

THYROID NODULES IN CHILDHOOD

TIREOIDNI NODUSI U DEČJEM UZRASTU

Milan Jovanović^{1,2}, Ivan Paunović^{1,2}, Sandra Šipetić Grujičić^{1,3}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za endokrinu hirurgiju, Beograd, Srbija

³ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za epidemiologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: milanjovanovicceh@gmail.com

Abstract

Like other thyroid diseases, thyroid nodules are not as common in children and adolescents as in adults. The most important consideration during the evaluation of thyroid nodules is the risk of malignancy, which is probably more important in younger age. Considering that the percentage of malignant nodules is higher in children than in adults, thorough evaluation and follow-up are necessary. History, physical exam, ultrasound examination, thyroid hormones and antibodies levels, calcitonin level, and fine needle aspiration cytology are crucial in the initial evaluation of children with thyroid nodules. A multidisciplinary team, including a pediatric endocrinologist, radiologist, pathologist, and surgeon, should be employed to improve treatment outcomes. Since these cases are rare, a performing surgeon should be an endocrine surgeon specialized in adult endocrine pathology who is familiar with pediatric pathology or a pediatric surgeon with sufficient experience in thyroid surgery.

Keywords:

thyroid gland,
childhood,
endocrine surgery

Sažetak

Ključne reči:

štitasta žlezda,
dečji uzrast,
endokrina hirurgija

Tireoidna nodularna bolest, kao i ostale bolesti štitaste žlezde, nije česta kod dece i adolescenata kao kod odraslih. Najznačajnija briga tokom ispitivanja nodusa u štitastoj žlezdi je rizik od maligniteta, što je od još većeg značaja kod mladih pacijenata. Uzimajući u obzir da je procenat malignih nodusa veći u dečjem uzrastu u odnosu na odrasle, potrebni su temeljna evaluacija i praćenje. Anamneza, klinički pregled, ultrazvučni pregled, određivanje nivoa tireoidnih hormona, tireoidnih antitela i kalcitonina, kao i aspiraciona biopsija tankom iglom, najznačajniji su postupci u toku ispitivanja nodusa u štitastoj žlezdi. U ispitivanja ovih pacijenata trebalo da budu uključeni dečji endokrinolog, radiolog, patolog i hirurg. S obzirom na to da je broj ovih pacijenata mali, ordinirajući hirurg bi trebalo da bude endokrini hirurg koji ima iskustva u pedijatrijskoj patologiji ili dečji hirurg sa iskustvom u tireoidnoj hirurgiji.

Uvod

Incidencija palpabilnih nodusa štitaste žlezde u oštjoj populaciji iznosi oko 2 - 6% (1). Upotrebom savremenih ultrazvučnih aparata sa visokom rezolucijom kod više od polovine odraslih osoba uočavaju se nodusi (2). Palpabilni nodusi u dečjem uzrastu su manje učestali nego kod odraslih, sa incidencijom od oko 1%, ali nisu ni tako retki (3). Uzimajući u obzir da je procenat malignih nodusa u dečjem uzrastu mnogo veći nego kod odraslih (26,4% kod dece u odnosu na 5 - 15% kod odraslih) (3), svaki nodus kod deteta treba detaljno ispitati. Kod odraslih osoba nodusi u štitastoj žlezdi mnogo se češće javljaju kod žena, sa odnosom 4 - 5:1. U dečjem uzrastu takođe su češće javljaju promene kod devojčica, ali razlika nije tako ubedljiva kao kod odraslih. Tako kod dece mlađe od 10 godina odnos devojčica prema dečacima iznosi 1,25:1 (2, 4). Karcinom štitaste žlezde je najčešći malignitet endokrinog sistema u dečjem uzrastu i čini 0,5% do 3% svih dečjih maligniteta (5, 6). Prema studiji Šolca i sar., postoji veća učestalost karcinoma kod mlađe dece sa nodusom u štitastoj žlezdi (48% kod dece mlađe od 10 godina) u odnosu na stariju decu (33% kod dece starije od 10 godina) (4). Često se postavlja pitanje da li je malignitet češći kod solitarnog nodusa ili polinodozne strume. Solitarni nodusi su češće benigni nego maligni, a maligni nodusi se javljaju i u sklopu polinodozne strume. Ipak, najveći broj malignih nodusa se javlja kod pacijenata sa solitarnim nodusom u štitastoj žlezdi (3). Za razliku od odraslih, gde je koloidna struma kao degenerativno oboljenje najčešća patologija, kod dece se najčešće sreće folikularni adenom. Karcinomi štitaste žlezde kod dece su uglavnom dobro diferentovani, sa distribucijom sličnom kao i kod odraslih (7). Najčešća vrsta karcinoma štitaste žlezde je papilarni karcinom, zatim folikularni, potom medularni karcinom. Anaplastični karcinom štitaste žlezde je ekstremno redak u dečjem uzrastu, sa tek nekoliko opisanih slučajeva (8).

