

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.31

# Чинники ризику метастазування папілярної карциноми щитоподібної залози до лімфовузлів шиї за доопераційного статусу пухлини N0

Б.Б. Гуда,  
М.В. Остафійчук

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** Ураження лімфовузлів шиї метастазами папілярної карциноми (ПК) щитоподібної залози (ЩЗ), у переважній більшості випадків, починається з лімфатичного колектора центрального відділу (VI і VII зони лімфовідтоку). При цьому пацієнти з первинним статусом пухлини N0 (на підставі фізикального обстеження, передопераційної візуалізації та огляду під час операції) можуть мати «приховані» мікрومتастази (метастази) в лімфовузлах цієї локалізації, що є надважливим для стратифікації ризику виникнення латеральних і віддалених метастазів, а також післяопераційних рецидивів. **Мета.** Проаналізувати частоту метастазування ПК, зокрема до лімфовузлів центрального компартменту, залежно від низки можливих чинників ризику метастазування. **Матеріал і методи.** Ретроспективне когортне дослідження клінічних даних 566 пацієнтів, у яких доопераційне обстеження не виявило доказових ознак метастазів. Частоту регіонального метастазування оцінювали за відсотком у когорті пацієнтів із ПК категорій N1a+N1b+N1ab (сумарно), а також окремо за кожною категорією. **Результати.** Встановлено, що частота метастазування ПК в лімфовузлі шиї чоловіків вища порівняно з такою в жінок. Найсуттєвіше (у 2,2 раза) це стосується частоти метастазування в лімфовузлі VI чи VII зон лімфовідтоку (претрахеальні, паратрахеальні чи преларингеальні/Delphian, верхні медіастинальні), так і бічні лімфовузлі шиї (зони I, II, III, IV чи V, ретрофарингеальні лімфатичні вузли), що класифікується як категорія пухлини N1ab. Ризик виникнення метастазів різко знижується у хворих жінок (але не в чоловіків) у віці 31–40 років внаслідок зменшення його в разі пухлин категорії N1a і N1ab. Як у жінок, так і в чоловіків частота метастазів збільшена за пухлин розміром понад 1 см (категорії N1b і N1ab) порівняно з таким за мікрокарцином, а також при внутрішньоорганному метастазуванні – інтраїтиреоїдному та, особливо різко, за інвазії пухлинних клітин у капсулу пухлини (категорії N1a і N1ab). За екстраїтиреоїдної інвазії частота метастазування в жінок (але не в чоловіків) продовжує зростати; уражаються окремо при цьому також латеральні лімфовузлі (категорія N1b). Мультифокальність не є суттєвим чинником ризику, а наявність хронічного автоімунного тиреоїдиту (ХАІТ) захищає лімфовузлі усіх локацій від посиленого метастазування ПК. **Висновки.** Оцінка чинників високого ризику існування «прихованих» метастатичних лімфовузлів у центральному компартменті лімфовідтоку шиї, частину з яких можна оцінити лише після проведення оперативного втручання та патоморфологічних експертиз, є важливою при прогнозуванні рецидивів та пролонгації захворювання.

## Оригінальні дослідження

Існування значної кількості пацієнтів із «прихованими» мікрометастазами в центральних лімфовузлах свідчить про необхідність виконання їхньої профілактичної дисекції в пацієнтів із передопераційним статусом пухлини N0.

**Ключові слова:** папілярна карцинома, метастази, лімфовузли центрального компартменту ший, чинники ризику.

Диференційований рак ЩЗ має низький злоякісний потенціал і повільний характер прогресії з 10-річним виживанням хворих понад 90% [1]. Водночас раннє метастазування пухлин, зокрема ПК, завжди асоціюється з несприятливим онкологічним результатом – зменшенням терміну виживання пацієнтів і летальністю близько 0,4% [2, 3]. Наявність метастазів у лімфатичних вузлах ший розглядають як показник прогресування захворювання, пов'язаного з агресивними характеристиками пухлин. Визнають, що найбільше це стосується метастазування ПК до лімфовузлів центрального компартменту ший, бо інформація про наявність прихованих метастатичних лімфовузлів цієї локалізації є важливою для стратифікації ризику виникнення латеральних і віддалених метастазів, а також рецидивів, але значення кількості таких метастазів та зв'язок їх з іншими чинниками ризику залишаються все ще неясними [2, 4].

Встановлено, що метастазування папілярного раку ЩЗ зазвичай починається саме з утворення метастазів у центральних лімфатичних вузлах із поступовим поширенням до латеральних [5]. До 80% пацієнтів, у яких на діагностичному етапі відсутні ознаки метастазування, можуть мати приховані мікрометастази в центральних лімфовузлах [6, 7]. Проте, досі немає консенсусу щодо того, як оцінити ризик наявності метастазів у лімфовузлах центрального компартменту перед операцією, що важливо для складання плану хірургічного втручання, особливо обсягу лімфатичної дисекції [8]. УЗД є одним із важливих рутинних інструментів для передопераційної оцінки як пухлини, так і можливих метастазів. Однак, рівень виявлення уражених лімфовузлів центрального відсіку відносно низький через глибоке розташування лімфовузлів, незначний розмір частини з них та обмеження технологій візуалізації (висока залежність від досвіду сонографістів і варіабельність результатів між ними [9]). Діагностична чутливість УЗД щодо виявлення таких лімфовузлів становить лише 12,5-44,4% при специфічності 95% [10-12], у кращому випадку – 51-58% із частотою помилок 44,6% [13]. Для порівняння: чутливість УЗД для метастазів у латеральні лімфатичні вузли –

75,8% [10]. Аналогічно: чутливість комп'ютерної томографії для латеральних лімфовузлів становить 81,1%, тоді як для центральних удвічі менше (40,0%) [14]. Крім того, ні комп'ютерна томографія, ні УЗД не можуть передбачити точну кількість метастатичних лімфовузлів.

Отже, залишається питання: які чинники можуть обумовлювати (і допомагати прогнозувати) високий ризик розвитку метастазів цієї локалізації та чи існують якісь чинники, що захищають ці лімфовузли від метастазування. Як можливі вивчають стать, вік пацієнтів, діаметр пухлини, наявність таких її характеристик як інвазійність, мультифокальність, двосторонність, ступінь мікрокальцифікації, супутній автоімунний тиреоїдит та деякі інші [11].

Зважаючи на вищезгадане, **метою роботи** є визначення у хворих із передопераційним статусом N0 частоти метастазування ПК, зокрема до лімфовузлів центрального компартменту, залежно від низки можливих чинників ризику виникнення прихованих метастазів.

