

Клиническая значимость обнаружения микрометастазов в лимфатических узлах при раке яичников

Ю.В. Алдушкина¹, Н.Ю. Анисимова^{2,3}, А.Н. Грицай¹, К.М. Новрузов², Ю.И. Должикова²,
О.А. Одарюк⁴, Д.В. Филоненко⁵

¹Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС»; Россия, 119049 Москва, Ленинский пр-кт, 4;

⁴ГБУЗ «Городская поликлиника №8 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119602 Москва, Мичуринский пр-кт, 16;

⁵ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр. 6.

Контакты: Юлия Владимировна Алдушкина juliaald@mail.ru

Рак яичников является самой частой разновидностью онкологического процесса в этом органе и характеризуется высокой вероятностью летального исхода. Считается, что это обусловлено недостаточно эффективной диагностикой распространенности и тяжести указанного заболевания. В настоящем обзоре приведены данные о развитии рецидива заболевания у значимого числа пациентов после циторедуктивного хирургического вмешательства. По мнению ряда авторов, причиной высокого риска рецидива является недостаточная информативность метода изучения гистологических препаратов регионарных лимфатических узлов после окраски гематоксилином и эозином для выявления метастазов небольшого объема, включая изолированные опухолевые клетки и микрометастазы. Для повышения точности такой диагностики рекомендовано дополнить изучение многоуровневых срезов лимфатических узлов с использованием рутинного окрашивания применением иммуногистохимии и других методов с использованием различных антител к цитокератинам наряду с другими эпителиальными маркерами. В обзоре приводится анализ мнений различных исследователей о прогностической значимости обнаружения микрометастазов в лимфатических узлах, что может повысить эффективность терапии за счет более точной оценки распространенности заболевания и коррекции тактики лечения пациентов с различными онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: рак яичников, микрометастазы, лимфатический узел, опухолевые клетки, цитокератин

Для цитирования: Алдушкина Ю.В., Анисимова Н.Ю., Грицай А.Н. и др. Клиническая значимость обнаружения микрометастазов в лимфатических узлах при раке яичников. Российский биотерапевтический журнал 2023; 22(2):20–6. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-2-20-26

Clinical significance of detection of micrometastases in lymph nodes in ovarian cancer

Yulia Yu. Aldushkina¹, Natalia Yu. Anisimova^{2,3}, Anatolii N. Gritsai¹, Keryam M. Novruzov², Yulia I. Dolzhikova²,
Oksana A. Odaryuk⁴, Dmitry V. Filonenko⁵

¹N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³National University of Science and Technology “MISIS”; 4 Leninskiy Ave., 119049 Moscow, Russia;

⁴City Polyclinic No. 8, Moscow Healthcare Department; 16 Michurinskiy Prospect, 119602 Moscow, Russia;

⁵A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Bld. 6, 86 Shosse Entuziastov, 111123 Moscow, Russia

Contacts: Yulia Vladimirovna Aldushkina juliaald@mail.ru

Ovarian cancer of epithelial origin is the most common type of oncological process in this organ and is characterized by a high probability of fatal outcome. It is believed that this is due to insufficiently effective diagnosis of the prevalence and severity of this disease. This review presents data on the development of disease recurrence in a significant number of patients after cytoreductive surgery. According to some authors, the reason for the high risk of recurrence is the insufficient information content of the method of studying histological preparations of regional lymph nodes after staining with hematoxylin and eosin to detect small-sized metastases, including isolated tumor cells and micrometastases. To improve the accuracy of such diagnostics, it is recommended to supplement the study of multilevel sections of lymph nodes using routine staining with the use of immunohistochemistry and other methods using various antibodies to cytokeratins, along with other epithelial markers. The review provides an analysis of the opinions of various researchers on the prognostic significance of the detection of micrometastases in the lymph nodes, which can increase the effectiveness of therapy due to a more accurate assessment of the prevalence of the disease and correction of the tactics of treating patients with various oncological diseases.

