

# Порівняння результатів післяопераційного патогістологічного дослідження при папілярних карциномах щитоподібної залози з різною кількістю вогнищ у дітей і підлітків



**К. В. Грищенко**

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

Папілярний рак щитоподібної залози (ПРЩЗ) є найпоширенішою формою диференційованого раку щитоподібної залози (ЩЗ) у дітей та підлітків (близько 90 %) [1—3]. Пацієнти цієї вікової категорії частіше порівняно з дорослими мають мультифокальні, двосторонні ураження ЩЗ та метастазування у регіонарні лімфатичні вузли (ЛВ) ший [1, 2, 4]. Поширеність мультифокального ПРЩЗ у дитячому та підлітковому віці за даними різних досліджень коливається від 30 до 65 %, двобічність — від 19,6 до 41 % [1, 3—7].

Мультифокальність (МФ) ПРЩЗ, тобто наявність більше одного пухлинного вогнища в межах ЩЗ, розглядають як потенційний предиктор агресивнішого перебігу захворювання. Попри те, що роль МФ в прогнозуванні перебігу ПРЩЗ залишається предметом наукових дискусій, низка досліджень серед дітей та підлітків показали, що МФ є незалежним предиктором локорегіонарного метастазування ПРЩЗ [5, 7—13] та рецидиву [13—15]. За даними метааналізу Н. Kim та співавт., МФ була суттєво пов'язана з ризиком рецидиву при ПРЩЗ, при цьому автори зазначали, що відмінності в розмірі, кількості пухлин та віці пацієнта слід враховувати при оцінці ризику рецидиву [16]. За даними дослідження J. Feng та співавт., екстратиреоїдна, судинна інвазія, метастазування в центральні та латеральні ЛВ були

частішими у пацієнтів із 3 або більше вогнищами пухлини порівняно з тими, хто мав 2 вогнища пухлини або 1 пухлинне ураження [17]. Загальний діаметр пухлин, який залежить від кількості вогнищ та їхніх розмірів може мати вплив на перебіг при МФ ПРЩЗ. В дослідженнях серед дорослих загальний діаметр пухлин при МФ папілярних мікрокарциномах більш точно, ніж діаметр найбільшого вогнища, свідчив про агресивну поведінку пухлин, яка зростала при сумарному розмірі пухлин > 1 см [18—23].

Для кількісної оцінки метастатичного ураження шийних ЛВ запропоновано лімфодулярне відношення (ЛНВ), тобто відношення числа метастатичних ЛВ до загальної кількості видалених. Врахування цього показника може бути корисним для визначення мінімального або більш поширеного метастазування в ЛВ [24]. Дослідження серед дорослих показали, що цей критерій є незалежним предиктором рецидиву та розглядається як важливе доповнення до чинних систем стадіювання TNM та стратифікації ризику ATA при ПРЩЗ [25—27]. За даними метааналізу Y. Hu та співавт. вищий рівень ЛНВ корелював з гіршою виживаністю без захворювання при раку ЩЗ, а прогностична цінність зростала при порогових значеннях ЛНВ 0,3—0,4 або перевищувала 0,5 [28]. Дослідження серед дітей та підлітків з ПРЩЗ

Грищенко Катерина Володимирівна, дитячий лікар-ендокринолог вищої категорії, мол. наук. співр. відділу дитячої ендокринології. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2955-5088>

також показали користь ЛНВ для стратифікації ймовірності рецидиву з подібними пороговими значеннями [29—33].

Поведінка ПРЩЗ залежить від його гістологічного варіанта/підтипу. Частина фолікулярних варіантів, особливо неінвазивний інкапсульований фолікулярний варіант, зараховано до категорії NIFTP (noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features) через індолентний перебіг і низький ризик рецидиву [34—36]. Натомість інвазивні фолікулярні варіанти, солідний і висококлітинний ПРЩЗ асоціюються з агресивнішою поведінкою, вищою частотою екстратиреоїдної інвазії та метастазів [37—38].

Роль аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) у виникненні та розвитку ПРЩЗ є предметом дискусій. Більшість метааналізів демонструють асоціацію АІТ із підвищеним ризиком ПРЩЗ, але описують потенційно кращий прогноз у пацієнтів з АІТ та ПРЩЗ [39—42]. У дітей та підлітків АІТ також асоціюють з підвищеною частотою ПРЩЗ [43, 44]. Пацієнти з АІТ та диференційованим раком ЩЗ мали МФ або білатеральність в третині випадків, менший розмір пухлини та частіше мали мікрокальцифікати [45], однак ролі АІТ як чинника розвитку МФ остаточно не доведено [46—47].

