

УДК 616.441-006.6:616.324-089.87

DOI: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154855

 Смоляр В.А.¹, Товкай О.А.¹, Паламарчук В.О.¹, Хоперія В.Г.²
¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

² ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

Дисекція лімфатичних вузлів за диференційованого раку щитоподібної залози: огляд сучасних тенденцій

For cite: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(8):749-755. doi: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154855

Резюме. Протягом останніх десятиліть відзначається значне зростання захворюваності на рак щитоподібної залози (РЩЗ), пов'язане як із несприятливим впливом навколишнього середовища, так і зі швидким розвитком методів візуалізації дослідження. Це призвело до пошуку адаптованих та менш агресивних терапевтичних протоколів з метою уникнути ризику ускладнень та неадекватних утручань. Незважаючи на переважно сприятливий прогноз за диференційованого РЩЗ (ДРЩЗ), наявність метастазів до лімфатичних вузлів пов'язана з підвищеним ризиком рецидивів, що значно погіршує якість життя та негативно впливає на прогноз хвороби. До цього часу лікуванням РЩЗ займаються в загальнохірургічних лікувальних закладах, що супроводжується великою кількістю неадекватно виконаних оперативних утручань і високою частотою післяопераційних ускладнень. Крім цього, в нашій країні радіоїодотерапія залишається малодоступною процедурою для більшості пацієнтів, також відсутній реєстр даної патології для оцінки ефективності лікування. З огляду на останні рекомендації ендокринних товариств ми проаналізували основні підходи щодо визначення показань та обсягу дисекції лімфатичних вузлів за ДРЩЗ, беручи до уваги їх переваги та ризику. Дані літератури показали, що дискусія все ще відкрита, і хірурги розподілились на прихильників та противників його застосування. Через те існує необхідність у додаткових клінічних і перспективних довгострокових рандомізованих дослідженнях прогностично значущих чинників у виборі тактики дисекції лімфатичних вузлів за ДРЩЗ.

Ключові слова: диференційований рак щитоподібної залози; дисекція лімфатичних вузлів; огляд

Вступ

Диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) становить 1–2 % усіх злоякісних новоутворень людини, середня щорічна захворюваність у світі на 100 000 осіб перебуває в межах від 1,2 до 2,6 серед чоловіків і від 2,0 до 3,8 серед жінок із неочікуваним збільшенням останніми десятиліттями [1–5]. Папілярний рак щитоподібної залози (ПРЩЗ) є найчастішим гістологічним варіантом, останнім часом захворюваність на нього у США збільшилася на 240 %, до 62 980 нових ви-

падків захворювання у 2014 році. Завдяки застосуванню тонкоіголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) під контролем ультразвукової діагностики (УЗД) збільшилася кількість виявлених випадків мікрокарциноми та пухлин за розмірами менше 2 см [6–12]. Згідно з основними статистичними даними, для таких пухлин результати лікування кращі й, отже, прийнято менш агресивний та адаптований мультимодальний підхід з метою уникнення неадекватних втручань і післяопераційних ускладнень. Нарешті, різні наукові това-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «Международный эндокринологический журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Міжнародний ендокринологічний журнал»), 2018
 © Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Хоперія Вікторія Геннадіївна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач кафедри фундаментальної медицини ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, пр-т Академіка Глушкова, 2, м. Київ, 03022, Україна; e-mail: redact@i.ua
 For correspondence: V. Khoperiya, MD, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of fundamental medicine, Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko National University, Akademika Hlushkova Ave., 2, Kyiv, 03022, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

риства запропонували точну оцінку лабораторних, інструментальних, клінічних і генетичних факторів ризику, перш ніж ініціювати більш агресивний терапевтичний підхід [6].

Сучасні тенденції у дисекції відповідно до рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації (2015)

Відповідно до рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації (АТА) 2015 року, основною метою первинного хірургічного лікування пацієнтів із ДРЩЗ є поліпшення загальної і специфічної для хвороби виживаності, зменшення ризику рецидиву та пов'язаних із ним захворювань, стратифікація ризиків із мінімізацією захворюваності, пов'язаної з лікуванням. Встановлено конкретні завдання первинної терапії, а саме:

1. Видалення первинної пухлини, оточуючої тканини з ознаками екстраорганної інвазії та клінічно значущих метастазів у лімфатичні вузли. Повнота хірургічної резекції є важливим детермінантом результату, в той час як залишкові метастатичні лімфатичні вузли є найбільш поширеними ділянками персистенції/рецидиву захворювання [7–9].