Key words: ovarian cancer, micrometastases, lymph node, tumor cells, cytokeratin

For citation: Aldushkina Yu.V., Anisimova N.Yu., Gritsai A.N. et al. Clinical significance of detection of micrometastases in lymph nodes in ovarian cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2023;22(2):20–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-2-20-26

Рак яичников (РЯ) — одно из наиболее распространенных и неблагоприятно протекающих опухолевых заболеваний. За последнее десятилетие практически во всех странах отмечается тенденция к росту показателей заболеваемости наряду с незначительным снижением смертности и 5-летней выживаемости [1].

Рак яичников составляет до 90 % выявленных случаев опухолей этого органа [2]. При этом РЯ характеризуется самой высокой летальностью в сравнении с другими онкологическими заболеваниями женской репродуктивной системы [3], поскольку его чаще выявляют на поздних стадиях развития заболевания.

К злокачественным опухолям яичников относят следующие гистологические типы: серозный, светлоклеточный, муцинозный, эндометриоидный, серомуцинозный типы, опухоль Бреннера, недифференцированная карцинома и их подтипы [4]. Серозная аденокарцинома является наиболее часто встречающимся подтипом, который обнаруживают в 68–71 % случаях РЯ [5]. В сравнении с этим подтипом светлоклеточный рак (СР) встречается не так часто, выявляется на более ранней стадии, чем серозная карцинома, а также имеет тенденцию реже метастазировать в тазовые лимфатические узлы, однако характеризуется худшим прогнозом [6–8]. Так, в исследовании F.C. Ku и соавт. при сравнении результатов в группах пациентов со СР и серозной карциномой было показано, что 5-летняя выживаемость значительно ниже у пациентов первой группы, несмотря на высокий процент выявления этого заболевания на I стадии [9]. Кроме того, 32,8 % пациентов с рецидивирующим или персистирующим СР имели I стадию заболевания на момент постановки диагноза [10].

Было отмечено возникновение рецидива заболевания у значительного числа пациентов, характеризующихся отсутствием выявленных метастазов в лимфатических узлах, несмотря на проведенное в полном объеме циторедуктивное хирургическое вмешательство. На основании проведенного анализа полученных данных авторами было сформулировано предположение, что причиной высокого риска рецидива является недостаточность рутинного изучения гистологических препаратов регионарных лимфатических узлов после окраски гематоксилином и эозином для выявления метастазов небольшого объема, включая изолированные опухолевые клетки (ИОК) и микрометастазы.

Концепцию микрометастазов впервые сформулировали в 1940–1950-х годах, когда было опубликовано много сообщений о выявлении опухолевых клеток в крови и костном мозге онкологических больных без видимых метастазов. ИОК в регионарных лимфатических узлах определяются как одиночные опухолевые клетки или кластеры клеток диаметром 0,2 мм [11]. В обозначении стадии онкологического заболевания использование символа «i» в скобках после pN0 означает, что метастазы в лимфатических узлах отсутствуют, но при углубленном морфологическом исследовании в них могут быть обнаружены ИОК. При этом обозначение pN0 (i–) указывает на отсутствие в лимфатических узлах как метастазов, так и выявленных ИОК. pN0 (i+) означает, что ИОК были обнаружены при морфологическом исследовании. Микрометастазы определяются как метастазы размером более 0,2 мм, но менее 2,0 мм.

В течение последних двух десятилетий использовались различные методы для выявления узловых

микрометастазов и ИОК. В частности, с этой целью было предложено использовать множественные срезы лимфатических узлов с поэтапным разделением парафиновых блоков, а в качестве вспомогательных методов применять иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание эпителиальных и/или ассоциированных с опухолью антигенов, таких как цитокератин, раково-эмбриональный антиген, САМ 5.2 [12, 13]. В последние годы были внедрены более сложные методы молекулярной диагностики для улучшения выявления микрометастазов в региональных лимфатических узлах [14, 15]. Однако следует учитывать, что вследствие высокой стоимости используемых средств и оборудования, а также необходимости привлечения специалистов высокой квалификации эти методы имеют очень ограниченное применение в рутинной повседневной практике клинических центров с ограниченными ресурсами.

