

Роль генетичної діагностики при злоякісних новоутвореннях щитоподібної залози в дітей



Є. В. Глоба

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

Широке впровадження сучасної діагностики, зокрема генетичного дослідження, у пацієнтів із раком щитоподібної залози (РЩЗ) є надзвичайно важливим, оскільки допомагає з'ясувати етіологію захворювання, спрогнозувати ризики та екстратиреоїдні вияви, надати прогноз, призначити відповідне лікування, а також провести медико-генетичне консультування членам родини. Генетична діагностика зародкових мутацій (секвенування наступного покоління (NGS), повноекзомне секвенування (WES)) може бути показана як пацієнтам із диференційованою карциномою (особливо за наявності уражень інших органів та сімейного анамнезу), так і з медулярним РЩЗ та/або пацієнтам із синдромами множинної ендокринної неоплазії (МЕН).

У пацієнтів із патогенним варіантом при синдромах схильності до пухлин можуть виникнути доброякісні ураження щитоподібної залози (ЩЗ) та диференційована тиреоїдна карцинома (ДТК) [13]. Синдроми схильності до раку при ДТК зумовлені патогенними мутаціями в таких генах, як *APC*, *DICER1*, *PRKAR1A*, *PTEN* і *WRN* (табл. 1), причому перебіг ДТК у дітей із генетичними синдромами є гіршим, ніж без них, тому для цієї групи необхідно скоригувати лікування та/або подальше спостереження, рекомендувати профілактичну тиреоїдектомію як таку, що зменшує можливі ризики, тощо [1].

У випадку спадкової несиндромальної ДТК повідомляють про залучення хромосомних ділянок 1q21, 2q21, 6q22, 8p23.1-p22, 8q24, 14q32, 19p13.2 тощо [2, 3]. Завдяки широкому впровадженню WES вдалося

знайти нові гени-кандидати, а саме *SRGAP1*, *SRRM2*, *MYO1F*, *AK023948*, *MAP2K5*, *NOP53*, *FOXE1*, *PTCS2*, *MYH9*, *NKX2-1*, *DIRC3*, *CHEK2*, *TINF2*, *POT1*, *HABP2* та ін. [4, 5]. Загалом поширеність сімейного немедулярного РЩЗ становить від 3 до 15 % від загальної кількості пацієнтів із немедулярною карциномою [5—7], тоді як частота синдромальної спадкової ДТК становить лише 5 % [5].

Медулярна карцинома (МК) — це рідкісний рак, який розвивається з клітин ЩЗ, що продукують кальцитонін (С-клітини), є складовою синдрому МЕН 2—3 типу та сімейного медулярного РЩЗ [8]. При МЕН2 МК протягом життя розвивається у понад 95 % нелікованих пацієнтів. Три клінічні підтипи (МЕН2А, МЕН2В і сімейна МК) були визначені на основі ризику виникнення феохромоцитом, гіперпаратиреозу, наявності або відсутності характерних фізикальних ознак (наприклад, марфаноїдний габітус, очні аномалії, генералізований гангліоневроматоз) та уражень інших органів [9, 10]. Спадкова МК виникає в результаті міссенс-мутацій протоонкогену *RET* (REarranged during Transfection), що активують зародкову лінію. При МЕН2 і МЕН3 існує сильна кореляція між генотипом та фенотипом [11]. Кожна мутація *RET* відповідає певному рівню ризику, який визначає тактику спостереження, залучення інших органів, прогноз і лікування (табл. 2). У випадку МЕН3 близько 95 % хворих мають високоспецифічну мутацію М918 із високим ризиком ранніх метастазів, агресивного росту і поганим прогнозом [12]. Натомість спорадична МК не пов'язана із патогенними варіантами

Таблиця 1

Відомі генетичні синдроми, асоційовані з тиреоїдною карциномою [1]

Синдром	Ген і тип успадкування (АД/АР)	Тип неоплазії ЩЗ	Синдромні ознаки	Додаткові клінічні ознаки
Сімейний аденоматозний поліпоз (синдром Гарднера та синдром Турко)	<i>APC</i> , АД 20 % випадків виникають <i>de novo</i>	Крибриформно-медулярний рак	Вроджена гіпертрофія пігментного епітелію сітківки, вроджена відсутність зубів, затримка прорізування зубів, дентигерні кісти, надлишкові зуби, одонтоми, епідермоїдні кісти, фіброзна дисплазія черепа, остеомни нижньої щелепи, фіброми, десмоїдні пухлини та піломатрікоми	Гепатобластома, медулобластома, множинні аденоматозні поліпи шлунково-кишкового тракту, переважно товстої кишки з високою ймовірністю злоякісної пухлинної трансформації, а також аденоми верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, аденоми надниркових залоз
Carney комплекс	<i>PRKAR1A</i> , АД 30 % випадків виникають <i>de novo</i>	Папілярний РЩЗ, фолікулярна аденома та фолікулярний РЩЗ	Блідо-коричнєве або чорне лентіго шкіри, губ і слизової оболонки порожнини рота, міксоми м'яких тканин, шванноми та сині невуси епітеліоїдного типу	Доброякісні пухлини надниркових залоз (первинне пігментне вузлове захворювання кори надниркових залоз), пухлини гіпофіза (часто соматотропіноми), великоклітинні кальцифікуючі пухлини клітин Сертолі, аденома проток молочної залози, остеохондроміксома та псаммоматозна меланотична шваннома нервової оболонки
DICER1 синдром	<i>DICER1</i> , АД	Багатовузловий зоб, папілярний РЩЗ та низько-диференційована карцинома	Макроцефалія	Плеврорегенева бластома, оваріальні пухлини клітин Сертолі — Лейдіга, кістозна нефрома, медулоепітеліома циліарного тіла, ембріональна рабдіоміосаркома ботріоїдного типу, хондромезенхімальна гамартома носа, бластома гіпофіза, пінеобластома, пухлина Вільмса та ювенільні гамартоми кишечника
Гамартомо-пухлинний синдром PTEN (PHTS) (синдром Коудена, синдром Баннаяна — Райлі — Рувалкаба та пов'язаний із PTEN синдром Протея)	<i>PTEN</i> , АД > 10 % випадків виникає <i>de novo</i>	Багатовузловий зоб, фолікулярна аденома, папілярний РЩЗ (класичний і фолікулярний варіант) Фолікулярний РЩЗ (випадки фолікулярного раку трапляються частіше, ніж папілярного)	Макроцефалія та доліхоцефалія, труднощі з навчанням, аутизм і затримка розвитку, ліпоми, судинна патологія, зокрема гемангіоми й артеріовенозні мальформації, гіпертрофія ясен, папіломи ротової порожнини, папули на обличчі, акральний кератоз, долонно-підшовний кератоз, трихілемоми, пігментні плями на голові статевго члена та надмірне розростання тканин	Доброякісні й злоякісні пухлини молочної залози, товстої кишки, ендометрію та нирок. У дорослих хвороба Лермітта — Дюкло, спричинена мозочково-диспластичною гангліоцитомою
Werner синдром	<i>WRN</i> , АР	Папілярний та фолікулярний РЩЗ, анапластичний рак	Низький зріст, катаракта, передчасне старіння, напружена атрофічна шкіра, виразки, гіперкератоз, пігментні зміни, регіональна підшкірна атрофія, «пташине обличчя», гіпогонадізм, затримка вторинного статевго розвитку, передчасне посивіння та стоншення волосся на голові	Злоякісна меланома, менінгіома, саркома м'яких тканин, лейкомія та передлейкозні стани кісткового мозку, первинні новоутворення кісток, остеопороз, кальцифікація м'яких тканин, ознаки передчасного атеросклерозу та цукровий діабет

