

УДК 616.441-006.6-089-07-053.2/6
DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2025-1-5>

Періопераційна діагностика різних варіантів папілярного раку щитоподібної залози в дітей та підлітків: 15-річний досвід Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України



О. А. Товкай¹, Ю. І. Комісаренко², К. В. Грищенко¹,
В. В. Куц^{1,3}, В. О. Паламарчук¹, Є. С. Козачук¹,
Н. І. Белемєць¹, В. В. Войтенко¹

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, Київ

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

³ ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ

Папілярний рак щитоподібної залози (ПРЩЗ) є однією з найпоширеніших форм диференційованого раку щитоподібної залози (ЩЗ) у дітей і підлітків [1].

Мультифокальність (30—65 %), двобічне ураження ЩЗ (19,6—41,0 %) та метастазування в регіонарні лімфатичні вузли (ЛВ) шиї в педіатричних пацієнтів трапляються частіше, ніж у дорослих [2]. З огляду на це основним методом лікування таких пацієнтів є тотальна тиреоїдектомія [3]. Однак ця хірургічна тактика може супроводжуватись інвалідизацією пацієнта та необхідністю пожиттєвої гормонозамісної терапії.

Останніми роками активно обговорюється питання щодо доцільності виконання органозадних оперативних втручань при ПРЩЗ у дітей. Так, К. Sugino та співавт. (2020) у своєму дослідженні показали, що в педіатричних пацієнтів із ПРЩЗ низького ризику виконання лобектомії може бути прийнятною першою лінією хірургічної тактики [4]. К. Memeh та

співавт. (2020) установили відсутність впливу обсягу видалення ЩЗ на віддалені результати в дітей із ранньою стадією ПРЩЗ. Виконання лобектомії, на їхню думку, є адекватним обсягом оперативного лікування цієї категорії хворих [5]. Дослідники наголошують, що органозадні оперативні втручання можуть бути ефективними лише в ретельно відібраних пацієнтів. Тому визначення чинників ризику несприятливого перебігу захворювання, особливо на доопераційному етапі, відіграє важливу роль при плануванні хірургічної тактики. Для прогнозування двобічності ураження, рецидивів і метастазування активно вивчають можливість використання рівня тиреотропного гормону (ТТГ), ультразвукової характеристики пухлинних вогнищ, результатів доопераційного цитологічного дослідження пункційного матеріалу після тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) і патологістологічного дослідження видаленого під

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>; **Комісаренко Юлія Ігорівна**, д. мед. н., проф., зав. кафедри ендокринології. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9912-4879>; **Грищенко Катерина Володимирівна**, мол. наук. співр. відділу дитячої ендокринології. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2955-5088>; **Куц Володимир Васильович**, ст. наук. співр. відділу інформаційно-комп'ютерних технологій. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4434-7298>; **Паламарчук Володимир Олександрович**, д. мед. н., проф., зав. відділу ендокринної хірургії. E-mail: paldoc@i.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9554-4817>; **Козачук Єлизавета Сергіївна**, к. мед. н., доцент, вчений секретар. E-mail: kozachukyelyzaveta@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2453-2496>; **Белемєць Наталія Іванівна**, к. біол. н., зав. відділення цитології. E-mail: n.belemets@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1050-1277>; **Войтенко Володимир Володимирович**, к. мед. н., зав. хірургічного відділення. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4627-9364>

час операції матеріалу. Проте результати цих досліджень є неоднозначними [6—9].

З огляду на те, що питання стратифікації ризику ПРЩЗ на доопераційному етапі в дітей і підлітків недостатньо вивчено, зокрема, в Україні, необхідно продовжити дослідження в цьому напрямі.

Мета роботи — проаналізувати результати періопераційного обстеження пацієнтів із різними варіантами папілярного раку щитоподібної залози.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дизайн дослідження — моноцентрове ретроспективне когортне. Проаналізовано медичні карти 106 пацієнтів із ПРЩЗ, яким проведено обстеження та лікування в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України в період з 2010 до 2024 р. Вік пацієнтів — від 4 до 18 років, у середньому — 14,8 року (міжквартильний інтервал — 12,6; 16,7).

