

# Папілярний рак щитоподібної залози у дітей. Клінічні випадки



**Н. Б. Зелінська, О. П. Нечай, К. Ю. Сорокопуд,  
Т. В. Гульван, Є. В. Глоба, К. О. Вовк**

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

Рак щитоподібної залози (РЩЗ) є найчастішою ендокринною пухлиною у дітей. За даними літератури, за період з 2012 до 2016 р. на його частку припало понад 6 % від усіх педіатричних онкологічних захворювань [1].

Найпоширенішим серед диференційованих РЩЗ є папілярний рак (ПРЩЗ) (80—90 %), який характеризується наявністю клітин з великими світлими ядрами, що містять внутрішньоядерні включення та борозни. Папілярний рак класифікують за гістологічними варіантами: класичний (CVPTC), фолікулярний (FVPTC), солідний (SVPTC) і дифузний склерозувальний (DSVPTC) [2]. Близько 10 % випадків ПРЩЗ трансформуються до агресивного типу, що характеризується локальною інвазією, регіонарним та/або віддаленим метастазуванням (в легені та інші ділянки) [3, 4].

У дітей ПРЩЗ клінічно відрізняється від такого у дорослих. Порівняно з дорослими ПРЩЗ у дітей діагностується на пізніших стадіях і асоційований з агресивнішим перебігом захворювання [5, 6]. Попри високу частоту метастазування та рецидивів ПРЩЗ у дітей, прогноз є сприятливим [7].

Міжнародне популяційне дослідження, проведене у 49 країнах на різних континентах, показало, що у дітей та підлітків (до 19 років) стандартизовані за віком показники захворюваності на РЩЗ становили у 2008—2012 рр. від 0,4 до 13,4 випадку раку на 1 млн людино-років [8].

Відповідно до бази даних Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) захворюваність на ПРЩЗ збільшилась у період з 2000 до 2017 р. у дорослих з 7,9 до 16,9 на 100 тис. населення, у дітей — з 0,6 до 1,0 на 100 тис. дитячого населення [1].

В Україні через 10 років після аварії на Чорнобильській АЕС середні показники захворюваності дітей різного віку на РЩЗ поступово знижувалися, але з 2010—2011 рр. спостерігається тенденція до зростання кількості нових випадків патології, особливо серед дітей віком до 14 років [9].

Декілька досліджень свідчать, що зростання захворюваності на ПРЩЗ лише частково пояснюється збільшенням кількості профілактичних оглядів, оскільки також спостерігається збільшення виявлення великих пухлин і діагностування прогресуючих стадій захворювання [10, 11]. Однак А. У. Chen та співавт. (2019) припускають, що збільшення поширеності ПРЩЗ останніми роками може бути пов'язане з підвищенням виявлення вторинного «резервуара клінічно мовчазних раків», ширшим використанням методів медичної візуалізації та кращою роздільною здатністю зображень [12].

Протягом останніх 14 років у клініці Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (Центр) прооперовано 759 дітей віком від 3 до 18 років з усіх регіонів України. Усі вони мали

**Зелінська Наталія Борисівна**, д. мед. н., проф., зав. відділу дитячої ендокринології. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9000-8940>; **Нечай Олександр Павлович**, к. мед. н., ст. наук. співр., зав. відділу патології. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5978-4458>; **Гульван Таїсія Володимирівна**, зав. патолого-анатомічного відділення; **Сорокопуд Катерина Юрївна**, лаборант відділу дитячої ендокринології; **Вовк Катерина Олександрівна**, лаборант патолого-анатомічного відділення; **Глоба Євгенія Вікторівна**, к. мед. н., ст. наук. співр., провідна наукова співробітниця відділу дитячої ендокринології. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7885-8195>

ендокринну патологію, що потребувала хірургічного лікування (доброякісна та злоякісна патологія щитоподібної залози (ЩЗ), пухлини надниркових і прищитоподібних залоз). У 290 (38,2 %) дітей (73,45 % дівчаток і 26,55 % хлопчиків) за результатами патогістологічного дослідження встановлено діагноз ПРЩЗ. У більшості випадків діагностування захворювання припадало на підлітковий вік. Поодинокі випадки зафіксовано у дітей молодшого шкільного та дошкільного віку (власні неопубліковані дані).

Захворюваність на ПРЩЗ у дітей залежить від віку та статі. У педіатричній популяції статева різниця спостерігається після 10 років: від 0,3 на 100 тис. для хлопчиків віком 10—14 років до 1,2 на 100 тис. для дівчаток, зі збільшенням відмінностей у віці 15—19 років і зростанням захворюваності до 0,9 та 5,3 на 100 тис. для юнаків і дівчат відповідно [1].

У педіатричній популяції важливим чинником ризику розвитку ПРЩЗ вважають радіаційне опромінення або внаслідок техногенних аварій, або променевої терапії злоякісного чи доброякісного онкологічного захворювання (найчастіше з приводу лімфоми Ходжкіна або пухлини центральної нервової системи) [13]. Рак ЩЗ є одним із найпоширеніших вторинних злоякісних новоутворень у дітей з онкологічними захворюваннями в анамнезі [14]. До інших чинників ризику належать хромосомні альтерації, спадкові захворювання (наприклад, сімейний аденоматозний поліпоз, синдром Коудена тощо), жіноча стать [15, 16].

Повідомлялося, що частота злоякісних новоутворень у педіатричних пацієнтів із тиреоїдитом Хашимото становить від 0,67 до 3,0 %, що перевищує фоновий ризик (близько 0,02 %) у загальній педіатричній популяції (на основі рівня захворюваності 1,14 випадку на 100 тис. на рік протягом 19 років) [17, 18].

Запропоновано такі механізми зв'язку між тиреоїдитом Хашимото та ПРЩЗ, як надмірний синтез тиреотропного гормону (ТТГ) або хронічне запалення, що призводить до проліферації, ангиогенезу та/або зниження апоптозу [17].

Здебільшого ПРЩЗ у дітей виявляється у вигляді пальпованого вузла/пухлини ЩЗ з шийною лімфаденопатією або без неї [19]. Ця патологія може супроводжуватися компресією органів шиї з утрудненим диханням та/або зміненним функціональним станом ЩЗ, зокрема з гіпертиреозом [20, 21].