Cilj ovog preglednog rada je da se prikažu osnovne kliničke karakteristike kod pacijenata sa nodusom u štitastoj žlezdi u dečjem uzrastu, kao i neophodni postupci u postavljanju dijagnoze i lečenju.

Klinička slika

Nodus u štitastoj žlezdi se može otkriti tako što ga pacijent ili neko iz njegovog okruženja primeti, prilikom pregleda (palpacija) ili incidentalno, tokom rutinskog ultrazvučnog pregleda mekih tkiva vrata. Velika većina pedijatrijskih pacijenata (tri četvrtine) sa nodusom u štitastoj žlezdi je bez tegoba (asimptomatski), bez obzira na to da li je benigne ili maligne prirode (9, 10). Ukoliko postoje simptomi kao što su otežano gutanje, otežano ili čujno disanje, bol u vratu ili promuklost, to ukazuje na moguću lokalnu invaziju tumora ili pritisak na disajni put, jednjak ili rekurentni nerv.

U okviru anamneze jedno od najznačajnijih pitanja jeste podatak o izloženosti jonizujućem zračenju. Pedesetih godina XX veka prvi put je opisana povezanost jonizujućeg zračenja i malignih tumora štitaste žlezde (11). U to vreme se zračna terapija koristila u cilju lečenja različitih neagresivnih bolesti, kao što su, na primer, akne. Podatak o izloženosti jonizujućem zračenju je bio prisutan i do dve trećine pedijatrijskih pacijenata sa malignim tumorima štitaste žlezde (12). Sa saznanjem o potencijalnom štetnom efektu jonizujućeg zračenja, smanjenjem jačine zračenja, upotrebom zaštitnih mera za organe pod rizikom tokom korišćenja zračenja, kao i praćenjem pacijenata kod kojih je primenjena zračna terapija ovaj procenat se smanjio.

Dodatni dokazi o povezanosti zračenja sa malignim oboljenjima štitaste žlezde dobijeni su praćenjem efekta Černobiljske havarije, kada su deca, kao i odrasli, bila izložena velikim dozama radioaktivnog zračenja. Praćenje dece u Belorusiji je pokazalo povećanje incidencije karcinoma štitaste žlezde već 4 godine nakon nesreće. Sedam godina nakon havarije (1993) broj dece sa karcinomom štitaste žlezde u Ukrajini se povećao pet puta u odnosu na period pre nesreće. Pokazalo se da mlađa deca imaju veći rizik za razvoj karcinoma štitaste žlezde, naročito deca mlađa od dve godine (13-15).

Pozitivna porodična anamneza za oboljenja štitaste žlezde je prisutna kod skoro polovine pacijenata u pedijatrijskom uzrastu. Medularni karcinom štitaste žlezde može biti sporadičan ili nasledan u oko 25% pedijatrijskih pacijenata (u sklopu familijarnog medularnog karcinoma ili sindroma multiple endokrine neoplazije, MEN IIa i

MEN IIb). Nemedularni karcinom štitaste žlezde (papilarni ili karcinom Hirtlovih ćelija) znatno ređe se javlja kao nasledni (u sklopu Karnejevog kompleksa i Koudenovog sindroma) (16).

Tokom pregleda deteta sa nodusom u štitastoj žlezdi potrebno je obratiti posebnu pažnju da li postoje znaci hipotireoze ili hipertireoze, kao i uraditi detaljan palpatorni pregled. Opisuju se kliničke karakteristike nodusa: veličina, pokretljivost, osetljivost, čvrstina, kao i postojanje uvećanih limfnih nodusa.

Da bi se upotpunio pregled potrebno je sprovesti laboratorijsko ispitivanje tireoidnog statusa, ultrazvučni pregled mekih tkiva vrata, kao i aspiracionu biopsiju tankom iglom ako je potrebna.

