



Surgical approach to differentiated thyroid cancers (DTC) in children

Agnieszka Czarniecka¹, Grzegorz Woźniak¹, Aleksandra Kropińska², Barbara Jarzab²,
Daria Handkiewicz-Junak²

¹Department of Oncological and Reconstructive Surgery, M. Skłodowska-Curie Institute — Oncology Centre, Gliwice, Poland

²Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, M. Skłodowska-Curie Institute — Oncology Centre, Gliwice, Poland

Abstract

Thyroid cancer in children is rare and accounts for 1–3% of all malignant tumours. Differentiated thyroid cancers (DTC) and particularly papillary thyroid carcinoma (PTC) (90% of cases) are the most prevalent. Surgery is the mainstay of treatment in patients with DTC. The current recommendations are based not on prospective randomised clinical trials, but on retrospective trials and expert opinions. Therefore, it is not easy to choose the optimal therapeutic strategy to obtain the best treatment and to avoid serious complications and adverse events. In children and adolescents, the clinical presentation, course, and prognosis are different from those seen in adults. Children are generally at low risk of death but at higher risk of long-term harm due to overly aggressive treatment. Therefore, optimisation of the therapeutic strategy is particularly important. The present paper provides a summary of the current guidelines on surgical management in thyroid tumours and DTC in children and adolescents. (*Endokrynol Pol* 2019; 70 (4): 357–361)

Key words: differentiated thyroid cancer; children, surgery

Introduction

Thyroid cancer in children is a rare disease and accounts for 1–3% of all malignant tumours. Only 2% of thyroid cancers are diagnosed before the age of 18 years. The annual incidence ranges from 0.2 to 1.5 cases per 1,000,000 children [1]. An increase in the incidence of thyroid cancer has recently been reported both among children and adults. Morbidity depends on age. Thyroid cancer is least commonly diagnosed under the age of 10 years. Then the incidence is not different between genders. It is most often diagnosed after puberty (over the age of 14 years). It is prevalent among girls, being the second most common solid tumour [1, 2]. Differentiated thyroid cancers (DTC) comprise the vast majority of thyroid carcinomas in children. The most common type is papillary thyroid cancer (PTC) (90% of thyroid cancers). Its most frequent subtypes among children include solid, follicular, and diffuse sclerosing variant. Follicular thyroid cancer accounts for 5–10% of cases. Other cancers (i.e. medullary, low-differentiated, or anaplastic) are extremely rare [3]. Compared to adults, children more often present with lymph node or distant metastases [4].

The present paper focuses only on the principles of surgical management in DTC. For many years,

recommendations on the diagnosis and therapy in children with DTC were based on recommendations for adults. The first separate guidelines for children on the diagnosis and treatment of nodules and thyroid cancer were prepared and published by the American Thyroid Association (ATA) in 2015 [2]. Polish recommendations were published one year later [5].

Surgical treatment is the primary management in patients with DTC. However, due to the specificity of DTC, the current management guidelines are based on retrospective studies and expert opinions. Therefore, it is not easy to select the optimal therapeutic strategy to obtain the best treatment results and to avoid serious complications and adverse events.

In children and adolescents, the clinical presentation, course, and prognosis are different from those seen in adults. Children are generally at low risk for death but at higher risk for long-term harm due to overly aggressive treatment [2, 4, 6] to avoid the risk of recurrence. Therefore, optimising the therapeutic strategy is particularly important. It is important to provide the highest quality of life for children undergoing surgery, due to the expected long-term survival. Before eligibility for treatment a surgeon should consider the following questions before surgical treatment of children and adolescents with a diagnosed lesion suspicious of DTC:



- what is the optimal management in children with benign, autonomous, indeterminate, or suspicious thyroid nodules?
- what is the recommended surgical approach for children with the diagnosis of differentiated thyroid carcinoma?
- is central lymphadenectomy always necessary?
- what are the indications and the optimal extent of lateral lymphadenectomy?
- what are the possible surgical complications, and what should be done to minimise the risks of surgery?

Surgical management of thyroid tumours and DTC in children and adolescents

The attempt to systematise the answers to the above questions is presented in the following points.

What is the optimal management in children with benign, autonomous indeterminate or suspicious thyroid nodules?

Thyroid lesions in children are rare (solid lesions are detected in about 5%). However, the risk of malignancy is higher than in adults and ranges from 10% to 25% [7, 8].

Therefore, indications for surgical treatment in the group of paediatric patients are much broader.

According to the most recent ATA recommendations on benign lesions (Bethesda system II), surgical treatment should be indicated for patients with suspicious ultrasound findings, a tumour > 4 cm in diameter, a tumour with clinical presentation (e.g. compressive symptoms, cosmetic defect), or according to the preference of parents or caregivers [2].

Unlike in adults, DTC is diagnosed in children in as many as one third of autonomous thyroid nodules. Therefore, these patients should be referred to surgery rather than radioactive iodine therapy [2, 7].

Thyroid lesions with uncertain malignant potential are detected by fine needle aspiration biopsy (FNAB) in children and adolescents more often than in adults (up to 35% of diagnoses) [2, 5–8].

The results of analyses by Monaco S.E. et al. [9] and Smith M. et al. [10] demonstrated that in children 28% of atypia of undetermined significance (AUS) or follicular lesions of undetermined significance (FLUS) and 58% suspicious for follicular or Hurthle cell neoplasm were malignant. These facts suggest that children with such a diagnosis should be referred to surgery.

Lobectomy (LT) is recommended for unifocal thyroid lesions [2, 5]. It is currently the minimal extent of surgical treatment of the thyroid gland with the lowest risk of complications. It significantly facilitates secondary radical thyroidectomy if the diagnosis is established

in the postoperative histopathological examination. Total thyroidectomy (TT) is recommended if focal lesions affect both thyroid lobes.

What is the recommended surgical approach for children with the diagnosis of DTC?