Примітка. АД — аутосомно-домінантний, АР — аутосомно-рецесивний тип.

RET зародкової лінії, але асоціюється з великою поширеністю соматичних мутацій *RET* (переважно р.М918Т) і патогенних варіантів саркоми щурів (*RAS*, особливо *HRAS*) [13]. У дорослих вона більш поширена порівняно зі спадковою МК (близько 75 % випадків), тоді як у дітей тенденція протилежна [14].

Крім генетичного дослідження зародкових мутацій, останнім часом дедалі частіше в цитології використовують молекулярну діагностику, яка поліпшує діагностичні результати для вузлів ЩЗ, наприклад, дає змогу ідентифікувати пацієнтів із невизначеною цитологією як, найімовірніше, доброякісною, а отже, уникнути непотрібного хірургічного втручання [1]. Нині доступні молекулярні тести пунктату ґрунтуються на дослідженні соматичних мутацій, оцінці експресії генів і класифікаторах на основі мікроРНК. Доброякісні ураження часто виявляють при мутаціях сімейства генів *RAS*, тоді як молекулярні профілі високого ризику (наприклад, співіснування мутацій *BRAF* р.V600E або *RAS* зі пізніми мутаціями в промоторі *TERT*, генах *PIK3CA* або *TP53*) були тісно пов'язані з наявністю віддалених метастазів у пацієнтів із ДТК, збільшуючи ймовірність наявності невизначеного вузла ЩЗ із мутаціями високого ризику, що спричиняють розвиток агресивного раку [16, 17]. Згідно з консенсусом Американської тиреоїдної асоціації (ATA) цитологічно сумнівні результати і позитивний результат щодо наявності мутацій *BRAF* V600E, *RET/PTC* або *PAX8/PPAR γ* мають ризик злоякісності > 95 %, їх слід розглядати як цитологічно діагностовану карциному ЩЗ, а мутації *RAS* пов'язані з ризиком РЩЗ 84 % [18]. Спектр генетичних змін, виявлених при педіатричному РЩЗ, відрізняється від такого у дорослих пацієнтів [19].

Так, у дітей злиття генів виявляють частіше (у 50—60 і 15 % випадків відповідно). При папілярному РЩЗ (ПРЩЗ) мутації сімейства генів *RAS* у дітей трапляються набагато рідше (< 5 %), ніж у дорослих, як і точкові мутації (30 і 70 %; табл. 3) [19].

Рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації 2022 року також наголошують на доцільності молекулярно-генетичного тестування пухлини ЩЗ, що може бути корисним для розуміння етіології пухлини, її поведінки, прогнозування, можливо, розробки нових стратегій лікування, а також особливо в занедбаних випадках, резистентних до ^{131}I -терапії, для визначення таргетного лікування [20].

З огляду на зростання захворюваності на РЩЗ, зокрема серед пацієнтів із сімейним анамнезом спадкових пухлин, нами проведено аналіз надання допомоги дітям зі спадковим РЩЗ за результатами 10-річної роботи Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (далі — Центр).

Мета роботи — вивчити генетичні причини спадкового раку щитоподібної залози у дітей, проаналізувати гендерний і віковий розподіл, оцінити сімейний анамнез, особливості доопераційного та післяопераційного перебігу, наявність пізніх ускладнень, рецидивів/персистенції захворювання, а також провести обстеження та генетичне консультування членів родини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Уперше в Україні проведено ретроспективне когортне дослідження 456 дітей (віком ≤ 18 років), яким виконано операції на ЩЗ у Центрі

Таблиця 2
Скринінг, обстеження та хірургія пухлин при множинній ендокринній неоплазії 2—3 [9, 10, 15]

Пухлина	Вік початку скринінгу на RET і УЗД	Вік визначення кальцитоніну	Вік профілактичної хірургії	Скринінг феохромоцитом, гіперпаратиреозу
Мутації найвищого ризику: Ex16 (918)	Якнайшвидше та протягом першого року життя	6 міс, якщо операцію ще не проведено	Якнайшвидше та протягом першого року життя	3 11 років
Мутації високого ризику: Ex11 (634); Ex15 (883)	< 3—5 років	< 3—5 років	< 5 років	3 11 років
Мутації помірного ризику: Ex10 (609, 611, 618, 620); Ex11 (630); Ex13 (768, 790); Ex14 (804); Ex15 (891)	< 3—5 років	< 3—5 років	Розглянути можливість проведення операції до 5 років. Можна відкласти операцію після досягнення 5-річного віку, якщо є відповідність суворим критеріям	3 16 років

Таблиця 3

Можливості молекулярної діагностики пунктату щитоподібної залози в дітей [19]

Мутація	Частота*	Тип РЩЗ	Недоліки
<i>RET</i> злиття	25—30 % [14—55]	Класичні, солідні та дифузні склерозувальні підтипи ПРЩЗ, з екстратиреоїдним поширенням на локальні лімфатичні вузли та віддаленими (легеневими) метастазами	Також повідомлено про виявлення при доброякісних пухлинах ЩЗ, найчастіше з опроміненням в анамнезі
<i>BRAF</i> точкові мутації, > 95 % V600E	25—30 % [0—63]	Класична гістологія ПРЩЗ, корелює зі старшим віком на момент встановлення діагнозу; не прогнозують агресивніший клінічний перебіг	
<i>RAS</i> (HRAS Q61R і NRAS Q61K)	< 5 % [0—18]	Спорадичний ПРЩЗ, частіше фолікулярний варіант	Частіше трапляються при доброякісних вузлах ЩЗ (15—40 %)
<i>PAX8-PPARγ</i>	< 5 % [0—9]	Папілярний і солідний варіант РЩЗ	
<i>DICER1, TP53, TERT, PIK3CA, PTEN, ALK</i>	< 5 %	Вивчається	

Примітка. * Наведено середнє значення та діапазон.

