

# Патологія



Том 16, № 3(47), вересень – грудень 2019 р.

## Редакційна колегія

Головний редактор – проф. В.О. Туманський  
Заст. гол. редактора – проф. А.В. Абрамов  
Відповідальний секретар – проф. С.І. Тертишний

чл.-кор. РАМН, проф. Н.М. Анічков (Санкт-Петербург, РФ)  
д.м.н. С.І. Воротинцев (Запоріжжя)  
проф. О.В. Ганчева (Запоріжжя)  
проф. С.Г. Гичка (Київ)  
проф. А.І. Гоженко (Одеса)  
проф. О.А. Григор'єва (Запоріжжя)  
проф. І.С. Давиденко (Чернівці)  
проф. О.О. Дядик (Київ)  
проф. М. Єлень (Вроцлав, Польща)  
проф. С. М. Завгородній (Запоріжжя)  
чл.-кор. НАМН України, проф. Т.Д. Задорожна (Київ)  
проф. К.Д. Захаровскі (Франкфурт, ФРН)  
академік НАМН, чл.-кор. НАН України, проф. Д.Д. Зербіно (Львів)  
чл.-кор. РАМН, проф. Л.В. Кактурський (Москва, РФ)  
проф. О.М. Камишний (Запоріжжя)  
проф. С.М. Киселев (Запоріжжя)  
проф. А.В. Клименко (Запоріжжя)  
проф. М.Ю. Колесник (Запоріжжя)  
проф. Д. Контогеоргос (Афіни, Греція)  
проф. Г.О. Леженко (Запоріжжя)  
проф. Н.С. Михайловська (Запоріжжя)  
проф. М.К. Недзьведь (Мінськ, Республіка Білорусь)  
проф. С.В. Петров (Казань, РФ)  
проф. Ю.О. Поспішіль (Львів)  
академік НАМН, чл.-кор. НАН України, проф. О.Г. Резніков (Київ)  
проф. Д.Г. Рекалов (Запоріжжя)  
проф. О.С. Решетнікова (Калінінград, РФ)  
академік НАМН, чл.-кор. НАН України, проф. А.М. Романенко (Київ)  
проф. А.М. Романюк (Суми)  
чл.-кор. НАН України, проф. Г.Г. Скібо (Київ)  
проф. І.В. Сорокіна (Харків)  
проф. В.О. Шаврін (Запоріжжя)  
проф. І.С. Шпонька (Дніпро)

## Editorial Board

Editor-in-Chief – V.O. Tumanskiy  
Deputy Editor-in-Chief – A.V. Abramov  
Executive secretary – S.I. Tertshnyi  
N.M. Anichkov (St. Petersburg, RF)  
I.S. Davydenko (Chernivtsi, Ukraine)  
O.O. Dyadyk (Kyiv, Ukraine)  
A.I. Gozhenko (Odesa, Ukraine)  
S.H. Gychka (Kyiv, Ukraine)  
O.V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)  
O.A. Hryhorieva (Zaporizhzhia, Ukraine)  
M. Jeleń (Wroclaw, Poland)  
L.V. Kakturskiy (Moscow, RF)  
O.M. Kamyshnyi (Zaporizhzhia, Ukraine)  
S.M. Kyselov (Zaporizhzhia, Ukraine)  
A.V. Klymenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
M. Yu. Kolesnyk (Zaporizhzhia, Ukraine)  
G. Kontogeorgos (Athens, Greece)  
G.O. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
N.S. Mykhailovska (Zaporizhzhia, Ukraine)  
M.K. Nedzved (Minsk, Belarus)  
S.V. Petrov (Kazan, RF)  
Yu.O. Pospishil (Lviv, Ukraine)  
M.D. Rekalov (Zaporizhzhia, Ukraine)  
I.S. Reshetnikova (Kaliningrad, RF)  
O.H. Reznikov (Kyiv, Ukraine)  
A.M. Romanenko (Kyiv, Ukraine)  
A.M. Romaniuk (Sumy, Ukraine)  
V.O. Shavrin (Zaporizhzhia, Ukraine)  
I.S. Shponka (Dnipro, Ukraine)  
H.H. Skibo (Kyiv, Ukraine)  
I.V. Sorokina (Kharkiv, Ukraine)  
S.I. Vorotyntsev (Zaporizhzhia, Ukraine)  
K.D. Zacharowski (Frankfurt, Germany)  
T.D. Zadorozhna (Kyiv, Ukraine)  
S.M. Zavhorodniy (Zaporizhzhia, Ukraine)  
D.D. Zerbino (Lviv, Ukraine)

## Науково-практичний медичний журнал Запорізького державного медичного університету

Заснований у жовтні 2004 р.  
Виходить один раз на 4 місяці.  
Свідоцтво про реєстрацію  
КВ № 20604-10404  
від 27.02.2014 р.  
Передплатний індекс – 95911.