## Матеріал і методи

Для проведення досліджень була сформована когорта пацієнтів, які були обстежені та прооперовані в хірургічному відділі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» у 2000-2023 рр. Ретроспективно дані про пацієнтів були отримані з клінічного реєстру хворих та включали вік, стать, розміри пухлин та їх класифікацію за системою TNM (8-а редакція), наявність агресивних характеристик (мультифокальність, інвазія), а також супутнього ХАІТ. У когорті включені лише хворі з ПК, у яких на доопераційному етапі теоретично передбачали можливість існування клінічно прихованих лімфовузлів, а після обстеження (включаючи УЗД та/чи тонкогловку аспіраційну біопсію) не виявляли жодних ознак можливого метастазування в лімфовузли ший (статус N0). Усі хворі перенесли тотальну тиреоїдектомію, за необхідності – поєднану з дисекцією лімфатичних вузлів (центральною чи/та іпсилатеральною).

Наявність двох і більше пухлинних вогнищ ПК незалежно від локалізації (однобічна чи

двобічна) визначали як мультифокальність. За ступенем інвазії на основі результатів патоморфологічних досліджень виділяли окремо капсульну, інтра- чи екстратиреоїдну. ХАІТ був підтверджений патогістологічним висновком про наявність лімфоцитарного тиреоїдиту.

У когорту увійшли 566 хворих, із них 476 жінок у віці 17-78 років ( $47,7 \pm 0,63$  року) і 90 чоловіків у віці 16-75 років ( $46,7 \pm 1,41$  року). Середній розмір пухлини становив  $15,1 \pm 0,43$  мм (у жінок –  $14,9 \pm 0,46$  мм, у чоловіків –  $16,1 \pm 1,18$  мм). За класифікацією TNM пухлини T1 кваліфікували в 73,6%, T2 – у 12,0%, T3 – у 10,8%, T4 – у 2,6%. У 68,9% випадків реєстрували інвазію, 26,0% пухлин мали мультифокальний характер, у 39,2% пацієнтів діагностували ХАІТ (43,1% серед жінок, 18,9% серед чоловіків). 52,2% хворих входили до першої групи ризику, 37,5% – до другої, 10,3% – до третьої.

Частоту регіонального метастазування оцінювали за відсотком хворих у когорті з карциномами категорій N1a+N1b+N1ab (сумарно), а також окремо за кожною категорією. Статистичну обробку даних когортних досліджень проводили за використання критерію узгодженості розподілів  $\chi^2$  Пірсона ( $P_\chi$ ). Статистичні розрахунки виконані при використанні пакета комп'ютерних програм «Statistica 12 by StatSoft, Inc.». Критичний рівень значущості приймали за 0,05.

Проведення досліджень узгоджено з Комісією з питань біоетики Інституту (дозвіл від 12.04.2019 р., № 28/1-КЕ).

## Результати та обговорення

Частота метастазування ПК до лімфовузлів ший чоловіків у 1,5 раза вища порівняно з такою в жінок (табл. 1). Найсуттєвіше (у 2,2 раза) це стосується частоти широкого метастазування як до лімфовузлів VI чи VII зон лімфовідтоку (претрахеальні, паратрахеальні чи преларингеальні/Delphian, верхні медіастинальні), так і бічних лімфатичних вузлів ший (зони I, II, III, IV чи V, ретрофарингеальні лімфатичні вузли), що класифікується як категорія пухлини N1ab.

Результати аналізу залежності метастазування ПК до лімфовузлів ший від віку хворих свідчать, що ризик виникнення метастазів різко знижується в пацієнтів у віці 31-40 років і також внаслідок зменшення його за пухлин категорії N1ab (21-30 років – 9/51 (17,6%), 31-40 років – 8/111 (7,2%),  $P_{\chi^2}=0,044$ ) (табл. 2). Надалі зі збільшен-

ням віку хворих рівень метастазування суттєво не змінюється. Отже, вік 31-40 років виглядає як віковий бар'єр, за якого молодші хворі мають ризик вищого рівня метастазування карцином до шийних лімфатичних вузлів.

**Таблиця 1.** Розподіл пацієнтів із ПК ЩЗ категорій N1a-N1ab залежно від статі, загальна кількість із ПК ЩЗ / кількість за категоріями N1a-N1ab (%)

**Table 1.** Distribution of patients with papillary thyroid carcinoma (PTC) by categories N1a-N1ab on gender, total number with PTC / number with categories N1a-N1ab (%)

Категорія Category	Усі пацієнти All patients	Жінки Women	Чоловіки Men
N1a	566 / 105 (18,6%)	476 / 85 (17,9%)	90 / 20 (22,2%)
N1b	566 / 37 (6,5%)	476 / 29 (6,1%)	90 / 8 (8,9%)
N1ab	566 / 37 (6,5%)	476 / 26 (5,5%)	90 / 11 (12,2%) *
Всього Total	566 / 179 (31,6%)	476 / 140 (29,4%)	90 / 39 (43,3%) *

Примітка: \* – вірогідність різниці порівняно з відповідною групою жінок ( $P_{\chi^2}<0,01$ ).

Note: \* – significant difference compared to the corresponding women group ( $P_{\chi^2}<0.01$ ).

**Таблиця 2.** Розподіл пацієнтів із ПК ЩЗ категорій N1a-N1ab залежно від віку, загальна кількість із ПК ЩЗ / кількість за категоріями N1a-N1ab (%)

**Table 2.** Distribution of patients with PTC by categories N1a-N1ab depending on age, total number with PTC / number with categories N1a-N1ab (%)

Вік, роки Age, years	Усі пацієнти All patients	Жінки Women	Чоловіки Men
<21	16 / 10 (62,5%)	12 / 7 (58,3%)	4 / 3 (75,0%)
21-30	51 / 28 (54,9%)	44 / 24 (54,6%)	7 / 4 (57,2%)
31-40	111 / 35 (32,4%) *	95 / 29 (28,2%) *	16 / 7 (43,9%)
41-50	146 / 48 (33,0%)	122 / 36 (29,6%)	24 / 12 (49,9%) **
51-60	130 / 33 (25,4%)	103 / 23 (22,3%)	27 / 11 (40,7%) **
>60	112 / 23 (20,5%)	100 / 21 (21,0%)	12 / 2 (16,6%)
Усього Total	566 / 177 (31,3%)	476 / 140 (29,4%)	90 / 39 (43,3%)

Примітка: \* – вірогідність різниці порівняно з попередньою віковою групою ( $P_{\chi^2}<0,01$ );

\*\* – вірогідність різниці порівняно з відповідною групою жінок ( $P_{\chi^2}<0,01$ ).

Note: \* – significant difference compared to the previous age group ( $P_{\chi^2}<0.01$ );

\*\* – significant difference compared to the corresponding women group ( $P_{\chi^2}<0.01$ ).