Кількість досліджень МФ ПРЩЗ, особливо у дітей та підлітків, недостатня, що зумовлює актуальність подальшого вивчення, зокрема й патогістологічних відмінностей монофокальних (МоноФ) і МФ віріантів ПРЩЗ.

**Мета роботи** — визначити відмінності основних патогістологічних ознак при ПРЩЗ з різною кількістю вогнищ у дітей та підлітків.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дизайн дослідження — моноцентрове ретроспективне когортне.

Проаналізовано медичні карти 136 пацієнтів віком до 18 років із ПРЩЗ, які проходили обстеження та оперативне лікування в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України в період 2005—2025 рр.

**Статистичний аналіз.** Опрацювання отриманих результатів проводили з використанням програми статистичного аналізу StatPlus, версія 7 (AnalystSoft Inc.) та онлайн калькулятора Mann Whitney U test calculator (Statistics Kingdom 2017, [https://www.statskingdom.com/170median\\_mann\\_whitney.html](https://www.statskingdom.com/170median_mann_whitney.html)). Оскільки ряди спостережень зазвичай не підпорядковувалися нормальному закону розподілу, застосовані методи

непараметричної статистики. Перевірку відповідності нормальному закону виконували із застосуванням критерію Шапіро—Вілка. Дані наведено у вигляді Me (Q1; Q3), де Me — медіана, а Q1 і Q3 — відповідно, 25-та та 75-та перцентилі. Перевірку відмінностей кількісних показників у двох незалежних групах проводили за допомогою критерію Манна—Уїтні. Для аналізу якісних показників використовували точний критерій Фішера. За критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез приймали 0,05.

Розподіл пацієнтів на групи проведено за даними патогістологічного дослідження: 38 пацієнтів мали МФ ПРЩЗ, 98 — МоноФ. Пацієнти з МФ та МоноФ ПРЩЗ були порівнянні за віком та співвідношенням статей ( $p > 0,05$ ). В обох групах переважали дівчата — 78,9 та 82,7 % для груп МФ та МоноФ. Середній вік пацієнтів становив 15,3 (13,6; 17,0) року та 15,2 (13,5; 15,7) року відповідно. У групі МФ виділяли односторонній варіант ПРЩЗ (ураження однієї частки з/без перешийка,  $n = 15$ ) та двобічний (ураження обох часток,  $n = 23$ ).

Кінцевими точками дослідження були результати патогістологічного дослідження післяопераційного матеріалу: розмір та кількість фокусів, максимальний розмір фокуса, сумарний діаметр усіх фокусів, лімфодулярне співвідношення (ЛНВ), гістологічний підтип, наявність ознак АІТ, лімфоваскулярної інвазії, інвазії капсули вузла, інвазії ЩЗ, екстраорганної інвазії.

Стадію онкопроцесу в ЩЗ визначали за TNM-класифікацією (8-ме видання, 2017, AJCC/UICC).

Патогістологічне дослідження виконували за загальноприйнятою методикою.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Узагальнену характеристику патогістологічних особливостей залежно від поширення онкологічного процесу в паренхімі ЩЗ наведено в табл. 1, 2.

Більшість пацієнтів МФ групи мали 2 фокуси (68,4%), тоді як 3 фокуси реєстрували в 18,4% випадків, а 4 фокуси — у 13,2%. Мікрофокуси  $\leq 3$  мм виявлено у 39,5% пацієнтів із МФ ПРЩЗ, при цьому при односторонній МФ вони траплялися частіше (60%), ніж при двобічній МФ (26,1%) ( $p < 0,05$ ). У підгрупі двобічної МФ серед 23 пацієнтів іпсі-контралатеральну МФ виявлено у 16 (69,5%) пацієнтів, решта мали по 1 вогнищу в кожній частці.

Серед 15 пацієнтів з односторонньою МФ у більшості випадків вогнища локалізувалися лише в правій частці ЩЗ (73,3%), тоді як у лівій — у 20% ( $p < 0,05$ ), один пацієнт мав 3 фокуси виключно в перешийку.

Таблиця 1

Кількісні показники пухлин та видалених лімфатичних вузлів шиї  
за даними післяопераційного патогістологічного дослідження при ПРЦЗ (n = 136, Me (Q1; Q3))

Показник	МФ (n = 38)			МоноФ (n = 98)
	Двобічне (n = 23)	Однобічне (n = 15)	Разом	
Загальна кількість фокусів, см	2 (2; 3)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	1 (1; 1)
Максимальний розмір фокуса, см	1,7 (1,3; 2,5)	1,5 (1,0; 2,5)	1,5 (1,1; 2,5)	1,5 (1,0; 2,5)
Сумарний діаметр фокусів, см	2,5 (2,0; 3,3)*	1,8 (1,5; 3,7)	2,4 (1,5; 3,6)*	1,5 (1; 2,5)
ЛНВ центральних ЛВ	0 (0; 0,39)	0,24 (0; 0,48)	0 (0; 0,49)	0 (0; 0,28)
ЛНВ латеральних ЛВ	0,17 (0; 0,25)*	0,09 (0,04; 0,17)	0,13 (0; 0,20)*	0 (0; 0,11)

Примітка. \* Статистично значуща різниця щодо показників МоноФ групи (p < 0,05).