Усіх пацієнтів було прооперовано. Залежно від варіанта ПРЩЗ за даними патологістологічного дослідження післяопераційного матеріалу пацієнтів розподілили на три групи: I ($n = 32$) — з мультифокальним варіантом (МФ). Середній вік — 14,8 (13,4; 16,7) року, II ($n = 44$) — з монофокальним варіантом (МоноФ). Середній вік — 15,5 (12,8; 16,7) року, III ($n = 30$) — з дифузно-склерозувальним варіантом (ДСВ). Середній вік — 14,0 (12,1; 16,3) року.

У всіх групах переважали дівчата (81,3, 81,8 і 76,7 % відповідно). За віком статистично значущих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$).

Кінцевими точками дослідження були:

1. Рівень ТТГ, антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО), антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ).

2. Дані ультразвукового дослідження (УЗД) за допомогою апарата Philips HD 11 XE лінійним датчиком із частотою 3—12 МГц ЩЗ та шиї (розмір, кількість, характер контурів вузлових утворень, ехогенність, форма, наявність кістозної дегенерації, фіброзу та кальцинатів у вузлах, змін паренхіми ЩЗ поза вузлами, змін ЛВ шиї).

2. Висновки цитологічного дослідження пункційного матеріалу за класифікацією Bethesda [11]. У разі проведення ТАПБ більше ніж одного вузла враховували максимальний показник.

3. Результати патологістологічного дослідження (ПГД) післяопераційного матеріалу (відсутність капсули вузла, судинна інвазія, інвазія ЩЗ, екстраорганна інвазія (EOI), діаметр вогнища > 40 мм, білатеральність розташування пухлини).

4. Стадія онкологічного процесу в ЩЗ за TNM-класифікацією (2010) [10].

Концентрацію ТТГ, АТ-ТПО і АТ-ТГ визначали з використанням систем імунохімічного аналізу (Access Immunoassay Systems, Beckman Coulter, Inc, США).

Патологістологічне дослідження виконували за загальноприйнятою методикою.

Статистичний аналіз

Обробку отриманих результатів проводили з використанням програми статистичного аналізу StatPlus, версія 7 (AnalystSoft Inc.) та онлайн-калькулятора Kruskal Wallis Test Calculator (Statistics Kingdom 2017, <https://www.statskingdom.com/kruskal-wallis-calculator.html>). Оскільки ряди спостережень не підпорядковувалися нормальному закону розподілу, використовували методи непараметричної статистики. Перевірку відповідності нормальному закону проводили із застосування критерію Шапіро—Уїлка. У разі нормального розподілу ознак дані наведено у вигляді середнього значення (M) і середньоквадратичного відхилення (SD), кількісні ознаки, які не мали нормального розподілу, — у вигляді медіани (Me) і 25-го та 75-го перцентилів ($Q1$; $Q3$). Перевірку відмінностей кількісних показників у трьох незалежних групах здійснювали за допомогою рангового однофакторного критерію Краскела—Воліса. Для аналізу якісних показників використовували точний критерій Фішера. За критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез приймали 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ

Доопераційні рівні ТТГ у більшості пацієнтів когорти були в межах референсних значень (0,38—5,33 мМО/мл), відхилення показників за межі норми зареєстровано в частини пацієнтів досліджуваних груп ($p > 0,05$). Апостеріорні порівняння не виявили наявності статистично значущих відмінностей за середнім рівнем ТТГ між групами (табл. 1).

Визначення рівня АТ-ТПО й АТ-ТГ проведено в 63,2 % пацієнтів (табл. 2). Статистично значущих відмінностей між групами за підвищеним вмістом цих показників не встановлено ($p > 0,05$): АТ-ТПО — 35,3 % (МФ), 22,7 % (МоноФ) та 33,3 % (ДСВ), АТ-ТГ — 18,2 % (МФ) і 41,7 % (ДСВ). Вище співвідношення АТ-ТГ/АТ-ТПО найчастіше реєстрували в групі ДСВ, рідше — у групі МоноФ.