### Атестований

як наукове фахове видання України категорії «А», в якому можуть публікуватися результати дисертаційних робіт у галузі медичних наук, спеціальності 221, 222, 224, 228 (наказ Міністерства освіти і науки України № 1301 від 15.10.2019 р.)

### Журнал включений до WEB OF SCIENCE™

та інші міжнародні наукометричні бази даних. Статті, що надходять до журналу, рецензуються за процедурою Double-blind.

Ліцензія Creative Commons



### Рекомендовано до друку

Вченою радою ЗДМУ  
протокол № 5 від 17.12.2019 р.  
Підписано до друку  
18.12.2019 р.

### Редакція:

Начальник редакційно-видавничого відділу  
В.М. Миклашевський  
Літературний редактор  
О.С. Савеленко  
Технічний редактор  
Ю.В. Полупан

### Адреса редакції і видавця:

69035, Україна,  
м. Запоріжжя,  
пр. Маяковського, 26, ЗДМУ,  
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua  
http://pat.zsmu.edu.ua

### Віддруковано

у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»  
69068, м. Запоріжжя,  
вул. Кругова, 165/18,  
тел. (061) 220-42-29.  
Свідоцтво  
про державну реєстрацію  
АОО №198468 від 01.07.1999 р.  
Формат 60x841/8.  
© Папір крейдяний, безкислотний,  
Умов. друк. арк. 6.  
Тираж 200 прим. Зам. № 12/19.

## Pathologia

Volume 16 No. 3 September – December 2019

Scientific Medical Journal. Established in October 2004  
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskiy Avenue, 26,  
Zaporizhzhia, 69035,  
UKRAINE  
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua  
http://pat.zsmu.edu.ua

## Оригінальні дослідження

**Колесник Ю. М., Ісаченко М. І., Мельнікова О. В.**

Особливості системи оксиду азоту в міокарді лівого шлуночка щурів з експериментальною переривчастою гіпоксією різної тривалості

**Курята О. В., Семенов В. В.**

Ремоделювання міокарда та жорсткість артерій залежно від рівня альдостерону в пацієнтів із хронічною хворобою нирок та артеріальною гіпертензією

**Грушка Н. Г., Кондрацька О. А., Павлович С. І., Пількевич Н. О., Янчій Р. І.**

Інгібування полі(АДФ-рибозо)полімерази сприяє зменшенню оксидативного стресу в печінці мишей за умов експериментальної ендотоксемії

**Левіч А. В., Скороходова Н. О., Живиця Д. Г., Просветов Ю. В.**

Стан тиол-дисульфідної системи щурів з енцефалопатією, що зумовлена впливом протитуберкульозних препаратів

**Шаменко В. О., Каджарян Є. В., Абрамов А. В.**

Нейроендокринна реакція дрібноклітинних нейронів паравентрикулярного ядра гіпоталамуса при переривчастій дії гіпобаричної гіпоксії

**Рябокоть Ю. Ю., Білокобила С. О., Рябокоть О. В.**

Клінічна характеристика ускладнень кору в дорослих у взаємозв'язку зі змінами функціонального стану вегетативної нервової системи

**Абрамова Н. О., Пашковська Н. В.**

Особливості вуглеводного обміну в пацієнтів із метаболічним синдромом залежно від С/Т поліморфізму гена DIO 1

**Абрамова Т. В., Іваненко Т. В., Мельникова О. В.**

Особливості синтезу білків Bcl2 і p53 в панкреатичних острівцях нормотензивних і гіпертензивних щурів зі стрептозотозин-індукованим діабетом

**Кузык Ю. І.**

Особливості патоморфологічної структури атеросклеротичних бляшок при каротидному атеросклерозі

**Фуштей І. М., Ткаченко О. В., Подсевахіна С. Л., Паламарчук О. І.**

Субклінічні ознаки атеросклеротичного ремоделювання судин артеріального русла у хворих на ревматоїдний артрит

**Дейніченко О. В., Круть Ю. Я.**

Фактори ангиогенезу та плацентарні гормони у вагітних з артеріальною гіпертензією

**Хоменко І. П., Король С. О., Кожокару А. А., Матвійчук Б. В., Січінава Р. М.**

Функціональний стан серцево-судинної системи в поранених з ушкодженнями кінцівок на рівнях медичного забезпечення за даними тетраполярої реографії

**Гайдаш Д. І., Гайдаш І. С., Бондарь О. О., Євтушенко Ю. О., Гайдаш О. І.**

Активність матриксних металопротеїназ та їхніх тканинних інгібіторів у сироватці крові при хронічному гранулювальному періодонтиті

## Original research

**308 Kolesnyk Yu. M., Isachenko M. I., Melnikova O. V.**

The features of the nitric oxide system in the left ventricle myocardium in the rats with experimental intermittent hypoxia of different duration