Таблиця 2

Дані патогістологічного дослідження післяопераційного матеріалу при ПРЦЗ  
у пацієнтів досліджуваних груп (n = 136)

Показник	МФ (n = 38)			МоноФ (n = 98)
	Двобічне (n = 23)	Однобічне (n = 15)	Разом	
АІТ	10 (43,5 %)	7 (46,7 %)	17 (44,7 %)	35 (35,7 %)
Лімфоваскулярна інвазія	9 (39,1 %)	5 (33,3 %)	14 (36,8 %)	44 (44,9 %)
Інвазія в капсулу вузла	12 (52,2 %)	9 (60,0 %)	21 (55,3 %)	57 (58,2 %)
Інвазія ЩЗ	16 (69,6 %)	11 (73,3 %)	27 (71,1 %)	65 (66,3 %)
Екстраогранна інвазія (мікро)	5 (21,7 %)	4 (26,7 %)	9 (23,7 %)	21 (21,4 %)
<b>Гістологічні підтипи ПРЦЗ</b>				
Класичний	14 (60,9 %)	8 (53,3 %)	22 (57,9 %)	56 (57,1 %)
Фолікулярний	5 (21,7 %)	5 (33,3 %)	10 (26,3 %)	29 (29,6 %)
Неінкапсульований	–	–	–	1 (1,0 %)
Дифузний	–	–	–	1 (1,0 %)
Солідний	1 (4,3 %)	2 (13,3 %)	3 (7,9 %)	9 (9,2 %)
Інші	3 (13,1 %)	–	3 (7,9 %)	4 (4,1 %)
Оксифільноклітинний	2 (8,7 %)	–	2 (5,3 %)	2 (2,0 %)
Світлоклітинний	–	–	–	1 (1,0 %)
Вортиноподібний	–	–	–	1 (1,0 %)
Висококлітинний	1 (4,3 %)	–	1 (2,6 %)	–
<b>pTNM</b>				
pT <sub>1a</sub>	2 (8,7 %)	5 (33,3 %)	7 (18,4 %)	26 (26,5 %)
pT <sub>1b</sub>	13 (56,5 %)	4 (26,7 %)	17 (44,7 %)	37 (37,8 %)
pT <sub>2</sub>	6 (26,1 %)	3 (20,0 %)	9 (23,7 %)	30 (30,6 %)
pT <sub>3a</sub>	–	–	–	3 (3,1 %)
pT <sub>3b</sub>	1 (4,3 %)	1 (6,7 %)	2 (5,3 %)	–
pT <sub>4a</sub>	1 (4,3 %)	2 (13,3 %)	3 (7,9 %)	2 (2,0 %)
pN <sub>0</sub>	13 (56,5 %)	7 (46,7 %)	20 (52,7 %)	53 (54,1 %)
pN <sub>1a</sub>	4 (17,4 %)	3 (20,0 %)	7 (18,4 %)	27 (27,6 %)
pN <sub>1b</sub>	6 (26,1 %)	5 (33,3 %)	11 (28,9 %)	18 (18,3 %)

Аналіз розмірів вузлів при двобічній МФ показав, що домінуючий (найбільший) вузол однаково часто виявляли як у правій, так і в лівій частці, що свідчить про відсутність виразної асиметрії при двобічних пухлинах.

За розміром найбільшого вузла суттєвих розбіжностей між групами не виявлено, однак сумарний діаметр усіх фокусів, був вірогідно більшим у МФ групі — 2,4 (1,5; 3,6) см порівняно з МоноФ групою — 1,5 (1; 2,5) см ( $p < 0,05$ ), а також при двобічних МФ пухлинах — 2,5 (2,0; 3,3) см порівняно з МоноФ групою — 1,5 (1; 2,5) см ( $p < 0,05$ ).

Медіана ЛНВ для центральних ЛВ була подібною в обох групах ( $p > 0,05$ ). Для латеральних ЛВ ЛНВ був вищим в МФ групі порівняно з МоноФ групою — 0,13 (0; 0,20) та 0 (0; 0,11) відповідно ( $p < 0,05$ ); при порівнянні ЛНВ між МоноФ групою та підгрупою двобічних МФ пухлин — 0,17 (0; 0,25) та 0 (0; 0,11) відповідно, різниця була вірогідною на користь підгрупи двобічних пухлин ( $p < 0,05$ ).