Мікрокальцинати паренхіми ЩЗ траплялися лише в групі ДСВ (у 30 % пацієнтів). У пацієнтів з ДСВ ПРЩЗ статично значуще частіше порівняно з групами МФ

і Моно-Ф реєстрували гіпоехогенність, нечіткість, неправильність контурів, наявність мікрокальцинатів домінантного вузла і п'ятий клас за системою Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) American College of Radiology ($p < 0,05$). Частота сонографічного виявлення змінених ЛВ шиї була значно більшою в групі ДСВ порівняно з групами МоноФ та МФ ($p < 0,05$). Різниця між групами МФ та МоноФ за всіма зазначеними ознаками не досягла рівня статистичної значущості (див. табл. 2).

За сонографічними розмірами домінантного вузла суттєвої різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$) (табл. 3).

На відміну від інших груп при ДСВ шостий клас за Bethesda виявлено в 100 % пацієнтів (див. табл. 2). За класом Bethesda суттєвих відмінностей між групами МФ і МоноФ не встановлено ($p > 0,05$).

Аналіз результатів післяопераційного ПГД показав, що в групі ДСВ статистично значущо ($p < 0,05$) частіше виявляли вогнища діаметром > 40 мм,

відсутність пухлинної капсули, судинну інвазію, інтратиреоїдну та екстраорганну інвазію пухлин. Статистично значущих відмінностей за цими параметрами між групами МФ і МоноФ не встановлено ($p > 0,05$; табл. 4).

За класифікацією TNM у групі ДСВ порівняно з іншими групами (див. табл. 4) частіше реєстрували категорію pT3 (46,7 %, $p < 0,01$), відсутність осіб з категорією pT1a, значно більшу частоту категорії N1b, (73,3 %, $p < 0,01$) та значно меншу — категорії pN0 (3,3 %, $p < 0,05$).

ОБГОВОРЕННЯ

Вплив рівня ТТГ на ризик мультифокальності ПРЩЗ у дітей не доведено, але в дорослих більш високий показник ТТГ був одним із незалежних чинників ризику двобічності при МФ ПРЩЗ [6]. У нашому дослідженні не виявлено суттєвої різниці між групами за доопераційним рівнем ТТГ, що також продемонстрували попередні дослідження [8, 9, 12, 13].

Таблиця 1

Доопераційні показники ТТГ у групах (n = 106), мМО/мл

Група	Me (Q1; Q3)	M ± SD
МФ (n = 32)	1,63 (1,09; 2,24)	1,9 ± 1,3
МоноФ (n = 44)	1,93 (1,18; 2,44)	2,00 ± 1,21
ДСВ (n = 30)	1,97 (1,48; 3,09)	2,38 ± 1,23

Примітка. Усі $p > 0,05$ (критерій Краскела — Воліса).

Таблиця 3

Розміри домінантного вузла у групах (n = 106), мм

Група	Me (Q1; Q3)	M ± SD
МФ (n = 32)	14,00 (11,00; 21,25)	18,41 ± 12,70
МоноФ (n = 44)	20,00 (13,75; 26,00)	20,93 ± 12,97
ДСВ (n = 30)	16,00 (10,00; 19,50)	16,93 ± 9,04

Примітка. Усі $p > 0,05$ (критерій Краскела — Воліса).

Таблиця 2

Результати доопераційного інструментального обстеження пацієнтів (n = 106)

Показник	МФ (n = 32)	МоноФ (n = 44)	ДСВ (n = 30)
Результати ультразвукового дослідження			
Мікрокальцинати паренхіми ЩЗ	0	0	9 (30,0 %)*#
Зміни паренхіми ЩЗ за типом аутоімунного тиреоїдиту	17 (53,1 %)	12 (27,3 %)*	9 (30,0 %)
Нечіткість контурів домінантного вузла	14 (43,8 %)	13 (29,5 %)	25 (83,3 %)*#
Мікрокальцинати домінантного вузла	14 (43,8 %)	16 (36,4 %)	21 (70,0 %)*#
Гіпоехогенність домінантного вузла	21 (65,6 %)	32 (72,7 %)	28 (93,3 %)*#
Неправильна форма домінантного вузла	14 (43,8 %)	12 (27,3 %)	18 (60,0 %)*
Змінені лімфатичні вузли за УЗД	11 (34,4 %)	10 (22,7 %)	23 (76,7 %)*#
Клас TIRADS 5	6 (18,8 %)	6 (13,6 %)	16 (53,3 %)*#
Результати цитологічного дослідження			
ТАГБ Bethesda 6	18 (56,3 %)	23 (52,3 %)	30 (100 %)*#

Примітка. * Різниця щодо групи МФ статистично значуща ($p < 0,05$, точний критерій Фішера).