В работе Y. Ohta и соавт. было отмечено, что, несмотря на то что ИОК исходно могут не выявляться при окрашивании гематоксилином и эозином, узловые метастазы размером 2,0 мм, включая как ИОК, так и микрометастазы, потенциально могут быть идентифицированы с помощью ИГХ-метода с использованием антител против цитокератина. В частности, данный способ был предложен авторами с целью выявления цитокератина [16]. Другими исследователями было предложено использовать антитела к панцитокератину (АЕ1/АЕ3), распознающие цитокератины подсемейств А и В, для идентификации ороговевающих неопластических клеток эпителиального происхождения в образцах, полученных в результате лимфаденэктомии [17]. Авторы вышеупомянутого исследования ставили цель определить, может ли применение ИГХ-метода с использованием антител против панцитокератина увеличить вероятность выявления ИОК и микрометастазов в тазовых лимфатических узлах у пациентов с I стадией СР, перенесших первичное хирургическое вмешательство, в сравнении с эффективностью использования стандартного окрашивания срезов лимфатических узлов гематоксилином и эозином, а также оценить вероятность развития рецидива СР.

Для проведения ретроспективного исследования Y.-C. Wang и соавт. были изучены образцы тазовых лимфатических узлов 197 пациентов со СР I стадии, перенесших хирургическое лечение [2]. Анализ гистологических препаратов лимфатических узлов, окрашенных гематоксилином и эозином, не позволил выявить признаки метастазов у всех пациентов, включенных в исследование. Анализ полученных Y.-C. Wang и соавт. результатов позволил резюмировать, что, во-первых, ИОК и микрометастазы в тазовых лимфатических узлах у пациентов со СР встречаются редко. Этот вывод был сделан, поскольку опухолевые

панцитокератинположительные кластеры были выявлены только у 5 из 197 пациентов, участвовавших в исследовании (ИОК — 3 пациента, микрометастазы — 2 пациента). Во-вторых, применение ИГХ-метода с антителами против панцитокератинов увеличило вероятность обнаружения ИОК и микрометастазов по сравнению с обычным окрашиванием гематоксилином и эозином. В указанном исследовании не удалось подтвердить прогностическое значение обнаружения ИОК и микрометастазов в отношении рецидивов СР. Авторами было высказано предположение, что ИГХ-исследование с использованием антител против панцитокератинов может выявлять узловые очаги эндосальпингиоза, которые неопытные патологоанатомы могут ошибочно интерпретировать как метастатическую карциному.

К настоящему времени не накоплено достаточно данных о частоте и клинической значимости узловых метастазов размером <2,0 мм (ИОК и микрометастазы) у пациенток с ранней стадией РЯ. Согласно данным M. Suzuki и соавт. в 4 из 8 случаев СР стадии I/II (50 %) при использовании ИГХ-исследования с антителами к p53 были выявлены микрометастазы, частота обнаружения которых заметно отличалась от наблюдаемой в вышеописанном исследовании (2,53 %) [18]. Стоит отметить, что целью этого исследования была попытка определить, обусловлено ли обнаруженное несоответствие различием профессионального уровня патологоанатомов. Данное предположение было опровергнуто авторами, поскольку во всех случаях все метастатические очаги, обнаруженные при окрашивании гематоксилином и эозином, были подтверждены при проведении ИГХ-исследования с использованием антител против панцитокератина. Известно, что этот методический подход был успешно использован и для обнаружения метастазов при раке желудка [19–21], немелкоклеточном раке легкого [22] и раке шейки матки [23]. Ряд исследователей сообщали, что у пациентов со злокачественными новообразованиями шейки матки микрометастазы в тазовых лимфатических узлах могут быть признаками лимфоваскулярной инвазии. Систематический обзор накопленной по данному вопросу информации позволил его авторам констатировать, что прогностическая ценность и клинические последствия обнаружения ИОК и микрометастазов при раке шейки матки все еще не сформулированы достаточно четко [24]. Неопределенное значение этих клинических признаков может приводить к завышению значимости наличия микрометастазов в лимфатических узлах. Система стадирования, разработанная Американским объединенным комитетом по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC), учитывает наличие микрометастазов при некоторых гинекологических злокачественных

новообразованиях, включая карциному шейки матки, эндометрия, яичников и вульвы [25]. А система стадирования Международной федерации по гинекологии и акушерству (FIGO, 2014) признает важность определения размера метастазов для уточнения стадии заболевания: ППА1(i) – при наличии метастатических очагов 10 мм и ППА1(ii) – при наличии метастатических очагов >10 мм.