2. Зменшення ризику рецидиву захворювання та метастазування. Адекватна операція є найважливішим етапом лікування ДРЩЗ, що впливає на прогноз, у той час як радіоїодотерапія, супресія тиреотропного гормону (ТТГ) та інші методи лікування відіграють додаткову роль [10–12].

3. Сприяти проведенню післяопераційної радіоїодотерапії у відповідних випадках. Пацієнтам із залишковою або метастатичною тканиною перед призначенням радіоїодотерапії видалення всієї нормальної тканини ЩЗ є важливим елементом первинного хірургічного втручання [13].

4. Проводити ранжування за класифікаційними системами та стратифікацію ризику хвороби. Точна післяопераційна оцінка ризиків є ключовим елементом у лікуванні пацієнтів із ДРЩЗ [14, 15].

5. Проводити довгострокове спостереження за рецидивом захворювання.

6. Мінімізувати розвиток захворювань, пов'язаних із лікуванням. Обсяг хірургічного втручання та досвід хірурга відіграють важливу роль у визначенні ризику хірургічних ускладнень [16–19].

Ультразвукові особливості метастазування за ДРЩЗ

Метастази у лімфатичні вузли за ДРЩЗ, навіть за невеликих розмірів первинної пухлини та відсутності екстраорганного поширення, визначаються у 20–50 % пацієнтів [20–25]. Частота мікрометастазів (< 2 мм) може сягати 90 % залежно від чутливості методу виявлення [26, 27]. Проте клінічні наслідки мікрометастазів, імовірно, менш значущі порівняно з макростазами.

УЗД на передопераційному етапі дозволяє визначити підозрілі шийні лімфатичні вузли у 20–31 % [28, 29] випадків, потенційно змінюючи хірургічний підхід у 20 % пацієнтів [30–32]. Однак унаслідок нашарування тканини ЩЗ передопераційне УЗД визначає лише половину лімфатичних вузлів, виявлених під час операції [33]. До сонографічних ознак метастатичного ураження лімфатичного вузла належать: збільшення поперекового розміру, втрата жирової клітковини, округла форма, гіперехогенність, кістозні зміни, кальцифікація та периферична васкуляризація (табл. 1).

Жодна ехографічна характеристика не є достатньо чутливою для виявлення метастатичних лімфатичних вузлів РЩЗ. Згідно з результатами досліджень кореляції ехографічних ознак із гістологічним дослідженням 56 лімфатичних вузлів у 19 пацієнтів із ДРЩЗ, найбільш специфічними критеріями були: поперековий розмір вузла > 5 мм (96 %), наявність кістозної дегенерації (100 %), гіперехогенних включень (колоїдні, або мікрокальцифікати) (100 %), периферична васкуляризація (82 %). Серед них єдиною ознакою з достатньою чутливістю була периферична васкуляризація (86 %). Інші мали чутливість < 60 % і не були адекватно використані як єдиний критерій для ідентифікації злоякісного ураження [33]. Як показали нещодавні дослідження [34, 35], ультразвукова ознака з найвищою чутливістю — це відсутність воріт (100 %), але специфічність становила лише 29 %. Мікрокальцифікації мають найвищий рівень специфічності; будь-які лімфатичні вузли з мікрокальцифікатами повинні розцінюватися як підозрілі щодо злоякісності [33] (табл. 1). Встановлення локалізації лімфатичних вузлів також має важливе значення у визначенні тактики дисекції. Злоякісні лімфатичні вузли найчастіше локалізуються на III, IV і VI рівнях, порівняно із II рівнем [33, 35], хоча

Таблиця 1. Ультразвукові ознаки метастатичного ураження лімфатичних вузлів*

Ознака	Чутливість, %	Специфічність, %
Мікрокальцифікація	5–69	93–100
Кістозна дегенерація	10–34	91–100
Периферична васкуляризація	40–86	57–93
Гіперехогенність	30–87	43–95
Кругла форма	37	70

Примітка: * — адаптовано з дозволу Європейської тиреоїдної асоціації, Настанова про ультразвукове дослідження лімфатичних вузлів ший.