у 2013—2022 рр. За результатами клініко-лабораторних даних і патогістологічного дослідження пацієнтів розподілили на три групи: РЩЗ (n = 241, 52,8 %), вузловий зоб (n = 151, 33,1 %) і дифузно-токсичний зоб (n = 64, 14,1 %) [21].

Також виділено дві групи зі спадковим РЩЗ (група з МК та/або мутацією *RET* (n = 9) і група із спадковим анамнезом папілярної карциноми (ПК) (n = 8)), в яких вивчали генетичну причину захворювання, гендерний і віковий розподіл, сімейний анамнез, особливості доопераційного та післяопераційного перебігу, патогістологічний висновок, наявність ранніх і пізніх ускладнень (гіпаратиреоз, параліч м'язів гортані), рецидивів/персистенції захворювання, подальше лікування за методами, описаними раніше [21].

Генетичне тестування

У групі з МК зразки ДНК крові 6 хворих були протестовані в лабораторії Invitae (США) за допомогою таргетного секвенування наступного покоління (tNGS multi-cancer panel), одному пацієнту з МК проведено WES у лабораторії GeneDx (США). У групі пацієнтів зі спадковим анамнезом папілярної карциноми одному хворому проведено tNGS відомих 70 генів раку (tNGS multi-cancer panel, Invitae), ще одному — ДНК-дослідження пухлини ЩЗ на предмет мутації в гені *BRAF* V600E у локальній лабораторії.

РЕЗУЛЬТАТИ

Серед пацієнтів із РЩЗ медулярний рак виявлений у 3,3 %. У одного пацієнта з *RET* с.2304G > T

(p.Glu768Asp) і вузловим зобом виконана профілактична тиреоїдектомія у віці 7 років, незважаючи на низький ризик злоякісності при цій мутації та клас 2 за даними тонкогілкової аспіраційної пункційної біопсії, через необхідність початку терапії гормоном росту для лікування гіпофізарного нанізму [21].

Клінічна та генетична характеристика пацієнтів з МК та/або мутацією *RET* наведена в табл. 4. Середній вік прооперованих дітей на момент операції становив 11,8 [7; 15] року. Серед пацієнтів переважали дівчатка (55,5 %). У 44,4 % дітей діагностовано багатовузловий зоб (БВЗ) за даними ультразвукового дослідження (УЗД). Усі діти, крім пацієнта № 5 із субклінічним гіпотиреозом, мали до операції еутиреоз, жоден пацієнт не мав автоімунного тиреоїдиту (АІТ). Середній рівень кальцитоніну перед оперативним втручанням становив 285,1 [34,7; 1071] пг/мл. Усім пацієнтам проведено тотальну тиреоїдектомію та лімфодисекцію. У 1 (11,1 %) пацієнта розвинувся ранній стійкий післяопераційний гіпаратиреоз, що потребувало призначення препаратів кальцію та вітаміну D. Про сімейний анамнез РЩЗ принаймні першої лінії спорідненості повідомили 66,6 % пацієнтів. Генетичне обстеження в цій групі проведене 77,7 % дітям, мутації високого і найвищого ризику виявлені в 71,4 % (57,0 та 14,3 % відповідно). Установлена кореляція генотип — патогістологічний висновок. В усіх пацієнтів із мутаціями високого і найвищого ризику виявлений багатофокусний ріст, у пацієнта з мутацією найвищого ризику *RET* (p.Met918Thr) — метастази в лімфатичні вузли (pT3bmN1bM0). У пацієнта з помірним ризиком

Таблиця 4

Клінічна та генетична характеристика пацієнтів із медулярною карциномою та/або мутацією RET (n = 9)
і сімейним анамнезом папілярного раку щитоподібної залози (n = 8)

Пацієнт	Вік на момент операції, роки	Стать	ТАПБ (клас Bethesda)	УЗД ЩЗ	TNM	Мутація	Сімейний анамнез РЩЗ	Тривалість спостереження, міс	Рецидив (Так/Ні), ускладнення	Патогістологічний висновок
Пацієнти з МК та/або мутацією RET										
1	15	Ж	6	БВЗ	$pT_{1bm}N_{1b}M_0$		Мати та її брат	85	Рецидив, 72 міс	МК ЩЗ, контралатеральний багатофокусний ріст, метастази в лімфатичні вузли
2	17	Ж	2	БВЗ	$pT_{1am}N_0M_0$		Мати та її брат	62	Ні	МК ЩЗ, контралатеральний багатофокусний ріст
3	11	Ж	6	ОВЗ	$pT_2N_0M_0$	<i>SRRM2</i> p.R2028H VUS	Бабуся	32,7	Ні	МК ЩЗ, ознаки інвазії в капсулу вузла
4	16	Ч	–	Норма	$pT_{1am}N_0M_0$	<i>RET</i> c.1902C > G (p.Cys634Trp)	Батько і рідний брат	50	Ні	МК ЩЗ, іпсилатеральний багатофокусний ріст
5	7	Ж	5	ОВЗ	$pT_{1am}N_0M_0$	<i>RET</i> c.1900T > C (p.Cys634Arg)	Батько і його мати	168	Ні	МК ЩЗ, контралатеральний багатофокусний ріст
6	7	Ч	5	БВЗ	$pT_{3bm}N_{1b}M_0$	<i>RET</i> (p.Met918Thr)	Ні	26	Ні	МК ЩЗ контралатеральний багатофокусний ріст, ознаки екстраорганної інвазії (у фіброзно-жирову клітковину), метастази в лімфатичні вузли
7	15	Ч	6	БВЗ	$pT_{1am}N_0M_0$	<i>RET</i> (p.Cys634Phe)	Мати та її батько померли від РЩЗ	7	Ні	МК ЩЗ, контралатеральний багатофокусний ріст
8	12	Ж	6	ОВЗ	$T_{1am}N_0M_0$	<i>RET</i> c.1901G > A (p.Cys634Tyr) та <i>SDHB</i> c.739A > G (p.Met247Val) (VUS)	Ні	35	Ранній і стійкий післяопераційний гіпаратиреоз	МК ЩЗ, іпсиконлатеральний багатофокусний ріст
9	7	Ч	2	ОВЗ	–	<i>RET</i> c.2304G > T (p.Glu768Asp)	Мати та її батько	2	Ні	У середній третині лівої частки інтратиреоїдно визначається фрагмент тимуса розміром 0,5 см. За даними ІГХ, у С-клітинах визначається позитивна реакція з тирео-кальцитоніном, але без гістологічних ознак С-клітинної гіперплазії