Різниця щодо групи МоноФ статистично значуща ($p < 0,05$, точний критерій Фішера).

Таблиця 4

Результати післяопераційного обстеження пацієнтів (n = 106)

Показник	МФ (n = 32)	МоноФ (n = 44)	ДСВ (n = 30)
Результати патологогістологічного дослідження			
Відсутність капсули вузла	5 (15,6 %)	2 (4,5 %)	26 (86,7 %)*#
Судинна інвазія	14 (43,8 %)	14 (31,8 %)	28 (93,3 %)*#
Інвазія ЩЗ	23 (71,9 %)	26 (59,1 %)	30 (100,0 %)*#
Екстраорганна інвазія	7 (21,9 %)	10 (22,7 %)	22 (73,3 %)*#
Вогнища > 40 мм	1 (3,1 %)	1 (2,3 %)	6 (20,0 %)*#
Стадія ПРЩЗ за TNM-класифікацією			
pT3	4 (12,5 %)	10 (22,7 %)	14 (46,7 %)*#
pN0	17 (53,1 %)	29 (65,9 %)	1 (3,3 %)*#
pN1b	9 (28,1 %)	6 (13,6 %)	22 (73,3 %)*#

Примітка. * Різниця щодо групи МФ статистично значуща ($p < 0,05$, точний критерій Фішера).

Різниця щодо групи МоноФ статистично значуща ($p < 0,05$, точний критерій Фішера).

Основними сонографічними ознаками малігнізації вузлів ЩЗ вважають нерівність та нечіткість контурів вузла, його гіпоехогенність і наявність мікрокальцинатів. Остання ознака є найбільш специфічною для злоскісного процесу [14—16]. У нашому дослідженні в усіх групах частота виявлення цих ознак зростала з виявленням сонографічних метастатичних змін ЛВ (зокрема за результатами ПГД). Нечіткість меж основного вузла та мікрокальцинати у вузлі частіше виявляли в групі МФ порівняно з групою МоноФ ($p < 0,05$), тоді як у групі ДСВ ці ознаки траплялися значно частіше, ніж в інших групах ($p < 0,05$). Таким чином, ці ознаки частіше свідчили про наявність агресивнішого варіанта ПРЩЗ (ДСВ). Сонографічно ДСВ частіше виявляється у вигляді тотального ураження всієї ЩЗ чи однієї частки («снігова буря», «snow storm») [17—19], але може бути представлений гіпоехогенними солідними вузлами з нечіткими межами та рясними мікрокальцинатами [20] або у вигляді локалізованих мікрокальцинатів у частці [21]. Картина «снігової бурі» (мікрокальцинати діаметром ≤ 1 мм без тіні, розташовані дифузно принаймні в одній частці) може спостерігатися лише при достатній щільності псамомних тілець і 5 в одному полі зору ($\times 200$) [22]. Подібна сонографічна картина спостерігалася лише в 30 % пацієнтів, що було рідкіснішим явищем, ніж у дослідженні [20], — у 60 % пацієнтів із ДСВ ПРЩЗ. Причинами такої невідповідності можуть бути різна точність апаратів УЗД, використаних у дослідженнях, різні стадії процесу на етапі діагностики, наявність супутньої патології ЩЗ тощо.

Значення доопераційного розміру пухлини як самостійного чинника в прогнозуванні МФ і двобічності пухлини за даними досліджень у дорослих та обмеженої кількості досліджень у дітей є суперечливим. Однією з причин цього може бути те, що пухлини різного гістологічного підтипу можуть відрізнятися за біологічною поведінкою [2]. У нашому дослідженні за сонографічними розмірами домінантного вузла суттєвої різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$).

За даними дослідження С. Martinez-Rios та співавт. (2018), ультразвукова система стратифікації ризику малігнізації вузлів ЩЗ TI-RADS у дітей продемонструвала більшу об'єктивність порівняно із системою Американської тиреоїдної асоціації [2, 23]. Однак L. Scarpaticcio та співавт. (2021) і D.M. Richman та співавт. (2019) отримали протилежні результати — застосування TI-RADS асоціювалося з високим ризиком пропущених випадків ПРЩЗ [2, 24, 25]. У нашому дослідженні не виявлено зв'язків між показниками системи TI-RADS і поширеністю онкологічного процесу в паренхімі ЩЗ, хоча в групі ДСВ п'ятого класу за TI-RADS реєстрували статистично значущо частіше порівняно з іншими групами.