для пухлин ПРЩЗ, локалізованих у верхньому полюсі ЩЗ, метастази частіше виявляються на III і II рівнях [36].

Застосування ТАПБ із визначенням концентрації тиреоглобуліну в лімфатичних вузлах

Для підтвердження злоякісності в лімфатичних вузлах із підозрілими сонографічними ознаками застосовують ТАПБ при ультразвуковому контролю з подальшим цитологічним дослідженням та визначенням концентрації тиреоглобуліну (ТГ). Рівень ТГ < 1 нг/мл вказує на ймовірність метастазування [37]. Визначення концентрації ТГ під час проведення ТАПБ [38, 39] вважається вірогідним навіть у пацієнтів із циркулюючими антитілами до ТГ [40]. Визначення концентрації ТГ може бути корисним, особливо у випадках, коли лімфатичні вузли з ознаками кістозної дегенерації, або негативним цитологічним висновком, або цитологічний висновок і ехографічна картина є розбіжними (негативний цитологічний висновок у випадку великого лімфатичного вузла з мікрокальцифікацією) [41]. За результатами ретроспективного дослідження 241 лімфатичного вузла у 220 хворих, яким проведено ТАПБ із ультразвуковим контролем і визначенням ТГ (ТАПБ-ТГ), підвищена концентрація ТГ мала вирішальне значення поряд з одним або двома підозрілими ехографічними ознаками. Однак цей метод не має переваг над ТАПБ із стандартним цитологічним дослідженням у випадках із безсумнівними сонографічними ознаками злоякісного ураження. Згідно з результатами інших досліджень, визначалися хибнопозитивні результати ТГ, особливо в лімфатичних вузлах центрального колектора, коли аспірацію під час ТАПБ проведено з тканини ЩЗ [42, 43]. Окремі автори вважають, що найкраща чутливість та специфічність ТАПБ-ТГ за інтактної ЩЗ становить 32 нг/мл. Інші дослідники пропонують використовувати ТАПБ-ТГ при порівнянні рівнів сироваткового ТГ і ТТГ [44, 45]. У даний час відсутні стандартизація та аналіз ТАПБ-ТТГ, що ускладнює тлумачення цього додаткового діагностичного методу [46]. Майбутнє стандартиза-

ції матричного типу (фосфатно-буферний фізіологічний розчин, ТТГ-вільна сироватка та ін.) і обсяг матричного розчинника допоможуть в інтерпретації рівня ТТГ. Точність стадіювання визначає прогноз і метод моніторингу пацієнтів із ДРЩЗ. Однак на відміну від багатьох типів пухлини наявність ознак метастазування не виключає необхідності хірургічного видалення первинної пухлини ДРЩЗ. Оскільки метастази РЩЗ відповідають на радіойодотерапію, видалення ЩЗ, а саме первинної пухлини та доступної ділянки локально-регіонального рецидиву залишається важливим компонентом первинного лікування навіть у більшості пацієнтів із метастазами.

Типи дисекції лімфатичних вузлів

Терапевтичну центральну дисекцію (VI рівень) лімфатичних вузлів ший проводять для пацієнтів із клінічно виявленими метастазами з метою забезпечення абляції центрального колектора. Профілактичну дисекцію центрального відділу ший (іпсилатеральну або двосторонню) слід застосовувати у пацієнтів із ПРЩЗ і клінічно не визначеними лімфатичними вузлами центрального колектора із первинно поширеною пухлиною (Т3 або Т4) або клінічно виявленими метастазами в латеральному колекторі (cN1b). Відповідно до настанов Американської тиреоїдної асоціації (ATA) 2015 року тиреоїдектомія без профілактичної центральної дисекції доцільна у випадках мікрокарцином і пухлин ЩЗ за розмірами менше 1,5 см (Т1 або Т2), без ознак інвазії та без метастазів у лімфатичні вузли, а також у більшості випадків фолікулярних карцином. Терапевтичну дисекцію лімфатичних вузлів центрального колектора ший слід виконувати у пацієнтів, у яких, згідно з даними ТАПБ, підтверджено метастатичний характер лімфатичних вузлів латерального колектора.