Порівняно із дорослими ПРЩЗ у дітей частіше локально інвазивний. Повідомлялося про метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів на момент діагностики у 50—75 % педіатричних пацієнтів та 20—40 % дорослих [22]. Агресивність первинної пухлини ЩЗ (вимірювана за ядерною атипією, некрозом пухлини та лімфо-судинною інвазією) корелює з метастатичним поширенням незалежно від розміру пухлини [5].

Z. Liu та співавт. (2019) зареєстрували віддалені метастази у 1,73 % пацієнтів віком понад 15 років і у 6,73 % віком до 15 років [23]. Найчастішою локалізацією віддаленого метастазування ПРЩЗ у всіх вікових групах є легені (у 5—16 % педіатричних пацієнтів і 2—4 % дорослих) [24]. Незважаючи на більш запущену стадію захворювання на момент виявлення з ураженням регіонарних вузлів у 40—90 % випадків і віддаленими метастазами в легені у 7—30 % випадків, більшість досліджень повідомляють про хороший прогноз із виживанням понад 98 % пацієнтів [12, 25].

Згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації (АТА) ультразвуковими ознаками, що дають підставу запідозрити ПЩЗ, є нерівні краї, помітна гіпоехогенність та мікрокальцинати або вузли, що супроводжуються патологічною аденопатією [21, 26]. Найвагомим предиктором злоякісності зі специфічністю 90 % і чутливістю 70 % була наявність мікрокальцинатів: у разі їхнього виявлення вузли у 19 разів частіше були злоякісними [27]. Солідні вузли мають більшу ймовірність бути злоякісними порівняно з кістозними вузлами [26].

Тонкоголова аспіраційна біопсія (ТАПБ) з морфологічною верифікацією є золотим стандартом у діагностиці вузлів ЩЗ із 99 % точністю, 94 % чутливістю та 100 % специфічністю в педіатричній популяції [28]. Система Bethesda класифікує результати цитологічного дослідження ЩЗ на шість категорій, кожна з яких пов'язана з ризиком злоякісних новоутворень [21, 29].

Дослідження показують, що невизначені результати ТАПБ можуть бути додатково стратифіковані за результатами молекулярно-генетичних досліджень [30]. Порівняно з дорослими у дітей у разі ПРЩЗ поширеніше злиття генів і менша частота точкових мутацій у генах, що кодують білки протоонкогени, залучені до розвитку ПРЩЗ [16].

Протоонкоген *RET* (Rearranged during transfection) — це рецепторна тирозинкіназа, яка в нормі не експресується в тиреоцитах і кодується геном *RET*, розташованим у людини на довгому плечі 10-ї хромосоми. Злиття гена *RET* є зіставленням 5'-последовностей інших генів із 3'-последовностями гена *RET*, що кодують тирозинкіназу, це спричиняє активацію експресії останньої в клітині [31]. Відомо, що злиття гена *RET* є найпоширенішою молекулярно-генетич-

ною зміною, яку виявляють у 25—30 % випадків спорадичних педіатричних ПРЩЗ [32]. Злиття гена *RET* пов'язане з класичним, солідним і дифузним склерозувальним підтипами ПРЩЗ, а також з поширенням на локальні лімфатичні вузли та віддаленим (легеневим) метастазуванням [33].

Протоонкоген *BRAF* (B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase) — це серин/треонінова кінза, яка кодується геном *BRAF*, розташованим у людей на довгому плечі 7-ї хромосоми. Повідомляється, що точкові мутації у гені *BRAF* є другим найпоширенішим поодиноким онкогенним чинником у спорадичних педіатричних ПРЩЗ. Мутації *BRAFV600E* пов'язані з класичною гістологією ПРЩЗ, вони, ймовірно, не передбачають агресивнішого клінічного перебігу [34].

Гени *RAS* (Rat sarcoma virus) кодують мембранозв'язувальні білки — малі ГТФ-ази, які залучені у процеси передачі сигналу між клітинами і регуляції клітинного поділу. Точкові мутації у гені *RAS* (зокрема, *HRAS Q61R* і *NRAS Q61K*) наявні у менш ніж 5 % випадків спорадичних педіатричних ПРЩЗ і частіше трапляються у доброякісних вузлах ЩЗ (15—40 %) [35].

Точкові мутації в генах, що кодують протоонкогени, залучені до розвитку ПРЩЗ, відбуваються з меншою частотою, ніж злиття генів: 30 % педіатричних випадків ПРЩЗ демонструють точкові мутації порівняно з майже 70 % випадків ПРЩЗ у дорослих [32].

Лише 40—50 % молекулярних змін при ПРЩЗ у дітей спричинені геномними варіантами, подібними до таких у дорослих [7]. Наприклад, злиття гена *RET* у дорослих асоціюється з менш агресивним перебігом ПРЩЗ, але в педіатричних випадках його пов'язують з віддаленими метастазами. Поширене в дітей злиття гена *BRAF* майже не виявляється у дорослих. Точкові мутації *BRAFV600E* корелюють зі старшим віком на момент встановлення діагнозу. Мутації промотора *TERT* (Telomerase reverse transcriptase), які асоціюються зі старшим віком і гіршим прогнозом у дорослих, відсутні або рідко виявляються при ПРЩЗ у дітей [6, 36—38].

Лікування ПРЩЗ ґрунтується на поєднанні трьох терапевтичних методів: хірургічного, радіоїодтерапії та замісної гормональної терапії левотироксином [6, 16].

АТА у клінічній настанові щодо лікування дітей із ПРЩЗ рекомендує проводити у більшості випадків тотальну тиреоїдектомію через високу частоту двобічного (30 %) і мультифокального (65 %) ураження [16]. Ця рекомендація стосується також папілярної мікрокарциноми ЩЗ ( $\leq 1$  см) [39].

За наявності центральних чи бічних метастазів шийї тиреоїдектомію слід супроводжувати центральною або бічною дисекцією лімфовузлів шийї. Модифікована латеральна дисекція лімфовузлів показана у випадках метастазування в бічні лімфовузли [12].

Основними хірургічними ускладненнями є гіпаратиреоз, що персистує, та ураження поворотного гортанного нерва із захриплістю аж до повної втрати голосу [40].