The recommended extent of surgical treatment in patients with DTC diagnosed preoperatively with FNAB is different in children and adults. The first difference is related to the extent of treatment of papillary microcarcinoma diagnosed preoperatively. Guidelines for adults (both ATA and Polish) [11, 12] recommend only LT in the case of cT1aN0M0 stage (unifocal tumour with a diameter of up to 1 cm, without lymph node or distant metastases). However, they are not applicable to children or adolescents. As early as in 1999, Farahati et al. noticed that the diagnosis of microcarcinoma should be avoided, especially in children aged < 14 years, in whom a tumour 1 cm in diameter constitutes a substantial part of 5–10 ml of total thyroid volume [13]. Therefore, the diagnosis of microcarcinoma that would influence the limitation of the extent of thyroid resection is not applied to children or adolescents.

In this patient population, TT is always recommended in the case of a preoperative diagnosis of cancer [2, 5].

It is a generally recommended extent of surgery in children and adolescents with DTC diagnosed preoperatively. Such management results from the following premises:

- aiming to reduce the risk of relapse, as it was observed that the incidence of bilateral and multifocal disease in children is about 30% and 65%, respectively. Additionally, the analysis comparing the treatment results after TT and LT of 215 paediatric patients showed a decrease in the incidence of local recurrence from 35% to 6% during 40 years of follow-up [14];
- limiting the number of secondary operations with a higher risk of complications;
- facilitating the treatment with radioactive iodine if indicated;
- the possibility of using thyroglobulin (Tg) as a sensitive marker of relapse or persistent disease.

Is central lymphadenectomy always necessary?

Central neck dissection (CND) is *en bloc* removal of the cervical lymph nodes located below the hyoid bone, medially to the carotid arteries, involving prelaryngeal, parathyroid, and paratracheal lymph nodes (level VI) [15].

In paediatric patients, as in adults, therapeutic central neck dissection (TCND) is recommended in all cases [2, 5]. It is performed after confirmation of metastases

using FNAB, in the intraoperative examination or when they are suspicious clinically or on ultrasound. Lymph node metastases are the most common cause of relapses in DTC [1, 2]. Surgeons performing thyroid cancer surgery must be able to perform radical lymphadenectomy.

However, the indications for prophylactic central neck dissection (PCND) are much more debatable in both adult and paediatric patients.

The limited data suggest that in children TT with PCND is associated with increased disease-free survival (DFS) (95% at five and 10 years) [16]. Machens A. et al. observed that TT with PCND may reduce the risk for reoperation, which was as high as 77% in those without central neck dissection (CND) [15]. Some authors suggest routine PCND, particularly for larger tumours [17], whereas others suggest making this decision based on intraoperative findings [18] to reduce the risk of surgical complications. For patients with PTC and no clinical evidence of gross extrathyroidal invasion and/or locoregional metastasis, PCND may be selectively considered based on tumour multifocality and size, and surgical experience, as recommended by the ATA. For patients with unifocal disease, ipsilateral CND may help balance the risks and benefits [2]. However, this is Recommendation C (expert opinion only). Polish guidelines suggest that due to the high risk of metastases to the central lymph node compartment, PCND should be performed in all operated children, except for unifocal papillary carcinomas with diameter < 1 cm (the range of lymphadenectomy can be limited to the cancer side) and well-differentiated follicular cancer (in which case PCND can be abandoned) [5].

The extent of, and indications for, PCND would require prospective multicentre clinical trials, which seem unlikely to be performed due to the rare occurrence of thyroid cancer in children. Carling T. et al. estimated that over 5000 adults patients should be enrolled in such a study, which is practically impossible [20].

Currently, patient safety is of great importance and must always be considered before PCND, which should be performed by surgeons with extensive experience in thyroid cancer surgery.

What are the indications and the optimal extent of lateral lymphadenectomy?

Both in adults and children, lateral neck dissection (LND) should be performed only in cases when metastases are confirmed. There are no indications for prophylactic surgery in DTC. However, “berry-picking” should be avoided and only the compartment-oriented LND should be performed. Such a surgical procedure involves *en bloc* lateral neck dissection (levels II-V), i.e. removal of adipose and lymphatic tissue located from the level of the mandibular angle and the mastoid process of the

skull to the level of the clavicle, laterally from the internal jugular vein to the edge of the trapezius muscle. (15.21).

Such a procedure results in a reduced risk of recurrence and reoperation. This is particularly important in paediatric patients in whom lymph node metastases are more common than in adults [1], thus worsening disease-free survival (DFS) [22].

What are the possible surgical complications and what should be done to minimise the risks of surgery?

Due to excellent overall survival in children and adolescents with DTC, special attention should be paid to minimising adverse effects of treatment that improves the quality of life [23]. Two important complications are related to thyroid surgery. These include unilateral and bilateral vocal fold paresis and calcium and phosphate disorders (permanent or transient).

The risk of postoperative complications in paediatric patients is higher than in adults. This is mainly due to the following:

- relatively rare occurrence of DTC in children (operations performed by less experienced surgeons);
- frequent coexistence of metastases to the lymphatic system;
- common bilateral occurrence of cancer;
- frequent occurrence of diffuse sclerosing variant of PTC (characterised by diffuse infiltration of thyroid lobes and the surrounding tissues, significantly complicating preparation and preservation of parathyroid glands and maintenance of the recurrent laryngeal nerve function).

A lot of attention has recently been paid to finding methods and tools to minimise the risk of postoperative complications. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve (RLN) is becoming more commonly used [2, 5]. However, it should be noted that no monitoring devices have been shown to decrease the rate of RLN injury.

According to the ATA, intraoperative monitoring of the RLN may be considered for younger patients (< 10 years of age), for patients undergoing CND, and for patients undergoing reoperation [2]. The recurrent laryngeal nerve monitoring does not lower the incidence of RLN damage [24]. Neuromonitoring should be considered only as an additional tool. It should not be regarded as a miraculous method due to which laryngeal nerve paralysis can be avoided. Intraoperative results may affect the extent of surgery, and, for example, the procedure may be stopped after lobectomy due to the loss of signal (to avoid bilateral vocal cord paresis). Total thyroidectomy is then delayed and performed during the next surgical intervention (known as stage thyroidectomy) [25].