**315 Kuryata O. V., Semenov V. V.**

Myocardial remodeling and arterial stiffness depending on aldosterone level in patients with chronic kidney disease and arterial hypertension

**323 Hrushka N. H., Pavlovych S. I., Kondratska O. A., Pilkevych N. O., Yanchii R. I.**

Inhibition of poly(ADP-ribose)polymerase contributes to the reduction of oxidative stress in murine liver under the conditions of experimental endotoxemia

**328 Levich A. V., Skorokhodova N. O., Zhyvytsia D. H., Prosvietov Yu. V.**

Investigation of the thiol-disulfide system state of rats with encephalopathy caused by the effect of antituberculous drugs

**334 Shamenko V. O., Kadzharian Ye. V., Abramov A. V.**

Intermittent hypobaric hypoxia and neuroendocrine reaction of the parvocellular neurons of the paraventricular hypothalamic nucleus

**339 Riabokon Yu. Yu., Bilokobyla S. O., Riabokon O. V.**

Clinical description of measles complications in adults in connection with changes in the functional state of the autonomic nervous system

**345 Abramova N. O., Pashkovska N. V.**

Peculiarities of carbohydrate metabolism in patients with metabolic syndrome depending on C/T polymorphism in the DIO 1 gene

**350 Abramova T. V., Ivanenko T. V., Melnykova O. V.**

Features of Bcl2 and p53 proteins synthesis in pancreatic islets of normotensive and hypertensive rats with streptozotocin-induced diabetes

**355 Kuzyk Yu. I.**

Features of the pathomorphological structure of the atherosclerotic plaques of carotid atherosclerosis

**362 Fushtei I. M., Tkachenko O. V., Podsevakhina S. L., Palamarchuk O. I.**

Subclinical features of atherosclerotic remodeling of arteries in patients with rheumatoid arthritis

**368 Deinichenko O. V., Krut Yu. Ya.**

Factors of angiogenesis and placental hormones in pregnant women with arterial hypertension

**373 Khomenko I. P., Korol S. O., Kozhokaru A. A., Matviichuk B. V., Sichinava R. M.**

Functional status of the cardiovascular system in the wounded with limb injuries at the levels of health care according to tetrapolar rheography

**381 Haidash D. I., Haidash I. S., Bondar O. O., Yevtushenko Yu. O., Haidash O. I.**

Activity of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in serum in chronic granulating periodontitis

## Оригінальні дослідження

**Крайдашенко О. В., Тягла О. С.**

Клінічна ефективність екзогенного L-аргініну у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень

**Троян В. І., Сінайко І. О., Лобова О. В., Костровський О. М.**

Частота метастазування у сторожовий лімфовузол і його предиктори у хворих на рак гортані T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>

**Шумна Т. Є., Недельська С. М., Федосєєва О. С.**

Дослідження асоціації розподілу генотипів поліморфізму C/A гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946) із показниками функції зовнішнього дихання в дітей із бронхіальною астмою

## Огляди

**Ащеулова Т. В., Компанієць К. М., Герасимчук Н. М.**

Надмолекулярний комплекс сакубітріл/валсартан – перший представник нового класу препаратів для лікування хронічної серцевої недостатності

**Тереметський В. І., Матвійчук А. В., Муzychuk О. М., Шчербаковський М. Г., Одерій О. В.**

Особливості правової охорони медичних винаходів: сучасність і перспективи

## Клінічний випадок

**Разнатовська О. М., Федорець А. В., Фурик О. О., Макуріна Г. І., Грекова Т. А., Ромащенко В. В.**

Клінічний випадок поєданого перебігу туберкульозу з широкою лікарською стійкістю з ВІЛ-інфекцією та третинним сифілісом

## Original research

**387 Kraidashenko O. V., Tiahla O. S.**

Clinical efficiency of exogenous L-arginine in patients with essential hypertension against the background of chronic obstructive pulmonary disease

**395 Troian V. I., Sinaiko I. O., Lobova O. V., Kostrovskiy O. M.**

Frequency of metastasis in sentinel lymph node and its predictors in patients with laryngeal cancer T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>

**401 Shumna T. Ye., Nedelska S. M., Fedosieieva O. S.**

Study of the association of distribution pattern of genotypes of C/A polymorphism of COL1A1\_1 collagen gene (RS1107946) with indicators of external breathing in children with bronchial asthma

## Review

**408 Ashcheulova T. V., Kompaniets K. M., Herasymchuk N. M.**

Supramolecular complex sacubitril/valsartan – the first representative of a new class of drugs for the treatment of chronic heart failure