Згідно з настановами АТА, при визначенні показань до проведення ад'ювантної радіоїодтерапії рекомендований індивідуальний підхід з визначенням післяопераційного ТТГ-стимульованого рівня тиреоглобуліну [16]. Про успішну абляцію свідчить відсутність поглинання  $I^{131}$  або його поглинання менше ніж 0,1—1,0 % за результатами загальної скintiграфії тіла через 6—12 міс після операції із помітно зниженим або невизначеним сироватковим рівнем тиреоглобуліну і концентрацією ТТГ  $> 10$  мкОД/мл [6].

При проведенні радіоїодтерапії для розрахунку дози  $I^{131}$  визначають індекс маси тіла (ІМТ) та площу поверхні тіла дитини [41].

У пацієнтів із ПРЩЗ, рефрактерних до радіоїодтерапії, з визначеними молекулярно-генетичними змінами можливе застосування таргетних кінзних інгібіторів (targeted kinase inhibitors (TKI)) [12, 25].

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК 1

Дівчинка віком 13 років звернулася до дитячого ендокринолога Центру з приводу вузлового зоба.

З анамнезу з'ясовано, що дитину прооперовано з приводу правобічного вузлового зоба в одному з обласних лікувальних закладів у 2021 р. За результатом гістологічного дослідження видалена справа додаткова частка ЩЗ макрофолікулярної будови. Під час контрольного ультразвукового дослідження (УЗД) ЩЗ у 2022 р. виявлено вузол у правій частці розміром  $14 \times 10$  мм з нерівним контуром, мікрокальцинатами, змішаним кровотоком. Над вузлом візуалізувалися ще два утворення розміром  $12$  і  $10$  мм. У зв'язку з цим дитину скеровано на консультацію до Центру. Із сімейного анамнезу відомо, що у матері пацієнтки наявний вузловий зоб, який на момент звернення не був прооперований.

Об'єктивно: зріст —  $163$  см, маса тіла —  $60,6$  кг, ІМТ —  $22,8$  кг/м<sup>2</sup> (понад 85-го перцентилія, що відповідає надлишковій масі тіла). Статевий розвиток відповідає ІV стадії за Таннером. Менархе з  $12$  років і  $11$  міс.

При пальпації ЩЗ збільшена до І ступеня, неоднорідна, в правій частці в нижньому полюсі пальпується

ся вузловий утвір неоднорідної структури, справа збільшені бічні шийні лімфатичні вузли.

За даними лабораторного обстеження: ТТГ — 3,33 мкОД/мл (норма — 0,38—5,33 мкОД/мл), вільний тироксин ( $\text{vT}_4$ ) — 16,1 пмоль/мл (норма — 11—18 пмоль/мл), вільний трийодтиронін ( $\text{vT}_3$ ) — 4,4 пг/мл (норма — 2,5—4,4 пг/мл), антитіла до тиреопероксидази — 20,3 МО/мл (норма < 34 МО/мл), антитіла до тиреоглобуліну (АТТГ) — 0,9 ОД/л (норма < 4,0 ОД/л), антитіла до рецепторів ТТГ < 0,8 ОД/л (норма < 1,5 ОД/л), кальцитонін < 2,0 пг/мл (норма < 5,89 пг/мл). У загальному та біохімічному аналізах крові патологічних змін не виявлено.

УЗД ЩЗ: об'єм правої частки — 6,62 см<sup>3</sup>, лівої — 4,84 см<sup>3</sup>. Залоза розташована в типовому місці. Капсула не змінена. Ехоструктура залози неоднорідна за рахунок фолікулів у верхньому полюсі до 3 мм. Ехогенність не змінена. За даними доплерографії судинна архітектоніка залози не порушена. У верхньому полюсі правої частки локаються гіпоехогенні утворення розміром 4,4 × 5,7 та 6,7 × 7,2 мм, солідної структури, вертикально орієнтовані, без чітких контурів. Утворення в лівій частці не візуалізуються. По ходу правого колектора локаються змінені лімфовузли від 4 × 3 до 22 × 11 мм, по задньо-бічній поверхні шийі поверхнево локається лімфатичний вузол розміром 13 × 4 мм (хронічний лімфаденіт?).

Проведено ТАПБ вузлів правої частки ЩЗ і лімфатичних вузлів справа. Цитологічний висновок: вузол правої частки розміром 6,7 × 7,2 мм — папілярний рак ЩЗ. Клас 6. ДАП IV — 8. Лімфовузли шийі в нижній третині колектора справа розміром 22 × 11 мм — метастаз папілярного раку ЩЗ. Клас 6. ДАП IV — 8.

Для уточнення наявності віддалених метастазів проведено комп'ютерну томографію шийі і органів грудної клітки з контрастуванням 100 мл «Ультравіст-370»: комп'ютерно-томографічні ознаки утворень правої частки ЩЗ, без даних про екстратиреоїдне поширення. Шийна лімфаденопатія вторинного генезу (лімфовузли груп II, III, IVa справа). Переконливих даних щодо вторинного ураження в обсязі проведеного обстеження не отримано.

Отоларингологом не виявлено патологічного руху голосових зв'язок.

За результатами обстежень встановлено попередній діагноз: Папілярний рак ЩЗ T1aN1bMx. Еутиреоз. Надлишкова маса тіла.

У відділенні хірургії Центру виконана екстрафасціальна тиреоїдектомія, правобічна модифікована

та центральна дисекція лімфовузлів шийі, лімфаденектомія (рис. 1, 2).

Наступного дня після операції рівень паратгормону (ПТГ) — 26,1 пг/мл (норма — 18,5—88,0 пг/мл), кальцій іонізований ( $\text{Ca}^{2+}$ ) — 1,05 ммоль/л (норма — 1,09—1,32 ммоль/л).

