

Клиническое значение особенностей морфологического исследования и иммуногистохимического определения панцитокератина в лимфатических узлах центральной зоны при папиллярном раке щитовидной железы

Д.А. Галушко, А.Г. Асмарян, Н.В. Мельникова, И.А. Лазукина

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Айк Гарникович Асмарян asmaryan@gmail.com

Введение. Папиллярный рак щитовидной железы все чаще выявляется на ранних стадиях, когда регионарные и отдаленные метастазы по данным клинического обследования отсутствуют. Однако в лимфатических узлах центральной зоны могут возникать скрытые метастазы. Частота их развития составляет 22,3–46,7 %. Максимально корректная идентификация скрытых метастазов после выполнения лимфодиссекции является актуальной проблемой.

Цель исследования – оценить влияние особенностей гистологического исследования и определения уровня панцитокератина с помощью иммуногистохимического исследования на частоту выявления скрытых метастазов папиллярного рака в регионарных лимфатических узлах центральной зоны у больных папиллярным раком с клинической стадией N0.

Материалы и методы. В основную группу включены 50 пациентов с впервые выявленным папиллярным раком щитовидной железы стадии cT1–2N0M0, у которых удаленные лимфатические узлы центральной зоны до фиксации в формалине выделяли из препарата и после фиксации помещали в отдельные парафиновые блоки. Кроме стандартного гистологического исследования в данной группе иммуногистохимическим методом определяли уровень панцитокератина в лимфатических узлах. Контрольную группу составили 200 пациентов, у которых удаленную центральную клетчатку после фиксации в формалине нарезали блоками. Количество лимфатических узлов в удаленном препарате определял патоморфолог.

Результаты. В основной группе количество лимфатических узлов в препарате колебалось от 6 до 37 и в среднем составило $20,7 \pm 6,8$; в группе контроля данный показатель был меньше: 3–25, в среднем $9,8 \pm 5,1$ ($p = 0,000$). В основной группе скрытые метастазы выявлялись чаще, чем в контрольной: в 30 (60 %) и 68 (34 %) случаях соответственно ($p = 0,001$). У 20 (40 %) пациентов при иммуногистохимическом исследовании обнаружены новые метастазы. Применение данного метода исследования позволило дополнительно выявить от 1 до 7 метастазов (в среднем $2,4 \pm 1,5$ пораженного лимфатического узла).

Заключение. Применение прицельной вырезки с выделением лимфатических узлов привело к значимому увеличению их числа в препарате, а проведение иммуногистохимического исследования позволило выявить большее количество скрытых метастазов в лимфатических узлах центральной зоны.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, скрытые метастазы в лимфатических узлах, иммуногистохимическое исследование, панцитокератин

Для цитирования: Галушко Д.А., Асмарян А.Г., Мельникова Н.В., Лазукина И.А. Клиническое значение особенностей морфологического исследования и иммуногистохимического определения панцитокератина в лимфатических узлах центральной зоны при папиллярном раке щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):17–27. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-17-27

The clinical significance of the features of the morphological study and immunohistochemical determination of pancytokeratin in the lymph nodes of the central zone in papillary thyroid cancer

D.A. Galushko, H.G. Asmaryan, N.V. Melnikova, I.A. Lazukina

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Hayk Garnikovich Asmaryan asmaryan@gmail.com

Introduction. Papillary thyroid cancer is increasingly being detected at early stages when regional and distant metastases are absent per clinical examination. However, lymph nodes of the central zone can carry hidden metastases. Frequency of such metastases is 22.3–46.7 %. Maximally accurate identification of hidden metastases after lymph node dissection remains an important problem.

Aim. To evaluate the effect of histological examination characteristics and immunohistochemical measurement of pancytokeratin level on frequency of detection of papillary cancer hidden metastases in regional lymph nodes of the central zone in patients with clinical stage N0 papillary cancer.

Materials and methods. The main group included 50 patients with stage cT1–2N0M0 primary papillary thyroid cancer. Dissected central lymph nodes of the patients prior to formalin fixation were extracted from the sample and inserted in individual paraffin blocks. Apart from standard histological examination, pancytokeratin level was measured immunohistochemically in the lymph nodes. The control group consisted of 200 patients for whom dissected central cell tissue was sectioned into blocks after formalin fixation. The number of lymph nodes in the dissected sample was measured by a pathomorphologist.

Results. In the main group, the number of lymph nodes in the sample varied between 6 and 37 with mean of 20.7 ± 6.8 ; in the control group the number was lower: 3–25, mean 9.8 ± 5.1 ($p = 0.000$). In the main group, hidden metastases were detected more frequently than in the control group: in 30 (60 %) and 68 (34 %) cases, respectively ($p = 0.001$). In 20 (40 %) patients, immunohistochemical examination showed new metastases. Use of this method allowed to detect 1 to 7 additional metastases (mean 2.4 ± 1.5 lymph node lesions).

Conclusion. Use of targeted dissection with extraction of lymph nodes led to significant increase in their numbers in the samples, and immunohistochemical examination allowed to detect a large number of hidden metastases in the central lymph nodes.