У більшості пацієнтів із ПРЩЗ метастази в регіональних лімфатичних вузлах виявляються найчастіше порівняно з фолікулярним раком ЩЗ (ФРЩЗ) [31, 47, 48]. Попри відсутність впливу наявності метастазів у лімфатичні вузли на прогноз у пацієнтів із низьким рівнем ризику, згідно з результатами досліджень серед 9904 пацієнтів з ПРЩЗ із метастазами в лімфатичні вузли, віком старше 45 років, з віддаленими метастазами та пухлиною великих розмірів прогноз загальної виживаності несприятливий [49]. Виживаність у 14 років становить 82 % для ПРЩЗ без метастазів у лімфатичні вузли та 79 % із вузловими метастазами ($p < 0,05$). Також встановлено, що характеристики метастатичних депозитів можуть додатково впливати на ризик рецидиву хворого, особливо у пацієнтів із клінічно очевидними метастазами, множинними, великих розмірів, та/або наявності ознак екстраорганної інвазії [50, 51] порівняно з тими, хто має більш обмежений мікроскопічний вузловий тип [48].

Згідно з результатами комплексного аналізу Національного інституту раку (США), встановлено підвищений ризик смерті серед пацієнтів молодше 45 років із метастазами у лімфатичні вузли порівняно з молодими хворими без метастазів і поступове

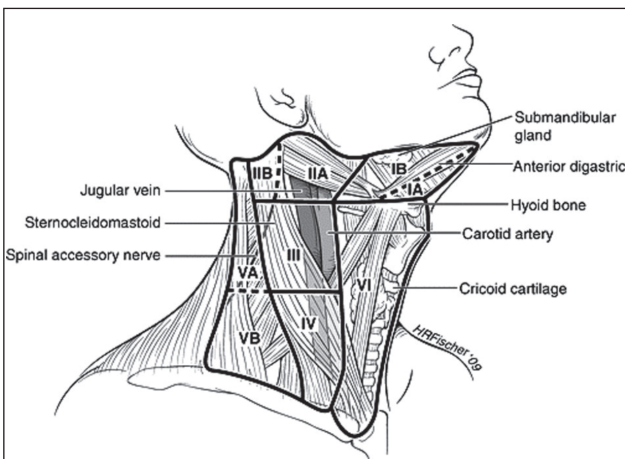


Рисунок 1. Розподіл лімфатичних вузлів ший I–VI рівнів

збільшення додаткового ризику смертності в цій віковій групі зі збільшенням кількості метастатичних лімфатичних вузлів (до шести) [52]. Це дослідження підкреслює роль передопераційного скринінгу метастазів і ставить питання про необхідність застосування сучасних схем діагностики РЩЗ.

Загалом не доведено впливу наявності або відсутності метастазів у лімфатичні вузли на загальну виживаність. Локалізація шийних лімфатичних вузлів має чіткі межі [53], а найчастіша ділянка метастазування вузлів знаходиться в центральній частині шиї, що відповідає VI рівню шийних лімфатичних вузлів (рис. 1). Нещодавній консенсус окреслює підгрупи центрального колектора для найчастішої ділянки метастазування РЩЗ і визначає термінологію, що стосується центрального колектора шиї [54]. У багатьох пацієнтів метастази у лімфатичні вузли у цій ділянці не виявляються в передопераційному періоді [30, 47, 55–57] або під час операції [48], що визначає групу cN0. Проте терапевтичну дисекцію цієї ділянки рекомендовано проводити за метастазів РЩЗ стадії cN1 [49, 58]. При цьому значення рутинної профілактичної центральної дисекції для стадії cN0 залишається нез'ясованим. Низький ризик ускладнень за центральної дисекції (терапевтична або профілактична) досягається досвідченими хірургами [59]. Згідно з результатами обмежених даних аналізу профілактичних дисекцій встановлено покращення показників рівня виживаності, локальних рецидивів, поопераційного рівня ТТГ, застосування ад'ювантної радіоїодотерапії та підвищення точності оцінки ризику рецидиву [56, 57, 60]. За результатами інших досліджень, покращення довгострокових результатів не виявлено, більше того, підвищується ризик ускладнень, хоча профілактична дисекція сприяє зменшенню потреби у повторних процедурах радіоїодотерапії [47, 58].

