rep*. 2017 May 12;7(1):1846. doi: 10.1038/s41598-017-02165-6. PMID: 28500312; PMCID: PMC5431972.
69. Liu Z, Hu D, Huang Y, et al. Factors associated with distant metastasis in pediatric thyroid cancer: evaluation of the SEER database. *Endocr Connect*. 2019 Feb 1;8(2):78–85. doi: 10.1530/EC-18-0441. PMID: 30620713.
70. Lubin JH, Adams MJ, Shore R, et al. Thyroid cancer following childhood low-dose radiation exposure: a pooled analysis of nine cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jul 1;102(7):2575–83. doi: 10.1210/jc.2016-3529. PMID: 28323979; PMCID: PMC5505197.
71. Ma J, Huang M, Wang L, Ye W, Tong Y, Wang H. Obesity and risk of thyroid cancer: evidence from a meta-analysis of 21 observational studies. *Med Sci Monit*. 2015 Jan 22;21:283–91. doi: 10.12659/MSM.892035. PMID: 25612155; PMCID: PMC4315628.
72. Ma YJ, Deng XL, Li HQ. BRAF(V⁶⁰⁰E) mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid microcarcinoma: A meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2015 Aug;35(4):591–99. doi: 10.1007/s11596-015-1476-4. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26223933.
73. Manso J, Censi S, Roberti A, et al. Prognostic significance of the sum of the diameters of single foci in multifocal papillary thyroid cancer: the concept of new-old tumor burden. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020 Oct 12;11:2042018820964326. doi: 10.1177/2042018820964326. PMID: 33110488; PMCID: PMC7557686.
74. Mao J, Zhang Q, Zhang H, Zheng K, Wang R, Wang G. Risk factors for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 May 15;11:265. doi: 10.3389/fendo.2020.00265. PMID: 32477264; PMCID: PMC7242632.