Keywords: papillary thyroid cancer, hidden lymphnode metastasis, immunohistochemical examination, pancytokeratin

For citation: Galushko D.A., Asmaryan H.G., Melnikova N.V., Lazukina I.A. The clinical significance of the features of the morphological study and immunohistochemical determination of pancytokeratin in the lymph nodes of the central zone in papillary thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(3):17–27. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-17-27

Введение

Папиллярный рак представляет собой наиболее распространенную опухоль щитовидной железы и составляет 89,8 % злокачественных новообразований данного органа [1]. Эта карцинома характеризуется высокой частотой метастазирования, преимущественно в регионарные лимфатические узлы (ЛУ), которая ранее достигала более 70 % [2]. Совершенствование методов диагностики привело к тому, что все больше карцином выявляется на ранних стадиях, когда размеры опухоли еще малы, а регионарные и отдаленные метастазы по данным клинического обследования отсутствуют. В то же время частота скрытого метастатического поражения ЛУ центральной зоны весьма высока и варьирует в пределах 22,3–46,7 % [3–4]. Это объясняется особенностями пре- и паратрахеальных ЛУ, размеры которых в норме и на начальных этапах развития метастазов значительно меньше паравазальных и находятся на границе разрешающих способностей современных ультразвуковых аппаратов, компьютерных и магниторезонансных томографов. Максимальный размер ЛУ VI группы редко превышает 5 мм и чаще составляет 3,0–3,5 мм. По данным M.J. Jeon и соавт., средний размер метастазов равен 3 мм [5], а согласно результатам исследования S.T. Kim и соавт., средний размер центральных ЛУ – 0,39 см [6].

По данным J.E. Ahn и соавт., чувствительность, специфичность и диагностическая точность компьютерной томографии (КТ) и ультразвукового исследования (УЗИ) при оценке ЛУ VI уровня ниже, чем латеральных шейных ЛУ: 74, 44 и 64 % против 78, 78 и 78 %, и 55, 69, 60 % против 65, 82, 71 % соответственно. Авторы делают вывод, что применение КТ позволяет получить информацию, дополняющую данные сонографии, что важно для определения тактики лечения [7].

Число ЛУ, удаляемых при билатеральной центральной лимфодиссекции, варьирует в широких пределах и зависит от анатомических особенностей, наличия сопутствующего хронического аутоиммунного тиреоидита, качества выполнения операции и морфологического исследования (табл. 1).

Наиболее интересно анатомическое исследование бразильских авторов M.R. Tavares и соавт., в которое включены 30 трупов. Количество ЛУ центральной зоны было максимальным, колебалось от 3 до 42 и в среднем составило 22 ± 10 . Средний размер наименьших ЛУ был равен $2,20 \pm 1,12$ мм [8].

Основой диагностики скрытых метастазов является традиционное гистологическое исследование. Однако данный метод ограничен количеством выполняемых срезов, поэтому некоторые участки опухоли могут быть пропущены, особенно микрометастазы,

Таблица 1. Количество лимфатических узлов (ЛУ), в том числе метастатических, удаленных при двусторонней центральной лимфодиссекции, по данным литературы

Table 1. Number of lymph nodes (LNs), including metastatic, resected during central bilateral lymph node dissection per literature data

Источник, год публикации Source, publication year	Количество удаленных ЛУ центральной зоны (диапазон) Number of resected central LNs (range)	Количество метастазов Number of metastases	Частота метастазирования, % Frequency of metastases, %
M.R. Tavares и соавт., 2014 [8] (анатомическое исследование) M.R. Tavares et al., 2014 [8] (anatomical study)	22 ± 10 (3–42)	—	—
B.M. Sadowski и соавт., 2009 [9] B.M. Sadowski et al., 2009 [9]	11,2	2	46,7
M.J. Jeon и соавт., 2013 [5] M.J. Jeon et al., 2013 [5]	9 (6–13)	3 (2–5,5)	45,1
P.G. Galo и соавт., 2014 [10] P.G. Galo et al., 2014 [10]	7,5	3,5	30,7
B. Bilezikçi и соавт., 2016 [11] B. Bilezikçi et al., 2016 [11]	11 ± 5,7 (2–49)	—	40
C.M. Hall и соавт., 2016 [12] C.M. Hall et al., 2016 [12]	12,5 (1–57)	—	39,8
H.S. Yoo и соавт., 2017 [13] H.S. Yoo et al., 2017 [13]	9,25 ± 9,41	1,48 ± 5,12	37,2
C.M. Zheng и соавт., 2017 [14] C.M. Zheng et al., 2017 [14]	7,14 ± 6,23 (2–40)	1,13 ± 2,35 (1–21)	37,7

которые экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) определены как фокусы карциномы в ЛУ размером ≤2 мм. Дополнительную информацию можно получить при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании. Так, ИГХ-метод является стандартом оценки сигнальных ЛУ при меланоме [15]. Его роль при папиллярном раке щитовидной железы практически не изучена. L. Pomorski и соавт. в 2005 г. опубликовали результаты работы, в которой определяли экспрессию тиреоглобулина в удаленных ЛУ с помощью ИГХ-метода и полимеразной цепной реакции (ПЦР). В группе из 21 пациента при традиционном гистологическом исследовании метастазы были выявлены только у 7 больных, в то время как при ИГХ-исследовании и ПЦР — у всех больных [16].

Дискутабельным является вопрос о влиянии наличия регионарных метастазов на развитие рецидива и показатели выживаемости. Согласно результатам исследования G.W. Randolph и соавт., частота возникновения рецидивов при поражении 1–4 ЛУ составила 4 %, при поражении ≥5 ЛУ — 19 %. Также неблагоприятным фактором, ухудшающим прогноз, явилось наличие экстранодальной инвазии, увеличивающей частоту развития рецидива до 24 % [17].