Таблиця 4. Закінчення

Пацієнт	Вік на момент операції, роки	Стать	ТАПБ (клас Bethesda)	УЗД щЗ	TNM	Мутація	Сімейний анамнез РЩЗ	Тривалість спостереження, міс	Рецидив (Так/Ні), ускладнення	Патогістологічний висновок
Пацієнти із сімейним анамнезом РЩЗ										
10	16	Ч	5	БВЗ	$pT_{1bm}N_0M_0$		Брат, бабуся	31,2	Ні	ПКФВ, багатофокусний ріст
11	17	Ч	4	БВЗ, гіпотиреоз	$pT_{1b}N_0M_0$		Батько	–	–	ПКФВ
12	16	Ж	4	БВЗ	$pT_{1b}N_0M_0$		Сестра	–	–	ПКФВ
13	12	Ж	6	ОВЗ, АІТ	$pT_{3a}N_{1b}M_0$	<i>CHEK2</i> с.470T > C (p.Ile157Thr)	Мати	47	Транзиторний гіпопаратиреоз	ДСВ, багатофокусний ріст
14	11	Ж	6	ОВЗ, АІТ, гіпотиреоз	$pT_{1b}N_{1b}M_0$		Мати	10	Ранній парез голосових зв'язок	ДСВ, багатофокусний ріст
15	14	Ж	6	БВЗ, АІТ	$T_{1bm}N_0M_0$	<i>BRAF</i> V600E	Сестра	44	Транзиторний гіпопаратиреоз	ПК, багатофокусний ріст
16	12	Ж	5	БВЗ	$pT_{2m}N_0M_0$		Мати, бабуся	11	Ні	ПКФВ, багатофокусний ріст
17	15	Ч	6	БВЗ	$pT_2N_{1b}M_0$		Мати	51,5	Ні	ПК

Примітка. ОВЗ — одновузловий зоб; ІГХ — іммуногістохімія; ДСВ — дифузно-склерозувальний варіант.

і мутацією *RET* с.2304G > T (p.Glu768Asp) патогістологічно МК підтверджена не була. В одного пацієнта без мутації в гені *RET* (але з *SRRM2* p.R2028H із неясною значущістю (VUS)) і рівнем кальцитоніну > 2000 пг/мл, багатофокусного росту не було, але спостерігалися ознаки інвазії в капсулу вузла (див. табл. 4). У 1 (11,1 %) пацієнта з доопераційним рівнем кальцитоніну 1071 пг/мл і $pT1bmN1bM0$, якому не проведено генетичне тестування, виник рецидив захворювання через 72 міс після оперативного втручання.

Серед усіх прооперованих дітей із ДТК про сімейний анамнез РЩЗ принаймні першої лінії спорідненості повідомили 3,4 % пацієнтів (n = 8). Середній вік на момент операції в цій групі становив 14,1 [12; 16] року. Серед пацієнтів переважали дівчатка (62,5 %). Еутиреоз доопераційно мали 75,0 % дітей, АІТ — 37,5 %. Один пацієнт (№ 10) мав вроджену ваду серця (коарктацію аорти). Усім пацієнтам проведено тотальну тиреоїдектомію та лімфодисекцію. Ранні післяопераційні ускладнення зареєстрували в 37,5 % дітей (транзиторний гіпопаратиреоз і парез голосових зв'язок у 25,0 та 12,5 % відповідно).

Генетична діагностика (tNGS multi-cancer panel) проведена одному пацієнту, виявлена патогенна мутація *CHEK2* с.470T > C (p.Ile157Thr) із низькою пенетрантністю. Генетичне обстеження тканини щЗ на предмет мутації в гені *BRAF* V600E виконано одному пацієнту (результат позитивний). У цій групі фолікулярний варіант ПК (ПКФВ) виявлено в 50 % пацієнтів, мультифокальну первинну пухлину — у 68,8 % (див. табл. 4). На момент останнього післяопераційного обстеження рецидивів у цій групі не зареєстровано.

ОБГОВОРЕННЯ

Частота МК (3,3 %) у нашому дослідженні не відрізнялася від даних, наведених іншими авторами (3—14 % від усіх випадків РЩЗ) [10, 13]. Прогноз при педіатричній МК, а саме 5-річна загальна виживаність, становить 95 %, 15-річна — 86 % [22], і загалом прогноз кращий порівняно з дорослими..

У групі з 9 дітей із медулярним РЩЗ та/або мутацією *RET*, прооперованих у Центрі за останніх 10 років, середній вік становив 11,8 [7; 15] року. Генетична діагностика була проведена в 77,7 % дітей, мутації

високого і найвищого ризику підтверджено в 71,4 %. Вік профілактичної хірургії в цій групі мав бути до 5 років, але всі пацієнти прооперовані пізніше, що пов'язано з тим, що генетична діагностика цим дітям (а також членам їхніх родин) уперше була проведена в Центрі під час звернення, незважаючи на раніше відомий діагноз і патогістологічний висновок у більшості їхніх родичів. Це свідчить як про низьку інформованість лікарів щодо необхідності вчасної генетичної діагностики МК з обов'язковим обстеженням членів родини, так і про значне фінансове навантаження на членів родини через високу вартість генетичного обстеження. Пацієнт із мутацією *RET* (р. Met918Thr) не мав сімейного анамнезу МК, що досить типово для цього варіанта (близько 75 % мутацій виникають спорадично в ранньому віці та спричиняють найагресивніше захворювання з метастазами вже в ранньому віці [10, 23, 24], що значно ускладнює вчасне виявлення таких хворих та їхній менеджмент). Із післяопераційних ускладнень 1 (11,1 %) пацієнт мав стійкий післяопераційний гіпаратиреоз, ще в 1 (11,1 %) пацієнта виник рецидив захворювання через 72 міс після оперативного втручання.