Laboratorijsko ispitivanje

Osnovni laboratorijski parametri koje je potrebno odraditi kod pedijatrijskih pacijenata sa tireoidnim nodusom su tireostimulišući hormon (TSH) i tiroksin (T₄). Tireostimulišući hormon se luči od strane hipofize u zavisnosti od količine dostupnih tireoidnih hormona u krvi. Nivo lučenja TSH je regulisan negativnom povratnom spregom. Ukoliko je TSH snižen u pitanju je hipertireoza, dok je kod povišenog TSH pacijent u hipotireozi. Kada je prisutan poremećaj na nivou TSH, na osnovu nivoa T₃ i T₄, kao i njihovih slobodnih frakcija, utvrđuje se da li se radi o supkliničkim ili kliničkim poremećajima. Kod kliničke hipotireoze prisutni su povišen TSH i snižen slobodni tiroksin (FT₄ i FT₃), dok je kod supkliničke hipotireoze povišen TSH, dok su vrednosti FT₄ i FT₃ uredne. S druge strane, snižen TSH i povišeni FT₄ i FT₃ javljaju se kod kliničke hipertireoze, dok snižen TSH i normalne vrednosti FT₄ i FT₃ ukazuju na supkliničku hipertireozu. U slučaju kliničkih poremećaja tireoidne funkcije primenjuju se odgovarajuća terapija, tireosupresivni lekovi ili supstitucija levotiroksinom (17).

Od ostalih laboratorijskih analiza dolazi u obzir uraditi i antitela na tireoidnu peroksidazu (TPO), tireoglobulin, antitela na tireoglobulin (Tg) i kalcitonin. Povišena TPO antitela su prisutna kod pacijenata sa Hašimotovim tireoiditisom. Antitela na tireoglobulin takođe mogu biti povišena kod autoimunih oboljenja, kao što su Hašimotov tireoiditis, Grejvsova bolest i kongenitalna hipotireoza. Nivo tireoglobulina preoperativno ima manji klinički značaj s obzirom na to da može biti povećan samo zbog uvećane štitaste žlezde, kao i nakon pregleda, odnosno palpacije, kada dolazi do povećanog oslobađanja tireoglobulina iz folikula. Kalcitonin se stvara u C-ćelijama i povišene vrednosti kalcitonina ukazuju na postojanje medularnog karcinoma štitaste žlezde. Lako povišene vrednosti kalcitonina mogu biti prisutne i kod pacijenata sa Hašimotovim tireoiditisom, kao i kod nekih drugih benignih bolesti. Iako se u zvaničnim preporukama ne preporučuje rutinsko određivanje kalcitonina kod pedijatrijskih pacijenata, osim u slučaju pozitivne porodične anamneze za familijarni medularni karcinom i sindrom multiple endokrine neoplazije, klinička praksa je pokazala korist od određivanja

kalcitonina kod svakog pedijatrijskog pacijenta sa nodusom u štitastoj žlezdi. Nakon operacije se, kao tumorski markeri, koriste tireoglobulin (kod pacijenata sa karcinomom porekla folikulske ćelije – papilarni, folikularni i oksifilni karcinom) i kalcitonin (kod pacijenata sa medularnim karcinomom) (3, 17).

Ultrazvučni pregled

S obzirom na to da je ultrazvučni pregled u današnje vreme široko dostupan, bezbedan, neinvazivan i jeftin dijagnostički alat, predstavlja nezaobilazni deo algoritma evaluacije tireoidne patologije, kako kod odraslih, tako i kod dece.

Ultrazvučni pregled štitaste žlezde bi trebalo da bude prvi, a nekada i jedini potreban radiološki pregled kod deteta sa oboljenjem štitaste žlezde (18).

Ovom dijagnostičkom metodom se mogu utvrditi broj i veličina nodusa u štitastoj žlezdi, kako onih koji su palpatorno identifikovani, tako i onih manjih koji nisu dostupni palpaciji. Pored toga, ovim pregledom se stiče uvid u karakteristike nodusa (19). Cistični nodusi su u najvećem broju slučajeva benigne prirode, dok solidni nodusi mogu biti maligni. Cistična komponenta nodusa, međutim, ne isključuje malignost. Postoje određene karakteristike nodusa koje idu u prilog malignitetu: neregularne ivice, hipoehogenost, pojačana vaskularizacija, mikrokalcifikacije, prednje-zadnji prečnik veći od laterolateralnog, prisustvo suspektih limfnih nodusa (20). Na osnovu ovih karakteristika kod odraslih kreirane su različite scoring skale na osnovu kojih se, sa većom ili manjom sigurnošću, može reći da li je neki nodus maligni ili benigni. Iako nema mnogo podataka koji potvrđuju ove scoring sisteme u dečjem uzrastu, kriterijumi koji se primenjuju kod odraslih primenjuju se i kod dece (17).