За рТ-стадією категорія рТ<sub>1a</sub> частіше траплялася в МоноФ групі (26,5 %) порівняно з МФ групою (18,4 %), а також у підгрупі однобічної МФ (33,3 %) порівняно з підгрупою двобічної МФ (8,7 %), але різниця не досягла статистичного рівня значущості ( $p > 0,05$ ). Категорія рТ<sub>1b</sub> дещо переважала в МФ групі (44,7 %) порівняно з МоноФ групою (37,8 %), а також при двобічних МФ пухлинах (56,5 %) порівняно з однобічними МФ пухлинами (26,7 %), але різниця не була статистично значущою ( $p > 0,05$ ). За рТ<sub>2</sub> категорією, яка зустрічалася дещо частіше в МоноФ групі (30,6 %), суттєвих відмінностей між групами також не виявлено ( $p > 0,05$ ). Пухлини рТ<sub>3a</sub> зустрічалися лише в МоноФ групі, а рТ<sub>3b</sub> — при МФ пухлинах, без суттєвої різниці між підгрупами ( $p > 0,05$ ). Категорію рТ<sub>4a</sub> частіше виявляли в підгрупі однобічної МФ (13,3 %), ніж серед двобічних пухлин (4,3 %), а також в групі МФ (7,9 %) порівняно з МоноФ групою (2,0 %), але різниця не була статистично значущою ( $p > 0,05$ ).

У групі монофокального ПРЩЗ категорію рN<sub>0</sub> виявлено в 54,1 % випадків, рN<sub>1a</sub> — у 27,6 %, рN<sub>1b</sub> — у 18,3 %, у групі МФ — відповідно у 52,6, 18,4 та 28,9 %, але різниця не була статистично значущою ( $p > 0,05$ ). Між підгрупами МФ пухлин суттєвих відмінностей не виявлено ( $p > 0,05$ ). У жодного пацієнта когорті на момент встановлення діагнозу не було виявлено віддалених метастазів.

За частотою інвазії в капсулу вузла, лімфоваскулярною інвазією, інвазією в оточуючу тканину ЩЗ,

а також мікроскопічною екстраорганною інвазією серед досліджуваних груп суттєвих відмінностей не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Патогістологічно підтверджений АІТ частіше виявляли в МФ групі (44,7 %) порівняно з МоноФ групою (35,7 %), але різниця не досягла рівня статистичної значущості ( $p > 0,05$ ). Суттєвої різниці в підгрупах однобічних та двобічних МФ пухлин не було ( $p > 0,05$ ).

У пацієнтів когорті переважав класичний папілярний варіант (понад 50 %), рідше траплявся фолікулярний варіант (близько 30 %), рідкісними були солідний, оксифільноклітинний та інші варіанти (вортиноподібний і високотітинний варіанти — по 1 випадку). Серед фолікулярних варіантів ПРЩЗ неінкапсульований варіант і дифузний виявлені в 2 пацієнтів. Суттєвої різниці за частотою гістологічних варіантів між групами не виявлено ( $p > 0,05$ ).

## ОБГОВОРЕННЯ

МФ пухлини мали більший сумарний діаметр фокусів, а також частіше мали просунуті стадії рТ<sub>3b-4a</sub> порівняно з МоноФ групою, що вказує на більш агресивну поведінку МФ пухлин і узгоджується з дослідженнями, які показали зв'язок МФ ПРЩЗ з метастазуванням у ЛВ [5, 8—13] і більш точну оцінку агресивності МФ пухлин за допомогою сумарного діаметра всіх фокусів [18—23].

Вищі показники ЛНВ латеральних ЛВ при МФ ПРЩЗ вказують на більший ступінь метастазування, що відповідає дослідженням, які довели зв'язок МФ з частішим метастазуванням у ЛВ, зокрема латеральної групи [5, 8—13], а також з тим, що ЛНВ, як кількісний показник метастазування у ЛВ, продемонстрував кращу інформативність, ніж лише категорія N [29—33], однак для уточнення ролі показника ЛНВ потрібні подальші дослідження.

Більшість випадків МФ представлена 2—3 вогнищами,  $\geq 4$  фокуси трапляються рідко, що відповідає спостереженням [13, 16]. Частота АІТ у дітей та підлітків з ПРЩЗ досліджуваних груп узгоджується з даними щодо частоти АІТ при ПРЩЗ до 48,9 % [47—50]. Вірогідних зв'язів між АІТ та МФ за нашими даними не виявлено, що узгоджується з результатами деяких метааналізів [39—42].