В упомянутом выше исследовании Y.-C. Wang и соавт. отмечено, что у части пациентов со СР (2,53 %) первоначально метастазы в лимфатических узлах выявлены не были, однако при углубленном гистологическом исследовании были обнаружены скрытые метастазы размером <2,0 мм [2]. Авторами было высказано мнение, что прогностическая значимость обнаружения в лимфатических узлах метастазов размерами >2,0 мм на данный момент определена в первую очередь потому, что благодаря размерам их легче обнаружить на гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, и, следовательно, учесть при проведении статистического анализа, тогда как возможность повышения эффективности выявления ИОК и микрометастазов наряду с определением их прогностического значения еще предстоит исследовать. Для обнаружения скрытых ИОК и/или микрометастазов в лимфатических узлах пациентов со СР авторами был использован ИГХ-метод с антителами против панцитокератина. Однако следует учесть, что этот протокол использовался в исследовательских целях и обычно не рекомендуется для клинической оценки состава узлов, полученных при тазовой лимфаденэктомии. Другой важной находкой указанного исследования явилась возможность обнаружения методом ИГХ-исследования с антителами против панцитокератина очагов эндосальпингоза, представляющих собой доброкачественные мюллеровы включения, которые встречаются примерно у 1/5 всех пациентов с гинекологическими злокачественными новообразованиями. Однако при рассмотрении возможностей рутинного применения антител к панцитокератинам для обнаружения ИОК и/или микрометастазов следует учитывать возможность сходства результатов теста с метастатической карциномой. В целом было показано, что при анализе относительно большой группы пациентов с I стадией СР ИОК и микрометастазы в тазовых узлах выявляли достаточно редко. Вероятность их обнаружения повышалась при применении ИГХ-исследования с антителами против панцитокератина в дополнение к анализу с использованием окраски гематоксилином и эозином. Что касается осознания роли обнаружения микрометастазов в прогнозировании рецидива СР и определении тактики лечения этого заболевания, то эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Как уже упоминалось выше, наличие микрометастазов в лимфатических узлах может иметь важное прогностическое значение и при других локализациях. В частности, анализ результатов исследования пациентов с опухолями молочной железы, проведенный M. de Boer и соавт., показал, что обнаружение ИОК и микрометастазов в регионарных лимфатических узлах коррелировало со снижением выживаемости без прогрессирования у пациентов с начальной стадией заболевания [26]. Более того, скрытые метастазы в лимфатические узлы могут быть связаны со снижением выживаемости и уменьшением безрецидивного периода [27]. Однако в настоящее время пациентам с ранней стадией рака молочной железы часто не проводят диссекцию подмышечных лимфатических узлов, что не позволяет оценить наличие в них микрометастазов.

Известно, что у больных колоректальным раком II стадии вероятность рецидива составляет 20–30 %, при этом предполагается, что в лимфатических узлах у таких пациентов могут быть микрометастазы, которые не выявляются при обычном гистопатологическом исследовании [28]. Y.P. Wong и соавт. была проведена оценка эффективности применения многоуровневого гистологического исследования при окрашивании гематоксилином и эозином и ИГХ-метода с использованием цитокератина AE1/AE3 для выявления микрометастазов в гистологически отрицательных лимфатических узлах при рутинной оценке. Были рассмотрены 62 случая I и II стадии заболевания с исследованием 635 лимфатических узлов. У 2 пациентов обнаружены микрометастазы, выявленные обоими методами (3,2 % от общего количества пациентов). С помощью цитокератина AE1/AE3 дополнительно идентифицировали 4 пациентов с одиночными опухолевыми клетками в лимфатических узлах (6,5 % от общего количества пациентов). Обнаруженные в лимфатических узлах микрометастазы не были связаны с размерами опухоли, глубиной инвазии, степенью злокачественности опухоли, рецидивом заболевания или отдаленным метастазированием. По заключению авторов исследования, для обнаружения узловых микрометастазов нет различий в эффективности обоих использованных методов [28]. Следует отметить, что сделанные авторами выводы согласуются с результатами других исследований [20, 29]. По результатам проведенного анализа M.D. Linden и R.J. Zarbo смогли выявить 2 пациентов, у которых были обнаружены признаки распространенности процесса как с помощью многоуровневых срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, так и с помощью ИГХ-методов, что составило 3,2 % от общего числа обследованных больных [30]. Выявленное этими исследователями число пациентов группы риска меньше, чем отмеченное