## Оригінальні дослідження

Проте, при врахуванні одночасно обох чинників – вік і стать – отримані дані, які вказують на можливість різного впливу віку на метастазування ПК у хворих різної статі. І якщо для жінок віковий бар'єр високого ризику метастазування 31-40 років підтверджується і надалі, частота метастазів продовжує лише дещо зменшуватися з віком (див. табл. 2), то для чоловіків він, напевно, вищий. Але, попри тенденцію постійного зниження частоти метастазування ПК до лімфовузлів шії (від 75% у молодих хворих до 16% у чоловіків старшого віку), підтвердити віковий бар'єр у віці понад 60 років завадила невелика кількість у когорті пацієнтів чоловічої статі. Вища частота метастазування карцином у чоловіків порівняно з жінками є впродовж усіх вікових відрізків, залишається такою й у віці 41-60 років, зрівнюючись із даними для жінок лише у віці понад 60 років.

Щодо частоти метастазів при пухлинах категорії N1a, то в жінок віком до 30 років вона становить 32,1% (18/56), віком 31-50 років – 18,0% (39/217,  $\chi^2 = 0,000$ ), віком понад 50 років – 13,8% (28/203,  $\chi^2 = 0,050$ ). Таким чином, у жінок із віком є чітке зниження частоти метастазування ПК до лімфовузлів VI і VII зон лімфовідтоку, тоді як у чоловіків вона з віком суттєво не змінюється і становить відповідно 27,3% (3/11) – 27,5% (11/40) – 20,5% (8/39).

Ще одним із можливих прогностичних чинників вважають розмір пухлини. Порівняння частоти метастазування пухлин різного розміру показало, що як у жінок, так і в чоловіків вона збільшена за пухлин розміром понад 1 см порівняно з таким за мікрокарцином (табл. 3). У жінок більшою була частота метастазів за пухлин категорії N1b і N1ab, а в чоловіків за категорії пухлин N1ab. Саме за останніх (категорія N1ab) частота метастазування превалювала у хворих чоловіків.

Важливою характеристикою для прогнозу тяжкості хвороби є інвазійність ПК. За нашими даними, інвазія пухлини у власну капсулу спричиняє суттєве збільшення частоти метастазування карциноми в лімфовузлі шії. Найсуттєвіше спостерігали зростання частоти метастазування в чоловіків (у 5 разів), у т.ч. до лімфовузлів центрального колектора (табл. 4). Інтрагиреоїдна інвазія не впливає на подальше збільшення ризику метастазування стосовно такого за капсульної інвазії. При цьому підвищення частоти

**Таблиця 3.** Розподіл пацієнтів різної статі з ПК ЩЗ за категоріями N залежно від розміру пухлини, загальна кількість із ПК ЩЗ / кількість за категоріями N1a-N1ab (%)

**Table 3.** Distribution of patients of different sex with PTC by categories N depending on the size of the tumor, total number with PTC / number with categories N1a-N1ab (%)

Розмір Size	Категорія Category	Усі пацієнти All patients	Жінки Women	Чоловіки Men
<10 мм <10 mm	N1a	236 / 37 (15,7%)	207 / 31 (15,0%)	27 / 6 (20,7%)
	N1b	236 / 7 (3,0%)	207 / 5 (2,4%)	27 / 2 (6,9%)
	N1ab	236 / 5 (2,1%)	207 / 4 (1,9%)	27 / 1 (3,4%)
	Всього Total	236 / 49 (20,8%)	207 / 40 (19,3%)	27 / 9 (31,0%)
>10 мм >10 mm	N1a	330 / 68 (20,6%)	269 / 54 (20,1%)	30 / 14 (23,0%)
	N1b	330 / 30 (9,1%) *	269 / 24 (8,9%) *	30 / 6 (9,8%)
	N1ab	330 / 32 (9,7%) *	269 / 22 (8,2%) *	30 / 10 (16,4%) **
	Усього Total	330 / 130 (39,4%) *	269 / 100 (37,2%) *	30 / 30 (49,2%) *
Усього Total	566 / 179 (31,6%)	476 / 140 (29,4%)	57 / 39 (68,4%)	

Примітка: \* – вірогідність різниці порівняно з групою «<10 мм» ( $P_{\chi^2} < 0,001$ );

\*\* – вірогідність різниці порівняно з відповідною групою жінок ( $P_{\chi^2} < 0,01$ ).

Note: \* – significant difference compared to the «<10 mm» group ( $P_{\chi^2} < 0,001$ ); \*\* – significant difference compared to the corresponding women group ( $P_{\chi^2} < 0,01$ ).

метастазування не відбувалося за ПК категорії N1b. При приєднанні до інвазійного процесу позатиреоїдних тканин частота метастазування в жінок (проте не в чоловіків) продовжує зростати, уражаються при цьому також латеральні лімфовузлі (категорії N1b).

Ще один чинник, який може вплинути на інтенсивність метастазування ПК – це мультифокальність пухлинного росту, яку навіть за мікроПК реєструють у 20-40% пацієнтів [15]. Водночас отримані в цьому дослідженні дані свідчать, що мультифокальність карцином не впливає суттєво на ризик метастазування до лімфатичних вузлів шії як у жінок (27,5% (96/350) і 34,9% (44/126) відповідно моно- і мультифокальні,  $P_{\chi^2} = 0,113$ ), так і чоловіків (40,5% (28/69)

**Таблиця 4.** Розподіл пацієнтів різної статі з ПК ЩЗ за категоріями N залежно від характеристик інвазивності пухлини, загальна кількість із ПК ЩЗ / кількість за категоріями N1a-N1ab (%)

**Table 4.** Distribution of patients of different sex with PTC by categories N depending on the characteristics of invasiveness of the tumor, total number with PTC / number with categories N1a-N1ab (%)

Інвазія Invasion	Категорія Category	Усі пацієнти All patients	Жінки Women	Чоловіки Men	
Відсутня Absent	N1a	176 / 15 (8,5%)	149 / 12 (8,1%)	27 / 3 (11,1%)	
	N1b	176 / 7 (4,0%)	149 / 6 (4,1%)	27 / 1 (3,7%)	
	N1ab	176 / 1 (0,6%)	149 / 1 (0,7%)	27/0 (0,0%)	
	Всього Total	176 / 23 (13,1%)	149 / 19 (12,9%)	27 / 4 (14,8%)	
	Капсульна Capsule	N1a	137 / 37 (27,0%) *	119 / 28 (23,5%) *	18 / 9 (50,0%) **, **
Капсульна Capsule	N1b	137 / 10 (7,3%)	119 / 9 (7,6%)	18 / 1 (5,6%)	
	N1ab	137 / 12 (8,8%) *	119 / 8 (6,7%) *	18 / 4 (22,2%) **, **	
	Всього Total	137 / 59 (43,1%) *	119 / 45 (37,8%) *	18 / 14 (77,8%) **, **	
	Інтра- тиреїдна Intra- thyroid	N1a	192 / 41 (21,4%) *	162 / 35 (21,6%) *	30 / 6 (20,0%) ****
	Інтра- тиреїдна Intra- thyroid	N1b	192 / 11 (5,7%)	162 / 7 (4,3%)	30 / 4 (13,3%)
N1ab		192 / 13 (6,8%) *	162 / 10 (6,2%) *	30 / 3 (10,0%)	
Усього Total		192 / 65 (33,9%) *	162 / 52 (32,1%) *	30 / 13 (43,3%) **, ****	
Екстра- тиреїдна Extra- thyroid		N1a	61 / 12 (19,7%) *	46 / 10 (21,8%) *	15 / 2 (13,3%)
Екстра- тиреїдна Extra- thyroid		N1b	61 / 9 (14,8%) **, ****	46 / 7 (15,2%) **, ****	15 / 2 (13,3%)
	N1ab	61 / 10 (16,4%) **, ****	46 / 6 (13,0) *	15 / 4 (26,7) *	
	Усього Total	61 / 31 (50,8%) **, ****	46 / 23 (50,0%) **, ****	15 / 8 (53,3%) *	
	Усього Total	566 / 178 (31,4%)	476 / 139 (29,2%)	90 / 39 (43,3%)	