The ATA recommends the use of intraoperative neuromonitoring in children under 10 years of age, in patients scheduled for CLND, and in the case of reoperation [2].

Postoperative hypoparathyroidism is another important complication of thyroid surgery. The risk of its occurrence increases with the advancement of the disease and the extent of surgery. Parathyroid glands are small glands of several millimetres that are similar to lymph nodes. Their location is diverse. In children, the problem is particularly related to the small size of the glands and the common occurrence of metastases to the central lymph nodes, thus making the identification and the preservation of the parathyroid glands difficult.

However, even in patients in whom parathyroid glands are identified intraoperatively, surgical manipulation may result in ischaemia and transient or permanent hypoparathyroidism. If parathyroid glands cannot be spared “on the vessels”, autotransplantation should always be done after histologic confirmation (frozen section) [26]. Skinner J.A. et al. demonstrated that autotransplantation is associated with a decreased risk of permanent hypoparathyroidism [27]. Due to the risk of parathyroid ischaemia in children, postoperative assessments of intact parathormone (iPTH) and serum calcium level are necessary and recommended [2, 5]. This allows prediction of the risk of postoperative hypoparathyroidism and supplementation of calcium and vitamin D even before the onset of clinical symptoms.

The experience of surgeons and the treatment centre is the most significant factor for the reduction in the risk of postoperative complications in children.

In a cross-sectional analysis of over 600 paediatric patients undergoing thyroid surgery, fewer general complications (8.7% vs. 13.4%) and endocrine complications (5.6% vs. 11%) were observed when the procedures were performed by high-volume surgeons [28]. In a high-volume tertiary endocrine surgical practice (Mayo Clinic), the risk of permanent hypoparathyroidism was < 2.5%. Surgery-specific, non-endocrine-related complications include RLN damage, spinal accessory nerve injury, and Horner syndrome, with an average rate of 1–6% [29].

ATA recommendations emphasise that thyroid cancer surgery in children should be performed only in specialised centres and by surgeons experienced in this type of surgical procedure. Therefore, it should not be routinely done by paediatric surgeons [2].

Conclusions

Special guidelines for children and adolescents with thyroid carcinoma are necessary due to the differences

in the pathology, biology, and clinical course of DTC in children and adults.

Children and adolescents with DTC should be operated on by experienced thyroid surgeons who must always consider the benefit-risk ratio.

Each time, treatment and follow-up should be performed by an experienced multidisciplinary team.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding

This work was partially supported by the Polish National Centre of Research and Development MILESTONE project—molecular diagnostics and imaging in individualised therapy for breast, thyroid, and prostate cancer (grant No. STRATEGMED2/267398/4/NCBR/2015).

Acknowledgments

We wish to thank Dr Arkadiusz Badziński DHSc for assistance in the translation of the manuscript.

References

1. Karapanou O, Tzanela M, Vlassopoulou B, et al. Differentiated thyroid cancer in childhood: a literature update. *Hormones (Athens)*. 2017; 16(4): 381–387, doi: [10.14310/horm.2002.1758](https://doi.org/10.14310/horm.2002.1758), indexed in Pubmed: [29518758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29518758/).
2. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015; 25(7): 716–759, doi: [10.1089/thy.2014.0460](https://doi.org/10.1089/thy.2014.0460), indexed in Pubmed: [25900731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25900731/).
3. Chan CM, Young J, Prager J, et al. Pediatric thyroid cancer. *Adv Pediatr*. 2017; 64(1): 171–190, doi: [10.1016/j.yapd.2017.03.007](https://doi.org/10.1016/j.yapd.2017.03.007), indexed in Pubmed: [28688588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28688588/).
4. Verburg FA, Van Santen HM, Luster M. Pediatric papillary thyroid cancer: current management challenges. *Onco Targets Ther*. 2017; 10: 165–175, doi: [10.2147/OTT.S100512](https://doi.org/10.2147/OTT.S100512), indexed in Pubmed: [28096684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28096684/).
5. Niedziela M, Handkiewicz-Junak D, Małeczka-Tendera E, et al. Diagnostics and treatment of differentiated thyroid carcinoma in children - Guidelines of Polish National Societies. *Endokrynol Pol*. 2016; 67(6): 628–642, doi: [10.5603/EP.2016.0072](https://doi.org/10.5603/EP.2016.0072), indexed in Pubmed: [28042655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28042655/).
6. 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(2): 329–342, doi: [10.1007/s00268-017-4279-x](https://doi.org/10.1007/s00268-017-4279-x), indexed in Pubmed: [29030676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29030676/).
7. Gupta A, Ly S, Castroneves LA, et al. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(8): 3238–3245, doi: [10.1210/jc.2013-1796](https://doi.org/10.1210/jc.2013-1796), indexed in Pubmed: [23737541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23737541/).
8. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer*. 2006; 13(2): 427–453, doi: [10.1677/erc.1.00882](https://doi.org/10.1677/erc.1.00882), indexed in Pubmed: [16728572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16728572/).
9. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol*. 2012; 120(5): 342–350, doi: [10.1002/cncy.21199](https://doi.org/10.1002/cncy.21199), indexed in Pubmed: [22605559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22605559/).
10. Smith M, Pantanowitz L, Khalbuss WE, et al. Indeterminate pediatric thyroid fine needle aspirations: a study of 68 cases. *Acta Cytol*. 2013; 57(4): 341–348, doi: [10.1159/000351029](https://doi.org/10.1159/000351029), indexed in Pubmed: [23859872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23859872/).
11. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009; 19(11): 1167–1214, doi: [10.1089/thy.2009.0110](https://doi.org/10.1089/thy.2009.0110), indexed in Pubmed: [19860577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19860577/).
12. Jarzab B, Dedecjus M, Słowińska-Kłęczka D, et al. uidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma. 2018 Update. *Endokrynol Pol*. 2018; 69(1): 34–74, doi: [10.5603/EP.2018.0014](https://doi.org/10.5603/EP.2018.0014), indexed in Pubmed: [29442352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29442352/).