Обмеження нашого дослідження полягають в тому, що воно було ретроспективним та моноцентровим. За кількома ознаками відмінності між групами були близькими до критичних значень статистичної значущості, але не досягли достатнього рівня у зв'язку з невеликою кількістю досліджуваних.

## ВИСНОВКИ

В групі МФ порівняно з МоноФ групою були вищими сумарний діаметр фокусів пухлин, просунуті стадії рТ<sub>3b-4a</sub> а також ЛНВ латеральних ЛВ, що вказує на більш агресивну поведінку МФ ПРЩЗ.

Двобічна МФ була виявлена у 60,5 % пацієнтів з МФ ПРЩЗ. Суттєвих відмінностей за основними клініко-патогістологічними показниками між підгрупами одnobічної та двобічної МФ не виявлено.

У пацієнтів когорти переважав класичний папілярний варіант (понад 50 %) без суттєвих різниць між групами дослідження.

АІТ за даними патогістологічного дослідження у досліджених групах не продемонстрував вірогідного зв'язку з МФ.

### Конфлікту інтересів немає.

*Дослідження є фрагментом 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 їхнього хірургічного лікування» (номер держреєстрації 0123U100396), що фінансується МОЗ України. Дизайн дослідження затверджено вченою радою Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (протокол № 30 від 29 серпня 2022 р.) та погоджено на засіданні комісії з питань етики цієї установи (протокол № 30 від 29 серпня 2022 р.).*

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, Dinauer CA, Hamilton J, Hay ID, Luster M, Parisi MT, Rachmiel M, Thompson GB, Yamashita S; 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.
- Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid Cancer in the Pediatric Population. *Genes*. 2019;10(9):723. doi: 10.3390/genes10090723.
- 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.
- Baumgarten H, Jenks CM, Isaza A, Bhatti T, Mostoufi-Moab S, Kazahaya K, Adzick NS, Bauer AJ. Bilateral papillary thyroid cancer in children: Risk factors and frequency of postoperative diagnosis. *Journal of Pediatric Surgery*. 2020;55(6):1117-1122. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.02.040.
- Gui Y, Huang D, Hou Y, Wei X, Zhang J, Wang J. Predictive Factors for Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents. *Frontiers in Oncology*. 2020;12:833775. doi: 10.3389/fonc.2022.833775.
- Sudoko CK, Jenks CM, Bauer AJ, Isaza A, Mostoufi-Moab S, Surrey LF, Bhatti TR, Franco A, Adzick NS, Kazahaya K. Thyroid Lobectomy for T1 Papillary Thyroid Carcinoma in Pediatric Patients. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Nov 1;147(11):943-950. doi: 10.1001/jamaoto.2021.2359. PMID: 34554217; PMCID: PMC8461547.
- 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.
- 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 Journal of Surgery*. 2018;42(8):2444-2453. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4487-z>.
- Ngo DQ, Ngo QX, Van Le Q. Pediatric thyroid cancer: Risk factors for central lymph node metastasis in patients with cN0 papillary carcinoma. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2020;133:110000. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110000>.
- Ngo DQ, Le DT, Ngo QX, Van Le Q. Risk factors for lateral lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma in children. *Journal of pediatric surgery*. 2022;57(10): 421-424. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2022.01.017>.
- Liang W, Sheng L, Zhou L, Ding C, Yao Z, Gao C, Zeng Q, Chen B. Risk Factors and Prediction Model for Lateral Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents. *Cancer Manag Res*. 2021 Feb 16;13:1551-1558. doi: 10.2147/CMAR.S295420. PMID: 33623434; PMCID: PMC7896733.
- 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 oncology*. 2021;121:105507. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105507>.
- Sun Y, Liu Y, Li H, Tang Y, Liu W, Zhang Y, Yin D. The significance and prognostic value of multifocal papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. *BMC cancer*. 2024;24(1):690. doi: 10.1186/s12885-024-12403-6.
- Lee YA, Jung HW, Kim HY, Choi H, Kim HY, Hah JH, Park DJ, Chung JK, Yang SW, Shin CH, Park YJ. 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.
- Qu N, Zhang L, Lu ZW, Ji QH, Yang SW, Wei WJ, Zhang Y. Predictive factors for recurrence of differentiated thyroid cancer in patients under 21 years of age and a meta-analysis of the current literature. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2016;37(6):7797-7808. doi: 10.1007/s13277-015-4532-6.