Osnovni cilj scoring sistema je selektovati pacijente kojima je potrebna dalja evaluacija u smislu izvođenja aspiracione biopsije tankom iglom. Glavni kriterijumi za izvođenje biopsije su veličina nodusa i karakteristike. Ukoliko je nodus veći od 1 cm i ima solidnu komponentu savetuje se biopsija. Ako postoje podaci o izloženosti faktorima rizika za malignitet štitaste žlezde (izloženost radijaciji, malignitet štitaste žlezde u porodici) ili prisutne ultrazvučne karakteristike za malignitet, razmotriće se biopsija i kod nodusa manjih od 1 cm. Takođe, biopsija se savetuje ukoliko dođe do povećanja veličine nodusa za 20% tokom 6 meseci (17).

Aspiraciona biopsija tankom iglom

Najzastupljeniji način uzorkovanja tkiva nodusa štitaste žlezde je aspiraciona biopsija tankom iglom (engl. *Fine Needle Aspiration Biopsy* - FNAB). Ova tehnika predstavlja zlatni standard kod odraslih, a pokazana je kao korisna i kod dece sa nodusima u štitastoj žlezdi (21). Za razliku od odraslih, gde se FNAB preporučuje kod svih sumnjivih nodusa i onih većih od 20 mm, kod dece veličina

nije presudni faktor zbog različite veličine same štitaste žlezde, te je presudna karakteristika suspektan ultrazvučni nalaz. Aspiracionu biopsiju tankom iglom kod dece bi trebalo izvoditi pod kontrolom ultrazvuka zbog nešto drugačijih anatomskih odnosa, kao i da bi se povećala preciznost. Specifičnost izvođenja FNAB kod dece je potreba za sedacijom ili nekada za opštom anestezijom, zbog otežane saradnje kod manje dece.

S obzirom na to da je nalaz biopsije veoma često od presudnog značaja za odluku o daljem lečenju, potreban je jasan odgovor od strane patologa o karakteru ispitivane promene. Iz tog razloga su razvijeni različiti sistemi za opisivanje promena u štitastoj žlezdi. Najzastupljeniji sistem je Betezda sistem, koji citološke nalaze deli u šest kategorija: nedijagnostičku (I), benignu (II), atipiju neodređenog značaja (III), folikularnu neoplaziju (IV), suspektu na malignitet (V) i malignu (VI) (22). U slučaju citološkog nedijagnostičkog nalaza – Betezda kategorija I (osim ukoliko se radi o cističnom nodusu), potrebno je praćenje i ponavljanje biopsije za 3 do 6 meseci pod kontrolom ultrazvuka. Ukoliko se ovakvi nalazi ponavljaju, naročito u slučaju solidnih nodusa sa tendencijom rasta, uz prisutne faktore rizika za malignitet, dolazi u obzir sprovođenje dijagnostičke hemitireoidektomije da bi se postavila definitivna dijagnoza. Kombinovanjem FNAB i ultrazvučnog nalaza povećava se dijagnostička vrednost oba testa.