Капсулярна інвазія частіше виявляється при мультифокальному варіанті ПРЩЗ, але її самостійне значення для МФ встановлено не в усіх дослідженнях. Доказів прогностичної цінності цієї ознаки в дітей немає через невелику кількість даних [2]. За даними J.W. Feng та співавт. (2020), при мультифокальному варіанті ПРЩЗ частота EOI та інвазії судин була

вищою, ніж при монофокусному. Збільшення кількості пухлин було пов'язане з підвищеним ризиком ЕОІ та судинної інвазії: вони траплялися частіше в пацієнтів із трьома вогнищами пухлини та більше порівняно з особами з двома вогнищами пухлини та однопухлинним ураженням [2, 26]. Наявність ЕОІ, виявленої патогістологічно, корелювала з МФ, але ЕОІ індексної пухлини за даними УЗД не мала прогностичної цінності для мультифокального варіанта ПРЩЗ [2, 27].

Недостатня точність УЗД щодо виявлення змін ЛВ, зокрема мікроскопічних, на тлі зміненої структури ЩЗ, особливості дитячого віку, якому притаманна реактивна лімфаденопатія, не пов'язана з ПРЩЗ [28], а також відмінності в дизайнах досліджень можуть бути причинами отримання різних результатів. При ДСВ порівняно з іншими групами сонографічні зміни ЛВ виявляли в більшості пацієнтів. Попри вищу частоту категорії pN1b у групі МФ порівняно з групою МоноФ, відмінності не досягли рівня статистичної значущості ($p > 0,05$), що не узгоджується з даними [9]. Категорію pN1b найчастіше виявляли при ДСВ порівняно з іншими групами ($p < 0,05$), що узгоджується з результатами дослідження [29] щодо вищої частоти ураження ЛВ шиї при ДСВ ПРЩЗ порівняно з іншими варіантами ПРЩЗ.

Частота категорії pT3 у групі МФ була меншою порівняно з групою ДСВ ($p < 0,05$), що не узгоджується з даними G. L. Vanik та співавт. [9] про те, що більші розміри пухлини (Т3) були предикторами поширення онкологічного процесу в паренхімі ЩЗ.

Обмеженнями нашого дослідження є те, що воно було ретроспективним і моноцентровим. За кількома ознаками відмінності між групами були близькими до критичних значень статистичної значущості, але не досягли достатнього рівня через невелику кількість випадків. Вивчення пацієнтів із ДСВ ПРЩЗ як окремої групи дало змогу підтвердити його більшу агресивність завдяки виявленню суттєвих відмінностей за деякими доопераційними та післяопераційними ознаками порівняно з іншими групами дослідження. На доопераційному етапі ДСВ ПРЩЗ може виявлятися у вигляді не лише тотального ураження ЩЗ або її частки, а й менш поширених форм, часто супроводжується ураженням ЛВ шиї, може імітувати автоімунний тиреоїдит або супроводжувати його, а також має більшу схильність до віддалених метастазів. Накопичення нових даних дасть змогу провести точнішу оцінку предиктивних чинників МФ і агресивніших підтипів ПРЩЗ.

ВИСНОВКИ

Сонографічні ознаки: нечіткість контурів, мікрокальцинати домінантного вузла, збільшення ЛВ шиї, наявність мікрокальцинатів у паренхімі вказують на ймовірність ДСВ ПРЩЗ. Цей варіант ПРЩЗ характеризується виразними патогістологічними ознаками агресивності пухлини та вищим рівнем метастазування у ЛВ шиї порівняно з іншими варіантами ПРЩЗ.

Ураження ЛВ шиї та ЩЗ у дітей і підлітків потребує вдосконалення методів діагностики саме на доопераційному етапі, оскільки може відігравати важливу роль у прогнозуванні агресивніших форм ПРЩЗ.

Конфлікту інтересів немає.