16. Kim H, Kwon H, Moon BI. Association of Multifocality With Prognosis of Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Metaanalysis. *JAMA otolaryngology head & neck surgery*. 2021;147(10):847-854. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.1976>.
17. Feng JW, Qu Z, Qin AC, Pan H, Ye J, Jiang Y. Significance of multifocality in papillary thyroid carcinoma. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2020;46(10 Pt A): 1820-1828. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.06.015>.
18. Hîțu L, Ștefan 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.
19. 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. *Scientific reports*. 2017;7(1):1846. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02165-6>.
20. Tam AA, Ozdemir D, Ogmen BE, Faki S, Dumlu EG, Yazgan AK, Ersoy R, Cakır B. Should multifocal papillary thyroid carcinomas classified as T1a with a tumor diameter sum of 1 to 2 centimeters be reclassified as T1b? *Endocr Pract*. 2017 May;23(5):526-535. doi: 10.4158/EP161488.OR. Epub 2017 Feb 3. PMID: 28156153.
21. Jiang KC, Lin B, Zhang Y, Zhao LQ, Luo DC. Total tumor diameter is a better indicator of multifocal papillary thyroid microcarcinoma: A propensity score matching analysis. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:974755. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.974755>.
22. Can N, Bulbul BY, Ozyilmaz F, Sut N, Mercan MA, Andaç B, Celik M, Tastekin E, Guldiken S, Sezer YA, Salt SA, Erdoğan EG, Ustun F, Gurkan H. The Impact of Total Tumor Diameter on Lymph Node Metastasis and Tumor Recurrence in Papillary Thyroid Carcinomas. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Jan 26;14(3):272. doi: 10.3390/diagnostics14030272. PMID: 38337788; PMCID: PMC10854897.
23. Wu ZJ, Xia BY, Chen ZW, Gong H, Abuduwaili M, Xing ZC, Su AP. The value of total tumor diameter in unilateral multifocal papillary thyroid carcinoma: a propensity score matching analysis. *Frontiers in endocrinology*. 2023;14:1217613. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1217613>.
24. Mansour J, Sagiv D, Alon E, Talmi Y. Prognostic value of lymph node ratio in metastatic papillary thyroid carcinoma. *The Journal of laryngology and otology*. 2018;132(1): 8-13. <https://doi.org/10.1017/S0022215117002250>.
25. Parvathareddy SK, Siraj AK, Qadri Z, Ahmed SO, DeVera F, Al-Sobhi S, Al-Dayel F, Al-Kuraya KS. Lymph node ratio is superior to AJCC N stage for predicting recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Connect*. 2022 Feb 16;11(2):e210518. doi: 10.1530/EC-21-0518. PMID: 35044932; PMCID: PMC8859938.
26. Ryu IS, Song CI, Choi SH, Roh JL, Nam SY, Kim SY. Lymph node ratio of the central compartment is a significant predictor for locoregional recurrence after prophylactic central neck dissection in patients with thyroid papillary carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(1): 277-283. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3258-1>.
27. Lee J, Lee SG, Kim K, Yim SH, Ryu H, Lee CR, Kang SW, Jeong JJ, Nam KH, Chung WY, Jo YS. Clinical Value of Lymph Node Ratio Integration with the 8th Edition of the UICC TNM Classification and 2015 ATA Risk Stratification Systems for Recurrence Prediction in Papillary Thyroid Cancer. *Sci Rep*. 2019 Sep 16;9(1):13361. doi: 10.1038/s41598-019-50069-4. PMID: 31527831; PMCID: PMC6746784.
28. Hu Y, Wang Z, Dong L, Zhang L, Xiuyang L. The prognostic value of lymph node ratio for thyroid cancer: a meta-analysis. *Frontiers in oncology*. 2024;14:1333094. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1333094>.
29. Rubinstein JC, Dinauer C, Herrick-Reynolds K, Morotti R, Callender GG, Christison-Lagay ER. Lymph node ratio predicts recurrence in pediatric papillary thyroid cancer. *Journal of pediatric surgery*. 2019;54(1):129-132. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.10.010>.
30. Xu Y, Wang Y, Zhang X, Huang R, Tian R, Liu B. Prognostic value of lymph node ratio in children and adolescents with papillary thyroid cancer. *Clinical endocrinology*. 2021;95(4):649-656. <https://doi.org/10.1111/cen.14491>.
31. Weitzman RE, Justicz NS, Kamani D, Kyriazidis N, Chen MH, Randolph GW. How Many Nodes to Take? Lymph Node Ratio Below 1/3 Reduces Papillary Thyroid Cancer Nodal Recurrence. *The Laryngoscope*. 2022;132(9):1883-1887. <https://doi.org/10.1002/lary.30084>.
32. Back K, Kim TH, Lee J, Kim JS, Choe JH, Oh YL, Cho A, Kim JH. Optimal value of lymph node ratio and metastatic lymph node size to predict risk of recurrence in pediatric thyroid cancer with lateral neck metastasis. *J Pediatr Surg*. 2023 Mar;58(3):568-573. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2022.07.010. Epub 2022 Jul 13. PMID: 35973863.
33. Qiu C, Wu S, Li J. Central lymph node ratio is an important recurrence prognostic factor for pediatric differentiated thyroid cancer. *Frontiers in endocrinology*. 2024;15:1290617. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1290617>.
34. Thompson LD. Ninety-four cases of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A name change to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features would help prevent overtreatment. *Modern pathology*. 2016;29(7):698-707. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.65>.
35. Paulson VA, Shivdasani P, Angell TE, Cibas ES, Krane JF, Lindeman NI, Alexander EK, Barletta JA. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features Accounts for More Than Half of «Carcinomas» Harboring RAS Mutations. *Thyroid*. 2017 Apr;27(4):506-511. doi: 10.1089/thy.2016.0583. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28114855.
36. Kholová I, Haaga E, Ludvik J, Kalfert D, Ludvikova M. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features (NIFTP): Tumour Entity with a Short History. A Review on Challenges in Our Microscopes, Molecular and Ultrasonographic Profile. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jan 20;12(2):250. doi: 10.3390/diagnostics12020250. PMID: 35204341; PMCID: PMC8871310.
37. Seethala RR, Baloch ZW, Barletta JA, Khanafshar E, Mete O, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a review for pathologists. *Modern pathology*. 2018;31(1):39-55. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.130>.