Патогістологічне дослідження: вузол правої частки ЩЗ розміром 1,5 см має змішану будову. Пере-

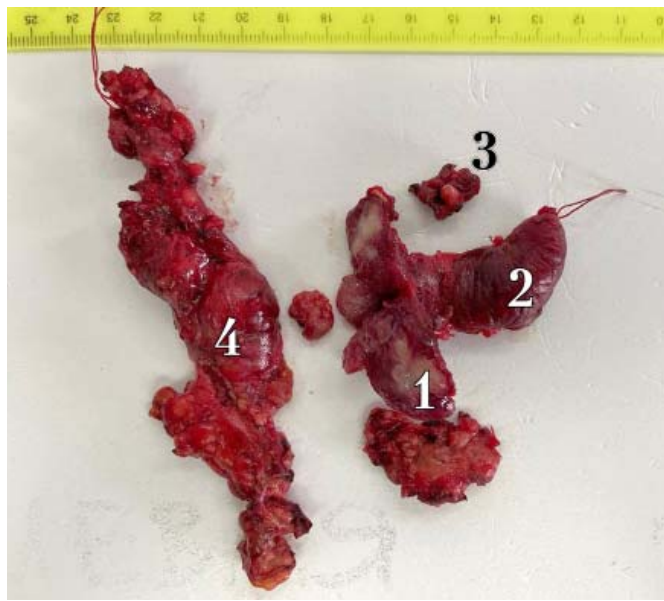


Рис. 1. Макропрепарат: 1 — пухлина правої частки щитоподібної залози розміром 1,5 см; 2 — тканина щитоподібної залози; 3 — лімфатичні вузли VI групи; 4 — лімфатичні вузли III—IV груп справа

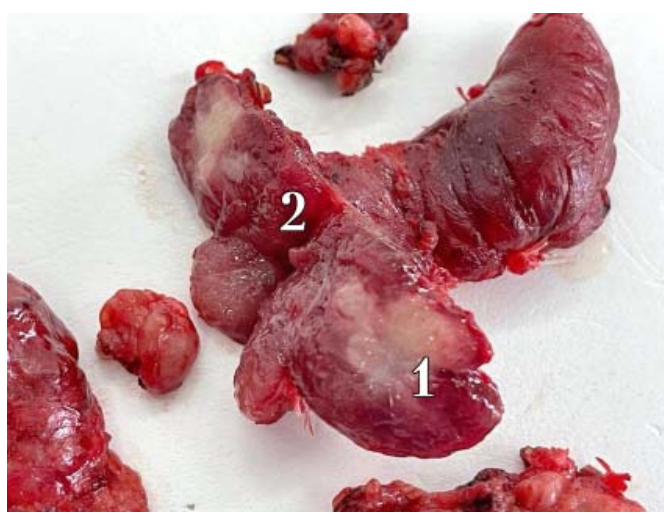
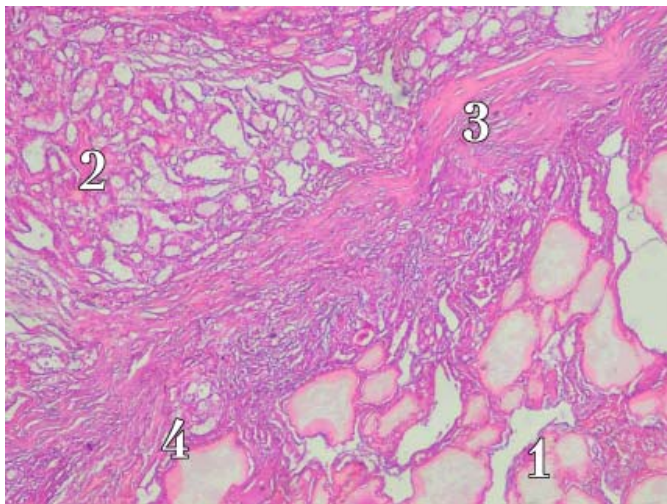
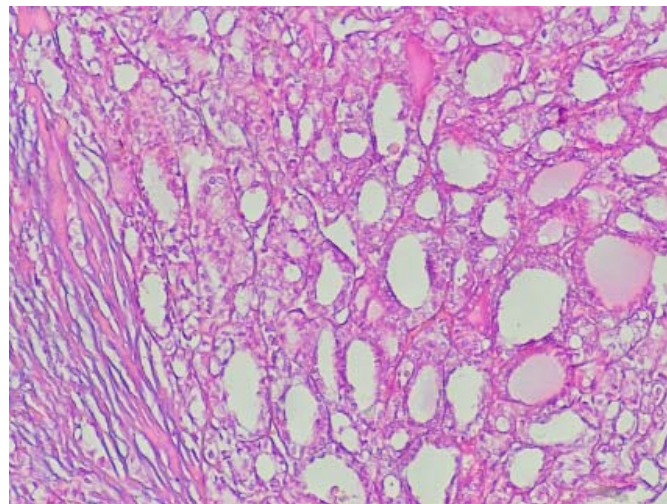


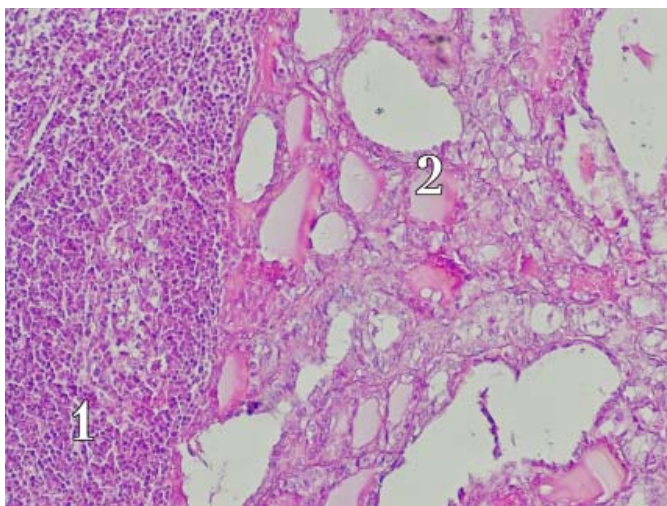
Рис. 2. Макропрепарат: 1 — пухлина щитоподібної залози розміром 1,5 см, на розрізі сіро-білого кольору, щільна, без чітких меж; 2 — тканина щитоподібної залози на розрізі темно-червоного кольору



**Рис. 3.** Мікропрепарат: 1 — нормальна тканина ЩЗ; 2 — папілярна карцинома ЩЗ, переважно фолікулярної будови; 3 — фіброзна капсула пухлини; 4 — проростання пухлини в навколишню тканину ЩЗ. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 40$