Примітка: \* – вірогідність різниці порівняно з групою «інвазія відсутня» ( $P_{\chi^2} < 0,01$ );  
\*\* – вірогідність різниці порівняно з відповідною групою жінок ( $P_{\chi^2} < 0,05$ );  
\*\*\* – вірогідність різниці порівняно з відповідною попередньою групою ( $P_{\chi^2} < 0,01$ ).

Note: \* – significant difference compared to the «no invasion» group ( $P_{\chi^2} < 0,01$ );  
\*\* – significant difference compared to the corresponding women group ( $P_{\chi^2} < 0,05$ );  
\*\*\* – significant difference compared to the corresponding previous group ( $P_{\chi^2} < 0,01$ ).

і 52,4% (11/21,  $P_{\chi^2} = 0,339$ ). Як за моно-, так і за мультифокальних ПК рівень метастазів у чоловіків залишається вищим порівняно з жінками ( $P_{\chi^2} < 0,001$ ).

Зважаючи на суперечливі дані щодо ролі тиреоїдиту Хашимото в розвитку тиреоїдного раку, порівняли: чи він сприяє пухлинному процесу, чи він може створювати захисний бар'єр проти його поширення (у вигляді метастазів до лімфовузлів). Результати такого аналізу свідчать, що ХАІТ дійсно захищає від інтенсивного метастазування ПК до лімфовузлів усіх зон лімфовідтоку (табл. 5). Такий вплив аутоімунного захворювання чітко прослідковується для жінок, а для чоловіків подібний ефект не підтверджений статистично. Оскільки направленість змін частоти метастазування за співіснування ХАІТ разом із ПК у жінок і чоловіків однакова, суттєвої різниці між даними для них не спостерігали.

**Таблиця 5.** Розподіл пацієнтів різної статі з ПК ЩЗ за категоріями N залежно від наявності чи ні ХАІТ, загальна кількість із ПК ЩЗ / кількість за категоріями N1a-N1ab (%)

**Table 5.** Distribution of patients of different sex with PTC by categories N depending on the presence or absence of chronic autoimmune thyroiditis, total number with PTC / number with categories N1a-N1ab (%)

Групи Groups	Категорія Category	Усі пацієнти All patients	Жінки Women	Чоловіки Men
ХАІТ – Chronic autoimmune thyroiditis –	N1a	344 / 75 (21,8%)	271 / 58 (21,6%)	73 / 17 (23,3%)
	N1b	344 / 30 (8,7%)	271 / 23 (8,5%)	73 / 7 (9,6%)
	N1ab	344 / 30 (8,7%)	271 / 20 (7,4%)	73 / 10 (13,7%)
	Всього Total	344 / 135 (39,2%)	271 / 101 (37,3%)	73 / 34 (46,6%)
	ХАІТ + Chronic autoimmune thyroiditis +	N1a	222 / 30 (13,4%) *	205 / 27 (13,2%) *
ХАІТ + Chronic autoimmune thyroiditis +	N1b	222 / 7 (3,2%) *	205 / 6 (2,9%) *	17 / 1 (5,9%)
	N1ab	222 / 7 (3,2%) *	205 / 6 (2,9%) *	17 / 1 (5,9%)
	Усього Total	222 / 44 (19,8%) *	205 / 39 (19,0%) *	17 / 5 (29,4%)
Усього Total	566 / 179 (38,4%)	476 / 140 (29,4%)	90 / 39 (43,3%)	

Примітка: \* – вірогідність різниці порівняно з групою «ХАІТ–» ( $P_{\chi^2} < 0,001$ ).

Note: \* – significant difference compared to the «CAT–» group ( $P_{\chi^2} < 0,001$ ).

## Оригінальні дослідження

Клітини папілярного раку ЩЗ, зазвичай, розповсюджуються через лімфатичну систему послідовно, спочатку до лімфовузлів центрального відділу, а потім поступово до лімфовузлів бокового відділу шиї та верхнього середостіння. Тому, найчастіше зоною значного метастазування ПК є лімфатичні колектори центрального відділу шиї (VI і VII рівень) [5]. Водночас важливо зазначити, що до 80% пацієнтів із первинним статусом N0 (на підставі фізикального обстеження, передопераційної візуалізації та огляду під час операції) можуть мати приховані мікрометастази саме в лімфовузлах центрального колектора [6, 7]. Метастази в латеральні лімфовузли зустрічаються рідше, причому, іноді спостерігають випадки «пропуску» метастазування до центральних лімфовузлів при наявності метастазів у латеральних (11,1-19,7%) [16, 17]. Одна з гіпотез пояснює це особливістю розташування пухлини (у верхній частині залози чи в перешийку), що, ймовірно, пов'язано з рефлюксом лімфи [18].

Існування прихованих метастазів у лімфовузлах центрального відсіку шиї за ПК становить загрозу подальшого широкого метастазування карциноми та виникнення рецидивів після проведення хірургічного лікування. І якщо виконання терапевтичної дисекції лімфовузлів цієї локалізації при клінічно очевидних метастатичних ураженнях, які виявлені при передопераційному УЗД чи під час операції, визнано доцільним, то проведення профілактичної викикає занепокоєння у зв'язку з можливим збільшенням післяопераційних ускладнень [19, 20]. Цю позицію підтримують не всі – частина хірургів вважає таку операцію цілком доцільною [21, 22], інші допускають таку можливість за певних умов і для певних пацієнтів [23, 24]. Для вирішення розбіжностей, шукають чинники, які могли б спрогнозувати ризик існування прихованих метастазів у центральній зоні лімфовідтоку, що необхідно насамперед для визначення стратегії хірургічного лікування [11].