В ретроспективном мультицентровом исследовании, проведенном в Корее, в которое были включены 3282 пациента, частота развития рецидивов у больных

с pN1a через 5 и 10 лет составила 6,3 и 13,8 % соответственно, что было достоверно выше по сравнению с данными пациентов с pN0: у них рецидивы выявлены в 1,6 и 3,6 % случаев соответственно. Существенное влияние на возникновение рецидива оказывает количество метастазов в регионарных ЛУ. При наличии ≥2 регионарных метастазов этот показатель в 5- и 10-летний срок составил 8,8 и 16,8 % соответственно, а при наличии 1 метастаза или отсутствии метастазов — 1,4 и 4 % соответственно [18].

В исследовании M.J. Jeon и соавт., в котором участвовали 184 больных, было показано, что основным фактором, влияющим на развитие рецидива, является отношение метастатических ЛУ к общему количеству удаленных ЛУ, даже если они были представлены микрометастазами. Достоверно больше рецидивов наблюдалось при их соотношении >0,4 [5].

Таким образом, наличие метастазов в регионарных ЛУ при папиллярном раке может влиять на прогноз заболевания, а их максимально корректная идентификация после выполнения лимфодиссекции является актуальной проблемой и требует проведения дополнительных исследований.

Цель исследования — оценить влияние особенностей гистологического исследования и определения уровня панцитокератина с помощью ИГХ-исследования на частоту выявления скрытых метастазов папиллярного

рака в регионарные ЛУ центральной зоны у больных папиллярным раком с клинической стадией N0.

Материалы и методы

В исследование включены 250 больных с впервые выявленным папиллярным раком щитовидной железы стадии T1–2N0M0, согласно классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-й редакции. Пациентам выполняли УЗИ щитовидной железы и ЛУ шеи, КТ органов грудной клетки без контрастирования, оценку гормонального статуса. Наличие сосочковой карциномы было подтверждено цитологическим и гистологическим методами. Пациенты имели опухоль размером ≤ 4 см, ограниченную щитовидной железой, без признаков регионарного и отдаленного метастазирования. Согласно протоколу научного исследования Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России, с 2012 г. всем больным на 1-м этапе выполняли хирургическое вмешательство в объеме тиреоидэктомии с профилактической билатеральной центральной шейной лимфодиссекцией.

Основная группа представлена 50 пациентами, которым проводили лечение в Российском научном центре рентгенорадиологии Минздрава России в период с 2019 по 2021 г. У этих больных до фиксации в формалине ЛУ выделялись из препарата оперирующим хирургом под бинокулярным увеличением и распределялись на 3 группы: паратрахеальные справа, паратрахеальные слева и преларингеальные (рис. 1).

После фиксации в растворе 10 % нейтрального буферного формалина и стандартной проводки каждую группу ЛУ помещали в отдельный парафиновый блок (рис. 2). После депарафинирования срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали растворами гематоксилина и эозина (рис. 3).

Гистологические заключения формулировались в соответствии с гистологической классификацией опухолей щитовидной железы ВОЗ 4-го пересмотра. Дополнительно для выявления метастазов рака щитовидной железы в регионарных ЛУ использовали ИГХ-исследование. Срезы материала парафиновых блоков толщиной 4 мкм окрашивали на иммуногистостейнере BondMax (Leica Microsystems, Германия) с применением первичных антител к мультицитокератинам (клоны AE1 и AE3, антитела Бонд к мультицитокератинам (AE1/AE3), 7 мл), системы обнаружения BOND Polymer Refine Detection по протоколу F и хромогена DAB (3,3'-диаминобензидина тетрагидрохлорида гидрат). Предварительную обработку ферментами выполняли с использованием раствора BOND Enzyme 1 в течение 10 мин. Положительным признавалось коричневое окрашивание цитоплазмы эпителиальных клеток (рис. 4, 5).

В контрольную группу вошли 200 пациентов. В этой группе после фиксации в формалине центральная клетчатка нарезалась блоками 1×1 см, из которых делалось по 2 среза. Количество ЛУ определял патоморфолог.

Клиническая характеристика пациентов основной и контрольной групп представлена в табл. 2.

Согласно данным, представленным в табл. 1, в основной и контрольной группах отсутствовали различия по полу, возрасту, размеру первичной опухоли, частоте мультицентрического роста, наличию/отсутствию капсулы опухоли и экстраклеточной инвазии, что свидетельствует об их однородности и возможности проведения сравнительного анализа.

Результаты

Количество ЛУ в препарате в основной группе колебалось от 6 до 37 и составило в среднем $20,7 \pm 6,8$, в то время как в группе контроля данный показатель