**417 Teremetskyi V. I., Matviichuk A. V., Muzychuk O. M., Shcherbakovskiy M. H., Oderii O. V.**

Features of legal protection of medical inventions: present and future

## Case report

**424 Raznatovska O. M., Fedorets A. V., Furyk O. O., Makurina H. I., Hreкова T. O., Romashchenko V. V.**

Clinical course of extensively drug-resistant tuberculosis with HIV infection and tertiary syphilis: a case report

## Міжнародна індексація журналу / Indexing

**Web of Science:** <http://science.thomsonreuters.com/cgi-bin/jmlst/jlresults.cgi?PC=MASTER&ISSN=2306-8027>

**Ulrich's Periodicals Directory (США)**

**WorldCat (США):** [http://www.worldcat.org/title/patohiia/oclc/260006269&referer=brief\\_results](http://www.worldcat.org/title/patohiia/oclc/260006269&referer=brief_results)

**The National Library of Medicine (США):** [http://locatorplus.gov/cgi-bin/Pwebrecon.cgi?v1=1&ti=1,1&SearchArg=Pathologia&Search\\_Code=JALL&L=None&CNT=25&PID=gATyrKW75IFCFItXUc1ajaR9n&SEQ=20141105025042&SID=3](http://locatorplus.gov/cgi-bin/Pwebrecon.cgi?v1=1&ti=1,1&SearchArg=Pathologia&Search_Code=JALL&L=None&CNT=25&PID=gATyrKW75IFCFItXUc1ajaR9n&SEQ=20141105025042&SID=3)

**The National Center for Biotechnology Information:** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101470944>

**WORLDWIDE ELIBRARY(США):** <http://www.sciary.com/journal-scientific-patology-article-77962>

**getCITED (США):** <http://www.getcited.org/pub/103524559>

**BASE (Bielefeld Academic Search Engine) (ФРН):** <http://www.base-search.net/Search/Results?lookfor=%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D1%96%D1%8F&type=all&oaboost=1&ling=1&name=&thes=&refid=dcsesde&newsearch=1>

**JournalTOCs (Великобританія):** [http://www.journaltoCs.ac.uk/index.php?action=browse&subAction=pub&publisherID=2830&journalID=29710&page=1&userQueryID=&sort=&local\\_page=1&sortType=&sortCol=1](http://www.journaltoCs.ac.uk/index.php?action=browse&subAction=pub&publisherID=2830&journalID=29710&page=1&userQueryID=&sort=&local_page=1&sortType=&sortCol=1)

**CiteFactor (США):** [http://www.citefactor.org/journal/index/10492/pathologia#.VDJGUWd\\_smg](http://www.citefactor.org/journal/index/10492/pathologia#.VDJGUWd_smg)

**Google Scholar (Академія):** [http://scholar.google.com.ua/scholar?q=%D0%B6%D1%83%D1%80%D0%BD%D0%B0%D0%BB+%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D1%96%D1%8F%2C+Pathologia&btnG=&hl=ru&as\\_sdt=1%2C5&as\\_ylo=2014&as\\_vis=1](http://scholar.google.com.ua/scholar?q=%D0%B6%D1%83%D1%80%D0%BD%D0%B0%D0%BB+%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D1%96%D1%8F%2C+Pathologia&btnG=&hl=ru&as_sdt=1%2C5&as_ylo=2014&as_vis=1)

**Index Copernicus (Польща):** <http://www.journals.indexcopernicus.com/Pathologia,p5665,3.html>

**DOAJ (Великобританія):** <https://doaj.org/toc/2310-1237>

## Частота метастазування у сторожовий лімфовузол і його предиктори у хворих на рак гортані T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>

В. І. Троян<sup>\*А,С-Ф</sup>, І. О. Сінайко<sup>А,В,С</sup>, О. В. Лобова<sup>А,В,С</sup>, О. М. Костровський<sup>А,С,Е</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – визначення у хворих на рак гортані T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> частоти метастатичного ураження преперсноподібного сторожового лімфовузла (SNL) і кількісних показників предикторів, що асоціюються з метастатичним потенціалом первинної ракової пухлини.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 61 хворого на рак гортані T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, середній вік – 57,71 ± 0,93 року, 56 (91,1 %) чоловіків. Критерій залучення в дослідження – підтверджений діагноз раку гортані без клінічних ознак регіонарного метастазування. Спеціалізоване лікування призначали за протоколом, на першому етапі комбінованого лікування, виконуючи різну за обсягом резекцію гортані з вилученням пухлини. Метастатичне ураження преперсноподібного SNL визначали гістоморфологічно на операційному матеріалі. Зв'язок між наявністю метастазування та показниками мікроциркуляції встановлювали, розраховуючи коефіцієнт асоціації та точний критерій Фішера з побудовою таблиці 2 × 2. Розраховували відносний ризик метастазування. Дані наведені як відносний ризик і довірчі інтервали (ДІ).