Відомо, що мікроскопічні метастази не впливають на ризик рецидиву [48]. Але мікроскопічні метастази в лімфатичні вузли можуть призвести до надмірного використання радіоїодотерапії та агресивного моніторингу. На сьогодні доведено зв'язок між наявністю мутації BRAFV600E та ризиком метастазування за РЩЗ. Проте наявність мутації BRAFV600E має обмежений характер прогностичного впливу на рецидив, тому статус мутації в первинній пухлині не повинен впливати на рішення про необхідність профілактичної центральної дисекції [61].

Ультразвукова діагностика метастазів у шийні лімфатичні вузли

Із появою високочутливих апаратів УЗД, розширенням показань до застосування та поліпшенням досвіду лікарів функціональної діагностики стало можливим виявлення ультразвукового зображення невеликих метастатичних шийних лімфатичних вузлів. Згідно з даними аналізу гістологічних препаратів профілактичних латеральної та центральної дисекцій шиї із негативним ультразвуковим висновком шийних лімфатичних вузлів, у близько 90 %

пацієнтів із РЩЗ < 1 см виявлено метастази VI колектора і до 40 % — в латеральний колектор [62].

За відсутності дисекції клінічно в цих ділянках рецидиви не виявляються. Проте під час розширеного УЗД можливе виявлення невеликих метастатичних ділянок. З іншого боку, великі за розміром лімфатичні вузли можуть мати мінімальні метастатичні депозити. Завдання полягає в тому, щоб розрізнити метастатичний депозит невеликого обсягу, що прогресує з можливими клінічними наслідками, і той, що залишається стабільним. На сьогодні стосовно цього питання відсутні дані прогностичних сонографічних, патологічних, демографічних або молекулярних ознак захворювання [63]. Залишається також не зрозумілим, чи існує залежність між ростом депозиту та зменшенням виживаності.

Крім того, незрозуміло, чи впливає ріст метастатичного депозиту на зменшення виживаності. Саме тому з метою встановлення меж і визначення предикторів захворювання спостережні дослідження використовують стандартизовані протоколи УЗД. Згодом можуть бути розроблені рандомізовані контрольовані випробування для вирішення змін у результатах, такі як розвиток додаткових локорегіональних метастазів, виявлення віддалених метастазів.

Конфлікт інтересів. Автори констатують відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Agate L, Lorusso L, Elisei R. New and old knowledge on differentiated thyroid cancer epidemiology and risk factors. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(6 Suppl):3-9.
2. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA.* 2006 May 10;295(18):2164-7. doi: 10.1001/jama.295.18.2164.
3. Wang Y, Wang W. Increasing Incidence of Thyroid Cancer in Shanghai, China, 1983–2007. *Asia Pac J Public Health.* 2015 Mar;27(2):NP223-9. doi: 10.1177/1010539512436874.
4. Bellevisine C, Vigliar E, Malapelle U, et al. Cytopathologists can reliably perform ultrasound-guided thyroid fine needle aspiration: a 1-year audit on 3715 consecutive cases. *Cytopathology.* 2016 Apr;27(2):115-21. doi: 10.1111/cyt.12243.
5. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol.* 2013;2013:965212. doi: 10.1155/2013/965212.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
7. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery.* 1993 Dec;114(6):1050-7; discussion 1057-8.
8. Shah MD, Hall FT, Eski SJ, Witterick IJ, Walfish PG, Freeman JL. Clinical course of thyroid carcinoma after neck dissection. *Laryngoscope.* 2003 Dec;113(12):2102-7. doi: 10.1097/00005537-200312000-00008.