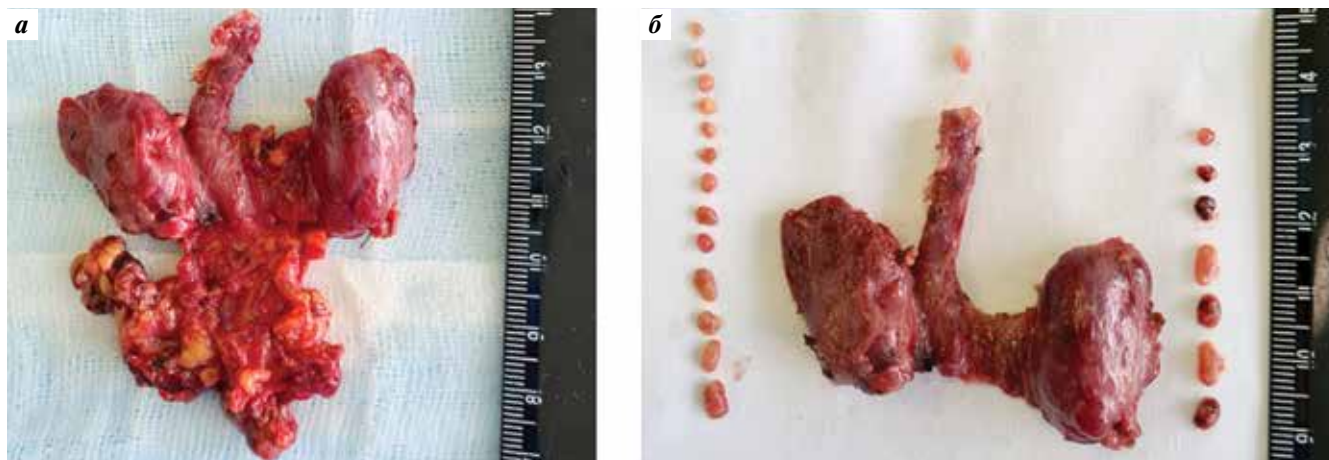


Рис. 1. Удаленные препараты: а — щитовидная железа, удаленная единым блоком с центральной клетчаткой; б — препарат после выделения преларингеальных и паратрахеальных (справа и слева) лимфатических узлов

Fig. 1. Resected specimens: a — thyroid removed in a single block with the central cellular tissue; б — specimen after extraction of prelaryngeal and paratracheal (on the right and left) lymph nodes



Рис. 2. Парафиновый блок с группой лимфатических узлов и гистологический стеклопрепарат, окрашенный растворами гематоксилина и эозина

Fig. 2. Paraffin block with a group of lymph nodes and histological glass specimen stained with hematoxylin and eosin solutions

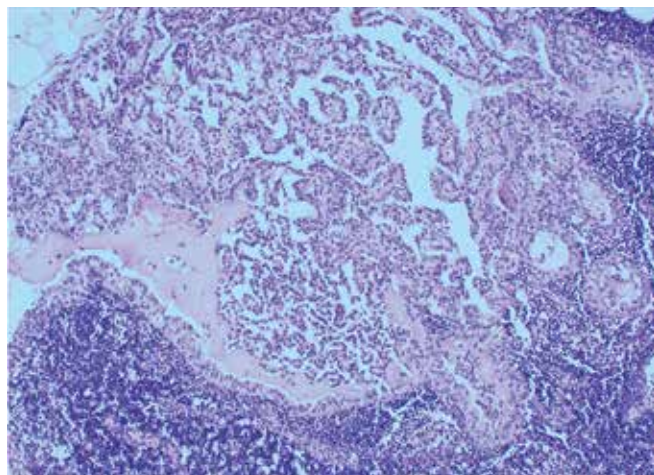


Рис. 3. Гистологическое исследование: метастаз папиллярного рака щитовидной железы в лимфатическом узле. Окрашивание гематоксилином и эозином. $\times 10$

Fig. 3. Histological examination: papillary thyroid cancer metastasis in the lymph node. Hematoxylin and eosin staining. $\times 10$

варьировал в пределах 3–25 (в среднем $9,8 \pm 5,1$), что достоверно меньше ($p = 0,000$). Проведение патоморфологического исследования и ИГХ-исследования в основной группе позволило выявить в среднем $4,1 \pm 6,0$ и $4,7 \pm 5,5$ скрытых метастазов соответственно. Однако их количественное распределение было неправильным в связи с тем, что у 2 больных наблюдалось много пораженных ЛУ (20 и 26). В группе контроля метастазов было выявлено значительно меньше — $2,5 \pm 2,1$ ($p = 0,005$), что, вероятно, объясняется меньшим количеством исследованных ЛУ (табл. 3).

При плановом гистологическом исследовании скрытые метастазы в основной группе выявлялись чаще, чем

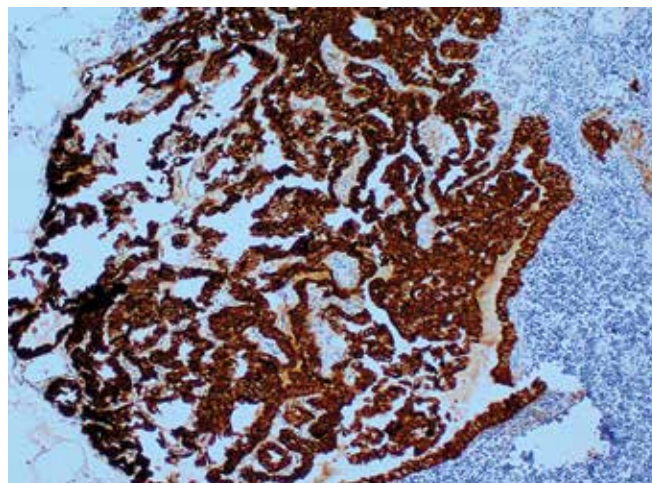


Рис. 4. Положительная экспрессия общего цитокератина в лимфатическом узле с метастазом папиллярного рака. $\times 10$

Fig. 4. Positive total cytokeratin expression in the lymph node with papillary cancer metastasis. $\times 10$