Проведений нами аналіз частоти метастазування до лімфовузлів шиї хворих із метастатичною ПК за умов відсутності на етапі діагностики доказів щодо наявності метастазів показав, що чоловіча стать є суттєвим прогностичним чинником підвищеного ризику. Це проявляється не тільки у вищій частоті метастазів назагал у чоловіків, а й у суттєвішому збільшенні в них ме-

тастазування за капсульної інвазії (карциноми категорії N1a і N1ab), за пухлин розміром понад 1 см (карциноми категорії N1ab), за відсутністю зниження ризику виникнення метастазів за віком хворих (останнє трапляється в жінок). Висновок, що чоловіча стать є чинником ризику метастазування відповідає встановленому раніше [25, 26], але поряд із цим існує альтернативна думка, що жіноча стать може бути чинником захисту щодо ураження метастазами лімфовузлів центрального відсіку [17, 27].

Механізми, що сприяють розвитку та прогресії диференційованого раку ЩЗ в жінок традиційно пов'язують із тиреотропною дією естрогенів та наявністю їх рецепторів у клітинах карцином [28]. Водночас встановили, що в ПК чоловіків надметилування 10 ділянок гена, які відповідають за синтез рецепторів до андрогенів, супроводжується дев'ятикратним зниженням їх експресії. Крім того, експресія активаторів транскрипції рецепторів до андрогенів у ПК загальмована, а репресорів – активована [29]. Низька експресія рецепторів до андрогенів пов'язана також із високим ризиком агресивності ПК, зокрема, з інтратиреоїдною інвазією пухлини [30]. Ці результати свідчать, що порушення експресії рецепторів до андрогенів, які в нормі сприяють адекватній імунній реакції на злоякісну трансформацію, може бути однією з причин тяжкого перебігу хвороби в чоловіків.

Результати досліджень, які наведені у літературі, щодо впливу віку на метастазування дещо суперечливі. У ранніх дослідженнях при аналізі когорти хворих із клінічно негативними результатами відносно наявності метастазів (cN0) виявлено, що вік хворих понад 55 років є чинником ризику збільшення метастазування до шийних лімфатичних вузлів. Навпаки, у хворих, які зазнали дисекції шиї, було виявлено, що метастази в лімфатичних вузлах частіше виникають в осіб віком до 45 років, тобто вік менш ніж 45 років є незалежним чинником ризику виникнення метастазів у лімфовузлах шиї [31]. Думку про найнижчий рівень метастазування в літніх пацієнтів і вищий у молодших підтримали й інші автори [32, 33]: ризик високий для осіб віком до 45-47 років із ПК та осіб віком до 40 років із мікроПК [34, 35].

Щодо метастазування до лімфовузлів центрального компартменту, то показано, що пацієнти віком до 35 років мають вищу ймовірність

розвитку метастазів у лімфовузлах цієї локалізації порівняно з пацієнтами інших вікових груп [17]. Останні результати подібні до тих, що отримані нами для когорти в цілому та для жінок. Деякі розбіжності у визначенні вікового бар'єра для ризику метастазування ПК, на нашу думку, можуть бути пов'язані з різним відсотком у когортах хворих чоловічої статі, бо, як показав аналіз, вік 31-40 років не є бар'єром, що розділяє високий та середній ризик метастазування в чоловіків. До того ж існують дані, що пацієнти чоловічої статі у віці понад 45 років частіше мають метастази, ніж молодші хворі [36, 37]. Вікові відмінності пояснюються варіаціями рівня статевих гормонів та стану імунної системи в пацієнтів різного віку [15].

Суттєвим чинником підвищеного ризику метастазування ПК як для жінок, так і для чоловіків є розмір пухлини. Для жінок цей чинник здається суттєвішим. Цей висновок цілком збігається з чинним: розмір пухлини визначають як незалежний чинник прогнозування метастазів у лімфатичних вузлах центрального відсіку майже в усіх серіях, про які йдеться в літературі [наприклад: 4, 11, 33]. Результати метааналізу робіт із виявлення прихованих метастазів у центральних лімфовузлах за ПК свідчать, що їх середня частота становить 32,7% для мікроПК, 43,1-46,0% для пухлин розміром 1-4 см і 61,2% для пухлин розміром >4 см [38].

Відмічають також збільшений ризик метастазування ПК при інвазійних пухлинах, при чому більшу значущість віддають капсульній чи екстратиреоїдній інвазії, які за результатами багатфакторного логістичного регресійного аналізу визнають незалежними чинниками ризику метастазування до лімфовузлів центрального компартменту [4, 15, 17]. За нашими даними, дійсно, навіть інвазія карциноми у власну капсулу спричиняє суттєве збільшення ризику метастазування стосовно такого за неінвазійних пухлин. Особливо це фіксується для хворих чоловіків. За інтратиреоїдної інвазії пухлинних клітин метастазування, зокрема й у лімфовузлі центральної зони, суттєво не змінюється, залишаючись на високому рівні, тоді як частота метастазування за екстратиреоїдної інвазії підвищується більше із залученням латеральних лімфовузлів, але це відмічено лише для хворих жінок.

Назагал вважають, що порушення капсули карциноми, зважаючи на густу сітку лімфатич-

них капілярів, які пронизують усю залозу, сприяє подальшому розповсюдженню пухлини по лімфатичним судинам, а наявність великої кількості лімфоїдної тканини навколо залози призводить при цьому до ураження лімфатичних вузлів. Така атака пухлини прямо пов'язана з виникненням метастазів у центральних лімфовузлах та є одним із показників поганого прогнозу [37, 39].

Мультифокальність ПК може бути спричинена чи однією пухлиною, яка поширюється по залозі, чи наявністю декількох первинних пухлинних осередків. У 20-40% пацієнтів (навіть за мікроПК) реєструють мультифокальність, яка пов'язана з підвищеним ризиком місцевого рецидиву, метастазування як до лімфовузлів центральної зони, так і латеральних, а також виникненням віддалених метастазів [15]. Множинні пухлинні ураження вважають незалежним чинником ризику розвитку метастазів у центральних лімфовузлах і, на думку деяких авторів, найважливішим щодо такого метастазування [11, 17]. Проте, результати нашого дослідження суперечать такому висновку, бо наявність мультифокальних ПК у хворих із доопераційним статусом N0 не мала суттєвого значення для рівня метастазування ПК у центральні та латеральні лімфовузли шийї порівняно з монофокальним ураженням ЩЗ.

Досі не зовсім зрозуміло, чи сприяє тиреоїдит Хашимото розвитку раку, чи він може створювати захисний бар'єр проти його поширення (у вигляді метастазів до лімфовузлів чи місцевих рецидивів). Так, за одними даними він не пов'язаний з ураженням шийних лімфовузлів і не має значного захисного ефекту щодо метастазування центральних лімфовузлів [15, 17, 40]. За іншими даними, пацієнти з ПК і з тиреоїдитом Хашимото мали значно більше метастатичних лімфатичних вузлів [41]. Навпаки, показано, що наявність хронічного лімфоцитарного тиреоїдиту є негативним прогностичним чинником, вплив якого гальмує метастазування пухлини до лімфовузлів шийї, зокрема і центральних [10, 11, 34, 42, 43]. Отримані нами результати цілком збігаються з останніми висновками, при цьому для жінок, у яких частіше діагностують ХАІТ, захисний вплив автоімунного захворювання може проявлятися більшою мірою.