75. Martinez-Rios C, Daneman A, Bajno L, van der Kaay DCM, Moineddin R, Wasserman JD. Utility of adult-based ultrasound malignancy risk stratifications in pediatric thyroid nodules. *Pediatr Radiol*. 2018 Jan;48(1):74-84. doi: 10.1007/s00247-017-3974-y. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28983667.
76. Memeh K, Ruhle B, Alsafran S, et al. Total thyroidectomy vs thyroid lobectomy for localized papillary thyroid cancer in children: a propensity-matched survival analysis. *J Am Coll Surg*. 2021 Jul;233(1):39-49. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.03.025. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33887483.
77. Mihailovic J, Nikoletic K, Srbovan D. Recurrent disease in juvenile differentiated thyroid carcinoma: prognostic factors, treatments, and outcomes. *J Nucl Med*. 2014 May;55(5):710-7. doi: 10.2967/jnumed.113.130450. Epub 2014 Apr 10. PMID: 24722527.
78. Mijović T, How J, Pakdaman M, et al. Body mass index in the evaluation of thyroid cancer risk. *Thyroid*. 2009 May;19(5):467-72. doi: 10.1089/thy.2008.0386. PMID: 19415996.
79. Min Y, Xiang K, Feng Y, Chen H, Chen J, Wei X, Yin G. Development and validation of a population-based model for predicting the regional lymph node metastasis in adolescent differentiated thyroid carcinoma. *Oral Oncol*. 2021 Oct;121:105507. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105507. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34450454.
80. Moon S, Chung HS, Yu JM, Yoo HJ, Park JH, Kim DS, Park YJ. Associations between Hashimoto thyroiditis and clinical outcomes of papillary thyroid cancer: a meta-analysis of observational studies. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018 Dec;33(4):473-84. doi: 10.3803/EnM.2018.33.4.473. PMID: 30513562; PMCID: PMC6279904.
81. Ng SC, Kuo SF, Chen ST, Hsueh C, Huang BY, Lin JD. Therapeutic outcomes of patients with multifocal papillary thyroid microcarcinomas and larger tumors. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:4208178. doi: 10.1155/2017/4208178. Epub 2017 May 31. PMID: 28642790; PMCID: PMC5470030.
82. Ngo DQ, Le DT, Ngo QX, Van Le Q. Risk factors for lateral lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma in children. *J Pediatr Surg*. 2022 Jan 22;S0022-3468(22)00080-X. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2022.01.017. Epub ahead of print. PMID: 35168812.
83. Ngo DQ, Ngo QX, Van Le Q. Pediatric thyroid cancer: Risk factors for central lymph node metastasis in patients with cN0 papillary carcinoma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020 Jun;133:110000. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110000. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32200312.
84. O'Neill RJ, Abd Elwahab S, Kerin MJ, Lowery AJ. Association of BMI with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg*. 2021 Sep;45(9):2805-15. doi: 10.1007/s00268-021-06193-2. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34136926.
85. Ohira T, Ohtsuru A, Midorikawa S, et al.; Fukushima Health Management Survey group. External Radiation Dose, Obesity, and Risk of Childhood Thyroid Cancer After the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident: The Fukushima Health Management Survey. *Epidemiology*. 2019 Nov;30(6):853-60. doi: 10.1097/EDE.0000000000001058. PMID: 31259849.
86. Onder S, Ozturk Sari S, Yegen G, et al. Classic architecture with multicentricity and local recurrence, and absence of TERT promoter mutations are correlates of BRAF (V600E) harboring pediatric papillary thyroid carcinomas. *Endocr Pathol*. 2016 Jun;27(2):153-61. doi: 10.1007/s12022-016-9420-0. PMID: 26951110.