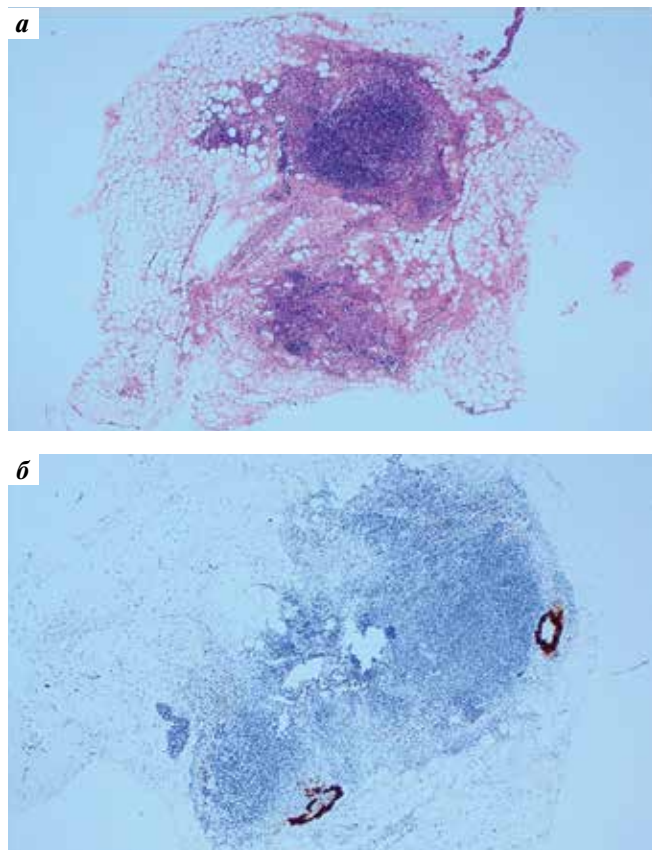


Рис. 5. Исследования лимфатического узла: а — гистологическое (окраска гематоксилином и эозином; лимфатический узел без признаков опухолевого роста); б — иммуногистохимическое (выявлен микрометастаз папиллярного рака, обнаружена положительная экспрессия общего цитокератина в опухолевых клетках)

Fig. 5. Lymph node examination: a — histological (hematoxylin and eosin staining; lymph node without signs of tumor growth); б — immunohistochemical (micro-metastasis of papillary cancer, positive total cytokeratin expression in tumor cells)

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов основной и контрольной групп

Table 2. Clinical characteristics of the patients in the main and control groups

Показатель Characteristic	Основная группа (n = 50) Main group (n = 50)	Контрольная группа (n = 200) Control group (n = 200)	p	χ^2
Пол, абс. (%): Sex, abs. (%): женщины women мужчины men	44 (88) 6 (12)	178 (89) 22 (11)	0,96	0,003
Средний возраст, лет (диапазон) Mean age, years (range)	49,3 ± 15,5 (18–79)	51,2 ± 13,5 (20–81)	0,389	—
Возраст, абс. (%): Age, abs. (%): <55 лет <55 years ≥55 лет ≥55 years	33 (66) 17 (34)	113 (56,5) 87 (43,5)	0,29	1,121
Размер опухоли, абс. (%): Tumor size, abs. (%): ≤1 см ≤1 cm 1,1–2,0 см 1,1–2,0 cm >2 см >2 cm	25 (50) 20 (40) 5 (10)	98 (49) 84 (42) 18 (9)	0,956	0,09
Количество опухолевых узлов, абс. (%): Number of tumor lesions, abs. (%): солитарная опухоль solitary tumor мультицентрический рост опухоли multicentric tumor growth	35 (70) 15 (30)	143 (71,5) 57 (28,5)	0,972	0,001
Наличие капсулы узла, абс. (%): Presence of lesion capsule, abs. (%): есть present нет absent	12 (24) 38 (76)	62 (31) 138 (69)	0,426	0,635
Экстратиреоидная инвазия, абс. (%): Extrathyroid invasion, abs. (%): есть present нет absent	24 (48) 26 (52)	79 (39,5) 121 (60,5)	0,352	0,868

в контрольной: в 23 (46 %) и 68 (34 %) случаях соответственно, но различия не были статистически значимы ($p = 0,128$; $\chi^2 = 2,311$). В ходе ИГХ-исследования у 7 (14 %) пациентов основной группы с pN0 определены регионарные метастазы. Таким образом, общее число больных со скрытыми метастазами составило 30 (60 %) человек, что достоверно больше, чем в основной группе ($p = 0,001$; $\chi^2 = 10,281$). Распределение пациентов основной группы в зависимости от результатов гистологического исследования и ИГХ-исследования представлено в табл. 4.

Следует отметить, что среди 7 пациентов с pN0 по данным гистологического исследования выявленные депозиты опухоли в ЛУ были преимущественно представлены микрометастазами (6 случаев). Количество новых метастазов, обнаруженных с помощью ИГХ-метода, и их характер представлены в табл. 5.

Согласно данным, представленным в табл. 5, только у 1 пациента наблюдались и макро-, и микрометастаз.