**Рис. 4.** Мікропрепарат: папілярна карцинома ЩЗ. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$



**Рис. 5.** Мікропрепарат: 1 — нормальна тканина лімфатичного вузла; 2 — метастаз папілярної карциноми ЩЗ у лімфатичний вузол. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$

важно визначаються зони, утворені фолікулами малих і середніх розмірів, а також зони папілярного росту. Циліндричний епітелій з виразними ознаками проліферації і атипії (збільшені овальні ядра з нерівним контуром, тонкий, пілоподібний хроматин, внутрішньоядерні цитоплазматичні включення, одношарові синцитії), характерними для папілярної карциноми ЩЗ. Вузол частково оточений фіброзною капсулою. Визначаються ознаки інвазії в капсулу вузла та навколишню тканину залози, а також ознаки інвазії судин пухлини (псамомні тільця — плас-

тинчасті кальцифікати). Тканина ЩЗ за межами вузла без гістологічних особливостей будови (рис. 3 і 4). У лімфатичних вузлах VI групи (1 з 10,  $d = 0,4$  см) і II-V груп справа (2 із 33,  $d = 1,8$ — $2,2$  см) визначаються метастази папілярної карциноми ЩЗ (рис. 5). Патогістологічний висновок: Папілярна карцинома ЩЗ, метастази в лімфатичні вузли.

Остаточний діагноз: папілярний рак щитоподібної залози pT1bN1bMx (8-ма ред. 2017 р.), I стадія, II клінічна група.

Згідно з показаннями дитину скеровано на наступний етап лікування — терапію  $^{131}\text{I}$  (5180,0 МБк), проведена у відділенні радіології Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру. Призначено гормональну терапію левотироксином у супресивній дозі (150 мкг/добу), з подальшою корекцією дози за рівнем ТТГ у крові, а також дослідження ТГ, АТТГ, УЗД ділянки ЩЗ і лімфовузлів шії в динаміці.

Важливо, що при обстеженні матері дівчинки встановлено діагноз ПРЩЗ на підставі цитологічного висновку, підтвердженого гістологічно після оперативного лікування, що може свідчити про генетичну причину хвороби і необхідність проведення молекулярно-генетичного дослідження, яке і було заплановано.

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК 2

Хлопчик віком 14 років звернувся до дитячого ендокринолога Центру зі скаргами на наявність вузла в ЩЗ, виявленого під час профілактично-

го огляду, гіпотензію з артеріальним тиском до 60/40 мм рт.ст., швидкий темп росту (10 см за останні 6 міс), прибавку маси тіла на 10 кг протягом останнього року. З анамнезу відомо, що високорослість спостерігається з раннього віку, батьки високорослі (зріст матері — 176 см, батька — 173 см). Пацієнт хворіє на бронхіальну астму. Сімейний анамнез обтяжений по цукровому діабету — у дідуся по батьківській лінії.

За висновком первинного УЗД: об'єм ЩЗ — 7,2 см<sup>3</sup>, у правій частці візуалізується вузол розміром 12 × 8 × 7 мм з кальцинатами, THIRADS — 4.

У загальному та біохімічному аналізах крові патологічних змін не виявлено.

За даними об'єктивного обстеження: зріст пацієнта — 175,8 (+2,1 SD), маса тіла — 65 кг, ІМТ — 21,0 кг/м<sup>2</sup>, що відповідає віковій нормі. Помірна стигматизація: висока талія, незначно вдавнена грудна клітина, що з'явилося протягом останніх двох років під час інтенсивного росту. Статевий розвиток — F1Ax1P1G3, що відповідає II стадії за Таннером. Артеріальний тиск — 106/60 мм рт.ст. При пальпації ЩЗ не збільшена, вузли в ній не пальпуються. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені.

Гормони крові: ПТГ — 29,0 пг/мл (норма — 18,5—88,0 пг/мл), ТТГ — 2,3 мкМО/мл (норма — 0,38—5,33 мкМО/мл), вТ<sub>3</sub> — 4,37 пг/мл (норма — 2,5—4,4 пг/мл), вТ<sub>4</sub> — 0,65 нг/дл (норма — 0,61—1,12 нг/дл), антитіла до тиреопероксидази — 0,19 МО/мл (норма < 9 МО/мл), АТТГ — 1,2 МО/мл (норма < 4,0 МО/мл), антитіла до рецепторів ТТГ — 0,8 МО/мл (норма < 1,5 МО/мл).

Рентгенографія органів грудної клітки — без патологічних змін.

УЗД ЩЗ: об'єм лівої частки — 6,64 см<sup>3</sup>, правої частки — 5,51 см<sup>3</sup>. ЩЗ розташована в типовому місці, неоперована, капсула незмінена, структура однорідна, ехогенність незмінена. За даними доплерографії судинна архітектоніка залози не порушена. У правій частці ЩЗ у середньому сегменті ближче до задньої поверхні локується гіпоехогенне утворення розміром 11,6 × 7,2 мм солідної структури з множинними кальцифікатами неправильної форми, без чітких меж. Регіонарні лімфовузли не змінені.

Проведено ТАПБ вузла правої частки розміром 11,6 × 7,2 мм. Цитологічний висновок: папілярний рак ЩЗ. Клас 6. ДАП IV — 10.

У хірургічному відділенні Центру виконана операція: екстрафасціальна тиреоїдектомія, центральна дисекція лімфовузлів шиї, лімфаденектомія (рис. 6).

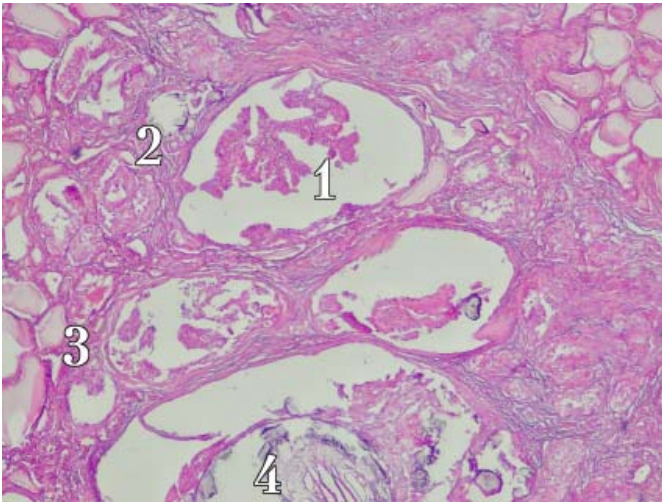
Під час операції проведено експрес-гістологічне дослідження лімфатичних вузлів VI групи — метастазів не виявлено.