**Результати.** Встановили, що в 15 (26,2 %) хворих поширеність пухлини відповідала критерію T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, а у 46 (73,8 %) – T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Патоморфологічним дослідженням видалених преперсноподібних SNL (n = 61) метастатичне ураження (pN1sn) верифікували в 7 (11,4 %) хворих із T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>.

Протягом статистичного аналізу встановили наявність зв'язку між метастазуванням та глибиною інвазії пухлини (показник асоціації 0,85), ступенем диференціації пухлини (показник асоціації 0,66) і показником шунтування (показник асоціації 0,96). Встановили, що при показнику шунтування понад 1,63 пф. од. ризик виникнення метастазування зростав на 54 % (RR = 2,72 [1,64; 4,52], ДІ 95 %, OR = 13,06 [1,39; 122,50], ДІ 95 %), при глибині інвазії понад 6,28 мм відносний ризик метастазування зростав на 39 % (RR = 4,5 [1,72; 11,76], ДІ 95 %, OR = 8 [1,89; 33,81], ДІ 95 %).

**Висновки.** Встановили критичні значення кількісних показників таких предикторів метастазування раку гортані, як поширеність процесу до T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, глибина інвазії пухлини понад 6,28 ± 0,18 мм, низький ступень диференціації (G3), переважання в пухлині шунтового кровотоку над нутритивним – ПШ понад 1,84 ± 0,05. Вони можуть бути використані для інтраопераційного прогнозування наявності прихованого метастазування у SNL і свідчити про доцільність виконання симультанної футлярно-фасціальної лімфодисекції шиї на боці ураження гортані.

### Ключові слова:

рак гортані, метастази, функціональний стан неопластичного стану в пухлині.

Патологія. – 2019. – Т. 16, № 3(47). – С. 395–400

DOI: 10.14739/2310-1237.2019.3.188941

\*E-mail: troyan1946@gmail.com

## Частота метастазирования у сторожевой лимфоузел и его предикторы у больных раком гортани T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>

В. И. Троян, И. А. Синайко, Е. В. Лобова, А. Н. Костровский

**Цель работы** – установление у больных раком гортани T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> частоты метастатического поражения преперстневидного сторожевого лимфоузла (SNL) и определение количественных показателей предикторов, которые ассоциируются с метастатическим потенциалом первичной опухоли.

**Материалы и методы.** В исследование включили 61 больного раком гортани T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, средний возраст – 57,71 ± 0,93 года, 56 (91,1 %) мужчин. Критерий включения в исследование – подтвержденный диагноз рака гортани без клинических признаков регионарного метастазирования. Специализированное лечение проводили согласно протоколу с использованием на первом этапе комбинированного лечения различных по объему резекций гортани с удалением опухоли. Метастатическое поражение преперстневидного SNL определяли гистоморфологически на операционном материале. Связь между наличием метастазов и показателями микроциркуляции устанавливали с определением коэффициента ассоциации и точного критерия Фишера с построением таблицы 2 × 2. Вычисляли относительный риск метастазирования. Данные приведены в виде относительного риска и доверительных интервалов (ДИ).

**Результаты.** Установлено, что у 15 (26,2 %) больных распространенность опухоли отвечала критерию T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, а у 46 (73,8 %) – T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Патоморфологическими исследованиями удаленных преперстневидных SNL (n = 61) метастатическое поражение (pN1sn) верифицировано у 7 (11,4 %) больных T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>.

В ходе статистического анализа установлено, что существует связь между метастазированием и глубиной инвазии (показатель ассоциации 0,85), степенью дифференциации опухоли (показатель ассоциации 0,66) и показателем шунтирования (показатель ассоциации 0,96). Установлено, что при значении показателя шунтирования выше 1,63 пф. ед. относительный риск возникновения метастазов возрастал на 54 % (RR = 2,72 [1,64; 4,52], ДИ 95 %, OR = 13,06 [1,39; 122,50], ДИ 95 %), при глубине инвазии больше 6,28 мм относительный риск возникновения метастазов возрастал на 39 % (RR = 4,5 [1,72; 11,76], ДИ 95 %, OR = 8 [1,89; 33,81], ДИ 95 %).

### Ключевые слова:

рак гортани, метастазы.

Патология. – 2019. – Т. 16, № 3(47). – С. 395–400

**Висновки.** Установлены критические значения количественных показателей таких предикторов метастазирования рака гортани, как распространенность процесса до  $T_2N_0M_0$ , глубина инвазии опухоли более  $6,28 \pm 0,18$  мм, низкая степень дифференциации (G3), преобладание в опухоли шунтового кровотока над нутритивным – ПШ более  $1,84 \pm 0,05$ . Они могут быть использованы для интраоперационного прогнозирования наличия скрытого метастазирования в SNL и свидетельствовать о целесообразности выполнения симультанной футлярно-фасциальной лимфодиссекции шеи на стороне поражения гортани.