87. Ortega CA, Gallant J, Chen S, et al. Evaluation of thyroid nodule malignant neoplasms and obesity among children and young adults. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2116369. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.16369.
88. Paes JE, Hua K, Nagy R, Kloos RT, Jarjoura D, Ringel MD. The relationship between body mass index and thyroid cancer pathology features and outcomes: a clinicopathological cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Sep;95(9):4244-50. doi: 10.1210/jc.2010-0440. Epub 2010 Jun 2. PMID: 20519347; PMCID: PMC2936072.
89. Paik C, Osterbauer B, Sahyouni G, et al. Thyroid tumor ratio: Improving the assessment of the impact of size in pediatric thyroid cancer. *Head Neck*. 2022 Jun;44(6):1342-8. doi: 10.1002/hed.27029. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35322489.
90. Park JS, Son KR, Na DG, Kim E, Kim S. Performance of preoperative sonographic staging of papillary thyroid carcinoma based on the sixth edition of the AJCC/UICC TNM classification system. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Jan;192(1):66-72. doi: 10.2214/AJR.07.3731. Erratum in: *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Mar;192(3):560. PMID: 19098181.
91. Park M, Park SH, Kim EK, et al. Heterogeneous echogenicity of the underlying thyroid parenchyma: how does this affect the analysis of a thyroid nodule? *BMC Cancer*. 2013 Nov 16;13:550. doi: 10.1186/1471-2407-13-550. PMID: 24237991; PMCID: PMC3832886.
92. Park S, Jeong JS, Ryu HR, et al. Differentiated thyroid carcinoma of children and adolescents: 27-year experience in the yonsei university health system. *J Korean Med Sci*. 2013 May;28(5):693-9. doi: 10.3346/jkms.2013.28.5.693. Epub 2013 May 2. PMID: 23678260; PMCID: PMC3653081.
93. Park SY, Jung YS, Ryu CH, et al. Identification of occult tumors by whole-specimen mapping in solitary papillary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2015 Aug;22(4):679-86. doi: 10.1530/ERC-15-0152. Epub 2015 Jun 25. PMID: 26113610.
94. Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid cancer in the pediatric population. *Genes (Basel)*. 2019 Sep 18;10(9):723. doi: 10.3390/genes10090723. PMID: 31540418; PMCID: PMC6771006.
95. Peccin S, de Castros JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? *J Endocrinol Invest*. 2002 Jan;25(1):39-43. doi: 10.1007/BF03343959. PMID: 11885575.
96. Pekova B, Sykороva V, Dvorakova S, et al. RET, NTRK, ALK, BRAF, and MET fusions in a large cohort of pediatric papillary thyroid carcinomas. *Thyroid*. 2020 Dec;30(12):1771-80. doi: 10.1089/thy.2019.0802. Epub 2020 Jul 1.
97. Pekova B, Sykороva V, Mastnikova K, et al. NTRK fusion genes in thyroid carcinomas: clinicopathological characteristics and their impacts on prognosis. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 16;13(8):1932. doi: 10.3390/cancers13081932. PMID: 33923728; PMCID: PMC8073383.
98. Polat SB, Cakir B, Evranos B, et al. Preoperative predictors and prognosis of bilateral multifocal papillary thyroid carcinomas. *Surg Oncol*. 2019 Mar;28:145-9. doi: 10.1016/j.suronc.2018.12.004. Epub 2018 Dec 31. PMID: 30851890.
99. Pyo JS, Sohn JH, Kang G, Kim DH, Yun J. Total surface area is useful for differentiating between aggressive and favorable multifocal papillary thyroid carcinomas. *Yonsei Med J*. 2015 Mar;56(2):355-61. doi: 10.3349/ymj.2015.56.2.355. PMID: 25683981; PMCID: PMC4329344.