По результатам традиционного гистологического исследования у 23 больных с метастазами преобладали макрометастазы (21 случай). Кроме того, в этой группе

Таблица 3. Сравнение количества удаленных лимфатических узлов (ЛУ), метастазов и частоты метастазирования в основной и контрольной группах

Table 3. Comparison of the number of resected lymph nodes (LNs), metastases, and metastasis frequency in the main and control group

Показатель Characteristic	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group	<i>p</i>	χ^2
Среднее количество удаленных ЛУ (диапазон) Mean number of resected LNs (range)	20,7 ± 6,8 (6–37)	9,8 ± 5,1 (3–25)	0,000	—
Среднее количество пораженных ЛУ (диапазон) Mean number of metastatic LNs (range)	4,7 ± 5,5 (1–26)	2,5 ± 2,1 (1–14)	0,005	—
Число больных со скрытыми метастазами, абс. (%) Number of patients with hidden metastases, abs. (%)	30 (60)	68 (34)	0,001	10,281

Таблица 4. Распределение пациентов основной группы в зависимости от результатов гистологического и иммуногистохимического исследований

Table 4. Main group patient distribution per the results of histological and immunohistochemical examinations

Показатель Characteristic	Гистологическое исследование Histological examination	Иммуногистохимическое исследование Immunohistochemical examination
N0, абс. (%) N0, abs. (%)	27 (54)	20 (40)
N1a, абс. (%) N1a, abs. (%)	23 (46)	30 (60)
Макрометастазы, абс. (%) Macrometastases, abs. (%)	21 (42)	22 (44)
Микрометастазы, абс. (%) Micrometastases, abs. (%)	1 (2)	8 (16)
Количество пораженных ЛУ, <i>n</i> Number of metastatic LNs, <i>n</i>	94	141

Таблица 5. Количество и характер скрытых метастазов, выявленных в ходе иммуногистохимического исследования, у пациентов основной группы с pN0, *n*

Table 5. Number and type of hidden metastases detected during immunohistochemical examination in the main group patients with pN0, *n*

Пациент Patient	Количество удаленных лимфатических узлов Number of resected lymph nodes	Количество метастазов по данным гистологического исследования Number of metastases per histological examination	Количество метастазов по данным иммуногистохимического исследования Number of metastases per immunohistochemical examination	Характер метастаза Metastasis type
1	20	0	1	Микрометастаз Micrometastasis
2	13	0	3	Микрометастаз Micrometastasis
3	23	0	3	Микрометастаз Micrometastasis
4	21	0	2	Макро-/микрометастазы Macro-/micrometastases
5	20	0	1	Микрометастаз Micrometastasis
6	37	0	2	Микрометастаз Micrometastasis
7	22	0	3	Микрометастаз Micrometastasis

Таблица 6. Количество скрытых метастазов в лимфатических узлах (ЛУ), выявленных в ходе гистологического и иммуногистохимического исследований, n

Table 6. Number of hidden metastases in the lymph nodes (LNs) detected during histological and immunohistochemical examinations, n

Пациент Patient	Количество удаленных ЛУ Number of resected LNs	Количество метастазов по данным гистологического исследования Number of metastases per histological examination	Количество метастазов по данным иммуногистохимического исследования Number of metastases per immunohistochemical examination	Количество дополнительных метастазов Number of additional metastases	Характер метастаза Metastasis type
1	15	5	6	1	Макро-/микрометастазы Macro-/micrometastases
2	16	4	5	1	Макро-/микрометастазы Macro-/micrometastases
3	23	17	20	3	Макрометастазы Macrometastases
4	10	2	3	1	Макро-/микрометастазы Macro-/micrometastases
5	29	1	6	5	Макрометастазы Macrometastases
6	17	8	9	1	Макро-/микрометастазы Macro-/micrometastases
7	22	2	4	2	Макрометастазы Macrometastases
8	27	2	4	2	Макрометастазы Macrometastases
9	26	2	5	3	Макрометастазы Macrometastases
10	27	1	3	2	Макро-/микрометастазы Macro-/micrometastases
11	8	2	5	2	Макрометастазы Macrometastases
12	15	2	3	1	Макро-/микрометастазы Macro-/micrometastases
13	24	1	8	7	Микрометастазы Micrometastases

в ходе ИГХ-исследования у 13 (56,5 %) пациентов выявлены дополнительные очаги папиллярного рака в других ЛУ (табл. 6).

Таким образом, у 20 (40 %) пациентов в ходе ИГХ-исследования выявлены новые метастазы. Суммарно обнаружены еще 47 пораженных ЛУ (50 % таких ЛУ, определенных при патоморфологическом исследовании). Применение ИГХ-исследования позволило дополнительно выявить от 1 до 7 новых метастазов, что составило в среднем $2,4 \pm 1,5$ пораженного ЛУ. У 10 (20 %) больных количество метастазов при гистологическом исследовании и ИГХ-исследовании совпало.

В целом у большинства из 30 (60 %) пациентов основной группы со скрытым поражением ЛУ центральной

зоны присутствовали макрометастазы — в 22 (73,3 %) случаях. Из них в 7 случаях встречались и макро-, и микрометастазы, а в 8 (26,7 %) — только микрометастазы.

У 20 (40 %) больных основной группы при гистологическом исследовании и ИГХ-исследовании в удаленных ЛУ центральной зоны метастазы выявлены не были.

Обсуждение

Как было показано выше, применение рутинной вырезки ЛУ по группам, которая проводилась под бинокулярным увеличением, способствовала существенному увеличению их количества для последующего исследования ($20,7 \pm 6,8$). Данный показатель сопоставим с количеством ЛУ, выявленных в анатомическом исследовании M.R. Tavares и соавт. — 22 ± 10 [8].

Согласно данным других авторов, среднее количество удаленных ЛУ центральной зоны варьировало в пределах 7,14–12,5; это сопоставимо с аналогичным показателем в контрольной группе нашего исследования ($9,8 \pm 5,1$) (см. табл. 1). Следует отметить, что в литературе, в том числе в консенсусе, посвященном терминологии и классификации центральной лимфодиссекции 2009 г., нет информации о количестве удаленных ЛУ, позволяющем признать качественное выполнение лимфодиссекции [19].