**Key words:**

laryngeal cancer, metastasis, functional state of the neoangiogenesis process in tumor.

**Pathologia**

2019; 16 (3), 395–400

## Frequency of metastasis in sentinel lymph node and its predictors in patients with laryngeal cancer $T_{1-2}N_0M_0$

V. I. Troian, I. O. Sinaiko, O. V. Lobova, O. M. Kostrovskiy

**The purpose of the work** is to establish the frequency of metastatic lesions of the precricoid sentinel lymph node (SNL) in patients with laryngeal cancer  $T_{1-2}N_0M_0$  and to determine the predictors associated with the metastatic potential of the primary cancer tumor.

**Materials and methods.** The study involved 61 patients with  $T1-2N0M0$  laryngeal cancer with an average age of  $57.71 \pm 0.93$  years; among them 56 (91.1 %) persons were male patients. Confirmed diagnosis of laryngeal cancer without clinical signs of regional metastasis was the criterion for inclusion in the study. Specialized treatment was carried out according to the protocol, with the use of larynx resections of various extents with the tumor removal in the first stage of combination treatment. The metastasis of precricoid SNL was determined histomorphologically using surgical material. The relationship between metastasis and microcirculatory indices was established by calculating the association coefficient and Fisher's exact test with the creation of a  $2 \times 2$  table. The relative risk of metastasis was calculated. Data are presented in the form of relative risk and confidence intervals of CI.

**Results.** It has been established that in 15 patients (26.2 %) tumor extension corresponded to the  $T_1N_0M_0$  criterion and in 46 (73.8 %) persons – to  $T_2N_0M_0$ . The pathomorphological study of removed precricoid SNLs ( $n = 61$ ) verified metastatic lesions (pN1sn) in 7 (11.4 %) patients with  $T_2N_0M_0$ .

Statistical analysis of the study found that there is a relationship between metastasis and the depth of invasion (association index 0.85), the degree of tumor differentiation (association index 0.66) and the bypass index (association index 0.96). It was found that when the value of the bypass index is higher than 1.63 pF units, the relative risk of metastases increases by 54 %,  $RR = 2.72 [1.64; 4.52]$  – 95 % CI,  $OR = 13.06 [1.39; 122.50]$ ,  $DI$  95 %, with an invasion depth of greater than 6.28, the relative risk of metastases increases by 39 %,  $RR = 4.5 [1.72; 11.76]$ ,  $CI$  95 %,  $OR = 8 [1.89; 33.81]$ ,  $CI$  95 %.

**Conclusions.** Revealed critical values of quantitative indicators of such predictors of laryngeal cancer metastasis as the extension of the process to  $T_2N_0M_0$ , the depth of tumor invasion more than  $6.28 \pm 0.18$  mm, the low degree of differentiation (G3), the prevalence of shunt blood flow over the nutritive one – shunt indicator is greater than  $1.84 \pm 0.05$ , can be used for intraoperative prediction of the presence of latent metastasis in the SNL and indicate the advisability of performing simultaneous sheath-fascial lymph node dissection of the neck on the side of the larynx lesion.

У 2017 р. в Україні захворюваність на рак гортані, за даними національного канцер-реєстру, становила 5,2 випадка на 100 тисяч населення (світовий стандартний показник – 3,2). Майже 40 % хворих надходять на лікування з  $T_{1-2}N_0M_0$ . Одним з основних факторів, що визначають тактику лікування пацієнтів на рак гортані і прогноз захворювання, є інтраопераційне оцінювання стану регіонарних лімфатичних вузлів, оскільки частота появи метакронних метастазів у регіонарні лімфатичні вузли шії навіть при раку гортані  $T_2N_0M_0$  досягає 10–15 % [1,2,10].

Останнім часом здійснили багато досліджень, що спрямовані на пошук надійних предикторів прихованого метастазування в лімфовузлі шії на ранніх стадіях раку гортані. Донедавна вважали, що для цього доцільне виконання превентивної шийної лімфодисекції на боці ураження гортані з наступним патоморфологічним дослідженням операційного матеріалу. Але навіть щадна функціональна шийна лімфодисекція негативно позначається на післяопераційному періоді, збільшуючи час загоєння та кількість місцевих ускладнень, що разом із порівняно невеликим відсотком появи метакронних шийних метастазів на ранніх стадіях викликає сумнів щодо доцільності її виконання [6,7].

З цією самою метою виконують морфологічні дослідження біопсійного матеріалу зі сторожових лімфовузлів (SNL), які безпосередньо отримують потік лімфи від первинної злоякісної пухлини, а отже є об'єктивним діагностичним критерієм регіонарного метастазування [8,11,14]. Щодо раку гортані, то нечисленні дослідження з вивчення стану SNL на ранніх стадіях не дають змоги визначитися щодо їхньої прогностичної надійності. Це свідчить про необхідність накопичення більшого клінічного матеріалу.