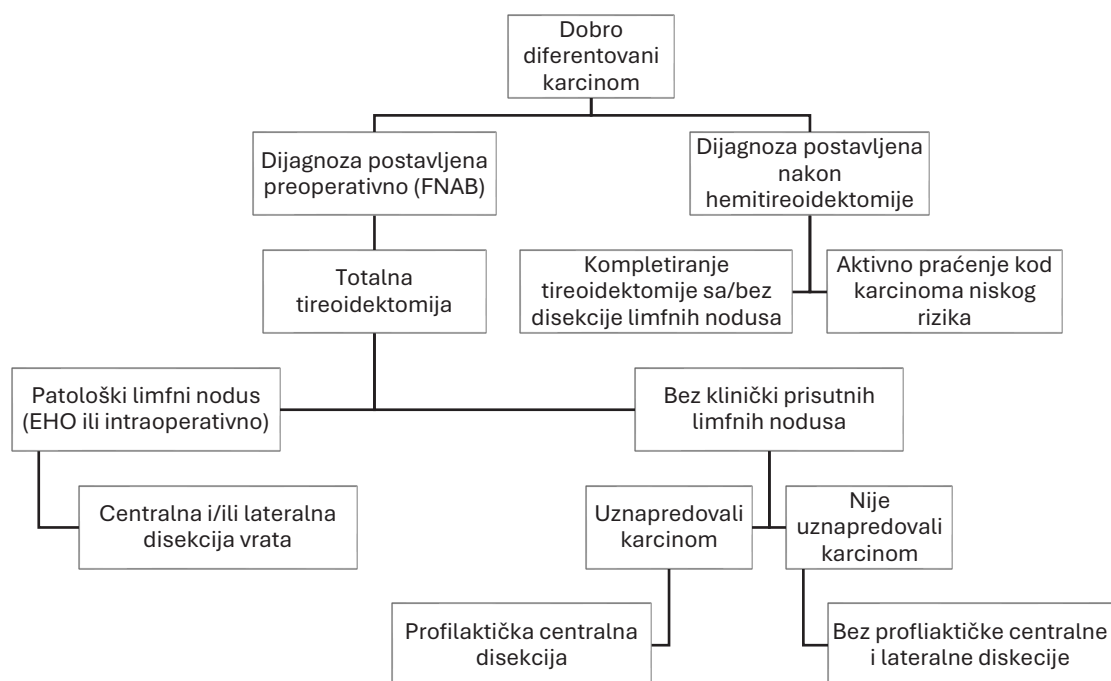
U cilju povećanja tačnosti FNAB u poslednje vreme su se razvile različite tehnike molekularnog genetskog ispitivanja uzorka dobijenog biopsijom. Dokazivanjem genetskih mutacija za *RAS*, *BRAF*, *PAX8/PPAR γ* i *RET/PTC* povećava se pozitivna prediktivna vrednost FNAB na skoro 100%. Međutim, ne mogu se svi karcinomi štitaste žlezde detektovati. Dodatni problem predstavlja i cena izvođenja genetskog testiranja uzorka (17).

Lečenje

U današnje vreme su najzastupljenije operacije na štitastoj žlezdi, kako kod odraslih, tako i kod dece, lobektomija i totalna tireoidektomija. Opseg operacije, odnosno da li se uklanja polovina ili celokupna štitasta žlezda, zavisi od histološkog nalaza i postojanja bilateralnih promena. Kada postoji indikacija za hirurško lečenje, hirurške opcije i doživotne efekte hirurškog lečenja treba predložiti roditeljima/starateljima.

Ukoliko nalaz citologije ukazuje na benignu promenu u štitastoj žlezdi, hirurško lečenje se može izbeći. Međutim, kada tokom praćenja dođe do povećanja nodusa za 20% tokom 6 meseci, treba razmotriti ponavljanje FNAB. Kod pacijenata sa toksičnim adenomom, kao i kod pacijenata kod kojih su prisutne kompresivne tegobe, hirurško lečenje se savetuje i kod promena bez karakteristika koje ukazuju na malignitet (17).

Kod pacijenata sa suspektnim citološkim nalazom, Betezda kategorije od III do VI, savetuje se hirurško lečenje. Ukoliko je prisutna unilateralna promena, uz citološki nalaz Betezda kategorije III i IV, izvodi se hemitireoidektomija. Ako se potvrdi malignitet vrši se kompletiranje tireoidektomije. Jedino se u slučaju dobro diferenciranih karcinoma niskog rizika (npr. minimalno invazivni folikularni karcinom) može razmotriti praćenje bez kompletiranja tireoidektomije. Ukoliko se pojave promene i na kontralateralnoj strani ili patološki izmenjeni limfni nodusi indikovano je kompletiranje tireoidektomije. Kada se na osnovu citološkog nalaza posumnja ili potvrdi malignitet savetuje se totalna tireoidektomija (**grafikon 1**) (23). Totalna tireoidektomija ima svojih prednosti u odnosu na hemitireoidektomiju ili suptotalnu tireoidektomiju iz više razloga. Potpunim uklanjanjem tkiva štitaste žlezde smanjuje se rizik od recidiva zbog mogućih multifokalnih tumora ili intraglandularne diseminacije. Takođe, praćenje pacijenata