13. Farahati J, Parlowsky T, Mäder U, et al. Differentiated thyroid cancer in children and adolescents. *Langenbecks Arch Surg.* 1998; 383(3-4): 235–239, indexed in Pubmed: [9776448](#).
14. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, et al. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg.* 2010; 34(6): 1192–1202, doi: [10.1007/s00268-009-0364-0](#), indexed in Pubmed: [20087589](#).
15. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, et al. American Thyroid Association Surgery Working Group, American Association of Endocrine Surgeons, American Academy of Otolaryngology — Head and Neck Surgery, American Head and Neck Society. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid.* 2009; 19(11): 1153–1158, doi: [10.1089/thy.2009.0159](#), indexed in Pubmed: [19860578](#).
16. Savio R, Gosnell J, Palazzo FF, et al. The role of a more extensive surgical approach in the initial multimodality management of papillary thyroid cancer in children. *J Pediatr Surg.* 2005; 40(11): 1696–1700, doi: [10.1016/j.jpedsurg.2005.07.029](#), indexed in Pubmed: [16291154](#).
17. Machens A, Lorenz K, Nguyen Thanh P, et al. Papillary thyroid cancer in children and adolescents does not differ in growth pattern and metastatic behavior. *J Pediatr.* 2010; 157(4): 648–652, doi: [10.1016/j.jpeds.2010.04.026](#), indexed in Pubmed: [20553841](#).
18. Cooper DS, Tufano RP. Prophylactic central neck dissection in differentiated thyroid cancer: a procedure in search of an indication. *Thyroid.* 2012; 22(4): 341–343, doi: [10.1089/thy.2012.2204.ed](#), indexed in Pubmed: [22458971](#).
19. Shen WT, Ogawa L, Suh I, et al. Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer: the reliability of surgeon judgment in predicting which patients will benefit. *Surgery.* 2010; 148 (2): 398–403, doi: [10.1016/j.surg.2010.03.021](#), indexed in Pubmed: [20451230](#).
20. Carling T, Carty SE, Ciarleglio MM, et al. American Thyroid Association Surgical Affairs Committee. American Thyroid Association design and feasibility of a prospective randomized controlled trial of prophylactic central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2012; 22(3): 237–244, doi: [10.1089/thy.2011.0317](#), indexed in Pubmed: [22313454](#).
21. Cracchiolo JR, Wong RJ. Management of the lateral neck in well differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2018; 44(3): 332–337, doi: [10.1016/j.ejso.2017.06.004](#), indexed in Pubmed: [28687430](#).
22. Handkiewicz-Junak D, Wloch J, Roskosz J, et al. Total thyroidectomy and adjuvant radioiodine treatment independently decrease locoregional recurrence risk in childhood and adolescent differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2007; 48(6): 879–888, doi: [10.2967/jnumed.106.035535](#), indexed in Pubmed: [17536106](#).
23. Palaniappan R, Krishnamurthy A, Rajaraman SS, et al. Management outcomes of pediatric and adolescent papillary thyroid cancers with a brief review of literature. *Indian J Cancer.* 2018; 55(1): 105–110, doi: [10.4103/ijc.IJC_486_17](#), indexed in Pubmed: [30147104](#).
24. Angelos P. Ethical and medicolegal issues in neuromonitoring during thyroid and parathyroid surgery: a review of the recent literature. *Curr Opin Oncol.* 2012; 24(1): 16–21, doi: [10.1097/CCO.0b013e32834cd596](#), indexed in Pubmed: [22051523](#).
25. Calò PG, Medas F, Conzo G, et al. Intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery: Is the two-staged thyroidectomy justified? *Int J Surg.* 2017; 41 (Suppl 1): S13–S20, doi: [10.1016/j.ijso.2017.02.001](#), indexed in Pubmed: [28506407](#).
26. Barczyński M, Cichoń S, Konturek A, et al. Applicability of intraoperative parathyroid hormone assay during total thyroidectomy as a guide for the surgeon to selective parathyroid tissue autotransplantation. *World J Surg.* 2008; 32(5): 822–828, doi: [10.1007/s00268-007-9405-8](#), indexed in Pubmed: [18246390](#).
27. Skinner MA, Norton JA, Moley JF, et al. Heterotopic autotransplantation of parathyroid tissue in children undergoing total thyroidectomy. *J Pediatr Surg.* 1997; 32(3): 510–513, indexed in Pubmed: [9094030](#).
28. Tuggle CT, Roman SA, Wang TS, et al. Pediatric endocrine surgery: who is operating on our children? *Surgery.* 2008; 144(6): 869–77; discussion 877, doi: [10.1016/j.surg.2008.08.033](#), indexed in Pubmed: [19040991](#).
29. Kundel A, Thompson GB, Richards ML, et al. Pediatric endocrine surgery: a 20-year experience at the Mayo Clinic. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(2): 399–406, doi: [10.1210/jc.2013-2617](#), indexed in Pubmed: [24423286](#).



Specyfika leczenia chirurgicznego zróżnicowanych raków tarczycy (ZRT) u dzieci

Agnieszka Czarniecka¹, Grzegorz Woźniak¹, Aleksandra Kropińska², Barbara Jarząb²,
Daria Handkiewicz-Junak²

¹Klinika Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach
²Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Agnieszka Czarniecka, Grzegorz Woźniak, Aleksandra Kropińska, Barbara Jarząb, Daria Handkiewicz-Junak. *Surgical approach to differentiated thyroid cancers (DTC) in children*. Endokrynol Pol 2019; 70 (4): 357–361.

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronach 360–361.