100. Pyo JS, Sohn JH, Kang G. Detection of tumor multifocality is important for prediction of tumor recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective study and meta-analysis. *J Pathol Transl Med*. 2016 Jul;50(4):278-86. doi: 10.4132/jptm.2016.03.29. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27271109; PMCID: PMC4963970.
101. Qi ZJ, Liu LF, Cheng L, et al. [Risk factors analyses for lateral neck lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019 Jul;33(7):603-6. Chinese. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.07.007. PMID: 31327195.
102. Qu N, Zhang L, Lu ZW, et al. Predictive factors for recurrence of differentiated thyroid cancer in patients under 21 years of age and a meta-analysis of the current literature. *Tumour Biol*. 2016 Jun;37(6):7797-808. doi: 10.1007/s13277-015-4532-6. Epub 2015 Dec 22. PMID: 26695148.
103. Qu N, Zhang L, Wu WL, et al. Bilaterality weighs more than unilateral multifocality in predicting prognosis in papillary thyroid cancer. *Tumour Biol*. 2016 Jul;37(7):8783-9. doi: 10.1007/s13277-015-4533-5. Epub 2016 Jan 7. PMID: 26743781.
104. Ren PY, Liu J, Xue S, Chen G. Pediatric differentiated thyroid carcinoma: The clinicopathological features and the coexistence of Hashimoto's thyroiditis. *Asian J Surg*. 2019 Jan;42(1):112-9. doi: 10.1016/j.asjsur.2017.10.006. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29254871.
105. Richman DM, Benson CB, Doubilet PM, et al. Assessment of American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) for Pediatric Thyroid Nodules. *Radiology*. 2020 Feb;294(2):415-20. doi: 10.1148/radiol.2019191326. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31821121.
106. Rotondi M, Castagna MG, Cappelli C, et al. Does not modify the risk of differentiated thyroid cancer in a cytological series of thyroid nodules. *Eur Thyroid J*. 2016 Jul;5(2):125-31. doi: 10.1159/000445054. Epub 2016 Apr 27. PMID: 27493887; PMCID: PMC4949374.
107. Rubinstein JC, Herrick-Reynolds K, Dinauer C, et al. Recurrence and complications in pediatric and adolescent papillary thyroid cancer in a high-volume practice. *J Surg Res*. 2020 May;249:58-66. doi: 10.1016/j.jss.2019.12.002. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31923715.
108. Scappaticcio L, Maiorino MI, Iorio S, et al. Exploring the performance of ultrasound risk stratification systems in thyroid nodules of pediatric patients. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 22;13(21):5304. doi: 10.3390/cancers13215304. PMID: 34771467; PMCID: PMC8582568.
109. Schmid D, Ricci C, Behrens G, Leitzmann MF. Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015 Dec;16(12):1042-54. doi: 10.1111/obr.12321. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26365757.
110. So YK, Kim MW, Son YI. Multifocality and bilaterality of papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2015;8(2):174-8. doi: 10.3342/ceo.2015.8.2.174.
111. Spinelli C, Tognetti F, Strambi S, Morganti R, Massimino M, Collini P. Cervical lymph node metastases of papillary thyroid carcinoma, in the central and lateral compartments, in children and adolescents: predictive factors. *World J Surg*. 2018 Aug;42(8):2444-53. doi: 10.1007/s00268-018-4487-z. PMID: 29383423.
112. Sudoko CK, Jenks CM, Bauer AJ, et al. Thyroid lobectomy for t1 papillary thyroid carcinoma in pediatric patients. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Nov 1;147(11):943-50. doi: 10.1001/jamaoto.2021.2359. PMID: 34554217; PMCID: PMC8461547.
113. Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, et al. Risk stratification of pediatric patients with differentiated thyroid cancer: is total thyroidectomy necessary for patients at any risk? *Thyroid*. 2020 Apr;30(4):548-56. doi: 10.1089/thy.2019.0231. Epub 2020 Mar 11. PMID: 31910105.
114. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
115. Sur ML, Gaga R, Lazăr C, Lazea C, Aldea C, Sur D. Papillary thyroid carcinoma in children with Hashimoto's thyroiditis — a review of the literature between 2000 and 2020. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020 Nov 12;33(12):1511-7. doi: 10.1515/jpem-2020-0383. PMID: 33180046.
116. Tam AA, Özdemir D, Çuhacı N, et al. Association of multifocality, tumor number, and total tumor diameter with clinicopathological features in papillary thyroid cancer. *Endocrine*. 2016 Sep;53(3):774-83. doi: 10.1007/s12020-016-0955-0. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27090526.
117. Tam AA, Özdemir D, Çuhacı N, et al. Can ratio of the biggest tumor diameter to total tumor diameter be a new parameter in the differential diagnosis of aggressive and favorable multifocal papillary thyroid microcarcinoma? *Oral Oncol*. 2017 Feb;65:1-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.12.004. Epub 2016 Dec 18. PMID: 28109462.
118. Thompson AM, Turner RM, Hayen A, et al. A preoperative nomogram for the prediction of ipsilateral central compartment lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2014;24(4):675-82. doi: 10.1089/thy.2013.0224.
119. Trésallet C, Seman M, Tissier F, et al. The incidence of papillary thyroid carcinoma and outcomes in operative patients according to their body mass indices. *Surgery*. 2014 Nov;156(5):1145-52. doi: 10.1016/j.surg.2014.04.020. Epub 2014 May 27. PMID: 24878452.
120. Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Colombet M, Davies L, Stiller CA, Schüz J, Togawa K, Bray F, Franceschi S, Dal Maso L, Steliarova-Foucher E; IICC-3 contributors. Global patterns and trends in incidence and mortality of thyroid cancer in children and adolescents: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Mar;9(3):144-52. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30401-0. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33482107.
121. Wan H, Zhang B, Yan D, Xu Z. [Prediction of occult carcinoma in contralateral nodules for unilateral papillary thyroid carcinoma]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2014 Nov;49(11):881-4. Chinese. PMID: 25598363.
122. Wang F, Yu X, Shen X, et al. The prognostic value of tumor multifocality in clinical outcomes of papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Sep 1;102(9):3241-50. doi: 10.1210/jc.2017-00277. PMID: 28582521; PMCID: PMC5587077.
123. Wang N, Fang H, Fu C, et al. Associations of adiposity measurements with thyroid nodules in Chinese children living in iodine-sufficient areas: an observational study. *BMJ Open*. 2017 Oct 30;7(10):e016706. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016706. PMID: 29084792; PMCID: PMC5665290.
124. Wang W, Kong L, Guo H, Chen X. Prevalence and predictor for malignancy of contralateral thyroid nodules in patients with unilateral PTMC: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect*. 2021 Jun 21;10(6):656-66. doi: 10.1530/EC-21-0164. PMID: 34010153; PMCID: PMC8240708.