Grafikon 1. Hirurški pristup dobro diferentovanim karcinomima štitaste žlezde

nakon operacije je lakše jer se kod dobro diferentovanih tumora (papilarni, folikularni i Hirtlov karcinom) može koristiti tireoglobulin kao tumorski marker nakon totalne tireoidektomije, kao i kalcitonin kod medularnog karcinoma. Nakon totalne tireoidektomije kod dobro diferentovanih karcinoma štitaste žlezde, ukoliko je potrebno, može se primeniti ablativna terapija radioaktivnim jodom u cilju eliminacije mikrometastaza. Rizik za pojavu metastaza je veći kod mlađe dece (17).

Postoje različiti stavovi po pitanju opsega disekcije limfnih nodusa i kod odraslih, a naročito za dečji uzrast, za koji postoji manje podataka. Dobro diferentovani karcinomi kod dece češće su povezani sa metastazama u limfne noduse vrata u odnosu na odrasle (24). Ukoliko su identifikovani patološki uvećani limfni nodusi u centralnom prostoru vrata (grupa VI), savetuje se centralna disekcija. Preživljavanje pacijenata kod kojih su prisutne metastaze u centralnoj grupi i kod kojih je načinjena centralna disekcija ne razlikuje se značajno u odnosu na pacijente kod kojih nije došlo do metastaziranja. Neki autori preporučuju u profilaktičku unilateralnu disekciju vrata kod dokazanih karcinoma, ali svaka centralna disekcija vrata je povezana sa većom učestalošću komplikacija (25). Disekcija limfnih nodusa lateralnog prostora vrata (uz jugularnu venu) ne preporučuje se ukoliko nema klinički ili ultrazvučno uvećanih limfnih nodusa (**grafikon 1**).

Kod pacijenata sa dokazanim medularnim karcinomom savetuju se totalna tireoidektomija i centralna disekcija vrata zbog velike učestalosti metastaza u limfne noduse (i do 80%), čak i kod malih tumora. S obzirom na to da na medularni karcinom štitaste žlezde ne deluje radioaktivni jod, hirurško lečenje ostaje jedini definitivni način lečenja (26). Ukoliko nisu prisutni uvećani limfni nodusi u lateralnom prostoru vrata (klinički i ultrazvučno), ne savetuje se profilaktička lateralna disekcija. Kod pacijenata kod kojih je prisutan neoperabilni uznapredovali medularni karcinom, kao i metastazna bolest, kao terapijska opcija u cilju kontrole bolesti primenjuje se medikamentozna terapija inhibitorima tirozin kinaze (26).

Dve najznačajnije komplikacije hirurškog lečenja štitaste žlezde kod dece su povreda rekurentnog laringealnog nerva i hipoparatiroidizam. S obzirom na to da ovo mogu biti doživotne komplikacije, koje značajno utiču na kvalitet života, na njih se mora posebno obratiti pažnja. Rizik za nastanak ovih komplikacija je veći kod mlađe dece, zbog nešto drugačijih anatomskih odnosa. Imajući u vidu da je broj pedijatrijskih pacijenata kod kojih je indikovano operativno lečenje štitaste žlezde mali zbog male učestalosti, savetuje se da operacije u dečjem uzrastu obavlja hirurg koji se bavi adultnom tireoidnom hirurgijom, a ima iskustvo u pedijatrijskoj patologiji ili dečji hirurg sa iskustvom u tireoidnoj hirurgiji. Pokazalo se da je broj operacija jedan od glavnih faktora koji je povezan sa učestalošću komplikacija, odnosno da se sa povećanjem broja operacija godišnje smanjuje učestalost hirurških komplikacija (17).

Zaključak

Iako su nodusi štitaste žlezde ređi u dečjem nego u odraslom uzrastu, njihov značaj je veliki zbog veće učestalosti maligniteta. Zato svaki nodus kod deteta zahteva pažljivu dijagnostičku obradu koja obuhvata anamnezu, klinički pregled, laboratorijske analize, ultrazvučni pregled i, po potrebi, aspiracionu biopsiju tankom iglom. Pravovremena dijagnoza i adekvatno lečenje omogućavaju rano otkrivanje malignih promena i postižu odlične dugoročne rezultate lečenja.