38. Maletta F, Massa F, Torregrossa L, Duregon E, Casadei GP, Basolo F, Tallini G, Volante M, Nikiforov YE, Papotti M. Cytological features of «noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features» and their correlation with tumor histology. *Hum Pathol*. 2016 Aug;54:134-42. doi: 10.1016/j.humpath.2016.03.014. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27085556.
39. Lai X, Xia Y, Zhang B, Li J, Jiang Y. A meta-analysis of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma risk. *Oncotarget*. 2017;8(37):62414-62424. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18620>.
40. 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. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2018;33(4):473-484. <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.4.473>.
41. Tang Q, Pan W, Peng L. Association between Hashimoto thyroiditis and clinical outcomes of papillary thyroid carcinoma: A metaanalysis. *PloS one*. 2022;17(6):e0269995. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269995>.
42. Yao S, Zhang H. Papillary thyroid carcinoma with Hashimoto's thyroiditis: impact and correlation. *Frontiers in endocrinology*. 2025;16:1512417. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1512417>.
43. 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):1511-1517. doi: 10.1515/jpem-2020-0383. PMID: 33180046.
44. Zeng R, Zhao M, Niu H, Yang KX, Shou T, Zhang GQ, Yan XM. Relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2018;22(22):7778-7787. doi: org/10.26355/eurrev\_201811\_16401.
45. Yeker RM, Shaffer AD, Viswanathan P, Witchel SF, Mollen K, Yip L, Monaco SE, et al. Chronic Lymphocytic Thyroiditis and Aggressiveness of Pediatric Differentiated Thyroid Cancer. *The Laryngoscope*. 2022;132(8):1668-1674. <https://doi.org/10.1002/lary.29908>.
46. Ren PY, Liu J, Xue S, Chen G. Pediatric differentiated thyroid carcinoma: The clinicopathological features and the coexistence of Hashimoto's thyroiditis. *Asian journal of surgery*. 2019;42(1):112-119. doi: 10.1016/j.asjsur.2017.10.006.
47. Januś D, Wójcik M, Taczanowska-Niemczuk A, Kiszka-Witkojć A, Kujdowicz M, 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. *Frontiers in endocrinology*. 2023;14:1170971. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1170971>.
48. Park S, Jeong JS, Ryu HR, Lee CR, Park JH, Kang SW, Jeong JJ, Nam KH, Chung WY, Park CS. 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.
49. O'Gorman CS, Hamilton J, Rachmiel M, Gupta A, Ngan BY, Daneman D. Thyroid cancer in childhood: a retrospective review of childhood course. *Thyroid*. 2010 Apr;20(4):375-80. doi: 10.1089/thy.2009.0386. PMID: 20373982.
50. Danese D, Gardini A, Farsetti A, Sciacchitano S, Andreoli M, Pontecorvi A. Thyroid carcinoma in children and adolescents. *European journal of pediatrics*. 1997;156(3):190-194. doi: 10.1007/s004310050580.