Фінансування. Дослідження проведено в межах науково-дослідної роботи відділу дитячої ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України «Дослідження природи пухлин щитоподібної залози у дітей з обґрунтуванням обсягу їх хірургічного лікування» (номер державної реєстрації 0123U100396), що фінансується МОЗ України.

Етичні аспекти. Дизайн дослідження погоджено на засіданні комісії з питань етики Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (протокол № 30 від 29 серпня 2022 р.).

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — О. А. Товкай, К. В. Грищенко; збір та обробка матеріалу — К. В. Грищенко, В. В. Куц, Н. І. Белемеч, В. В. Войтенко; написання тексту — К. В. Грищенко, В. О. Паламарчук, В. В. Куц; редагування — О. А. Товкай, Ю. І. Комісаренко, Є. С. Козачук.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Зелінська Н, Нечай О, Сорокопуд К, Гульван Т, Глоба Є, Вовк К. Папілярний рак щитоподібної залози у дітей. Клінічні випадки. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;(1):69-78. doi: 10.30978/CEES-2023-1-69.
2. Товкай О, Паламарчук В, Грищенко К, Зелінська Н, Юзвенко Т, Комісаренко Ю. Мультифокальний папілярний рак щитоподібної залози у дітей і дорослих. Лекція. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022;(3):47-67. <https://doi.org/10.30978/CEES-2022-3-47>.
3. 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.
4. 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):548-556. doi: 10.1089/thy.2019.0231. Epub 2020 Mar 11. PMID: 31910105.

5. 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.
6. Polat SB, Cakir B, Evranos B, Baser H, Cuhaci N, Aydin C, Ersoy R. Preoperative predictors and prognosis of bilateral multifocal papillary thyroid carcinomas. *Surg Oncol*. 2019 Mar;28:145-149. doi: 10.1016/j.suronc.2018.12.004. Epub 2018 Dec 31. PMID: 30851890.
7. Cherella CE, Richman DM, Liu E, Frates MC, Modi BP, Zendejas B, Smith JR, Barletta JA, Hollowell ML, Wassner AJ. Predictors of Bilateral Disease in Pediatric Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Sep 27;106(10):e4242-e4250. doi: 10.1210/clinem/dgab210. PMID: 33780538; PMCID: PMC8475192.
8. 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.
9. Banik GL, Shindo ML, Kraimer KL, Manzione KL, Reddy A, Kazahaya K, Bauer AJ, Rastatter JC, Zafereo ME, Waguespack SG, Chelius DC Jr, Quintanilla-Dieck L. Prevalence and Risk Factors for Multifocality in Pediatric Thyroid Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Dec 1;147(12):1100-1106. doi: 10.1001/jamaoto.2021.3077. PMID: 34734994; PMCID: PMC8569596.
10. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471-4. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4. PMID: 20180029.
11. Cibas ES, Ali SZ; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009 Nov;132(5):658-65. doi: 10.1309/AJCPHLMWMI3JV4LA. PMID: 19846805.
12. 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.
13. 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.
14. Stefan AI, Piciu A, Mester A, Apostu D, Badan M, Badulescu CI. Pediatric thyroid cancer in Europe: An overdiagnosed condition? A literature review. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2020;10(2):112. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10020112>.
15. 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.
16. Januś D, Wójcik M, Taczanowska-Niemczuk A, et al. Ultrasound, laboratory and histopathological insights in diagnosing papillary thyroid carcinoma in a paediatric population: a single centre follow-up study between 2000-2022. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 May 18;14:1170971. doi: 10.3389/fendo.2023.1170971. PMID: 37274328; PMCID: PMC10233204.
17. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AK. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma—an update of its clinicopathological features and molecular biology. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Apr;94(1):64-73. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.12.001. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25577570.
18. Wang Q, Chang Q, Zhang R, et al. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: ultrasonographic and clinicopathological features in children/adolescents and adults. *Clin Radiol*. 2022 May;77(5):e356-e362. doi: 10.1016/j.crad.2022.01.051. Epub 2022 Feb 20. PMID: 35197192.
19. Kwak JY, Kim EK, Hong SW, et al. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: ultrasound features with histopathological correlation. *Clin Radiol*. 2007 Apr;62(4):382-6. doi: 10.1016/j.crad.2006.11.015. Epub 2007 Feb 7. PMID: 17331834.
20. Li W, Wang Y, Gao L, et al. Sonographic characteristics of diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma with histopathological correlation: a preliminary study. *Orphanet J Rare Dis*. 2024 Mar 26;19(1):136. doi: 10.1186/s13023-023-02867-3. PMID: 38532506; PMCID: PMC10967076.
21. Cavaco D, Martins AF, Cabrera R, Vilar H, Leite V. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: outcomes of 33 cases. *Eur Thyroid J*. 2022 Jan 19;11(1):e210020. doi: 10.1530/ETJ-21-0020. PMID: 34981753; PMCID: PMC9142808.
22. Wang Y, Li L, Wang YX, et al. Ultrasound findings of papillary thyroid microcarcinoma: a review of 113 consecutive cases with histopathologic correlation. *Ultrasound Med Biol*. 2012 Oct;38(10):1681-8. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.05.019. Epub 2012 Aug 21. PMID: 22920548.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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 PtA):1820-8. doi: 10.1016/j.ejso.2020.06.015. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32732090.35.
27. 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.
28. 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.
29. Koo JS, Hong S, Park CS. Diffuse sclerosing variant is a major subtype of papillary thyroid carcinoma in the young. *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1225-31. doi: 10.1089/thy.2009.0073. PMID: 19888860.