Наші дані щодо віку оперативного втручання та генетичної діагностики відрізняються від даних інших авторів. Так, у загальнонаціональному дослідженні, проведеному у Великій Британії, генетичне тестування та тиреоїдектомію в 1995—2012 рр. проведено 75 дітям із МЕН2А та 4 — із МЕН2В [25]. Середній вік проведення генетичного тестування становив 4,3 року, середній вік виконання операції — 6,2 року, лише 52 та 54 % дітей проведено генетичне тестування та хірургічне втручання в рекомендованому ATA віці [15]. Найчастішою мутацією була мутація *RET* у кодоні 634 (53,3 %). Пізня операція, підвищений рівень до операції кальцитоніну та підтверджена патогістологічно МК корелювали із пізнім віком проведення генетичного тестування. Усі діти з МЕН2В у цьому дослідженні були індексними випадками з пізнім генетичним тестом (проведений у середньому в 2,8 року) унаслідок нечіткої клінічної картини. Патогістологічно найчастіше траплялася С-клітинна гіперплазія (49 %), МК підтверджена у 38 % пацієнтів, ШЗ без патології — у 13 %. За даними багатофакторного аналізу, шанси на розвиток МК були в 7 разів вищими в дітей із доопераційним вмістом кальцитоніну > 40 пг/мл. У 49 % дітей рівень кальцію був нижчим за норму наступного дня після операції, половина з них потребували лікування

симптоматичної гіпокальціємії після операції, а 19 % мали стійкий гіпаратиреоз [25]. Середній період спостереження становив 104,5 [18,2; 240,6] міс. Підвищений ризик кальцитоніну виявлений у 35 % дітей. Структурний рецидив підтверджено в одного пацієнта з МЕН2В.

У найбільшому дослідженні МЕН2В (багатоцентрова когорта з 345 пацієнтів, обстежених у 1970—2016 рр.) 20 % пацієнтів померли в середньому віці 25 [1; 59] років [23]. Середній вік проведення тотальної тиреоїдектомії становив 14 років, МК патогістологічно підтверджена в 97 %. Асоціація марфаноїдного габітусу, гангліоневроматозу та шлунково-кишкових ознак зареєстрована в 106 (56 %) із 190 пацієнтів, у яких наявність або відсутність цих ознак була чітко зазначена в їхніх медичних картах. Хоча лише 20 пацієнтам виконано тиреоїдектомію у віці до 1 року, спостерігалася значна різниця в стані ремісії порівняно з тими, кого прооперували у віці понад 1 рік, але не за рівнем виживаності. Так, у групі ранньої тиреоїдектомії 83 % пацієнтів перебували в біохімічній та структурній ремісії під час останнього спостереження порівняно з 15 % у групі прооперованих після 1 року (хоча з довшим періодом спостереження після тиреоїдектомії в групі після 1 року (у середньому — 13,0 і 5,2 року)). Серед пацієнтів, які перенесли тиреоїдектомію у віці від 1 до 4 років, 56 % мали стійке захворювання під час останнього спостереження, що спонукало авторів наполегливо рекомендувати проведення оперативного втручання до 1 року [23].

Велике когортне дослідження, проведене в Німеччині в 1994—2017 рр. за участі 167 дітей і підлітків віком до 18 років з МК, продемонструвало важливість ранньої профілактичної тиреоїдектомії та показало обнадійливі результати. Пацієнти були прооперовані в середньому віці 6,8 року. Частота мутацій зародкової лінії *RET* високого ризику становила 43,7 %, мутацій помірного ризику — 46,1 %, найвищого рівня — 3,6, VUS — 6,6 %. У 149 пацієнтів, доступних подальшому спостереженню з медіаною 72 [1; 255] міс, показник біохімічної ремісії, визначений як післяопераційна нормалізація підвищеного рівня кальцитоніну, становив 99,1 %. Загальна частота транзиторного гіпаратиреозу та паралічу МГ у цій когорті — 18,6 та 1,8 %, із найбільшою часткою серед дітей вікової групи 13—18 років (32 і 5 % відповідно) [26].

Дослідження, проведене в США в 1961—2018 рр. за участі 144 пацієнтів віком до 21 року, виявило більшу частку пацієнтів зі спадковою МК порівняно

зі спорадичною (86 і 14 % відповідно). Пацієнти із спорадичною карциномою були старшого віку, мали більший розмір пухлини, вищий рівень кальцитоніну, вищу стадію TNM із віддаленими метастазами під час останнього спостереження, але не мали більшої ймовірності смертності від МК [24]. У групі спадкової МК більшість становили пацієнти з мутаціями високого (45,9 %, із них у 48 % *RET* р.С634Х) і найвищого (33 %, із них у 35 % *RET* р.М918Т) ризику.

Отже, в нашому дослідженні вік оперативного втручання та генетичної діагностики був значно пізнішим порівняно із даними інших авторів. Частота мутацій високого ризику (57 %) була такою самою, як і в дослідженні, проведеному у Великій Британії [25], але вищою порівняно з іншими дослідженнями [15, 26]. Віддалені наслідки оперативного втручання (ускладнення, рецидив) були подібними до таких у дослідженні, проведеному у Великій Британії [25].

Хоча МК зараховують до захворювання з достатньо вивченою генетичною природою та кореляцією генотип-фенотип, пацієнти зі спадковою ДТК, особливо несиндромальною, потребують детального вивчення, оскільки генетичне підґрунття у них досі досліджують. Пацієнти зі спадковою ДТК мають агресивніше захворювання в молодшому віці порівняно зі спорадичними випадками, а саме більший розмір пухлини з ураженням лімфатичних вузлів [27—29]. У пацієнта 13 знайдену мутацію в гені *CHEK2* відносять до мутацій із низькою пенетрантністю. Вважають, що такі мутації не мають клінічного значення самі по собі, але комбінація низки таких мутацій (наприклад, *TITF1/NKX2.1*, *PTCSC3*, *SRGAP1*, *NRG1*, *DIRC3*) може бути причиною розвитку спадкової ДТК [5]. З огляду на можливу багатофакторну та полігенну модель спадкової несиндромальної ДТК, Національна комплексна онкологічна мережа (NCCN), ATA і Європейське товариство медичної онкології (ESMO) не рекомендують рутинне використання генетичного тестування для скринінгу членів сімей пацієнтів зі спадковою ДТК із груп ризику, якщо історія хвороби пацієнта та сімейний анамнез не свідчать про необхідність такого тестування [5, 18, 30, 31].