Streszczenie

Rak tarczycy u dzieci jest nowotworem rzadkim (1–3% wszystkich nowotworów złośliwych). Najczęściej rozpoznaje się raki zróżnicowane (ZRT), głównie raka brodawkowatego (90% przypadków). Podstawowym sposobem terapii chorych na ZRT jest leczenie operacyjne. Podstawą dotychczasowych rekomendacji były nie prospektywne, randomizowane badania kliniczne, a analizy retrospektywne i opinie ekspertów. Wybór optymalnej strategii terapeutycznej, pozwalającej uzyskać najlepszy efekt leczenia onkologicznego i uniknąć powikłań oraz zdarzeń niepożądanych, nie jest w tej populacji łatwy i jednoznaczny.

U dzieci i młodzieży obraz kliniczny, przebieg i rokowanie w ZRT różni się od obserwowanego u osób dorosłych. Populację tę cechuje zasadniczo niskie ryzyko zgonu z powodu raka, przy wyższym ryzyku powikłań wynikających z konieczności zastosowania bardziej agresywnego leczenia. Dążenie do optymalizacji strategii terapeutycznej jest w tym przypadku szczególnie istotne. Praca stanowi podsumowanie aktualnych wytycznych dotyczących zasad postępowania chirurgicznego w guzach tarczycy i w ZRT u dzieci i młodzieży. (Endokrynol Pol 2019; 70 (4): 362–366)

Słowa kluczowe: zróżnicowany rak tarczycy; dzieci; leczenie chirurgiczne

Wstęp

Rak tarczycy u dzieci jest z nowotworem rzadkim, stanowiącym 1–3% wszystkich nowotworów złośliwych. Zaledwie 2% raków tarczycy rozpoznaje się u pacjentów przed 18 rokiem życia. Częstość zachorowania wynosi od 0,2–1,5 przypadków na 1 000 000 rocznie [1]. Podobnie jak w populacji chorych dorosłych także u dzieci w ostatnich latach obserwuje się wzrost częstości zachorowań na raka tarczycy. Zachorowalność zależy od wieku. Najrzadziej raka tarczycy rozpoznaje się u dzieci poniżej 10. rż. Wówczas częstość występowania nie różni się między płciami. Najczęściej występuje on po okresie pokwitania (po 14. rż.). Wówczas dominuje u dziewcząt, stanowiąc drugi pod względem częstości nowotwór lity [1, 2]. Zdecydowana większość raków tarczycy u dzieci to raki zróżnicowane (ZRT), spośród których najczęstszym jest rak brodawkowaty (90%

przypadków). Jego główne podtypy histopatologiczne w grupie chorych pediatrycznych to: wariant lity (*solid*), wariant pęcherzykowy (*follicular*) oraz wariant rozlany szkliwiejący (*diffuse sclerosing variant*). Około 5–10% raków tarczycy u dzieci stanowi rak pęcherzykowy. Pozostałe raki, czyli: rdzeniasty, niskozróżnicowany czy anaplastyczny, są w tej grupie wiekowej absolutną rzadkością [3]. W odróżnieniu od dorosłych u dzieci częściej rozpoznaje się przerzuty do węzłów chłonnych lub przerzuty odległe [4].

Niniejsze opracowanie jest podsumowaniem aktualnych zasad postępowania chirurgicznego u dzieci w najczęstszych ZRT.

Przez wiele lat podstawą zaleceń dotyczących diagnostyki i terapii dzieci chorych na ZRT były rekomendacje dla osób dorosłych. Pierwsze osobne zalecenia dla dzieci, dotyczące diagnostyki i leczenia guzków i raka tarczycy, zostały opracowane i opublikowane przez



Agnieszka Czarniecka, Klinika Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, tel. (+48) 604 22 31 58, e-mail: agnieszka.czarniecka@io.gliwice.pl

Amerykańskie Towarzystwo Tyreologiczne (ATA, *American Thyroid Association*) dopiero w 2015 r. [2], a w roku następnym ukazały się wytyczne polskie [5].

Podstawowym sposobem leczenia chorych na ZRT jest operacja. Niestety ze względu na specyfikę tego nowotworu dotychczasowe zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego opracowano na podstawie wyników badań retrospektywnych i opinii ekspertów. Powoduje to, że odpowiedź na pytanie, jak wybrać optymalną strategię terapeutyczną, tak by uzyskać najlepszy efekt leczenia onkologicznego i uniknąć poważnych powikłań czy zdarzeń niepożądanych, nie jest łatwa i jednoznaczna.

U dzieci i młodzieży obraz kliniczny, przebieg i rokowanie różnią się od obserwowanych w grupie osób dorosłych. Zróżnicowane raki tarczycy u dzieci zasadniczo cechuje niskie ryzyko zgonu oraz wyższe ryzyko powikłań związanych z koniecznością przeprowadzenia bardziej agresywnego leczenia w celu uniknięcia niewyleczenia czy nawrotu choroby [2, 5, 6]. Z tego powodu optymalizacja strategii terapeutycznej jest w tym przypadku szczególnie ważna. Ze względu na przewidywane długoletnie przeżycie należy przy tym pamiętać o zapewnieniu jak najlepszej jakości życia operowanych dzieci.

Chirurg przed kwalifikacją do leczenia operacyjnego powinien znać odpowiedź na następujące pytania:

- jaki jest optymalny sposób postępowania u dzieci z rozpoznaną zmianą ogniskową/guzkiem tarczycy: łagodnym, autonomicznym lub o niepewnym potencjale złośliwości?
- jaki zakres leczenia operacyjnego jest rekomendowany u dzieci z rozpoznaniem ZRT?
- czy limfadenektomia centralna zawsze jest konieczna?
- jakie są wskazania i optymalny zakres bocznej limfadenektomii szyjnej?
- jakie są najczęstsze powikłania leczenia operacyjnego i w jaki sposób można zminimalizować ryzyko ich wystąpienia?