РЕЗЮМЕ

Питання стратифікації ризику папілярного раку щитоподібної залози (ПРЩЗ) на доопераційному етапі в дітей та підлітків залишаються недостатньо вивченими, зокрема в Україні, що потребує проведення досліджень у цьому напрямі.

Мета роботи — проаналізувати результати періопераційного обстеження пацієнтів із різними варіантами ПРЩЗ.

Матеріали та методи. Дизайн дослідження — моноцентрове ретроспективне когортне. Проаналізовано медичні карти 106 пацієнтів із ПРЩЗ, яким проведено обстеження та лікування в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України в період із 2010 до 2024 р. Вік пацієнтів у середньому становив 14,8 року (12,6; 16,7). Залежно від варіанта ПРЩЗ виділили три групи: 32 пацієнти з мультифокальним варіантом (МФ), середній вік — 14,8 року (13,4; 16,7), 44 пацієнти з монофокусним варіантом (МоноФ), середній вік — 15,5 року (12,8; 16,7) і 30 пацієнтів із дифузно-склерозувальним варіантом (ДСВ), середній вік — 14,0 років (12,1; 16,3). Кінцевими точками дослідження були: 1) рівень тиреотропного гормону, антитіл до тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну, 2) дані ультразвукового дослідження щитоподібної залози та шиї, 3) висновки цитологічного дослідження пункційного матеріалу за класифікацією Bethesda, 4) результати патологістологічного дослідження післяопераційного матеріалу, 5) стадія онкологічного процесу в щитоподібній залозі за TNM-класифікацією.

Результати. Статистично значущих відмінностей між групами за рівнями тиреотропного гормону, антитіл до тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну не виявлено. У пацієнтів із ДСВ ПРЩЗ статистично значущо ($p < 0,05$) частіше реєстрували мікрокальцинати паренхіми щитоподібної залози, гіпоехогенність, нечіткість, неправильність контурів, наявність мікрокальцинатів домінантного вузла і 5-й клас за системою Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS). Частота сонографічного виявлення змінених лімфатичних вузлів (ЛВ) шиї була значно більшою в групі ДСВ порівняно з іншими групами ($p < 0,05$). У всіх пацієнтів цієї групи спостерігали 6-й клас цитологічних висновків за Bethesda. У групі ДСВ за результатами патологістологічного дослідження статистично значущо частіше виявляли вогнища діаметром > 40 мм, відсутність пухлинної капсули, судинну, інтратиреоїдну та екстраорганну інвазію

пухлин ($p < 0,05$). Статистично значущих відмінностей за всіма зазначеними параметрами між групами МФ та МоноФ не виявлено ($p > 0,05$). За класифікацією TNM у групі ДСВ порівняно з іншими групами частіше реєстрували категорію pT3 (46,7 %, $p < 0,01$) та N1b (73,3 %, $p < 0,01$) і рідше — pN0 (3,3 %, $p < 0,05$).