Відомо, що в метастатичному процесі важливе значення має стан неангіогенезу в первинній пухлині. Протягом досліджень [9,12,13] щільності судин у первинній пухлині доведено, що високий ступінь васкуляризації пухлини є статистично значущим маркером наявності регіонарного метастазування, але вони ґрунтуються на морфологічних дослідженнях, які не висвітлюють функціональний стан мікроциркуляторного русла в пухлині, що, на нашу думку, потребує удосконалення контролю над цим процесом.

Важливий внесок у вивчення цієї проблеми ЛОР-онкології зробили дослідження таких чинників метастазування, як глибина інвазії первинної ракової пухлини та її залежності від рівня експресії матричних протеїназ та їхніх інгібіторів (MMP-9 і TIMP-1) [3,4], а також аномалії



кадергін-катенінового комплексу, який відповідає за підтримання міжклітинної адгезії [5], оскільки рівень пухлинної інфільтрації та ступінь її диференціації безпосередньо корелюють із появою метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів. Однак таку закономірність неможливо простежити в реальній клінічній інтраопераційній ситуації, щоб використати її як предиктор.

Це диктує необхідність пошуку додаткових діагностичних критеріїв, що дадуть змогу точніше прогнозувати ризик розвитку регіонарного метастазування.

Отже, аналіз стану проблеми показав: питання прогнозування наявності прихованого метастазування у хворих на ранніх стадіях раку гортані нині остаточно не вирішено, оскільки в жодному з попередніх досліджень не визначали критичні значення кількісних показників основних чинників метастазування, з якими асоціюється підвищений ризик метастазування.

## Мета роботи

Встановити у хворих на рак гортані  $T_{1-2}N_0M_0$  частоту метастатичного ураження преперсноподібного SNL і кількісні показники предикторів, що асоціюються з метастатичним потенціалом первинної ракової пухлини.

## Матеріали і методи дослідження

Проаналізували 61 спостереження за хворими на рак гортані  $T_{1-2}N_0M_0$ , які перебували на обстеженні та лікуванні в ЛОР-клініці Запорізького державного медичного університету з 2015 до 2018 р.

У дослідження залучили 5 (8,1 %) жінок і 56 (91,9 %) чоловіків. Середній вік пацієнтів становив  $57,71 \pm 0,93$  року. За морфологічною будовою домінував плоскоклітинний рак: із високим ступенем диференціації (G1) – 16,3 %, проміжним ступенем (G2) – 75,5 %, низьким ступенем (G3) – 8,2 %.

Критерій залучення в дослідження – підтверджений діагноз раку гортані без клінічних ознак регіонарного метастазування.

Поширеність пухлинного процесу оцінювали за системою TNM 7 видання. Топічний діагноз (доопераційне стадіювання) здійснювали за допомогою клінічних, ендоскопічних, інтроскопічних методик.

Враховуючи мультифакторний патогенез процесу метастазування, здійснили дослідження таких його чинників, як морфологічний статус преперсноподібного SNL, глибина інвазії первинної пухлини, ступінь диференціації пухлини, функціональний стан неоангіогенезу у прилеглих до ракової пухлини тканинах.

Передопераційне інтраскопічне дослідження глибини пухлинної інвазії вивчали за допомогою рентгенівського комп'ютерного томографа (РКТ) Toshiba у спіральному режимі сканування з контрастним посиленням омніпаком. РКТ виконали зрізами завтовшки 1,0 мм і кроком томографії 1,0 мм в аксіальній проекції та з мультипланарними реконструкціями.

Глибину інвазії вилучених пухлин гортані вивчали за допомогою макроскопічної морфометрії.

Патоморфологічні дослідження та стадіювання рTNM виконали на базі патоморфологічного відділення № 6 Запорізького обласного патологоанатомічного

бюро лікарем патологоанатомом вищої категорії В. Я. Лелюком.

Функціональний стан процесу ангіогенезу у прилеглих до первинної пухлини тканинах досліджували методом ЛДФ-метрії з визначенням показників: показник мікроциркуляції (ГМ) і його сігма ( $\sigma$ ), середнє квадратичне відхилення ( $K_v$ ), міогенний (МТ) і нейрогенний тонути (НТ) мікросудинного русла, показник шунтування (ПШ). Дослідження виконали за допомогою приладу ЛАКК-02 (РФ) із програмним забезпеченням LDF 2.20.0.507WL.

Метастатичне ураження SNL визначали на операційному матеріалі вилучених преперсноподібних лімфовузлів, які є першим колектором лімфи від голосникового відділу гортані [4]. Для гістологічного дослідження фрагменти лімфовузла фіксували в 10 % нейтральному забуференому розчині формаліну (рН 7,0). Гістологічні зрізи завтовшки 3–4 мікрони забарвлювали гематоксиліном та еозином.