В этом смысле интересен тот факт, что как в анатомическом исследовании М. R. Tavares и соавт., так и в нашей работе были проанализированы данные пациентов с небольшим количеством ЛУ в препарате (минимально 3 и 6 соответственно), что сложно объяснить неудовлетворительным качеством выполненной операции [8]. И напротив, в нашей и названной выше работах описаны клинические случаи с большим количеством ЛУ (≥ 40). Такие существенные различия связаны, скорее всего, с анатомическими и клиническими особенностями больных, например, если операция выполнялась на фоне иммуносупрессивных состояний или реактивной гиперплазии лимфатического аппарата при хроническом аутоиммунном тиреоидите. Вероятно, эти нюансы ограничивают возможность введения норматива количества удаленных ЛУ, позволяющего судить о качестве выполненной лимфодиссекции.

В нашем исследовании, в том числе из-за большего количества ЛУ в препарате, количество выявленных метастазов оказалось достоверно выше в основной группе по сравнению с контрольной ($4,7 \pm 5,5$ против $2,5 \pm 2,1$). Выделенные ЛУ были скомпонованы в отдельные блоки; срезы проходили исключительно через лимфоидную ткань, таким образом практически полностью исключалось наличие «пустых» срезов. Приготовление дополнительных ИГХ-препаратов с окраской для выявления панцитокератина позволило обнаружить дополнительные очаги опухоли, представленные как микро-, так и макromетастазами у 20 (40 %) больных. Если при гистологическом исследовании определены 94 метастатических ЛУ, то при ИГХ-исследовании — до 141, что в 1,5 раза больше. Эти результаты согласуются с данными ИГХ-исследования пациентов с другими онкологическими заболеваниями, например с меланомой, при которой такой метод является рутинным для выявления метастазов в сигнальных ЛУ [15].

Следует отметить, что у 14 % пациентов с pN0 в ходе ИГХ-исследования были выявлены метастазы. Таким образом, частота метастазирования увеличилась

с 46 до 60 %, что значительно выше, чем аналогичный показатель в контрольной группе (34 %).

Столь высокий процент скрытого метастазирования, казалось бы, должен обуславливать широкое применение профилактической центральной лимфодиссекции у пациентов с папиллярным раком категории cN0. Однако, согласно современным рекомендациям (National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2020, American Thyroid Association (ATA), 2015, «Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых», 2017 г.), при начальных стадиях сосочковой карциномы превентивное вмешательство на лимфатическом аппарате не предусмотрено. Выполнение данной процедуры показано при наличии подтвержденных метастазов, размере опухоли ≥ 4 см и явной экстракапсулярной инвазии. Объясняется это тем, что в довольно большом количестве исследований не было выявлено увеличения показателей выживаемости и числа рецидивов после превентивного удаления клетчатки VI уровня (при повышении риска развития послеоперационного гипопаратиреоза). Однако исследований, посвященных данной теме, в том числе рандомизированных, с долгосрочными периодами наблюдения (20–30 лет), к настоящему времени нет. В статье E. L. Mazzaferri и S. M. Jhiang, опубликованной в 1994 г., частота рецидивов за 30-летний период наблюдения при различных стадиях дифференцированного рака независимо от объема проведенного лечения составляет 30 % [20].

По данным S. Noguchi и соавт., даже у пациентов с микрокарциномой размером 6–10 мм частота рецидивов при 35-летнем наблюдении составила 14 %, а у больных старше 55 лет данный показатель достиг 40 % [21].