Zasady postępowania chirurgicznego w guzach tarczycy i ZRT u dzieci i młodzieży

Poniżej podjęto próbę usystematyzowania odpowiedzi na powyższe zagadnienia.

Jaki jest optymalny sposób postępowania u dzieci z rozpoznaną zmianą ogniskową/guzkiem tarczycy: łagodnym, autonomicznym lub o niepewnym potencjale złośliwości?

Zmiany ogniskowe w tarczycy u dzieci występują rzadko (zmiany lite rozpoznaje się w około 5%). Nale-

ży jednak pamiętać, że ryzyko złośliwości jest wyższe niż w populacji osób dorosłych i wynosi 10–25% [7, 8]. Z tego powodu wskazania do leczenia operacyjnego zmian ogniskowych tarczycy w grupie chorych pediatrycznych są znacznie szersze. Według ostatnich zaleceń ATA w przypadku zmian łagodnych (cytologia: Bethesda II) do leczenia operacyjnego powinno kierować się chorych: ze zmianami o obrazie podejrzanym w USG, z guzem o średnicy > 4 cm, z guzem dającym objawy kliniczne (np. objawy uciskowe, defekt kosmetyczny) albo jeżeli taka jest preferencja rodziców lub opiekunów dziecka [2].

W odróżnieniu od dorosłych u dzieci ZRT rozpoznaje się aż w 1/3 guzków autonomicznych. W przypadku rozpoznania guzka autonomicznego dziecko powinno być raczej kierowane do leczenia operacyjnego, a nie do terapii jodem promieniotwórczym [2, 7]. U dzieci i młodzieży — częściej niż u dorosłych — w biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) rozpoznaje się zmiany ogniskowe o niepewnym potencjale złośliwości (do 35% rozpoznań) [2, 5–8].

Wyniki analiz przeprowadzonych przez Monaco et al. [9] and Smith et al. [10] dowodzą, że u dzieci 28% guzków o niepewnym potencjale złośliwości, takich jak: zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona (FLUS, *follicular lesion of undetermined significance*) czy atypia o nieokreślonym znaczeniu (AUS, *atypia of undetermined significance*) (Bethesda III) i 58% zmian ocenionych jako podejrzenie nowotworu pęcherzykowego, w tym nowotworu z komórek Hurthla (Bethesda IV), jest złośliwe. Dzieci, u których postawiono powyższe rozpoznania cytologiczne, powinny być leczone operacyjnie.

W przypadku zmiany jednoogniskowej rekomendowanym zakresem operacji jest usunięcie płata tarczycy (lobektomia) z cieśnią [2, 5]. Jest to obecnie najmniejszy, obciążony najniższym ryzykiem powikłań, zakres operacji w chirurgii tarczycy. Takie postępowanie ułatwia także wykonanie powtórnej interwencji chirurgicznej, jeśli rozpoznanie raka zostanie postawione dopiero w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym. Jeżeli zmiany ogniskowe występują w obu płatach, zaleca się całkowite lub prawie całkowite wycięcie tarczycy w czasie pierwszej operacji.

Jaki zakres leczenia operacyjnego jest rekomendowany u dzieci z rozpoznaniem ZRT?

Rekomendowany zakres leczenia operacyjnego chorych na raka brodawkowego tarczycy rozpoznanego przedoperacyjnie na podstawie BAC różni się u dzieci i u dorosłych. Pierwsza z różnic dotyczy zakresu leczenia operacyjnego w przypadku tzw. mikroraka. Od 2009 r. ATA [11], a od 2015 r. także polskie rekomendacje [12] u dorosłych zalecają, by w przypadku zaawanso-

wania klinicznego ocenionego jako cT1aN0M0 (jednoogniskowy nowotwór o średnicy do 1 cm, bez cech występowania przerzutów do układu chłonnego i przerzutów odległych) wykonywać jedynie lobektomię. Rekomendacje te nie dotyczą jednak dzieci i młodzieży. Już w 1998 r. Farahati i wsp. proponowali, by unikać rozpoznania mikroraka, szczególnie u dzieci w wieku < 14. rż., u których guz o średnicy do 1 cm stanowi znaczącą część tarczycy o średniej objętości około 5–10 ml [13]. W grupie dzieci i młodzieży nie funkcjonuje zatem rozpoznanie: „mikrorak” zmieniające zakres resekcji tarczycy. W tej populacji chorych, w przypadku rozpoznania raka postawionego przedoperacyjnie, zawsze zaleca się całkowite wycięcie tarczycy [2, 5].

Takie postępowanie wynika z następujących przesłanek:

- dążenia do ograniczenia ryzyka nawrotu (ryzyko wystąpienia raka w obu płatach tarczycy oraz ryzyko wieloogniskowego wzrostu nowotworu u dzieci jest wysokie i wynosi odpowiednio 30% i 65%. Analiza 215 chorych pediatrycznych porównująca wyniki leczenia po całkowitym wycięciu tarczycy i po lobektomii wykazała zmniejszenie ryzyka nawrotu miejscowego z 35% do 6% w czasie 40-letniego okresu obserwacji [14]);
- ograniczenia liczby operacji wtórnych, obarczonych wyższym ryzykiem powikłań;
- ułatwienia leczenia jodem promieniotwórczym, w razie wskazań;
- możliwości stosowania tyreoglobuliny (Tg) jako czułego markera nawrotu czy choroby przetrwałej.

Czy limfadenektomia centralna jest zawsze konieczna?

Limfadenektomia centralna (środkowa) oznacza blokowe usunięcie układu chłonnego szyi położonego poniżej kości gnykowej, przyśrodkowo do tętnic szyjnych, obejmującego węzły chłonne: przedkrtaniowe, okołotarczycowe, okołotchawicze (przedział VI węzłów chłonnych szyi) [15].