9. Wang TS, Dubner S, Szynter LA, Heller KS. Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervical lymph nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Jan;130(1):110-3. doi: 10.1001/archotol.130.1.110.
10. Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid.* 1999 May;9(5):421-7. doi: 10.1089/thy.1999.9.421.
11. Bhargava PRK, Mishra A, Agarwal G, et al. Long term outcome of differentiated thyroid carcinoma: experience in a developing country. *World J Surg.* 2010 Jan;34(1):40-7. doi: 10.1007/s00268-009-0293-y.
12. Cooper DS, Specker B, Ho M, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid.* 1998 Sep;8(9):737-44. doi: 10.1089/thy.1998.8.737.
13. Lin JD, Chao TC, Huang MJ, Weng HF, Tzen KY. Use of radioactive iodine for thyroid remnant ablation in well-differentiated thyroid carcinoma to replace thyroid reoperation. *Am J Clin Oncol.* 1998 Feb;21(1):77-81.
14. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer.* 1997 Jun 15;79(12):2414-23.
15. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg.* 2002 Aug;26(8):879-85. doi: 10.1007/s00268-002-6612-1.
16. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg.* 1998 Sep;228(3):320-30.
17. Loyo M, Tufano RP, Gourin CG. National trends in thyroid surgery and the effect of volume on short-term outcomes. *Laryngoscope.* 2013 Aug;123(8):2056-63. doi: 10.1002/lary.23923.
18. Gourin CG, Tufano RP, Forastiere AA, Koch WM, Pawlik TM, Bristow RE. Volume-based trends in thyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Dec;136(12):1191-8. doi: 10.1001/archoto.2010.212.
19. Stavrakis AI, Ituarte PH, Ko CY, Yeh MW. Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery. *Surgery.* 2007 Dec;142(6):887-99; discussion 887-99. doi: 10.1016/j.surg.2007.09.003.
20. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Jan;60(1):21-8.
21. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid—prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer.* 2003 Jul 1;98(1):31-40. doi: 10.1002/cncr.11442.
22. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am.* 1996 Jan;5(1):43-63.
23. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg.* 1994 Jul-Aug;18(4):559-67; discussion 567-8.
24. Ito Y, Uruno T, Nakano K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid.* 2003 Apr;13(4):381-7. doi: 10.1089/105072503321669875.
25. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstrahl EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery.* 1992 Dec;112(6):1139-46; discussion 1146-7.
26. Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 2002 Mar;131(3):249-56.
27. Arturi F, Russo D, Giuffrida D, et al. Early diagnosis by genetic analysis of differentiated thyroid cancer metastases in small lymph nodes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 May;82(5):1638-41. doi: 10.1210/jcem.82.5.4062.
28. Solorzano CC, Carneiro DM, Ramirez M, Lee TM, Irvin GL. Surgeon-performed ultrasound in the management of thyroid malignancy. *Am Surg.* 2004 Jul;70(7):576-80; discussion 580-2.
29. Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Ishigaki T, Funahashi H, Imai T. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. *Eur J Radiol.* 1998 Nov;29(1):4-10.
30. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg.* 2006 May;141(5):489-94; discussion 494-6. doi: 10.1001/archsurg.141.5.489.
31. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery.* 2003 Dec;134(6):946-54; discussion 954-5. doi: 10.1016/S0039.
32. O'Connell K, Yen TW, Quiroz F, Evans DB, Wang TS. The utility of routine preoperative cervical ultrasonography in patients undergoing thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Surgery.* 2013 Oct;154(4):697-701; discussion 701-3. doi: 10.1016/j.surg.2013.06.040.
33. Leboulleux S, Girard E, Rose M, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Sep;92(9):3590-4. doi: 10.1210/jc.2007-0444.
34. Frasoldati A, Valcavi R. Challenges in neck ultrasonography: lymphadenopathy and parathyroid glands. *Endocr Pract.* 2004 May-Jun;10(3):261-8. doi: 10.4158/EP.10.3.261.
35. Kuna SK, Bracic I, Tesic V, Kuna K, Herceg GH, Dodig D. Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. *J Ultrasound Med.* 2006 Dec;25(12):1531-7; quiz 1538-40.
36. Park JH, Lee YS, Kim BW, Chang HS, Park CS. Skip lateral neck node metastases in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2012 Apr;36(4):743-7. doi: 10.1007/s00268-012-1476-5.
37. Snozek CL, Chambers EP, Reading CC, et al. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4278-81. doi: 10.1210/jc.2007-1075.
38. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer.* 2003 Jan 1;97(1):90-6. doi: 10.1002/cncr.11031.
39. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Apr;91(4):1364-9. doi: 10.1210/jc.2005-1705.
40. Jeon MJ, Park JW, Han JM, et al. Serum anti-thyroglobulin antibodies interfere with thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of metastatic neck nodes in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1):153-60. doi: 10.1210/jc.2012-2369.
41. Chung J, Kim EK, Lim H, et al. Optimal indication of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration for detecting lateral metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid

- carcinoma. *Head Neck*. 2014 Jun;36(6):795-801. doi: 10.1002/hed.23371.
42. Grani G, Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration wash-out: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jun;99(6):1970-82. doi: 10.1210/jc.2014-1098.
43. Pak K, Suh S, Hong H, et al. Diagnostic values of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration of lymph nodes in patients with thyroid cancer. *Endocrine*. 2015 May;49(1):70-7. doi: 10.1007/s12020-014-0410-z.
44. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 Jun;74(6):1401-4. doi: 10.1210/jcem.74.6.1592886.
45. Moon JH, Kim YI, Lim JA, et al. Thyroglobulin in washout fluid from lymph node fine-needle aspiration biopsy in papillary thyroid cancer: large-scale validation of the cutoff value to determine malignancy and evaluation of discrepant results. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Mar;98(3):1061-8. doi: 10.1210/jc.2012-3291.
46. Giovanella L, Bongiovanni M, Trimboli P. Diagnostic value of thyroglobulin assay in cervical lymph node fine-needle aspirations for metastatic differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2013 Jan;25(1):6-13. doi: 10.1097/CCO.0b013e3182835a9ab1.
47. Hughes DT, White ML, Miller BS, Gauger PG, Burney RE, Doherty GM. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2010 Dec;148(6):1100-6; discussion 1006-7. doi: 10.1016/j.surg.2010.09.019.
48. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, 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 Nov;22(11):1144-52. doi: 10.1089/thy.2012.0043.
49. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg*. 2005 Sep;71(9):731-4.
50. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Oct;90(10):5723-9. doi: 10.1210/jc.2005-0285.
51. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. *Surgery*. 2004 Feb;135(2):139-48. doi: 10.1016/S0039.
52. Adam MA, Pura J, Goffredo P, et al. Presence and number of lymph node metastases are associated with compromised survival for patients younger than age 45 years with papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 20;33(21):2370-5. doi: 10.1200/JCO.2014.59.8391.
53. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 May;134(5):536-8. doi: 10.1001/archotol.134.5.536.
54. Hwang HS, Orloff LA. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2011 Mar;121(3):487-91. doi: 10.1002/lary.21227.
55. Mulla M, Schulte KM. Central cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a systematic review of imaging-guided and prophylactic removal of the central compartment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jan;76(1):131-6. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04162.x.
56. Hartl DM, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, et al. Optimization of staging of the neck with prophylactic central and lateral neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg*. 2012 Apr;255(4):777-83. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824b7b68.
57. Popadich A, Levin O, Lee JC, et al. A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2011 Dec;150(6):1048-57. doi: 10.1016/j.surg.2011.09.003.
58. Lang BH, Wong KP, Wan KY, Lo CY. Impact of routine unilateral central neck dissection on preablative and postablative stimulated thyroglobulin levels after total thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jan;19(1):60-7. doi: 10.1245/s10434-011-1833-x.
59. Sancho JJ, Lennard TW, Paunovic I, Triponez F, SitgesSerra A. Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg*. 2014 Feb;399(2):155-63. doi: 10.1007/s00423-013-1152-8.
60. Barczynski M, Konturek A, Stopa M, Nowak W. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Br J Surg*. 2013 Feb;100(3):410-8. doi: 10.1002/bjs.8985.
61. Ito Y, Yoshida H, Kihara M, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. BRAF(V600E) mutation analysis in papillary thyroid carcinoma: is it useful for all patients? *World J Surg*. 2014 Mar;38(3):679-87. doi: 10.1007/s00268-013-2223-2.
62. Moreno MA, Edeiken-Monroe BS, Siegel ER, Sherman SI, Clayman GL. In papillary thyroid cancer, preoperative central neck ultrasound detects only macroscopic surgical disease, but negative findings predict excellent long-term regional control and survival. *Thyroid*. 2012 Apr;22(4):347-55. doi: 10.1089/thy.2011.0121.
63. Robenshtok E, Fish S, Bach A, Dominguez JM, Shaha A, Tuttle RM. Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;97(8):2706-13. doi: 10.1210/jc.2012-1553.