125. Wang W, Su X, He K, et al. Comparison of the clinicopathologic features and prognosis of bilateral versus unilateral multifocal papillary thyroid cancer: An updated study with more than 2000 consecutive patients. *Cancer*. 2016 Jan 15;122(2):198-206. doi: 10.1002/cncr.29689. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26506214.
126. Wen X, Jin Q, Cen X, Qiu M, Wu Z. Clinicopathologic predictors of central lymph node metastases in clinical node-negative papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2022 Apr 1;20(1):106. doi: 10.1186/s12957-022-02573-7. PMID: 35365171; PMCID: PMC8976349.
127. Woo J, Kim H, Kwon H. Impact of multifocality on the recurrence of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Med*. 2021 Nov 2;10(21):5144. doi: 10.3390/jcm10215144. PMID: 34768664; PMCID: PMC8584384.
128. Woo J, Woo J, Kwon H. Optimal surgical extent in patients with unilateral multifocal papillary thyroid carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 15;14(2):432. doi: 10.3390/cancers14020432. PMID: 35053595; PMCID: PMC8773701.
129. Wu Q, Li Y, Wang Y, Hu B. Sonographic features of primary tumor as independent predictive factors for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2015 Oct;17(10):830-4. doi: 10.1007/s12094-015-1313-z. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26041723.
130. Xu J, Ding K, Mu L, et al. Hashimoto's thyroiditis: a «double-edged sword» in thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb 24;13:801925. doi: 10.3389/fendo.2022.801925. PMID: 35282434; PMCID: PMC8907134.
131. Yamamoto H, Hayashi K, Scherb H. Association between the detection rate of thyroid cancer and the external radiation dose-rate after the nuclear power plant accidents in Fukushima, Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Sep;98(37):e17165. doi: 10.1097/MD.00000000000017165. PMID: 31517868; PMCID: PMC6750239.
132. Yang LM, Li Q, Zhao BW, et al. [Prediction of occult carcinoma in contralateral nodules based on the ultrasonic features of unilateral papillary thyroid carcinoma]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2017 Apr 7;52(4):259-62. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.04.004. PMID: 28441801.
133. Yeker RM, Shaffer AD, Viswanathan P, et al. Chronic lymphocytic thyroiditis and aggressiveness of pediatric differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2021 Oct 23;10.1002/lary.29908. doi: 10.1002/lary.29908. Epub ahead of print. PMID: 34687456; PMCID: PMC9033882.
134. Zablotska LB, Nadyrov EA, Rozhko AV, et al. Analysis of thyroid malignant pathologic findings identified during 3 rounds of screening (1997-2008) of a cohort of children and adolescents from Belarus exposed to radioiodines after the Chernobyl accident. *Cancer*. 2015 Feb 1;121(3):457-66. doi: 10.1002/cncr.29073. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25351557; PMCID: PMC4433039.
135. Zeng R, Zhao M, Niu H, et al. Relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Nov;22(22):7778-87. doi: 10.26355/eur-rev_201811_16401. PMID: 30536322.
136. Zhang B, Wu W, Shang X, Huang D, Liu M, Zong L. Incidence and prognosis of thyroid cancer in children: based on the SEER database. *Pediatr Surg Int*. 2022 Mar;38(3):445-56. doi: 10.1007/s00383-022-05069-3. Epub 2022 Jan 29. PMID: 35091762; PMCID: PMC8831364.
137. Zhang F, Zheng B, Yu X, Wang X, Wang S, Teng W. Risk factors for contralateral occult carcinoma in patients with unilateral papillary thyroid carcinoma: a retrospective study and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jul 12;12:675643. doi: 10.3389/fendo.2021.675643. PMID: 34322091; PMCID: PMC8310921.
138. Zhang Q, Liu SZ, Zhang Q, Guan YX, Chen QJ, Zhu QY. Meta-analyses of association between BRAF(V600E) mutation and clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma. *Cell Physiol Biochem*. 2016;38(2):763-76. doi: 10.1159/000443032. Epub 2016 Feb 15. PMID: 26871894.
139. Zhang T, He L, Wang Z, et al. The differences between multifocal and unifocal papillary thyroid carcinoma in unilateral lobe: a meta-analysis. *Front Oncol*. 2021 Sep 16;11:657237. doi: 10.3389/fonc.2021.657237. PMID: 34604025; PMCID: PMC8483575.
140. Zhao Q, Ming J, Liu C, et al. Multifocality and total tumor diameter predict central neck lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2013 Mar;20(3):746-52. doi: 10.1245/s10434-012-2654-2. Epub 2012 Sep 13. PMID: 22972508.
141. Zhao S, Jia X, Fan X, et al. Association of obesity with the clinicopathological features of thyroid cancer in a large, operative population: A retrospective case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Dec;98(50):e18213. doi: 10.1097/MD.00000000000018213. PMID: 31852078; PMCID: PMC6922396.
142. Zhou B, Wei L, Qin J. Does multifocal papillary thyroid microcarcinoma with a total tumor diameter > 1 cm indicate poor biological behavior? The evidence is insufficient. *Endocr Pract*. 2021 Feb;27(2):131-6. doi: 10.4158/EP-2020-0460. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33547013.
143. Zhou Y, Sun Z, Zhou Y, et al. Thyroid antibody status exerts insignificant effect on lymph node metastasis of thyroid cancer. *Transl Cancer Res*. 2020 Oct;9(10):6423-30. doi: 10.21037/tcr-20-1941. PMID: 35117250; PMCID: PMC8799275.
144. Zhu J, Zheng J, Li L, et al. Application of machine learning algorithms to predict central lymph node metastasis in T1-T2, non-invasive, and clinically node negative papillary thyroid carcinoma. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 9;8:635771. doi: 10.3389/fmed.2021.635771. PMID: 33768105; PMCID: PMC7986413.