в работах других авторов (20–30 %) [31, 32]. Это согласуется с информацией M.S. Natrah и соавт. о том, что почти 90 % случаев колоректального рака проявляются поздно: 42 % на стадии III, 47 % – на стадии IV [33]. Таким образом, в исследовании M.D. Linden и R.J. Zarbo была низкой доля пациентов с ранней стадией заболевания (I и II) в общем числе больных, отобранных для исследования [30]. Также следует отметить, что авторам не удалось подтвердить корреляцию наличия микрометастазов в лимфатических узлах с различными клинико-патологическими параметрами, имеющими прогностическое значение: количество лимфатических узлов, степень опухоли, глубина инвазии и стадия опухоли. Отметим, что полученный результат следует интерпретировать с осторожностью из-за небольшого размера выборки и исключения из исследования пациентов с более высокой степенью тяжести заболевания, которые обычно имеют метастазы в лимфатических узлах при обращении в медицинские учреждения.

Несомненно то, что роль патологоанатомов в точном выявлении метастазов в удаленных лимфатических узлах во время исследования имеет важное клиническое значение. Согласно рекомендациям AJCC и Коллегии американских патологоанатомов (College of American Pathologists, CAP) следует изучить не менее 12 лимфатических узлов, чтобы точно определить стадию заболевания, что имеет прогностическое значение для эффективности лечения [34]. Наличие микрометастазов в лимфатических узлах рассматривается как свидетельство прогрессирования заболевания. В частности, согласно руководству AJCC по стадированию рака выявление этого признака подразумевает наличие III стадии заболевания, а также ухудшение прогноза его исхода из-за распространенности заболевания РЯ [35]. Протокол лечения пациентов с III стадией заболевания включает адъювантную химиотерапию в дополнение к радикальному хирургическому удалению опухоли [36]. Следовательно, необходимо найти достаточно надежный и в то же время недорогой метод, доступный для применения в лечебных учреждениях, который поможет выявлению пациентов с микрометастазами в лимфатических узлах. Для этой цели также было рекомендовано использовать различные антитела к цитокератинам, в частности к AE1/AE3. Другие эпителиальные маркеры, например эпителиальный маркерный антиген (ЕМА) и САМ 5.2, обладают недостаточной специфичностью, поскольку кроме опухолевых клеток они также могут окрашивать макрофаги в лимфатических узлах [30].

Клиническое значение микрометастазов в лимфатических узлах подробно обсуждалось в исследованиях при различных онкологических заболеваниях (рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого и рак пищевода) [37, 38]. К сожалению, опубли-

кованные данные показали противоречивые результаты. Так, D. Iddings и соавт. в метаанализе 9 исследований, основанных на изучении данных 608 человек, отмечали, что пациенты с обнаруженными с помощью ИГХ-исследования микрометастазами в лимфатических узлах имели более короткую 3-летнюю безрецидивную выживаемость, что, однако, не было подтверждено статистическим анализом [39]. Другими исследователями была показана взаимосвязь обнаружения микрометастазов, выявленных с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, с отрицательным клиническим исходом, тогда как эффективность применения многоуровневых срезов и ИГХ-метода с этой целью была низкой [14, 15, 40]. Причина, по которой ИГХ-идентификация микрометастазов не продемонстрировала свою прогностическую значимость, осталась невыясненной. По версии некоторых исследователей, это может быть связано с отсутствием четких критериев, позволяющих характеризовать лимфатический узел как положительный относительно присутствия в нем ИОК или метастазов. Обзор данных литературы показал, что ни одно из известных проведенных исследований не представило однозначных данных, чтобы сделать окончательный вывод о клинической значимости ИГХ-метода диагностики [41]. Авторы предположили, что для определения того, является ли скрытое метастазирование в лимфатические узлы прогностическим признаком худшего исхода, необходимо дополнительно провести адекватно и тщательно спланированное исследование с большим количеством пациентов, предусматривающее анализ достаточного количества собранных лимфатических узлов (минимум 12) с использованием спектра сложных молекулярно-генетических методов для их изучения. Кроме того, для увеличения шансов обнаружения микрометастазов или ИОК предложено увеличить количество срезов лимфатического узла размером >10 мм [42].