Відомо, що наявність ХАІТ може призводити до фіброзу та атрофії ЩЗ через запалення, яке його супроводжує. Цей процес включає по-

## Оригінальні дослідження

шкодження прилеглих лімфатичних судин, що порушує лімфатичну дифузію і, зрештою, створює проблеми для метастазування. Можливим механізмом є також Fas-опосередкований шлях апоптозу. Fas і Fas-ліганд експресуються у фолікулярних клітинах при тиреоїдиті Хашимото і це сприяє руйнуванню ЩЗ. Крім того, експресія Fas також посилюється в клітинах карциноми. Відповідно, у пацієнтів з автоімунним захворюванням ЩЗ Fas-опосередкований шлях апоптозу в ПК може призвести до сприятливішого прогнозу [34].

Водночас згідно з результатами багатофакторного логістичного регресійного аналізу, ХАІТ має лише слабкий інгібіторний ефект щодо розвитку метастазів у лімфовузлах центрального відсіку, знижуючи його ризик на 16,4% порівняно з ПК без тиреоїдиту (за нашими даними на 38,5%). Останнє пояснюють впливом високого рівня TgAb [42]. Наявність тиреоїдних автоімунних антитіл пов'язують з метастазами як у центральних, так і бічних лімфатичних вузлах, але незалежним прогностичним чинником це є, як вважають, лише для вищої стадії N [44].

Суперечливі результати щодо впливу ХАІТ на метастазування ПК, можуть бути пояснені різними підходами до діагностування автоімунного захворювання ЩЗ – чи на визначенні позитивності тиреоїдних автоантитіл, чи на гістологічному підтвердженні. Іншою можливою причиною є те, що у випадках автоімунного захворювання паренхіма ЩЗ є неоднорідною, і в процесі інтерпретації УЗД-зображень її іноді помилково приймають за високий ступінь злоякісності [43, 45].

Частину з наведених чинників можна оцінити лише після проведення оперативного втручання та патоморфологічних експертиз; вони є значущими, в основному, для подальшого спостереження при прогнозуванні рецидивів, але мало чим допомагають хірургам при визначенні обсягу лімфодисекції ший [43]. Низка дослідників зосередили свою увагу на розробці так званих «моделей прогнозування», за якими теоретично, як вважають, можна доопераційно передбачити наявність прихованих метастазів ПК, зокрема й у центральних лімфовузлах. Для прикладу, вік, стать і розмір пухлини можна використовувати для прогнозування метастазів у іпсилатеральні лімфовузли; стан капсули, вік і стать можуть бути використані для прогнозування контрала-

терального метастазування; стан капсули, вік, стать, розмір пухлини та наявність ХАІТ – для прогнозування кількості метастатичних лімфовузлів центрального компартменту [10]. Знання усіх реальних чинників ризику метастазування ПК і розробка практичних прогностичних моделей є важливими для персоніфікованого підходу до лікування пацієнтів із ПК та мінімізування рецидивів хвороби.

## Висновки

1. За результатами проведеного аналізу стать, вік, розмір пухлини, наявність інвазії пухлинних клітин дійсно можна вважати чинниками підвищеного ризику, а ХАІТ – чинником захисту щодо існування прихованих метастазів у лімфовузлах центрального відсіку ший пацієнтів із доопераційним статусом пухлини N0.
2. Існування значної кількості прихованих метастатичних лімфовузлів центрального компартменту, які не діагностують до операції, робить нагальним питання щодо виконання при проведенні тиреоїдектомії в пацієнтів із доопераційним статусом пухлини N0 профілактичної лімфодисекції VI і VII зон лімфовідтоку.

## Список використаної літератури

1. Chmielik E, Rusinek D, Oczko-Wojciechowska M, Jarzab M, Krajewska J, Czarniecka A, et al. Heterogeneity of thyroid cancer. *Pathobiology*. 2018;85(1-2):117-29. doi: 10.1159/000486422.
2. Gorostis S, Raguin T, Schneegans O, Takeda C, Debry C, Dupret-Bories A. Incidental thyroid papillary microcarcinoma: survival and follow-up. *Laryngoscope*. 2019 Jul;129(7):1722-6. doi: 10.1002/lary.27664 5.
3. Lee YK, Hong N, Park SH, Shin DY, Lee CR, Kang SW, et al. The relationship of comorbidities to mortality and cause of death in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Sci Rep*. 2019 Aug 7;9(1):11435. doi: 10.1038/s41598-019-47898-8.
4. Lei J, Zhong J, Jiang K, Li Z, Gong R, Zhu J. Skip lateral lymph node metastasis leaping over the central neck compartment in papillary thyroid carcinoma. *Oncotarget*. 2017 Apr 18;8(16):27022-33. doi: 10.18632/oncotarget.15388.
5. Takada H, Kikumori T, Imai T, Sawaki M, Shibata A, Kiuchi T. Patterns of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma: results from consecutive bilateral cervical lymph node dissection. *World J Surg*. 2011 Jul;35(7):1560-6. doi: 10.1007/s00268-011-1133-4.
6. Dionigi G, Dionigi R, Bartalena L, Boni L, Rovera F, Villa F. Surgery of lymph nodes in papillary thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006 Sep;6(9):1217-29. doi: 10.1586/14737140.6.9.1217.
7. Cracchiolo JR, Wong RJ. Management of the lateral neck in well differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Mar;44(3):332-337. doi: 10.1016/j.ejso.2017.06.004.
8. Sorrenti S, Carbotta G, Di Matteo FM, Catania A, Pironi D, Tartaglia F, et al. Evaluation of clinicopathological and molecular parameters on disease recurrence of papillary thyroid cancer patient: A retrospective observational study. *Cancers (Basel)*. 2020 Dec 4;12(12):3637. doi: 10.3390/cancers12123637.
9. The association among quantitative contrast-enhanced ultrasonography features, thyroid imaging reporting and