Заключение

Как показало наше исследование, применение вырезки с прицельным выделением отдельных ЛУ в основной группе привело к значимому увеличению их числа в препарате по сравнению с контрольной группой: $20,7 \pm 6,8$ против $9,8 \pm 5,1$ ($p = 0,000$). Проведение ИГХ-исследования позволило выявить больше метастазов в основной группе по сравнению с группой контроля: $4,7 \pm 5,5$ и $2,5 \pm 2,1$ соответственно ($p = 0,005$). В основной группе пациентов со скрытыми метастазами в ЛУ центральной зоны было больше, чем в контрольной: 30 (60 %) против 68 (34 %) ($p = 0,001$; $\chi^2 = 10,281$). Однако противоречивость данных литературы диктует необходимость продолжения исследований в этом направлении.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Noone A.M., Howlander N., Krahcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2018. Available at: <https://seer.cancer.gov/csr/1975-2015/>.
- Noguchi S., Noguchi A., Murakami N. Papillary carcinoma of the thyroid. I. Developing pattern of metastasis. *Cancer* 1970;26(5):1053–60. DOI: 10.1002/1097-0142(197011)26:5<1053::aid-cncr2820260513>3.0.co;2-x
- Lang B.H., Chan D.T., Wong K.P. et al. Predictive factors and pattern of locoregional recurrence after prophylactic central neck dissection in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21(13):4181–7. DOI: 10.1245/s10434-014-3872-6
- Vergez S., Sarini J., Percodani J. et al. Lymph node management in clinically node-negative patients with papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(8):777–82. DOI: 10.1016/j.ejso.2010.06.015
- Jeon M.J., Yoon J.H., Han J.M. et al. The prognostic value of the metastatic lymph node ratio and maximal metastatic tumor size in pathological N1a papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2013;168(2):219–25. DOI: 10.1530/EJE-12-0744
- Kim S.T., Cheon B.K., Lee H.S. et al. Subclinical central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma evaluated as cT1aN0 by preoperative imaging study. *J Korean Thyroid Assoc* 2013;6(2):121–5. DOI: 10.11106/jkta.2013.6.2.121
- Ahn J.E., Lee J.H., Yi J.S. et al. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *World J Surg* 2008;32(7):1552–8. DOI: 10.1007/s00268-008-9588-7
- Tavares M.R., Cruz J.A., Waisberg D.R. et al. Lymph node distribution in the central compartment of the neck: an anatomic study. *Head Neck* 2014;36(10):1425–30. DOI: 10.1002/hed.23469
- Sadowski B.M., Snyder S.K., Lairmore T.C. Routine bilateral central lymph node clearance for papillary thyroid cancer. *Surgery* 2009;146(4):696–703. DOI: 10.1016/j.surg.2009.06.046
- Calò P.G., Pisano G., Medas F. et al. Total thyroidectomy without prophylactic central neck dissection in clinically node-negative papillary thyroid cancer: is it an adequate treatment? *World J Surg Oncol* 2014;12:152. DOI: 10.1186/1477-7819-12-152
- Bilezikçi B., İlhan S., Özbaş et al. The number of lymph nodes and relationship with presence of thyroiditis and thymic tissue in the central neck dissection materials for thyroid papillary carcinoma: pathologic analysis. *Int J Clin Med* 2016;7(9):566–76. DOI: 10.4236/ijcm.2016.79062
- Hall C.M., Snyder S.K., Maldonado Y.M., Lairmore T.C. Routine central lymph node dissection with total thyroidectomy for papillary thyroid cancer potentially minimizes level VI recurrence. *Surgery* 2016;160(4):1049–58. DOI: 10.1016/j.surg.2016.06.042
- Yoo H.S., Shin M.C., Ji Y.B. et al. Optimal extent of prophylactic central neck dissection for papillary thyroid carcinoma: comparison of unilateral versus bilateral central neck dissection. *Asian J Surg* 2018;41(4):363–9. DOI: 10.1016/j.asjsur.2017.03.002
- Zheng C.M., Ji Y.B., Song C.M. et al. Number of metastatic lymph nodes and ratio of metastatic lymph nodes to total number of retrieved lymph nodes are risk factors for recurrence in patients with clinically node negative papillary thyroid carcinoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2018;11(1):58–64. DOI: 10.21053/ceo.2017.00472
- Swetter S.M., Thompson J.A., Albertini M.R. et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(4):364–76. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0018
- Pomorski L., Kaczka K., Piaskowski S. et al. Detection of lymph node metastases of papillary thyroid cancer—comparison of the results of histopathology, immunohistochemistry and reverse transcription-polymerase chain reaction – a preliminary report. *Langenbecks Arch Surg* 2005;390(3):209–15. DOI: 10.1007/s00423-004-0528-1
- Randolph G.W., Duh Q.Y., Heller K.S. et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid* 2012;22(11):1144–52. DOI: 10.1089/thy.2012.0043
- Hwangbo Y., Kim J.M., Park Y.J. et al. Long-term recurrence of small papillary thyroid cancer and its risk factors in a Korean multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(2):625–33. DOI: 10.1210/jc.2016-2287
- Carty S.E., Cooper D.S., Doherty G.M. et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1153–8. DOI: 10.1089/thy.2009.0159
- Mazzaferri E.L., Jhiang S.M. Differentiated thyroid cancer long-term impact of initial therapy. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1995;106:151–68.
- Noguchi S., Yamashita H., Uchino S., Watanabe S. Papillary microcarcinoma. *World J Surg* 2008;32(5):747–53. DOI: 10.1007/s00268-007-9453-0

Вклад авторов

Д.А. Галушко: разработка концепции и дизайна исследования, выполнение хирургических вмешательств, сбор материала, статистическая обработка данных, анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.Г. Асмарян: разработка концепции и дизайна исследования, выполнение хирургических вмешательств, сбор материала, статистическая обработка данных, анализ полученных данных, редактирование;

Н.В. Мельникова: разработка концепции и дизайна исследования, выполнение морфологических исследований, анализ полученных данных;

И.А. Лазукина: сбор материала, выполнение морфологических исследований.

Authors' contribution

D.A. Galushko: development of the concept and design of the study, performing surgical interventions, collecting material, statistical data processing, analysis of the data obtained, article writing;

A.G. Asmaryan: development of the concept and design of the study, performing surgical interventions, collecting material, statistical data processing, analysis of the data obtained, article editing;

N.V. Melnikova: developing the concept and design of the study, performing morphological studies, analysis of data obtained;

I.A. Lazukina: collecting material, performing morphological studies.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Галушко / D.A. Galushko: <https://orcid.org/0000-0002-4484-9423>

А.Г. Асмарян / H.G. Asmaryan: <https://orcid.org/0000-0003-0344-9738>

Н.В. Мельникова / N.V. Melnikova: <https://orcid.org/0000-0003-1193-352X>

И.А. Лазукина / I.A. Lazukina: <https://orcid.org/0000-0003-2350-8141>

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России.

Funding. The study was carried out with the financial support of the Russian Scientific Center of Radiology, Ministry of Health of Russia.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 08.02.2022. **Принята к публикации:** 28.05.2022.

Article submitted: 08.02.2022. **Accepted for publication:** 28.05.2022.