U chorych pediatrycznych, podobnie jak u dorosłych, terapeutyczne usunięcie układu chłonnego centralnego zaleca się we wszystkich przypadkach [2, 5]. Terapeutyczna limfadenektomia centralna oznacza usunięcie układu chłonnego środkowego po potwierdzeniu obecności przerzutów w BAC, w badaniu śródoperacyjnym lub w przypadku gdy są one klinicznie lub ultrasonograficznie wysoce podejrzane. Przerzuty do węzłów chłonnych to najczęstsza przyczyna nawrotów w ZRT [1, 2]. Chirurg przeprowadzający operację raka tarczycy musi być biegły w wykonywaniu radykalnych operacji w zakresie układu chłonnego szyi. Dużo bardziej dyskusyjne są natomiast wskazania do tzw. profilaktycznej limfadenektomii centralnej. Niektó-

rzy autorzy wykazali poprawę prawdopodobieństwa przeżycia bezobjawowego u dzieci po całkowitym usunięciu tarczycy z profilaktyczną limfadenektomią centralną (prawdopodobieństwo 5-letniego i 10-letniego przeżycia bezobjawowego — 95%) [16]. Machens i wsp. zauważyli, że całkowite wycięcie tarczycy wraz z profilaktycznym usunięciem układu chłonnego środkowego zmniejsza ryzyko reoperacji, które u chorych bez operacji wycięcia węzłów chłonnych przedziału VI było wysokie i wynosiło aż 77% [17].

Niektórzy autorzy sugerują rutynowe wykonywanie limfadenektomii centralnej w przypadku guzów dużych [18], inni uważają, że w celu zminimalizowania ryzyka powikłań decyzja o konieczności usunięcia układu chłonnego centralnego powinna być podejmowana na podstawie oceny sytuacji śródoperacyjnej [19].

Amerykańskie Towarzystwo Tyreologiczne zaleca, by u chorych na raka brodawkowego tarczycy bez klinicznych cech pozatarczycowego nacieku nowotworu i/lub obecności przerzutów do węzłów chłonnych środkowych decyzję o profilaktycznej limfadenektomii centralnej podejmować na podstawie średnicy guza, typu wzrostu nowotworu (wieloogniskowość), a także doświadczenia chirurga. U chorych z pojedynczym ogniskiem raka wykonanie limfadenektomii centralnej po stronie nowotworu, zamiast całkowitego (obustronnego) usunięcia węzłów chłonnych przedziału centralnego, może poprawić efekty terapii, zminimalizować ryzyko zdarzeń niepożądanych [2]. Jest to jednak rekomendacja C (jej podstawą są jedynie opinie ekspertów).

Polskie zalecenia sugerują, by ze względu na wysokie ryzyko przerzutów do układu chłonnego centralnego profilaktyczną limfadenektomię środkową u dzieci wykonywać zawsze, z wyjątkiem:

- jednoogniskowego raka brodawkowego o średnicy < 1 cm (wówczas zakres usunięcia węzłów chłonnych można ograniczyć do strony raka);
- wysoko zróżnicowanego raka pęcherzykowego (w którym można odstąpić od limfadenektomii środkowej) [5].

Zagadnienie zakresu i wskazań do profilaktycznego usunięcia węzłów chłonnych centralnych wymagałoby przeprowadzenia prospektywnych, wielośrodkowych, badań klinicznych. Z uwagi na rzadkie występowanie raka tarczycy u dzieci ich zrealizowanie wydaje się mało prawdopodobne. Amerykanie oszacowali, że w przypadku dorosłych do takiego badania należałoby włączyć ponad 5000 chorych, co sprawia, że jego przeprowadzenie jest nierealne [20].

Obecnie wydaje się, iż o konieczności wykonania profilaktycznej limfadenektomii centralnej powinno decydować przede wszystkim bezpieczeństwo dziecka, a zabiegi operacyjne powinni wykonywać chirurdzy z dużym doświadczeniem w operacjach raka tarczycy.

Jakie są wskazania i optymalny zakres bocznej limfadenektomii szyjnej?

U dzieci i młodzieży, podobnie jak u dorosłych, również boczna limfadenektomię szyjną powinno się wykonywać jedynie po potwierdzeniu obecności przerzutów. W ZRT nie ma wskazań do operacji profilaktycznych w tym zakresie. Należy natomiast unikać operacji usuwania pojedynczych, powiększonych węzłów chłonnych tzw. „*berry-picking*”, a przeprowadzać jedynie operacje przedziałowe. Operacja taka obejmuje blokowe usunięcie boczego układu chłonnego szyi w zakresie grup II–V, czyli usunięcie tkanki tłuszczowej i limfatycznej położonej od wysokości kąta żuchwy i wyrostka sutkowatego czaszki do wysokości obojczyka, bocznie od żyły szyjnej wewnętrznej do brzegu mięśnia kapturowego [15, 21]. Takie postępowanie prowadzi do zmniejszenia ryzyka nawrotu i ryzyka powtórnej interwencji chirurgicznej. Jest to szczególnie istotne u chorych pediatrycznych, u których przerzuty do węzłów chłonnych występują częściej niż u osób dorosłych [1] i wpływają na pogorszenie rokowania w zakresie prawdopodobieństwa przeżycia bezobjawowego, będąc częstą przyczyną nawrotów [22].

Jakie są najczęstsze powikłania leczenia operacyjnego i w jaki sposób można zminimalizować ryzyko ich wystąpienia?

Dośkonale rokowanie w zakresie przeżycia dzieci i młodzieży chorych na ZRT powoduje konieczność skoncentrowania się na redukcji niekorzystnych skutków prowadzonego leczenia, wpływających na pogorszenie jakości życia chorych [23]. Z chirurgią tarczycy związane są dwa istotne powikłania mogące mieć zarówno charakter przejściowy, jak i trwałe: niedowłady i porażenia fałdów głosowych (jedno- lub obustronne) oraz zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Do przyczyn wyższego ryzyka powikłań i zdarzeń niepożądanych u dzieci niż u dorosłych należą głównie:

- relatywnie rzadkie występowanie ZRT u dzieci (operacje przeprowadzane przez mniej doświadczonych chirurgów);
- częste współwystępowanie przerzutów do układu chłonnego szyi;
- częste obustronne występowanie raka;
- częste występowanie wariantu rozlanego szkliwiejącego raka brodawkowego, charakteryzującego się rozlanym naciekaniami płatów tarczycy i tkanek okolicznych, ze współtowarzyszącą silną reakcją zapalną (podtyp ten znacznie utrudnia chirurgowi preparowanie i zachowanie dobrze ukrwionych przytarczyc oraz funkcji nerwów krtaniowych wstecznych).