Отримано 17.10.2018 ■

Смоляр В.А.¹, Товкай А.А.¹, Паламарчук В.А.¹, Хоперия В.Г.²

¹ Український научно-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ, Україна

² ННЦ «Інститут біології і медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, г. Київ, Україна

Диссекція лімфатических вузлів при диференційованому раку щитовидної залози: огляд сучасних тенденцій

Резюме. В течение последних десятилетий отмечается значительный рост заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ), связанный как с неблагоприятным воздействием окружающей среды, так и с быстрым развитием методов визуализации исследования. Это привело к поиску адаптированных и менее агрессивных терапев-

тических протоколов, избегая риска осложнений и неадекватных вмешательств. Несмотря на преимущественно благоприятный прогноз при дифференцированном РЩЖ (ДРЩЖ), наличие метастазов в лимфатических узлах связано с повышенным риском рецидивов, что значительно ухудшает качество жизни и негативно вли-

яет на прогноз болезни. До сих пор лечением РЩЖ занимаются в общехирургических лечебных учреждениях, что сопровождается большим количеством неадекватно выполненных оперативных вмешательств и высокой частотой послеоперационных осложнений. Кроме того, в нашей стране радиойодтерапия остается малодоступной процедурой для большинства пациентов, также отсутствует реестр данной патологии для оценки эффективности лечения. Исходя из последних рекомендаций эндокринных обществ, мы проанализировали основные подходы к определению показаний и объема диссекции

лимфатических узлов при ДРЩЖ, учитывая их преимущества и риски. Данные литературы показали, что дискуссия все еще открыта, и хирурги разделились на сторонников и противников его применения. Именно поэтому существует необходимость в дополнительных клинических и перспективных долгосрочных рандомизированных исследованиях прогностически значимых факторов при выборе тактики диссекции лимфатических узлов ДРЩЖ.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы; диссекция лимфатических узлов; обзор

V.A. Smoliar¹, O.A. Tovkay¹, V.O. Palamarchuk¹, V.G. Khoperyi²

¹ Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko National University, Kyiv, Ukraine

Lymph node dissection in differentiated thyroid cancer: review of modern tendencies

Abstract. Recently, there has been a significant increase in the incidence of thyroid cancer (TC), both due to the adverse environmental effects and the rapid development of imaging methods. This led to the search for adapted and less aggressive therapeutic protocols, avoiding the risk of complications and inadequate interventions. Despite the predominantly favorable prognosis for differentiated thyroid cancer (DTC), the presence of metastases to the lymph nodes is associated with an increased risk of relapse, which significantly deteriorates the quality of life and adversely affects the prognosis of the disease. Currently, TC treatment is being carried out in general surgical hospitals, which is accompanied by a large number of inadequately executed surgical procedures and a high frequency of postoperative complications. In addition, in our country, radioiodine therapy remains unavailable to most patients, and there is no registry of this pathology to assess

the effectiveness of treatment. Taking into account the latest guidelines of endocrine societies, we analyzed the main approaches to determining the indications and volume of lymph node dissection for DTC in terms of their benefits and risks. The literature data showed that the discussion is still open, and surgeons are divided between supporters and opponents of its use. That is why there is a need for additional clinical and perspective long-term randomized studies of prognostically significant factors when choosing approaches to lymph node dissection in DTC.

Keywords: differentiated thyroid cancer; lymph node dissection; review