Дослідження сімейного анамнезу несиндромальної ДТК лише в родичів 1-ї лінії спорідненості виявило зв'язок між сімейною історією РЩЗ у родичів першого ступеня з підвищенням ризику спорадичного РЩЗ (ризик РЩЗ у випадку сімейної ДТК у родичів зростає в 2—10 разів). Цей ризик є вдвічі вищим у пацієнтів із наявністю РЩЗ у братів та сестер

порівняно з РЩЗ, успадкованим від батьків. Крім того, у таких пацієнтів частіше розвивалася мультифокальна первинна пухлина (у 68,8 %), ніж у пацієнтів без сімейного анамнезу [7]. У нашому дослідженні в пацієнтів зі спадковою ДТК патогістологічно частіше був підтверджений фолікулярний РЩЗ (у 50 % випадків) і мультифокальність (у 62,5 %). За гістологічним варіантом це відрізняється від даних L. Ху та співавт. [7], згідно з якими частіше трапляється класичний варіант ПРЩЗ (що може бути пов'язано з малою групою дослідження в нашому Центрі), але за частотою мультифокальності не виявлено відмінностей, що свідчить про важливість розуміння цього факту для хірургів, які приймають рішення щодо обсягу оперативного втручання.

Таким чином, у випадку МК вчасний скринінг на *RET*, ультразвукове дослідження, ранній вік визначення рівня кальцитоніну та профілактичної хірургії значно поліпшують прогноз і віддалені наслідки захворювання. Профілактична тиреоїдектомія в дітей зі МК ґрунтується на фенотипових, біомаркерних і генетичних характеристиках та є прикладом точної медицини. Остання передбачає, що пацієнти отримують правильне лікування в потрібний час із мінімальними шкідливими наслідками та максимальною ефективністю. Своєчасність менеджменту дітей із МЕН2 складається з двох основних компонентів: термінів виконання генетичного тестування й тиреоїдектомії, оскільки пацієнти можуть отримати користь від профілактичної тиреоїдектомії лише тоді, коли мутації, що спричиняють МЕН2, виявлені рано та вчасно [32]. Триває дослідження генетичної природи несиндромальної спадкової ДТК, тому відсутні рекомендації щодо широкого рутинного використання генетичного тестування в таких пацієнтів.

ВИСНОВКИ

У нашому дослідженні у випадку МК вік первинного звернення, генетичної діагностики та, відповідно, оперативного втручання був значно пізнішим порівняно з даними інших авторів, що обґрунтовує необхідність підвищення інформованості лікарів щодо вчасної генетичної діагностики МК і проведення медико-генетичної консультації всім членам родини.

У групі спадкової ДТК патогістологічно мультифокальність підтверджена в 62,5 % випадків, що узгоджується з даними інших дослідників та є підставою для рекомендації хірургам урахувати сімейний анамнез ДТК при прийнятті рішення щодо обсягу оперативного втручання.

Конфлікту інтересів немає.

Джерела фінансування. Дослідження проведене за кошти державного бюджету. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи 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).

Етичні аспекти. Усі процедури виконані відповідно до етичних стандартів Центру щодо клінічної практики та Гельсінської декларації 1964 р. із правами. Дослідження отримало схвалення комітету з етики (протокол № 30 від 29.08.2022 р.).