РЕЗЮМЕ

Рак щитоподібної залози (РЩЗ) посідає 9-те місце в світі за рівнем захворюваності. У 2020 р. у світі зареєстровано 586 тис. випадків РЩЗ. Рівень захворюваності серед жінок становить 10,1 на 100 тис. населення, серед чоловіків — 3,1 на 100 тис. населення. В Україні у 2019 р. стандартизований показник захворюваності на РЩЗ (світовий стандарт) становив 6,9 на 100 тис. населення (2,8 — серед чоловіків, 10,5 — серед жінок). У структурі захворюваності на злоякісні новоутворення РЩЗ посідає перше місце серед жінок віком 18—29 років (19,9%), четверте місце — серед чоловіків віком 18—29 років (8,3 %), а також серед жінок віком 30—54 роки (8,1 %). Останніх 40 років у більшості країн спостерігається зростання рівня захворюваності на РЩЗ (зокрема на папілярний рак щитоподібної залози (ПРЩЗ)), що пояснюють різни-

ми чинниками, наприклад, надмірною діагностикою, зміною поширеності модифікованих чинників ризику. В Україні за період з 1989 до 2012 р. рівень захворюваності на РЩЗ серед чоловіків зріс на 115 %, серед жінок — на 137 %, щорічний приріст захворюваності на РЩЗ для чоловіків і жінок становив 5 та 6 % відповідно. Мультифокальність при ПРЩЗ є характерною ознакою, що набагато частіше трапляється в дитячому віці, ніж у дорослих, але кількість досліджень у дітей обмежена, що пов'язують з меншою поширеністю захворювання у дітей. Дані досліджень щодо чинників прогнозування мультифокальності та її ролі у впливі на рецидив, персистенцію і виживаність пацієнтів з ПРЩЗ суперечливі як у дорослих, так і у дітей. Серед чинників ризику мультифокальності менша кількість суперечок стосується зв'язків з метастазуванням у лімфатичні вузли, опроміненням в анамнезі, дитячим віком, а для двобічності — з мультифокальністю первинної частки та наявністю контралатеральних доброякісних вузлів (у дорослих). Інші чинники як предиктори мультифокальності мають суперечливе значення та варті уваги у подальших дослідженнях. Визначення надійних предикторів мультифокальності, особливо за допомогою аналізу доопераційних даних, а також стратифікація ризику мультифокальності дадуть змогу полегшити складний процес прийняття рішень для правильної тактики лікування дітей і дорослих з ПРЩЗ.

Ключові слова: папілярний рак щитоподібної залози, предиктори, мультифокальність.

ABSTRACT

Multifocal papillary thyroid cancer in children and adults. Lecture

**O. A. Tovkai¹, V. O. Palamarchuk¹,
K. V. Hryshchenko¹, N. B. Zelinska¹,
T. Y. Yuzvenko¹, Y. I. Komisarenko²**

¹ *Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv*

² *Bogomolets National Medical University, Kyiv*

Thyroid cancer is the 9th most common cancer in the world. Thus, in the year 2020, 586.000 cases of thyroid

cancer were registered worldwide. The incidence rate among women is 10.1 per 100 thousand population, and among men — 3.1 per 100 thousand population. In Ukraine, in 2019, the standardized rate of incidence of thyroid cancer (world standard) was 6.9 per 100.000 population (2.8 among men, 10.5 among women). In the structure of the incidence of malignant neoplasms of the cervical spine, thyroid cancer ranks first place among women aged 18—29 (19.9 %), fourth among both men aged 18—29 (8.3 %, and women aged 30—54 (8.1 %). Over the past 40 years, increased incidence of thyroid cancer (in particular, papillary thyroid cancer) is observed in most countries, which can be explained by various factors, for example, overdiagnosis, a change in the prevalence of modified risk factors. In Ukraine, in the period from 1989 to 2012, the rate of incidence of papillary thyroid cancer among men increased by 115 %, among women — by 137 %, the annual increase in incidence of papillary thyroid cancer for men and women was 5 and 6 %, respectively. Multifocality in papillary thyroid cancer is a characteristic feature that is much more common in pediatric patients than in adults, but the number of studies in children is limited, which is associated with a lower prevalence of the disease in children. The results of investigations on the multifocality predictors and its role in influencing relapse, persistence, and survival in patients with papillary thyroid cancer are conflicting in both adults and pediatric population. Among the risk factors of multifocality, a smaller number of controversies concerns the links of metastasis in the lymphatic nodes, radiation in the anamnesis, childhood age, and for bilaterality — multifocality of the primary lobe and the presence of contralateral benign nodes (in adults). Other factors as predictors of multifocality have controversial significance and deserve attention in further research. The identification of reliable predictors of multifocality, especially with the help of preoperative data analysis, as well as multifocality risk stratification will facilitate the complex decision-making process for the correct treatment tactics of children and adults with papillary thyroid cancer.

Keywords: papillary thyroid cancer, predictors, multifocality.

Дата надходження до редакції 01.08.2022 р.

Дата рецензування 16.08.2022 р.

Дата підписання статті до друку 20.08.2022 р.