Таким образом, приведенный анализ данных литературы позволяет заключить, что изучение многоуровневых срезов лимфатических узлов пациентов с различными солидными опухолями с использованием рутинного окрашивания гематоксилином и эозином, а также применение ИГХ-исследования с использованием эпителиальных маркеров цитокератинов могут рассматриваться как ограниченно информативные методы при использовании по отдельности и достаточно эффективные – при совместном применении. Однако ряд авторов высказывают предположение, что для доказательства прогностической значимости обнаружения микрометастазов в лимфатических узлах онкологических больных необходимо проведение дополнительных исследований с использованием различных методических

и аналитических подходов [35, 39, 41]. Вместе с тем следует отметить, что определение прогностической значимости обнаружения микрометастазов и ИОК в лимфатических узлах имеет важное клиническое

значение и может повысить эффективность терапии онкологических больных за счет адекватной оценки распространенности заболевания и коррекции тактики лечения [43].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- IARC, WHO. Ovary. Cancer Over Time, Dec. 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/25-Ovary-fact-sheet.pdf>. Accessed 14 Dec, 2022.
- Wang Y.-Ch., Wu R.-Ch., Jung Sh.-M. et al. Detection and prognostic significance of isolated tumor cells and micrometastases in pelvic lymph nodes of patients with early ovarian clear cell carcinoma. *J Formos Med Assoc* 2021;120(10):1869–75. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.03.028
- Солопова А.Е., Чашин А.А., Солопова А.Г., Макацария А.Д. Современные взгляды на патогенез и возможности диагностики эпителиального рака яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция* 2016;10(1):75–83. DOI: 10.17749/2313-7347.2015.10.1.075-083
Solopova A.E., Chashchin A.A., Solopova A.G., Makatsariya A.D. Current opinions concerning the pathogenesis of epithelial ovarian cancer and new diagnostic approaches to the disease. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktzia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2016;10(1):75–83. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2015.10.1.075-083
- Vaughan S., Coward J.I., Bast R.C. Jr. et al. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nat Rev Cancer* 2011;11(10):719–25. DOI: 10.1038/nrc3144
- Wright P.K., McVey R.J., Wilkinson N. Specimen cut-up. In: *Pathology of the ovary, fallopian tube and peritoneum. Essentials of diagnostic gynecological pathology*. Ed. by N. Wilkinson. Springer, London, 2014. P. 481–496. DOI: 10.1007/978-1-4471-2942-4_20
- Del Carmen M.G., Birrer M., Schorge J.O. Clear cell carcinoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecol Oncol* 2012;126(3):481–90. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.04.021
- Chan J.K., Teoh D., Hu J.M. et al. Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecol Oncol* 2008;109(3):370–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.02.006
- Sugiyama T., Kamura T., Kigawa J. et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer* 2000;88(11):2584–9.
- Ku F.-Ch., Wu R.-Ch., Yang L.-Y. et al. Clear cell carcinomas of the ovary have poorer outcomes compared with serous carcinomas: Results from a single-center Taiwanese study. *J Formos Med Assoc* 2018;117(2):117–25. DOI: 10.1016/j.jfma.2017.03.007
- Huang H.J., Yang L.Y., Tung H.J. et al. Management and clinical outcomes of patients with recurrent/progressive ovarian clear cell carcinoma. *J Formos Med Assoc* 2020;119(4):793–804. DOI: 10.1016/j.jfma.2019.11.018