Наступного дня після операції рівень ПТГ — 7,9 пг/мл (норма — 18,5—88 пг/мл), Ca<sup>2+</sup> — 0,83 ммоль/л (норма — 1,09—1,32 ммоль/л), що клінічно виявилось гіпокальціємією та потребувало призначення препаратів кальцію і вітаміну D. Такий стан може бути виявом раннього (транзиторного) післяопераційного гіпаратиреозу і потребує подальшого контролю вмісту ПТГ і Ca<sup>2+</sup>.

Патогістологічне дослідження: вузол правої частки ЩЗ розміром 1,0 см має папілярну будову. Циліндричний епітелій з виразними ознаками проліферації і атипії (збільшені овальні ядра з нерівним контуром, тонкий хроматин, внутрішньоядерні цитоплазматичні включення), що характерно для папілярної карциноми ЩЗ. Визначається фіброз, кістозна дегенерація строми вузла. Вузол повністю оточений капсулою. Визначаються ознаки інвазії в капсулу вузла і навколишню тканину залози та ознаки інвазії судин пухлини (псамомні тільця — пластинчасті кальцифікати). Тканина залози за межами вузла без гістологічних особливостей будови (рис. 7). У лімфатичних вузлах VI групи метастази не визначаються. У препараті міститься фрагмент тимуса.



Рис. 6. Макропрепарат: 1 — пухлина щитоподібної залози розміром 1,0 см оточена щільною фіброзною капсулою, на розрізі білого та світло-коричневого кольору, визначаються фіброзні тяжі; 2 — тканина щитоподібної залози на розрізі темно-червоного кольору



**Рис. 7.** Мікропрепарат: 1 — істинні папілярні структури (з фіброваскулярною стромою) з кістозним компонентом; 2 — псамомні тільця; 3 — кальциноз стромати вузла; 4 — проростання пухлини в навколишню тканину ЩЗ. Забарвлення гематоксилином та еозином,  $\times 40$

Патогістологічний діагноз: Папілярна карцинома ЩЗ.

Остаточний діагноз: Папілярний рак щитоподібної залози pT1aN0Mx, I стадія, III клінічна група. Транзиторий післяопераційний гіпаратиреоз?

Рекомендовано проведення замісної терапії препаратом левотироксину у дозі 125 мкг/добу під контролем рівня ТТГ і вТ<sub>4</sub> у крові. Призначено препарати кальцію у дозі 4500 мг та вітаміну D 4000 МО на добу з поступовим зменшенням дози під контролем рівня Ca<sup>2+</sup> і ПТГ кожні 2 тиж протягом 2 міс.

### ВИСНОВКИ

Серед дітей з різною ендокринною патологією, прооперованих у Центрі, у 38,2% встановлено діагноз ПРЩЗ за результатами патогістологічного дослідження.

Перебіг ПРЩЗ у дітей відрізняється від такого у дорослих. Його частіше діагностують на пізніших стадіях. Ця патологія асоційована з агресивнішим перебігом (більшою частотою метастазування і рецидивування), іншим генно-молекулярним профілем, але має сприятливіший прогноз.

Щорічне профілактичне УЗД ЩЗ необхідно для ранньої діагностики вузлового зобу, зокрема злоякісних пухлин ЩЗ, особливо у дітей з обтяженим сімейним анамнезом щодо цих пухлин.

Будь-який вузловий зоб у дітей слід розглядати як потенційно злоякісний, доки не буде доведено його

доброякісну природу за результатами відповідних кваліфікованих досліджень.

Для забезпечення належної своєчасної верифікації злоякісних пухлин ЩЗ у пацієнтів дитячого віку та уникнення необґрунтованого (недостатнього або надмірного) хірургічного лікування дітей з пухлинами ЩЗ скеровувати таких пацієнтів до лікувальних закладів, що мають сучасні діагностичні можливості та хірургічний досвід експертного рівня в лікуванні дітей з вузловим зобом і злоякісними пухлинами ЩЗ.

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — Н. Б. Зелінська; збір та опрацювання матеріалу — В. О. Паламарчук, Н. В. Смоловик, О. П. Нечай, В. В. Куц; написання тексту — К. Ю. Сорокопуд, редактування — Н. Б. Зелінська, О. П. Нечай.

### ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. Cancer Statistics Review, 1975-2017—SEER Statistics. Available online: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/) (accessed on 13 July 2020).
- Cordioli MI, Moraes L, Cury AN, Cerutti JM. Are we really at the dawn of understanding sporadic pediatric thyroid carcinoma? *Endocr. Relat. Cancer.* 2015;22:R311–R324. doi:10.1530/ERC-15-0381.
- Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:646-53. doi: 10.1038/nrendo.2016.110.
- Huo N, Cong R, Sun ZJ, et al. STAT3/LINC00671 axis regulates papillary thyroid tumor growth and metastasis via LDHA-mediated glycolysis. *Cell Death Dis.* 2021 Aug 17;12(9):799. doi: 10.1038/s41419-021-04081-0.
- Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid cancer in the pediatric population. *Genes (Basel).* 2019 Sep 18;10(9):723. doi: 10.3390/genes10090723.
- Rangel-Pozzo A, Sisdelli L, Cordioli MIV, et al. Genetic landscape of papillary thyroid carcinoma and nuclear architecture: an overview comparing pediatric and adult populations. *Cancers (Basel).* 2020 Oct 27;12(11):3146. doi: 10.3390/cancers12113146.
- Stosic A, Fuligni F, Anderson ND, et al. Diverse oncogenic fusions and distinct gene expression patterns define the genomic landscape of pediatric papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 2021 Nov 15;81(22):5625-37. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0761.
- Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Colombet M, Davies L, Stiller CA, Schüz J, Togawa K, Bray F, Franceschi S, Dal Maso L, Steliarova-Foucher E; IICC-3 contributors. Global patterns and trends in incidence and mortality of thyroid cancer in children and adolescents: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Mar;9(3):144-52. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30401-0.
- Зелінська НБ, Ларін ОС. Патологія щитоподібної залози у дитячого населення України. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2016;(3):76-81.