## РЕЗЮМЕ

Папілярний рак щитоподібної залози (ПРЦЗ) у дітей та підлітків часто характеризується мультифокальністю, схильністю до метастазування у лімфовузли (ЛВ). Кількість досліджень мультифокального (МФ) ПРЦЗ у дітей та підлітків недостатня, що зумовлює актуальність подальшого вивчення, зокрема патогістологічних відмінностей монофокального (МоноФ) і МФ ПРЦЗ.

**Мета роботи** — порівняти патогістологічні ознаки при папілярному раку щитоподібної залози з різною кількістю вогнищ у дітей та підлітків.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз 136 пацієнтів до 18 років, які були прооперовані з приводу ПРЦЗ. Сформовано групи: МоноФ ПРЦЗ (n = 98) та МФ ПРЦЗ (n = 38). Аналізували результати патогістологічного дослідження післяопераційного матеріалу: розмір і кількість вогнищ, максимальний розмір фокуса, сумарний діаметр усіх фокусів, лімфонулярне відношення (ЛНВ), гістологічний підтип, наявність ознак аутоімунного тиреоїдиту, лімфоваскулярної інвазії, інвазії в капсули вузла, інвазії в щитоподібну залозу, екстраорганні інвазії.

**Результати.** Між МФ і МоноФ ПРЦЗ виявлено статистично значущі відмінності за кількісними показниками ЛНВ латерального колектора та сумарним діаметром фокусів пухлин, категоріям рT<sub>3b-4a</sub> (p < 0,05), за іншими показниками патогістологічного дослідження відмінності не досягли належного рівня значущості (p > 0,05).

**Висновки.** У групі МФ порівняно з групою МоноФ були вищими сумарний діаметр фокусів пухлин, просунуті стадії рT<sub>3b-4a</sub>, а також ЛНВ латеральних лімфатичних вузлів, що вказує на агресивнішу поведінку МФ ПРЦЗ. Двобічна мультифокальність була виявлена в 60,5 % пацієнтів із МФ ПРЦЗ. Суттєвих відмінностей за основними клініко-патогістологічними показниками між підгрупами одnobічної та двобічної мультифокальності не встановлено. У пацієнтів когорта переважав класичний папілярний варіант (понад 50 %) без суттєвої різниці між групами дослідження. За даними патогістологічного дослідження, аутоімунний тиреоїдит не продемонстрував вірогідного зв'язку із мультифокальністю в групах.

**Ключові слова:** папілярна карцинома щитоподібної залози, патогістологічне дослідження, діти, підлітки.

## ABSTRACT

**Comparison of postoperative histopathological findings in pediatric and adolescent papillary thyroid carcinoma according to tumor focality**

**K. V. Hryshchenko**

*State Non-Commercial Enterprise «Ukrainian Scientific and Practice Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues under MoH of Ukraine», Kyiv*

Papillary thyroid carcinoma (PTC) in children and adolescents often presents with multifocal disease and is frequently associated with lymph node (LN) metastases. Evidence on multifocal (MF) PTC in pediatric and adolescent populations remains limited, highlighting the need for further research, particularly into histopathological differences between unifocal (UF) and MF PTC.

**Objective** — to compare histopathological characteristics of PTC according to tumor focality in children and adolescents.

**Materials and methods.** We retrospectively analyzed 136 patients aged < 18 years who underwent surgery for PTC. Two groups were defined: UF PTC (n = 98) and MF PTC (n = 38). Postoperative histopathology was reviewed for the number and size of tumor foci, the

largest focus diameter, the cumulative diameter of all foci, the lateral neck lymph node ratio (LNR), histological variant, histological features of autoimmune thyroiditis (AIT), lymphovascular invasion, capsular invasion (where applicable), and extrathyroidal extension.

**Results.** Compared with UF PTC, MF PTC was associated with a higher lateral neck LNR and a larger cumulative diameter of tumor foci, and MF tumors were more frequently classified as pT<sub>3b</sub>–pT<sub>4a</sub> categories (p < 0.05). No statistically significant differences were observed for other histopathological parameters (p > 0.05).

**Conclusions.** MF PTC was associated with a larger cumulative tumor burden, more advanced pT category (pT<sub>3b</sub>–pT<sub>4a</sub>), and a higher lateral neck LNR, suggesting more aggressive disease behavior compared with UF PTC. Bilateral MF disease was present in 60.5% of MF cases. No significant differences in key clinicopathological characteristics were found between unilateral and bilateral MF subgroups. The classic papillary variant predominated (> 50%) without significant between-group differences. Histological evidence of AIT was not significantly associated with MF disease.

**Keywords:** papillary thyroid carcinoma, histopathological examination, children, adolescents.

*Дата надходження до редакції 20.09.2025 р.*

*Дата рецензування 04.11.2025 р.*

*Дата підписання статті до друку 24.11.2025 р.*