Literatura

- Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22(6):901-11.
- Mu C, Ming X, Tian Y, Liu Y, Yao M, Ni Y, et al. Mapping global epidemiology of thyroid nodules among general population: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2022; 12:1029926.
- Guille JT, Opoku-Boateng A, Thibeault SL, Chen H. Evaluation and management of the pediatric thyroid nodule. *Oncologist.* 2015; 20(1):19-27.
- Scholz S, Smith JR, Chaignaud B, Shamberger RC, Huang SA. Thyroid surgery at Children's Hospital Boston: A 35-year single-institution experience. *J Pediatr Surg* 2011; 46(3):437-42.
- Fowler CL, Pokorny WJ, Harberg FJ. Thyroid nodules in children: Current profile of a changing disease. *South Med J.* 1989; 82(12):1472-8.
- Millman B, Pellitteri PK. Thyroid carcinoma in children and adolescents. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995; 121(11):1261-4.
- Corrias A, Mussa A, Baronio F, Arrigo T, Salerno M, Segni M, et al. Diagnostic features of thyroid nodules in pediatrics. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010; 164(8):714-9.
- Sharma SC, Sakthivel P, Raveendran S, Singh CA, Nakra T, Agarwal S. Anaplastic Carcinoma Thyroid in a Young Child - an Extremely Rare Occurrence. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2018; 61(4):150-2.
- Canadian Pediatric Thyroid Nodule (CaPTN) Study Group. The Canadian Pediatric Thyroid Nodule Study: An evaluation of current management practices. *J Pediatr Surg.* 2008; 43(5):826-30.
- Halac I, Zimmerman D. Thyroid nodules and cancers in children. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005; 34(3):725-44.
- Duffy BJ Jr, Fitzgerald PJ. Cancer of the thyroid in children: A report of 28 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1950; 10(10):1296-308.
- Winship T, Rosvall RV. Thyroid carcinoma in childhood: Final report on a 20 year study. *Clin Proc Child Hosp DC.* 1970; 26:327-49.
- Kazakov VS, Demidchik EP, Astakhova LN. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature.* 1992; 359(6390):21.
- Likhtarev IA, Sobolev BG, Kairo IA, Tronko ND, Bogdanova TI, Oleinic VA, et al. Thyroid cancer in the Ukraine. *Nature.* 1995; 375(6530):365.
- Nikiforov Y, Gnepp DR, Fagin JA. Thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobyl disaster: Implications for the study of radiation tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(1): 9-14.
- Alsanea O, Clark OH. Familial thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2001; 13(1):44-51.
- Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J.* 2022; 11(6):e220146.
- Rago T, Vitti P. Diagnostic role of ultrasound and elastosonography in nodular goiter. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014; 28(4):519-29.
- Shi M, Nong D, Xin M, Lin L. Accuracy of Ultrasound Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules: A Systematic

- Reviewand Meta-Analysis. *Int J Clin Pract.* 2022; 2022:5056082.
20. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Gross JL. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid.* 2015; 25(5):538-50.
21. Lai SW, Roberts DJ, Rabi DM, Winston KY. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration biopsy for detection of malignancy in pediatric thyroid nodules: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2015; 4:120.
22. Rana C, Nigam N, Agarwal S, Mishra P, Singh A, Bychkov A. Cytological evaluation of thyroid nodules in children and young adults: a multi-institutional experience. *Endocrine.* 2023; 80(3):580-8.
23. Amirazodi E, Propst EJ, Chung CT, Parra DA, Wasserman JD. Pediatric thyroid FNA biopsy: Outcomes and impact on management over 24 years at a tertiary care center. *Cancer Cytopathol.* 2016; 124(11):801-10.
24. Howard SR, Freeston S, Harrison B, Izatt L, Natu S, Newbold K, et al. Paediatric differentiated thyroid carcinoma: a UK National Clinical Practice Consensus Guideline. *Endocr Relat Cancer.* 2022; 29(11):G1-G33
25. Dinauer CA, Breuer C, Rivkees SA. Differentiated thyroid cancer in children: Diagnosis and management. *Curr Opin Oncol.* 2008; 20(1):59-65.
26. Kiriakopoulos A, Dimopoulou A, Nastos C, Dimopoulou D, Dimopoulou K, Menenakos E, et al. Medullary thyroid carcinoma in children: current state of the art and future perspectives. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021; 35(1):1-10.