10. Qian ZJ, Jin MC, Meister KD, Megwalu UC Pediatric thyroid cancer incidence and mortality trends in the United States, 1973–2013. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019. doi: 10.1001/jamaoto.2019.0898.
11. Chan CM, Young J, Prager J, Travers S. Pediatric thyroid cancer. *Adv. Pediatr.* 2017;64:171–90. doi: 10.1016/j.yapd.2017.03.007.
12. Chen AY, Davies L. Children and thyroid cancer: Interpreting troubling trends. *Cancer.* 2019. doi: 10.1002/cncr.32124.
13. Sadetzki S, Cherutti A, Lubina A, Stovall M, Novikov I. Risk of thyroid cancer after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91:4798–804. doi:10.1210/jc.2006-0743.
14. Turcotte LM, Liu Q, Yasui Y, et al. Temporal trends in treatment and subsequent neoplasm risk among 5-year survivors of childhood cancer, 1970–2015. *JAMA.* 2017;317:814–24. doi: 10.1001/jama.2017.0693.
15. Bogović CT, Ilić TM, Giroto N, Grbac Ivanković S. Risk factors for thyroid cancer: What do we know so far? *Acta Clin Croat.* 2020 Jun;59(Suppl 1):66–72. doi: 10.20471/acc.2020.59.s1.08.
16. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2015;25:716–59. doi:10.1089/thy.2014.0460.
17. Penta L, Cofini M, Lanciotti L, Leonardi A, Principi N, Esposito S. Hashimoto's disease and thyroid cancer in children: Are they associated? *Front. Endocrinol.* 2018;9:565. doi: 10.3389/fendo.2018.00565.
18. Keskin M, Savas-Erdeve S, Aycan Z. Co-existence of thyroid nodule and thyroid cancer in children and adolescents with Hashimoto thyroiditis: a single-center study. *Horm. Res. Paediatr.* 2016;85:181–7. doi: 10.1159/000443143.
19. Rah CS, Kim WW, Lee YM, et al. Recent trends in the clinicopathological features of thyroid nodules in pediatric patients: A Single Tertiary Center experience over 25 years. *Int. J. Endocrinol.* 2019. doi:10.1155/2019/1829043.
20. Creo A, Alahdab F, Al Nofal A, Thomas K, Kolbe A, Pittock ST. Ultrasonography and the American Thyroid Association Ultrasound-Based Risk Stratification Tool: Utility in Pediatric and Adolescent Thyroid Nodules. *Horm. Res. Paediatr.* 2018;90:93–101. doi: 10.1159/000490468.
21. Karapanou O, Tzanela M, Vlassopoulou B, Kanaka-Gantenbein C. Differentiated thyroid cancer in childhood: A literature update. *Hormones.* 2017;16:381–7. doi: 10.14310/horm.2002.1758.
22. Hay ID, Johnson TR, Kaggal S, et al. Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) in children and adults: comparison of initial presentation and long-term postoperative outcome in 4432 patients consecutively treated at the Mayo Clinic during eight decades (1936–2015). *World J. Surg.* 2018;42:329–42. doi:10.1007/s00268-017-4279-x.
23. Liu Z, Hu D, Huang Y, et al. Factors associated with distant metastasis in pediatric thyroid cancer: Evaluation of the seer database. *Endocr. Connect.* 2019;8:78–85. doi:10.1530/EC-18-0441.
24. Alzahrani AS, Alkhafaji D, Tuli M, Al-Hindi H, Sadiq B. Bin Comparison of differentiated thyroid cancer in children and adolescents (J 20 years) with young adults. *Clin. Endocrinol.* 2015;84:571–7. doi:10.1111/cen.12845.
25. Rossi ED, Mehrotra S, Kilic AI, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features in the pediatric age group. *Cancer Cytopathol.* 2018;126:27–35. doi: 10.1002/cncy.21933.
26. Lim-Dunham JE, Erdem Toslak I, Alsabban K, et al. Ultrasound risk stratification for malignancy using the 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Pediatr. Radiol.* 2017;47:429–36. doi: 10.1007/s00247-017-3780-6.
27. Fornwalt B, Melachuri M, Kubina M, McDaniel J, Jeyakumar A. Pediatric thyroid nodules: ultrasound characteristics as indicators of malignancy. *OTO Open.* 2022 Mar 8;6(1):2473974X211073702. doi: 10.1177/2473974X211073702.
28. Partyka KL, Huang EC, Cramer HM, Chen S, Wu HH. Histologic and clinical follow-up of thyroid fine-needle aspirates in pediatric patients. *Cancer Cytopathol.* 2016;124:467–71. doi: 10.1002/cncy.21713.
29. Wang H, Mehrad M, Ely KA, et al. Incidence and malignancy rates of indeterminate pediatric thyroid nodules. *Cancer Cytopathol.* 2019;127:231–9. doi: 10.1002/cncy.22104.
30. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol.* 2012;120:342–50. doi: 10.1002/cncy.21199.
31. Li AY, McCusker MG, Russo A, et al. RET fusions in solid tumors. *Cancer Treat Rev.* 2019 Dec;81:101911. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101911.
32. Bauer AJ. Molecular genetics of thyroid cancer in children and adolescents. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2017;46:389–403. doi: 10.1016/j.ecl.2017.01.014.
33. Pekova B, Dvorakova S, Sykorova V, et al. Somatic genetic alterations in a large cohort of pediatric thyroid nodules. *Endocr. Connect.* 2019. doi: 10.1530/EC-19-0069.
34. Hardee S, Prasad ML, Hui P, Dinuer CA, Morotti RA. Pathologic characteristics, natural history, and prognostic implications of BRAF(V600E) mutation in pediatric papillary thyroid carcinoma. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2017;20:206–12. doi: 10.1177/1093526616689628.
35. Mostoufi-Moab S, Labourier E, Sullivan L, et al. Molecular testing for oncogenic gene alterations in pediatric thyroid lesions. *Thyroid.* 2018;28:60–7. doi: 10.1089/thy.2017.0059.
36. Oishi N, Kondo T, Nakazawa T, et al. Frequent BRAF V600E and absence of TERT promoter mutations characterize sporadic pediatric papillary thyroid carcinomas in Japan. *Endocr. Pathol.* 2017;28:103–11. doi:10.1007/s12022-017-9470-y.
37. Khan MS, Qadri Q, Makhdoomi MJ, et al. RET/PTC gene rearrangements in thyroid carcinogenesis: assessment and clinico-pathological correlations. *Pathol. Oncol. Res.* 2020;26:507–13. doi:10.1007/s12253-018-0540-3.
38. Geng J, Liu Y, Guo Y, et al. Correlation between TERT C228T and clinicopathological features in pediatric papillary thyroid carcinoma. *Sci. China Life Sci.* 2019;62:1563–71. doi:10.1007/s11427-018-9546-5.
39. 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.
40. Fridman M, Krasko O, Branovan DI, et al. Factors affecting the approaches and complications of surgery in childhood papillary thyroid carcinomas. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2019;45:2078–85. doi:10.1016/j.ejso.2019.07.032.