- data system and BRAF V600E mutation status in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Ultrasound Q*. 2019 Sep;35(3):228-232. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000406.
10. Zhao Y, Shi W, Dong F, Wang X, Lu C, Liu C. Risk prediction for central lymph node metastasis in isolated isthmus papillary thyroid carcinoma by nomogram: A retrospective study from 2010 to 2021. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 17;13:1098204. doi: 10.3389/fendo.2022.1098204.
  11. Wang D, Hu J, Deng C, Yang Z, Zhu J, Su X. Predictive nomogram for central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma based on pathological and ultrasound features. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jul 6;14:1108125. doi: 10.3389/fendo.2023.1108125.
  12. Wang D, Hu J, Deng C, Yang Z, Zhu J, Su X. Predictive nomogram for central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma based on pathological and ultrasound features. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jul 6;14:1108125. doi: 10.3389/fendo.2023.1108125.
  13. Guidoccio F, Grosso M, Orsini F, Boni G, Mariani G, Volterrani D. Thyroid ultrasound and other imaging procedures in the pediatric age. *Curr Pediatr Rev*. 2016;12(4):253-264. doi: 10.2174/1573396312666161031162436.
  14. Xing Z, Qiu Y, Yang Q, Yu Y, Liu J, Fei Y, et al. Thyroid cancer neck lymph nodes metastasis: meta-analysis of US and CT diagnosis. *Eur J Radiol*. 2020 Aug;129:109103. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109103.
  15. Yan C, He X, Chen Z, Wang Y. Central compartment lymph nodes have distinct metastatic patterns in different age groups. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb 17;13:807431. doi: 10.3389/fendo.2022.807431.
  16. Stack BC Jr, Ferris RL, Goldenberg D, Haymart M, Shaha A, Sheth S, et al. American Thyroid Association Surgical Affairs Committee. American Thyroid Association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2012 May;22(5):501-8. doi: 10.1089/thy.2011.0312.
  17. Liu J, Guo M. Clinical analysis of cervical lymph node metastasis patterns and multivariate factors in differentiated thyroid carcinoma. *Oncol Lett*. 2023 Aug 22;26(4):431. doi: 10.3892/ol.2023.14018.
  18. Ferlito A, Rinaldo A, Robbins KT, Leemans CR, Shah JP, Shaha AR, et al. Changing concepts in the surgical management of the cervical node metastasis. *Oral Oncol*. 2003 Jul;9(5):429-35. doi: 10.1016/s1368-8375(03)00010-1.
  19. Lo CY. Lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Methods Mol Biol*. 2022;2534:57-78. doi: 10.1007/978-1-0716-2505-7\_5.
  20. Yuan Q, Yang Y, Li C, Dong X, Wang B, Tian W, et al. Prophylactic central neck dissection based on preoperative imaging and intraoperative surgeon's palpation versus total thyroidectomy alone for papillary thyroid cancer. *J Surg Res*. 2023 Oct;290:126-132. doi: 10.1016/j.jss.2023.03.035.
  21. Shahriarirad R, Meshkati Yazd SM, Zahedi R, Mokhtari Ardekani A, Rezaei MM, Nasiri S. Evaluation of the role of prophylactic bilateral central neck lymph node dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: a case controlled study. *Updates Surg*. 2023 Apr;75(3):679-689. doi: 10.1007/s13304-022-01440-0.
  22. Wang Y, Xiao Y, Pan Y, Yang S, Li K, Zhao W, et al. The effectiveness and safety of prophylactic central neck dissection in clinically node-negative papillary thyroid carcinoma patients: A meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 17;13:1094012. doi: 10.3389/fendo.2022.1094012.
  23. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Role of prophylactic central neck lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma in the era of de-escalation. *World J Clin Oncol*. 2023 Jul 24;14(7):247-258. doi: 10.5306/wjco.v14.i7.247.
  24. Baud G, Chereau N, De Ponthaud C, Santucci N, Sebag F, Goudet P. Scope of prophylactic lymph node dissection in the surgical treatment of differentiated thyroid cancer. Recommendations of the AFCE (Association francophone de chirurgie endocrinienne) with the SFE (Société française d'endocrinologie) and the SFMN (Société française de médecine nucléaire). *J Visc Surg*. 2023 Jun;160(3S):S84-S87. doi: 10.1016/j.jvisurg.2023.04.003.
  25. Liu C, Xiao C, Chen J, Li X, Feng Z, Gao Q, et al. Risk factor analysis for predicting cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a study of 966 patients. *BMC Cancer*. 2019 Jun 25;19(1):622. doi: 10.1186/s12885-019-5835-6.
  26. Zheng X, Peng C, Gao M, Zhi J, Hou X, Zhao J, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1,587 patients. *Cancer Biol Med*. 2019 Feb;16(1):121-130. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.
  27. Zheng CM, Ji YB, Song CM, Ge MH, Tae K. 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 Mar;11(1):58-64. doi: 10.21053/ceo.2017.00472.
  28. Dong W, Zhang H, Li J, Guan H, He L, Wang Z, et al. Estrogen induces metastatic potential of papillary thyroid cancer cells through estrogen receptor- $\alpha$  and  $\beta$ . *Int J Endocrinol*. 2013;2013:941568. doi: 10.1155/2013/941568.
  29. Gupta A, O'Connell T, Jones M, Singh K, Schwarcz M, Rasamny J, et al. Methylation and expression of androgen receptor in papillary thyroid cancer. *Cancer Res*. 2017;77(13 Supplement):Abstract 4356.
  30. Chou CK, Chi S, Chou F, Huang S, Wang J, Chen C, et al. Aberrant expression of androgen receptor associated with high cancers risk and extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 29;12(5):1109. doi: 10.3390/cancers12051109.
  31. Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, et al. Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection. *World J Surg*. 2007 Nov;31(11):2085-91. doi: 10.1007/s00268-007-9224-y.
  32. Xu Y, Xu L, Wang J. Clinical predictors of lymph node metastasis and survival rate in papillary thyroid microcarcinoma: analysis of 3607 patients at a single institution. *J Surg Res*. 2018 Jan;221:128-134. doi: 10.1016/j.jss.2017.08.007.
  33. Gao L, Wang J, Jiang Y, Gao Q, Wang Y, Xi X, et al. The number of central lymph nodes on preoperative ultrasound predicts central neck lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a prospective cohort study. *Int J Endocrinol*. 2020 Apr 14;2020:2698659. doi: 10.1155/2020/2698659.
  34. Song WJ, Um IC, Kwon SR, Lee JH, Lim HW, Jeong YU, et al. Predictive factors of lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *PLoS One*. 2023 Nov 27;18(11):e0294594. doi: 10.1371/journal.pone.0294594.
  35. Mao J, Zhang Q, Zhang H, Zheng K, Wang R, Wang G. Risk factors for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 May 15;11:265. doi: 10.3389/fendo.2020.00265.
  36. Feng JW, Hong LZ, Wang F, Wu WX, Hu J, Liu SY, et al. A nomogram based on clinical and ultrasound characteristics to predict central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Apr 28;12:666315. doi: 10.3389/fendo.2021.666315.
  37. Kim SK, Park I, Woo JW, Lee JH, Choe JH, Kim JH, et al. Predictive factors for lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2016 Sep;23(9):2866-73. doi: 10.1245/s10434-016-5225-0.
  38. Tang L, Qu RW, Park J, Simental AA, Inman JC. Prevalence of occult central lymph node metastasis by tumor size in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol*. 2023 Aug 2;30(8):7335-7350. doi: 10.3390/currenol30080532.
  39. Li C, Guan H, He Q, Zhao Y, Liang N, Zhang J, et al. The relationship between lipotoxicity and risk of extrathyroidal extension in papillary thyroid microcarcinoma. *Endocrine*. 2021 Dec;74(3):646-657. doi: 10.1007/s12020-021-02809-8.