- Hermanek P., Hutter R.V., Sobin L.H., Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86(12):2668–73.
- Rosenberg R., Friederichs J., Gertler R. et al. Prognostic evaluation and review of immunohistochemically detected disseminated tumor cells in peritumoral lymph nodes of patients with pN0 colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2004;19(5):430–7. DOI: 10.1007/s00384-003-0559-z
- Faerden A.E., Sjo O.H., Bukholm I.R. et al. Lymph node micrometastases and isolated tumor cells influence survival in stage I and II colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2011;54(2):200–6. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181fd4c7c
- Waldman S.A., Hyslop T., Schulz S. et al. Association of GUCY2C expression in lymph nodes with time to recurrence and disease-free survival in pN0 colorectal cancer. *JAMA* 2009;301(7):745–52. DOI: 10.1001/jama.2009.141
- Hyslop T., Weinberg D.S., Schulz S. et al. Occult tumor burden predicts disease recurrence in lymph node-negative colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(10):3293–303. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3113
- Ohta Y., Suzuki T., Shiokawa A. et al. Expression of CD10 and cytokeratins in ovarian and renal clear cell carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2005;24(3):239–45. DOI: 10.1097/01.pgp.0000158533.28866.45
- Cooper D., Schermer A., Sun T.T. Classification of human epithelia and their neoplasms using monoclonal antibodies to keratins: strategies, applications, and limitations. *Lab Invest* 1985;52(3):243–56.
- Suzuki M., Ohwada M., Saga Y. et al. Micrometastatic p53-positive cells in the lymph nodes of early stage epithelial ovarian cancer: prognostic significance. *Oncology* 2001;60(2):170–5. DOI: 10.1159/000055315
- Maehara Y., Oshiro T., Endo K. et al. Clinical significance of occult micrometastasis lymph nodes from patients with early gastric cancer who died of recurrence. *Surgery* 1996;119(4):397–402. DOI: 10.1016/s0039-6060(96)80138-3
- Lee E., Chae Y., Kim I. et al. Prognostic relevance of immunohistochemically detected lymph node micrometastasis in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 2002;94(11):2867–73. DOI: 10.1002/cncr.10562
- Yasuda K., Adachi Y., Shiraishi N. et al. Prognostic effect of lymph node micrometastasis in patients with histologically node-negative gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9(8):771–4. DOI: 10.1007/BF02574499
- Juretzka M.M., Jensen K.C., Longacre T.A. et al. Detection of pelvic lymph node micrometastasis in stage IA2-IB2 cervical cancer by immunohistochemical analysis. *Gynecol Oncol* 2004;93(1):107–11. DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.11.033
- Lentz S.E., Munderspach L.L., Felix J.C. et al. Identification of micrometastases in histologically negative lymph nodes of early-stage cervical cancer patients. *Obstet Gynecol* 2004;103(6):1204–10. DOI: 10.1097/01.AOG.0000125869.78251.5e
- Delomenie M., Bonsang-Kitzis H., Bats A.S. et al. The clinical implication of lymph nodes micrometastases and isolated tumor cells in patients with cervical cancer: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;241:71–6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.08.010
- Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93–9. DOI: 10.3322/caac.21388
- de Boer M., van Deurzen C.H., van Dijk J.A. et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361(7):653–63. DOI: 10.1056/NEJMoa0904832
- Cote R.J., Peterson H.F., Chaiwun B. et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases

- in management of breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Lancet* 1999;354(9182):896–900. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)11104-2
28. Wong Y.P., Shah S.A., Shaari N. et al. Comparative analysis between multilevel sectioning with conventional haematoxylin and eosin staining and immunohistochemistry for detecting nodal micrometastases with stage I and II colorectal cancers. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(4):1725–30. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.4.1725
 29. Hara K., Kajita R., Torii K.U. et al. The secretory peptide gene EPF1 enforces the stomatal one-cell-spacing rule. *Genes Dev* 2007;21(14):1720–5. DOI: 10.1101/gad.1550707
 30. Linden M.D., Zarbo R.J. Cytokeratin immunostaining patterns of benign, reactive lymph nodes: applications for the evaluation of sentinel lymph node specimen. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2001;9(4):297–301. DOI: 10.1097/00129039-200112000-00002
 31. Hermanek P. pTNM and residual tumor classifications: problems of assessment and prognostic significance. *World J Surg* 1995;19(2):184–90. DOI: 10.1007/BF00308624
 32. Edwards B.K., Ward E., Kohler B.A. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer* 2010;116(3):544–73. DOI: 10.1002/cncr.24760
 33. Natrah M.S., Ezat S., Syed M.A. et al. Quality of life in Malaysian colorectal cancer patients: a preliminary result. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(3):957–62. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.3.957
 34. American Joint Committee on Cancer. Ovary, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th edn. New York, NY: Springer, 2017. P. 681–690.
 35. Akagi Y., Kinugasa T., Adachi Y., Shirouzu K. Prognostic significance of isolated tumor cells in patients with colorectal cancer in recent 10-year studies. *Mol Clin Oncol* 2013;1(4):582–92. DOI: 10.3892/mco.2013.116
 36. Cassidy J. Guidelines for adjuvant therapy in colorectal cancer. Are they useful? And to whom? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23(5):312–3. DOI: 10.1016/j.clon.2010.06.001
 37. Komukai S., Nishimaki T., Watanabe H. et al. Significance of immunohistochemically demonstrated micrometastases to lymph nodes in esophageal cancer with histologically negative nodes. *Surgery* 2000;127(1):40–6. DOI: 10.1067/msy.2000.102754
 38. Xi L., Coello M.C., Little V.R. et al. A combination of molecular markers accurately detects lymph node metastasis in non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006;12(8):2484–91. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2037
 39. Iddings D., Ahmad A., Elashoff D., Bilchik A. The prognostic effect of micrometastases in previously staged lymph node negative (N0) colorectal carcinoma: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2006;13(11):1386–92. DOI: 10.1245/s10434-006-9120-y
 40. Haince J.F., Houde M., Beaudry G. et al. Comparison of histopathology and RT-qPCR amplification of guanylyl cyclase C for detection of colon cancer metastases in lymph nodes. *J Clin Pathol* 2010;63(6):530–7. DOI: 10.1136/jcp.2009.072983
 41. Nicastrì D.G., Doucette J.T., Godfrey T.E., Hughes S.J. Is occult lymph node disease in colorectal cancer patients clinically significant? A review of the relevant literature. *J Mol Diagn* 2007;9(5):563–71. DOI: 10.2353/jmoldx.2007.070032
 42. Farshid G., Pradhan M., Kollis J., Gill P.G. Computer simulations of lymph node metastasis for optimizing the pathologic examination of sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;89(12):2527–37.
 43. Dutta S.W., Volaric A., Morgan J.T. et al. Pathologic evaluation and prognostic implications of nodal micrometastases in breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2019;29(2):102–10. DOI: 10.1016/j.semradi.2018.11.001

Вклад авторов

Ю.В. Алдущкина: определение концепции обзора, критический анализ собранных данных, координация процесса;
Н.Ю. Анисимова: анализ данных литературы, написание текста рукописи;
А.Н. Грицай, Ю.И. Должикова, О.А. Одарюк, Д.В. Филоненко: анализ данных литературы;
К.М. Новрузов: оформление текста публикации.

Author's contributions

Yu.V. Aldushkina: definition of the concept of review, critical analysis of the collected data, coordination of the process;
N.Yu. Anisimova: analysis of literature data, writing of the manuscript;
A.N. Gritsai, Yu.I. Dolzhikova, O.A. Odaryuk, D.V. Filonenko: analysis of literature data;
K.M. Novruzov: design of the text of the publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.В. Алдущкина / Yu.V. Aldushkina: <https://orcid.org/0000-0002-9486-2028>
Н.Ю. Анисимова / N.Yu. Anisimova: <https://orcid.org/0000-0002-4370-6578>
А.Н. Грицай / A.N. Gritsai: <https://orcid.org/0000-0001-5235-6509>
К.М. Новрузов / K.M. Novruzov: <https://orcid.org/0000-0002-0773-255X>
Ю.И. Должикова / Yu.I. Dolzhikova: <https://orcid.org/0000-0003-2138-7323>
О.А. Одарюк / O.A. Odaryuk: <https://orcid.org/0000-0001-5418-7403>
Д.В. Филоненко / D.V. Filonenko: <https://orcid.org/0000-0002-9943-3054>

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 30.10.2022. **Принята к публикации:** 24.04.2023.

Article received: 30.10.2022. **Accepted for publication:** 24.04.2023.