41. Parisi MT, Eslamy H, Mankoff D. Management of Differentiated Thyroid Cancer in Children: Focus on the American Thyroid Association Pediatric Guidelines. *Semin. Nucl. Med.* 2016;46:147-64. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2015.10.006.

### РЕЗЮМЕ

Рак щитоподібної залози (РЩЗ) є найчастішою ендокринною пухлиною у дітей. Найбільша частка серед диференційованих РЩЗ припадає на папілярний рак (ПРЩЗ) (80—90%). У дітей ПРЩЗ клінічно відрізняється від такого у дорослих. Порівняно з дорослими ПРЩЗ у дітей діагностується на пізніших стадіях і асоційований з агресивнішим перебігом захворювання. Попри високу частоту метастазування та рецидивів ПРЩЗ у дітей, прогноз є сприятливим. В Україні через 10 років після аварії на Чорнобильській АЕС середні показники захворюваності дітей різного віку на РЩЗ поступово знижувалися, але з 2010—2011 рр. спостерігається тенденція до збільшення кількості нових випадків патології, особливо серед дітей віком до 14 років.

Декілька досліджень свідчать, що зростання захворюваності на ПРЩЗ лише частково пояснюється збільшенням кількості проведених профілактичних оглядів, оскільки також спостерігається збільшення виявлення великих пухлин і діагностування стадій захворювання, що прогресують.

Протягом останніх 14 років у клініці Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України прооперовано 759 дітей віком від 3 до 18 років з усіх регіонів України. У 290 (38,2%) дітей (73,45% дівчаток і 26,55% хлопчиків) за результатами патогістологічного дослідження встановлено діагноз ПРЩЗ. У більшості випадків діагностування захворювання припадало на підлітковий вік. Зафіксовано поодинокі випадки у дітей молодшого шкільного та дошкільного віку. Наведено два клінічні випадки.

Щорічне профілактичне ультразвукове дослідження щитоподібної залози необхідне для ранньої діагностики вузлового зоба, зокрема злякисних пухлин щитоподібної залози, особливо у дітей з обтяженим сімейним анамнезом щодо цих пухлин. Будь-який вузловий зоб у дітей слід розглядати як потенційно злякисний, доки не буде доведено його доброякісну природу за результатами відповідних кваліфікованих досліджень. Для забезпечення належної своєчасної верифікації злякисних пухлин щитоподібної залози у пацієнтів дитячого віку та уникнення необ-

ґрунтованого (недостатнього або надмірного) хірургічного лікування дітей з пухлинами щитоподібної залози скеровувати таких пацієнтів до лікувальних закладів, що мають сучасні діагностичні можливості і хірургічний досвід експертного рівня в лікуванні дітей з вузловим зобом та злякисними пухлинами щитоподібної залози.

**Ключові слова:** папілярний рак щитоподібної залози, діти.

### ABSTRACT

#### Papillary thyroid cancer in children. Clinical cases

**N. B. Zelinska, O. P. Nechai, K. Y. Sorokopud, T. V. Gulvan, E. V. Globa, K. O. Vovk**

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

Thyroid cancer (TC) is the most common endocrine tumor in pediatric patients. Papillary carcinoma accounts for the highest rate among differentiated TCs (80—90%). Papillary thyroid cancer in children is clinically different from this pathology in adults. In comparison with adults, papillary thyroid cancer in children is diagnosed at later stages and is associated with a more aggressive course of the disease. Despite the high frequency of metastases and recurrences of papillary thyroid cancer in children, the prognosis remains favorable. In Ukraine, 10 years after the accident at the Chernobyl nuclear power plant, the average incidence rates of papillary thyroid cancer among children of all ages gradually decreased, but since 2010—2011, a negative trend towards an increase in the number of new cases of pathology, especially children under 14 years of age, has been restored. Several studies suggest that the increase in the incidence of papillary thyroid cancer is only partially explained by the increase in the number of preventive examinations performed, as there is also an increase in the detection of large tumors and the diagnosis of advanced stages of the disease.

Over the past 14 years, 759 children aged 3 to 18 from all regions of Ukraine were operated in the clinic of the Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine (Center). From them, based on the results of histopathological examinations, papillary thyroid cancer was diagnosed in 290 (38.2%) children (including 73.45% girls and 26.55% boys). In most cases, the disease was diagnosed during adolescence, except for isolated

cases among children of primary school and preschool age. The paper presents two clinical cases.

**Conclusions.** Annual preventive thyroid ultrasound investigation is required for early diagnosis of nodular goiter, including malignant thyroid tumors, especially in children with a burdened family history of these tumors. Any nodular goiter in children should be considered potentially malignant until its benign nature is proven by appropriate qualified investigations. To

ensure proper and timely verification of malignant thyroid tumors in pediatric patients, to avoid unjustified (insufficient or excessive) surgical treatment of children with thyroid tumors, such patients should be referred to medical institutions with modern diagnostic capabilities and expert-level surgical experience in the treatment of children with nodular goiter and malignant thyroid tumors.

**Keywords:** papillary thyroid cancer, children.

*Received* • Отримано 26/12/2022  
*Peer-reviewed* • Рецензовано 24/01/2023  
*Accepted* • Прийнято до друку 06/02/2023