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, Soares P, Solymosi T, Papini E. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J*. 2023 Aug 14;12(5):e230067. doi: 10.1530/ETJ-23-0067. PMID: 37358008; PMCID: PMC10448590.
- Vriens MR, Suh I, Moses W, Kebebew E. Clinical features and genetic predisposition to hereditary nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2009 Dec;19(12):1343-9. doi: 10.1089/thy.2009.1607. PMID: 20001717.
- Nosé V. Familial thyroid cancer: a review. *Mod Pathol*. 2011 Apr;24 Suppl 2:S19-33. doi: 10.1038/modpathol.2010.147. PMID: 21455198.
- Tous C, Muñoz-Redondo C, Bravo-Gil N, et al. Identification of novel candidate genes for familial thyroid cancer by whole exome sequencing. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 25;24(9):7843. doi: 10.3390/ijms24097843. PMID: 37175550; PMCID: PMC10178269.
- Kamani T, Charkhchi P, Zahedi A, Akbari MR. Genetic susceptibility to hereditary non-medullary thyroid cancer. *Hered Cancer Clin Pract*. 2022 Mar 7;20(1):9. doi: 10.1186/s13053-022-00215-3. PMID: 35255942; PMCID: PMC8900298.
- Bonora E, Tallini G, Romeo G. Genetic predisposition to familial nonmedullary thyroid cancer: an update of molecular findings and state-of-the-art studies. *J Oncol*. 2010;2010:385206. doi: 10.1155/2010/385206. Epub 2010 Jun 10. PMID: 20628519; PMCID: PMC2902056.
- Xu L, Li G, Wei Q, El-Naggar AK, Sturgis EM. Family history of cancer and risk of sporadic differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 2012 Mar 1;118(5):1228-35. doi: 10.1002/cncr.26398. Epub 2011 Jul 28.
- Callender GG, Rich TA, Perrier ND. Multiple endocrine neoplasia syndromes. *Surg Clin North Am*. 2008 Aug;88(4):863-95, viii. doi: 10.1016/j.suc.2008.05.001. PMID: 18672144.
- McDonnell JE, Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Multiple endocrine neoplasia: an update. *Intern Med J*. 2019 Aug;49(8):954-61. doi: 10.1111/imj.14394. PMID: 31387156.
- Graves CE, Gosnell JE. Medullary thyroid carcinoma in children. *Semin Pediatr Surg*. 2020 Jun;29(3):150921. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2020.150921. Epub 2020 May 16. PMID: 32571506.
- Romei C, Pardi E, Cetani F, Elisei R. Genetic and clinical features of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *J Oncol*. 2012;2012:705036. doi: 10.1155/2012/705036. Epub 2012 Nov 8. PMID: 23209466; PMCID: PMC3503399.
- Tacon LJ, Learoyd DL, Robinson BG. Multiple endocrine neoplasia type 2. In: Jameson JL and De Groot LJ, eds. *Endocrinology: Adult and Pediatric*, Vol. II, 7th edn. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016. P. 2594-2605.
- Zhao Z, Yin XD, Zhang XH, Li ZW, Wang DW. Comparison of pediatric and adult medullary thyroid carcinoma based on SEER program. *Sci Rep*. 2020 Aug 6;10(1):13310. doi: 10.1038/s41598-020-70439-7. PMID: 32764626; PMCID: PMC7413344.
- Kuhlen M, Frühwald MC, Dunstheimer DPA, Vorwerk P, Redlich A. Revisiting the genotype-phenotype correlation in children with medullary thyroid carcinoma: A report from the GPOH-MET registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Apr;67(4):e28171. doi: 10.1002/pbc.28171. Epub 2020 Jan 11. PMID: 31925938.
- American Thyroid Association Guidelines Task Force; Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. doi: 10.1089/thy.2008.0403. Erratum in: *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1295. *Thyroid*. 2009 Jun;19(6):565-612. PMID: 19469690.
- Najafian A, Noureldine S, Azar F, et al. RAS Mutations, and RET/PTC and PAX8/PPAR-gamma chromosomal rearrangements are also prevalent in benign thyroid lesions: implications thereof and a systematic review. *Thyroid*. 2017 Jan;27(1):39-48. doi: 10.1089/thy.2016.0348. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27750019.
- Yip L, Gooding WE, Nikitski A, et al. Risk assessment for distant metastasis in differentiated thyroid cancer using molecular profiling: A matched case-control study. *Cancer*. 2021 Jun 1;127(11):1779-87. doi: 10.1002/cncr.33421. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33539547; PMCID: PMC8113082.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
- 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.
- Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, Krude H, Lorenz K, Luster M, Newbold K, Piccardo A, Sobrinho-Simões M, Takano T, Paul van Trotsenburg AS, Verburg FA, van Santen HM. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2022 Nov 29;11(6):e220146. doi: 10.1530/ETJ-22-0146. PMID: 36228315; PMCID: PMC9716393.
- Глоба ЄВ, Товкай ОА, Паламарчук ВО, Нечай ОП. Особливості надання хірургічної допомоги дітям із вузловим та дифузним токсичним зобом: 10-річний досвід. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2024;(4):27-35. <http://doi.org/10.30978/CEES-2024-4-63>.
- Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res*. 2009 Sep;156(1):167-72. doi: 10.1016/j.jss.2009.03.098. Epub 2009 May 8.

23. Castinetti F, Waguespack SG, Machens A, et al. Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Mar;7(3):213–20. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30336-X. Epub 2019 Jan 16. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Mar;7(3):e3. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30037-3.
24. Hensley SG, Hu MI, Bassett RL, et al. Pediatric medullary thyroid carcinoma: clinical presentations and long-term outcomes in 144 patients over 6 decades. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Aug 13;109(9):2256–68. doi: 10.1210/clinem/dgae133. PMID: 38441533.
25. Prete FP, Abdel-Aziz T, Morkane C, Brain C, Kurawinski TR; MEN2 in Children UK Collaborative Group. Prophylactic thyroidectomy in children with multiple endocrine neoplasia type 2. *Br J Surg.* 2018 Sep;105(10):1319–27. doi: 10.1002/bjs.10856. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29663329.
26. Machens A, Elwert M, Lorenz K, Weber F, Dralle H. Long-term outcome of prophylactic thyroidectomy in children carrying RET germline mutations. *Br J Surg.* 2018 Jan;105(2):e150–e157. doi: 10.1002/bjs.10746. PMID: 29341155.
27. Moses W, Weng J, Kebebew E. Prevalence, clinicopathologic features, and somatic genetic mutation profile in familial versus sporadic non-medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2011 Apr;21(4):367–71. doi: 10.1089/thy.2010.0256. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21190444; PMCID: PMC3070337.
28. Mazeh H, Benavidez J, Poehls JL, et al. In patients with thyroid cancer of follicular cell origin, a family history of nonmedullary thyroid cancer in one first-degree relative is associated with more aggressive disease. *Thyroid.* 2012 Jan;22(1):3–8. doi: 10.1089/thy.2011.0192. Epub 2011 Dec 2.
29. Capezone M, Robenshtok E, Cantara S, Castagna MG. Familial non-medullary thyroid cancer: a critical review. *J Endocrinol Invest.* 2021 May;44(5):943–50. doi: 10.1007/s40618-020-01435-x. Epub 2020 Oct 6.
30. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, et al. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Dec;16(12):1429–40. doi: 10.6004/jnccn.2018.0089. PMID: 30545990.
31. Takahashi M, Saenko VA, Rogounovitch TI, et al. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl. *Hum Mol Genet.* 2010 Jun 15;19(12):2516–23. doi: 10.1093/hmg/ddq123. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20350937.
32. Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A. Preparing for precision medicine. *N Engl J Med.* 2012 Feb 9;366(6):489–91. doi: 10.1056/NEJMp1114866.

РЕЗЮМЕ

Мета даного дослідження, проведеного вперше в Україні, — вивчити генетичні причини спадкового раку щитоподібної залози (РЩЗ) у дітей, проаналізувати гендерний і віковий розподіл, оцінити сімейний анамнез, особливості доопераційного та післяопераційного перебігу, наявність пізніх ускладнень, рецидивів/персистенції захворювання, а також провести обстеження та генетичне консультування членів родини.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне когортне дослідження 456 дітей (віком ≤ 18 років),

яким виконано операції на щитоподібній залозі в Центрі в 2013—2022 рр. За результатами клініко-лабораторних даних і патогістологічного дослідження пацієнтів розподілили на три групи: РЩЗ (n = 241, 52,8 %), вузловий зоб (n = 151, 33,1 %) і дифузно-токсичний зоб (n = 64, 14,1 %). Також виділено дві групи зі спадковим РЩЗ (група з медулярною карциномою (МК) та/або мутацією *RET* (n = 9), та група із спадковим анамнезом папілярної карциноми (n = 8)), в яких вивчали генетичну причину захворювання (використовуючи таргетне секвенування наступного покоління (tNGS multi-cancer panel), повноекзомне секвенування (WES) і ДНК-дослідження пухлини щитоподібної залози на предмет мутації в гені *BRAF V600E*), гендерний і віковий розподіл, сімейний анамнез, особливості доопераційного та післяопераційного перебігу, патогістологічний висновок, наявність ранніх та пізніх ускладнень (гіпопаратиреоз, параліч МГ), рецидивів/персистенції захворювання.