W ostatnich latach zdecydowanie większy nacisk kładzie się na poszukiwanie sposobów i narzędzi pro-

wadzących do minimalizacji ryzyka powikłań. Coraz większą popularność zyskuje śródoperacyjny neuro-monitoring nerwów krtaniowych wstecznych [2, 5]. Nie udowodniono jednoznacznie, by neuro-monitoring obniżał ryzyko wystąpienia porażenia fałdów głosowych [24]. Należy uważać go jedynie za narzędzie pomocnicze, a nie cudowny środek umożliwiający pewne uniknięcie tego powikłania. Uzyskane przy jego użyciu śródoperacyjnie informacje mogą jednak wpłynąć na zmianę zakresu operacji i, np. po utracie sygnału, spowodować zakończenie zabiegu na lobektomii (dla uniknięcia obustronnego porażenia fałdów głosowych). Całkowite usunięcie tarczycy wykonuje się wówczas w sposób odroczone, podczas kolejnej interwencji chirurgicznej (tzw. etapowa tyroidektomia) [25].

Amerykańskie Towarzystwo Tyreologiczne rekomenduje, by zastosowanie śródoperacyjnego neuro-monitoringu rozważać u dzieci młodszych (< 10. rż.), u chorych, u których planuje się usunięcie układu chłonnego centralnego oraz w przypadku powtórnych interwencji chirurgicznych [2].

Kolejnym istotnym powikłaniem chirurgii tarczycy jest pooperacyjna niedoczynność przytarczyc. Ryzyko jej wystąpienia wzrasta ze wzrostem zaawansowania choroby i rozszerzeniem zakresu operacji. Przytarczyce są kilkumilimetroowymi gruczołami, podobnymi do węzłów chłonnych, a ich lokalizacja bywa bardzo zmienna.

U dzieci szczególnym utrudnieniem są niewielkie wymiary gruczołów i częste występowanie przerzutów do układu chłonnego centralnego, co wpływa na pogorszenie pewnej identyfikacji i zachowania przytarczyc. Niestety, nawet u chorych, u których przytarczyce zostaną śródoperacyjnie zidentyfikowane, chirurgiczna manipulacja może doprowadzić do ich niedokrwienia i przejściowej lub trwałej niedoczynności. Jeśli nie ma możliwości pozostawienia przytarczyc „na naczyniach”, zawsze należy dokonać ich autotransplantacji (po potwierdzeniu utkania przytarczycy w badaniu śródoperacyjnym) [26]. Skinner i wsp. wykazali, że autotransplantacja redukuje ryzyko trwałej niedoczynności przytarczyc [27]. Ze względu na wysokie prawdopodobieństwo niedokrwienia przytarczyc pooperacyjne badanie stężenia parathormonu (iPTH, *intact parathyroid hormone*) oraz wapnia w surowicy krwi jest u dzieci konieczne i rekomendowane [2, 5]. Takie postępowanie pozwala na przewidywanie ryzyka wystąpienia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i włączenia substytucji wapniem i witaminą D jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych.

Największe znaczenie dla redukcji ryzyka powikłań pooperacyjnych u dzieci ma doświadczenie ośrodka leczącego i chirurga operującego. Analiza ponad 600 dzieci po operacjach tarczycy wykazała obniżenie całkowitego ryzyka powikłań (z 13,4% do 8,7%) oraz

powikłań endokrynologicznych (z 11% do 5,6%), jeśli operacje wykonywał doświadczony chirurg [28]. Ryzyko trwałej niedoczynności przytarczyc w ośrodku o najwyższym, trzecim stopniu referencyjności w chirurgii endokrynologicznej (Mayo Clinic) wynosi $< 2,5\%$. Odsetek powikłań chirurgicznych (z wyłączeniem powikłań endokrynologicznych), takich jak: uszkodzenia nerwów krtaniowych, nerwu dodatkowego, wystąpienie objawu Hornera, waha się w tym ośrodku od 1% do 6% [29].

Rekomendacje ATA podkreślają, by operacje raka tarczycy u dzieci wykonywano tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach oraz by przeprowadzali je wyłącznie chirurdzy doświadczeni w leczeniu chorych na raka tarczycy, a nie obligatoryjnie chirurdzy dziecięcy [2].

Podsumowanie

Różnice w histopatologii, biologii i przebiegu klinicznym ZRT u dzieci i dorosłych są powodem opracowania specjalnych zasad leczenia dla chorych pediatrycznych.

Dzieci i młodzież powinny być operowane jedynie przez chirurgów doświadczonych w chirurgii raka

tarczycy, potrafiących wyważyć ryzyko związane z koniecznością wykonania rozległych operacji prowadzących do obniżenia częstości występowania choroby przetrwałej czy nawrotu z ryzykiem powikłań obniżających jakość życia.

Zaleca się, by leczenie i obserwacja chorych pediatrycznych prowadziły jedynie doświadczone, wielodyscyplinarne zespoły ekspertów.

Podziękowania

Autorzy chcą podziękować dr. Arkadiuszowi Badzińskiemu za pomoc w przetłumaczeniu manuskryptu.

Konflikt interesów

Autorzy nie mają do zadeklarowania żadnego konfliktu interesów.

Źródła finansowania

Praca została częściowo sfinansowana z grantu Narodowego Centrum Badań i Rozwoju Projekt — Milestone: Nowe molekularne narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania w indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu (STRATEGMED2/267 398/4/NCBR/2015).