Висновки. Такі сонографічні ознаки, як нечіткість контурів, мікрокальцинати домінантного вузла, збільшення ЛВ шиї, наявність мікрокальцинатів у паренхімі, вказують на ймовірність ДСВ ПРЩЗ. Останній характеризується виразними патогістологічними ознаками агресивності пухлини та вищим рівнем метастазування у ЛВ шиї порівняно з іншими варіантами ПРЩЗ. Ураження ЛВ шиї та щитоподібної залози в дітей і підлітків потребує вдосконалення методів діагностики саме на доопераційному етапі, оскільки може відігравати важливу роль у прогнозуванні агресивніших форм ПРЩЗ.

Ключові слова: папілярний рак щитоподібної залози, дифузно-склерозувальний варіант папілярного раку щитоподібної залози, діти, підлітки.

ABSTRACT

Perioperative diagnosis of various variants of papillary thyroid cancer in children and adolescents: 15-year experience of the Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissue of MoH of Ukraine

**O. A. Tovkai¹, Y. I. Komisarenko²,
K. V. Hryshchenko¹, V. V. Kuts^{1,3},
V. O. Palamarchuk¹, Y. S. Kozachuk¹,
N. I. Belemets¹, V. V. Voitenko¹**

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

³ SI «National Scientific Center of Phthisiatry, Pulmonology and Allergology named after F. G. Yanovskyi National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

The issues of risk stratification of papillary thyroid cancer (PTC) at the preoperative stage in children and adolescents remain insufficiently studied, in Ukraine in particular. The importance of further enhancing our knowledge on this issue remains significant.

Objective to analyze the results of perioperative examinations of patients with different variants of PTC.

Materials and methods. The study design was a single-center retrospective cohort study. The medical

records of 106 patients with PTC who underwent examination and treatment at the Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine from 2010 to 2024 were analyzed. Depending on the variant of the PTC, patients were divided into 3 groups: Group I — multifocal variant (MF); Group II — mono-focal variant (MonoF), and Group III — diffuse sclerosing variant (DSV). The end-points of the study were: 1) levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), antithyroperoxidase antibodies (TPO-Ab), antithyroglobulin antibodies (TG-Ab); 2) ultrasound examination (US) of the thyroid gland and neck; 3) cytological findings of the biopsy material according to the Bethesda classification; 4) results of pathological histological examination (PHE) of postoperative material; 5) stage of the thyroid cancer process according to TNM classification.

Results. No statistically significant differences were found between the study groups in terms of TSH, TPO-Ab, and TG-Ab levels. Thyroid parenchyma microcalcification, hypoechogenicity, indistinctness, irregularity of borders, and the presence of microcalcifications of the dominant node and grade 5 by system Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) were statistically significant in patients with DSV ($p < 0.05$). The detection rate of altered neck lymph nodes via sonography was

significantly higher in the DSV group than in the MonoF and MF groups, $p < 0.05$. All patients in this group had Bethesda grade 6 cytologic findings. In the DSV group, by pathological histology, foci with a diameter of more than 40 mm, the absence of a tumor capsule, vascular invasion, intrathyroid and extraorganic tumor invasion were statistically significantly more common, $p < 0.05$. Statistically significant differences in all of the above parameters between the MF and MonoF groups were not found, $p > 0.05$. According to the classification of TNM in the DSV group, compared with other groups, the pT3 (46.7 %), ($p < 0.01$), N1b (73.3 %), ($p < 0.01$), and less often — pN0 (3.3 %), ($p < 0.05$) were detected more often.

Conclusions. Sonographic signs such as blurred borders, microcalcifications of the dominant node, enlarged cervical lymph nodes, and parenchyma microcalcifications indicate the likelihood of DSV PTC. DSV PTC is characterized by pronounced pathologic signs of tumor aggressiveness and a higher level of metastasis in cervical lymph nodes compared with non-DSV variants of PTC. The thyroid lesions and cervical lymph nodes in children and adolescents especially need to be improved at the preoperative stage, as they can play a significant role in predicting more aggressive forms of PTC.

Keywords: papillary thyroid cancer, diffuse sclerosing papillary thyroid cancer, children, adolescents.

Дата надходження до редакції 09.01.2025 р.

Дата рецензування 28.02.2025 р.

Дата підписання статті до друку 03.03.2025 р.