Результати. Серед всіх пацієнтів із РЩЗ медулярний рак виявлений у 3,3 %. У групі з МК та/або мутацією *RET* середній вік прооперованих дітей на момент операції становив 11,8 [7; 15] року. Серед пацієнтів переважали дівчатка (55,5 %). Жоден пацієнт не мав автоімунного тиреоїдиту. Середній рівень кальцитоніну до оперативного втручання становив 285,1 [34,7; 1071] пг/мл. Генетичне обстеження в цій групі проведене 77,7 % пацієнтам, мутації високого і найвищого ризику виявлені в 71,4 % (у 57,0 та 14,3 % відповідно). Установлена кореляція генотип — патогістологічний висновок. В одного пацієнта розвинувся ранній стійкий післяопераційний гіпопаратиреоз (що потребувало призначення препаратів кальцію та вітаміну D), ще в одного пацієнта виник рецидив через 72 міс спостереження. Серед усіх прооперованих дітей із диференційованою тиреоїдною карциномою (ДТК) про сімейний анамнез РЩЗ принаймні першої лінії спорідненості повідомили 3,4 % пацієнтів. Середній вік на момент операції в цій групі становив 14,1 [12; 16] року. Серед пацієнтів переважали дівчатка (62,5 %). Еутиреоз до операції мали 75,0 % дітей, автоімунний тиреоїдит — 37,5 %. Генетична діагностика (tNGS multi-cancer panel) проведена одному пацієнту, виявлена патогенна мутація *CHEK2* c.470T > C (p.Ile157Thr) із низькою пенетрантністю. Генетичне обстеження тканини щитоподібної залози на предмет мутації в гені *BRAF V600E* виконане в одного пацієнта (результат позитивний). У цій групі фолікулярний варіант папілярної карциноми виявлений у 50,0 % пацієнтів, мультифокальна первинна пухлина — у 68,8 %.

Висновки. У нашому дослідженні у випадку МК вік первинного звернення, генетичної діагностики та, відповідно, оперативного втручання був значно пізнішим порівняно з даними інших авторів, що обґрунтовує необхідність підвищення інформованості лікарів щодо вчасної генетичної діагностики МК і проведення медико-генетичної консультації всім членам родини. У групі спадкової ДТК патогістологічно мультифокальність підтверджена в 62,5 % випадків, що узгоджується з даними інших дослідників та є підставою для рекомендації хірургам урахувати сімейний анамнез ДТК при прийнятті рішення щодо обсягу оперативного втручання.

Ключові слова: діти, щитоподібна залоза, спадковий рак, генетична діагностика.

ABSTRACT

The role of genetic diagnosis in malignant neoplasms of the thyroid gland in children

E. V. Globa

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

Objective of this study, which was carried out for the first time in Ukraine, was the investigation of thyroid cancer (TC) in children, its genetic cause, analysis of the gender and age distribution, family history, characteristics of before and after surgery period, the presence of late complications, relapse/persistence, as well as investigation of family members.

Materials and methods. This retrospective cohort study included 456 children (age ≤ 18 years) who underwent thyroid surgery at the Center in 2013—2022. Based on the results of clinical and laboratory data and final pathohistological examination, all patients were divided into 3 groups: TC ($n = 241$, 52.8 %), nodular goiter ($n = 151$, 33.1 %) and diffuse toxic goiter ($n = 64$, 14.1 %). Next, 2 groups with hereditary TC were selected (a group with medullary carcinoma (MC) and/or RET mutation ($n = 9$), and a group with a hereditary of papillary carcinoma (PC) ($n = 8$)), in which we studied a genetic cause of the disease (using tNGS multi-cancer panel, WES and DNA testing of thyroid tumors for mutations with the BRAF V600E gene), as well as gender and age distribution,

family history, particularities before postoperative treatment, pathohistological changes, the presence of early and late complications (hypoparathyroidism, vocal cord paralysis), relapse/persistence of the disease.

Results. Among all patients with TC, MC was detected in 3.3 %. Among the group with MC and/or RET variants, the average age of the operated children at the time of surgery was 11.8 [7; 15] years, girls were 55.5 %, no patient had autoimmune thyroiditis (AIT). The mean preoperative calcitonin level was 285.1 [34.7; 1071] pg/mL. Genetic testing in this group was performed in 77.7 % of patients, where high- and highest-risk mutations were detected in 71.4 % (57 % and 14.3 %, respectively). A genotype-pathohistological conclusion correlation was found. One patient developed early and then persistent postoperative hypoparathyroidism, which required the prescription of calcium and vitamin D, and one patient developed relapse after 72 months of follow-up. Among all operated children with differentiated TC (DTC), 3.4 % reported a family history of TC in at least a first-degree relative. The average age at the time of surgery in this group was 14.1 [12; 16] years, girls were 62.5 %, preoperative euthyroidism was observed in 75 %, AIT — in 37.5 %. Genetic diagnostics (tNGS multi-cancer panel) was performed in one patient, where a pathogenic mutation *CHEK2* c.470T > C (p.Ile157Thr) with low penetrance was detected. Genetic examination of thyroid tissue for mutation in the BRAF V600E gene was performed in one patient (positive result). It is noteworthy that in this group, the follicular variant of papillary carcinoma was detected in 50 % of patients, and a multifocal primary tumor — in 68.8 %.

Conclusions. In our study, in the case of MC, the age of initial presentation, genetic diagnosis and surgical intervention was significantly later compared to the data of other researchers, which justifies increasing awareness among doctors about the need for timely genetic diagnosis of MC and medical and genetic consultation for all family members. In patients from the group of hereditary DTC, pathohistological multifocality was confirmed in 62.5 %, which recommends that surgeons take into account the family history of DTC when making a decision on the extent of surgical intervention.

Keywords: children, thyroid gland, hereditary cancer, genetic diagnosis.

Дата надходження до редакції 27.03.2025 р.

Дата рецензування 17.04.2025 р.

Дата підписання статті до друку 06.05.2025 р.