## Оригінальні дослідження

40. Zhan L, Feng HF, Yu XZ, Li LR, Song JL, Tu Y, et al. Clinical and prognosis value of the number of metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *BMC Surg.* 2022 Jun 20;22(1):235. doi: 10.1186/s12893-022-01635-7.
41. Wen X, Wang B, Jin Q, Zhang W, Qiu M. Thyroid antibody status is associated with central lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma patients with Hashimoto's thyroiditis. *Ann Surg Oncol.* 2019 Jun;26(6):1751-1758. doi: 10.1245/s10434-019-07256-4.
42. Zhou L, Chen G, Sheng L, Liu N, Zhang B, Zeng Q, et al. Influence factors for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: Hashimoto's thyroiditis has a weak effect on central or lateral lymph node metastasis. *Cancer Manag Res.* 2021;13:3953-61. doi: 10.2147/CMAR.S310773.
43. Medas F, Canu GL, Cappellacci F, Boi F, Lai ML, Erdas E, et al. Predictive factors of lymph node metastasis in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid: retrospective analysis on 293 cases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Aug 25;11:551. doi: 10.3389/fendo.2020.00551.
44. Kaynak H, Kocabas M, Can M, Çordan I, Karakose M, Karakurt F, et al. The relationship between pre-operative anti-thyroglobulin antibody level and lymph node metastasis and recurrence in differentiated thyroid cancer. *Turk J Oncol.* 2023;38(1):29-35. doi: 10.5505/tjo.2022.3615.
45. Issa PP, Omar M, Buti Y, Issa CP, Chabot B, Carnabatu CJ, et al. Hashimoto's thyroiditis minimizes lymph node metastasis in BRAF mutant papillary thyroid carcinomas. *Biomedicines.* 2022 Aug 22;10(8):2051. doi: 10.3390/biomedicines10082051.

## Список скорочень

**ПЖ** – папілярна карцинома

**ХАІТ** – хронічний аутоімунний тиреоїдит

**ЩЗ** – щитоподібна залоза

## Risk factors for metastasis of papillary thyroid carcinoma to neck lymph nodes in preoperative N0 tumor status

**B.B. Guda, M.V. Ostafiyчук**

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Abstract.** Damage to the lymph nodes of the neck by metastases of papillary thyroid carcinoma (PTC), in the vast majority of cases, begins with the lymphatic collector of the central part (VI and VII lymph drainage zones). At the same time, patients with primary N0 tumor status (based on physical examination, preoperative imaging, and examination during surgery) may have «latent» micrometastases in the lymph nodes of this location, which is important for stratifying the risk of lateral and distant metastases, as well as postoperative relapses. **The aim** is to analyze the frequency of PTC metastasis, in particular to the lymph nodes of the central compartment, depending on a number of possible risk factors for metastasis. **Material and methods.** Retrospective cohort study of clinical data of 566 patients in whom preoperative examination did not reveal evident signs of metastases. The frequency of regional metastasis was estimated by the percentage in the cohort of patients with PTC categories N1a+N1b+N1ab (total), as well as separately for each category. **Results.** It has been established that the frequency of PTC metastasis to the

lymph nodes of the neck of men is higher than that of women. This most significantly (by 2.2 times), concerns the frequency of metastasis to the lymph nodes of VI or VII lymph drainage zones (pretracheal, paratracheal or prelaryngeal/Delphian, upper mediastinal), as well as the lateral lymph nodes of the neck (zones I, II, III, IV or V, retropharyngeal lymph nodes) were classified as N1ab category tumor. The risk of metastases is sharply reduced in sick women (but not in men) aged 31-40 years due to its decrease in N1a and N1ab category tumors. In both women and in men, the frequency of metastases is increased for tumors larger than 1 cm (N1b and N1ab categories) compared to those for microcarcinoma, as well as for intra-organ metastasis – intrathyroidal and, especially sharply, with invasion of tumor cells into the tumor capsule (N1a and N1ab categories). With extrathyroidal invasion, the incidence of metastasis in women (but not in men) continues to increase; the lateral lymph nodes are affected separately (N1b category). Multifocality isn't a significant risk factor, and the presence of chronic autoimmune thyroiditis protects the lymph nodes of all locations from increased PTC metastasis. **Conclusions.** Assessment of high-risk factors for the existence of «latent» metastatic lymph nodes in the central lymph drainage compartment of the neck, some of which can be assessed only after surgical intervention and pathomorphological examinations, is important in predicting relapses and prolongation of the disease. The existence of a significant number of «latent» micrometastases in the central lymph nodes indicates the need to perform their prophylactic dissection in patients with preoperative N0 tumor status.

**Keywords:** papillary thyroid carcinoma, metastases, lymph nodes of the central compartment of the neck, risk factors.

**Для цитування:** Гуда ББ, Остафійчук МВ. Чинники ризику метастазування папілярної карциноми щитоподібної залози до лімфовузлів шії за доопераційного статусу пухлини N0. *Ендокринологія.* 2024;29(1):31-41. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.31.

**Адреса для листування:** Гуда Богдан Богданович, bguda@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Гуда Богдан Богданович, д-р мед. наук, керівник науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Остафійчук Мар'ян Васильович, науковий співробітник науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-0446-051X.

**Особистий внесок:** Гуда Б.Б. – концепція та дизайн дослідження, аналіз даних, написання статті; Остафійчук М.В. – збір клінічних та даних літератури, підготовка й оформлення статті.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України за планом науково-дослідної роботи «Удосконалення діагностики, лікування, до- та післяопераційної тактики ведення поєднаної тиреоїдної патології у жителів України в умовах військового часу» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0123U100762).

**Декларація з етики:** автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

**Стаття:** надійшла до редакції 01.02.2024 р.; перероблена 01.03.2024 р.; прийнята до друку 08.03.2024 р.; надрукована 30.03.2024 р.

**For citation:** Guda BB, Ostafiychuk MV. Risk factors for metastasis of papillary thyroid carcinoma to neck lymph nodes in preoperative N0 tumor status. *Endokrynologia*. 2024;29(1):31-41. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.31.

**Correspondence address:** Guda Bohdan Bohdanovich, bguda@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Guda Bohdan Bohdanovich, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Scientific and Practical Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Ostafiychuk Maryan Vasyliovych, Researcher of the Scientific and Practical Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-0446-051X.

**Personal contribution:** Guda B.B. – research concept and design, data analysis, article writing; Ostafiychuk M.V. – collection of clinical and literature data, preparation and design of the article.

**Funding:** the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work «Improvement of diagnosis, treatment, pre- and post-operative tactics of management of combined thyroid pathology in residents of Ukraine in wartime conditions» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (state registration number: 0123U100762).

**Declaration of ethics:** the authors declare no conflicts of interest and financial obligations.

**Article:** received February 01, 2024; revised March 01, 2024; accepted March 08, 2024; published March 30, 2024.