Статистичне опрацювання результатів виконали, використовуючи програми Statistica 13.0 (StatSoftInc., № JPZ8041382130ARCN10-J) і MedCalc.10.2.0.0. Обчислювали середнє значення (M), стандартну помилку репрезентативності середнього значення (m), розраховували довірчий інтервал середнього значення. Зв'язок між наявністю метастазування та показниками мікроциркуляції встановлювали, розраховуючи коефіцієнт асоціації та точний критерій Фішера з побудовою таблиці  $2 \times 2$ . Розраховували відносний ризик метастазування. Результати наведені як відносний ризик і довірчі інтервали (ДІ). Результати вважали вірогідними при  $p < 0,05$ .

Усі пацієнти, яких обстежили, дали свою інформовану згоду на участь у дослідженні.

## Результати

В обстежених оцінювали поширеність пухлинного процесу. Встановили, що в 15 (26,2 %) хворих поширеність пухлини відповідала критерію  $T_1N_0M_0$ , а у 46 (73,8 %) –  $T_2N_0M_0$ .

Під час передопераційного РКТ-дослідження визначили, що у 15 хворих із  $T_1N_0M_0$  середня глибина пухлинної інвазії гортані становила  $3,37 \pm 0,18$  мм, а у 46 пацієнтів із  $T_2N_0M_0$  –  $5,17 \pm 0,11$  мм.

Для визначення функціонального стану процесу ангіогенезу в первинній пухлині гортані у всіх пацієнтів інтраопераційно виконали ЛДФ-метрію мікроциркуляції у прилеглих до пухлини тканинах гортані перед її вилученням.

Усі пацієнти отримували спеціалізоване лікування за протоколом, використовуючи різні за обсягом електрохірургічні резекції гортані. Характер хірургічних втручань описаний у *таблиці 1*.

Під час морфологічного дослідження вилучених преперсноподібних SNL їхнє метастатичне ураження виявили в 7 (11,8 %) пацієнтів із  $T_2N_0M_0$ .

Аналізуючи відмінності стану мікроциркуляції у прилеглих до пухлини тканинах гортані за наявності і без метастазування у преперсноподібній SNL, отримали дані, що наведені в *таблиці 2*.

Результати ЛДФ-метрії показали, що в пацієнтів із метастатичним ураженням преперсноподібного SNL

Таблиця 1. Характер хірургічних втручань (n = 61)

Вид хірургічного втручання	Кількість хворих	%
Хордектомія з вилученням пухлини	15	24,6
Геміларингектомія з вилученням пухлини	19	31,2
Фронтально-латеральна резекція гортані з вилученням пухлини	25	40,9
Горизонтальна надскладкова резекція гортані з вилученням пухлини	2	3,3

Таблиця 2. Показники мікроциркуляції у прилеглих до пухлини тканинах гортані у хворих з і без метастатичного ураження преперсноподібного SNL, M ± m

Показники ЛДФ, одиниці вимірювання	Без метастазів у сторожовому лімфовузлі (n = 15)	З метастазами у сторожовому лімфовузлі (n = 7)	p
ПМ, пф. од.	13,19 ± 0,38	22,62 ± 0,42	<0,05
σПМ	0,79 ± 0,10	0,72 ± 0,21	>0,05
K <sub>v</sub> ПМ	13,59 ± 1,05	19,97 ± 2,45	>0,05
МТ, пф. од.	2,03 ± 0,17	5,05 ± 0,23	<0,05
НТ, пф. од.	1,81 ± 0,15	2,76 ± 0,16	<0,05
ПШ, пф. од.	1,07 ± 0,09	1,84 ± 0,05	<0,05

стан мікроциркуляції у прилеглих до пухлини тканинах гортані характеризувався вірогідним підвищенням показника мікроциркуляції понад  $22,62 \pm 0,42$  пф. од., міогенного тону (МТ) до  $5,05 \pm 0,23$ , нейрогенного тону (НТ) до  $2,76 \pm 0,16$ , показника шунтування (ПШ) до  $1,84 \pm 0,05$ , тобто зниження нутритивного кровотоку з переважанням шунтового, що характерне для активізації процесу неоангіогенезу в пухлині.

Для визначення зв'язку між предикторами, які асоціюються з метастатичним потенціалом первинної пухлини, та враховуючи мультифакторний патогенез процесу метастазування, здійснили розрахунок коефіцієнта асоціації та критерію Фішера з побудовою таблиці 2 × 2.

Встановили, що є зв'язок між метастазуванням і глибиною інвазії пухлини (показник асоціації 0,85), ступенем диференціації пухлини (показник асоціації 0,66) та показником шунтування (показник асоціації 0,96). При показнику шунтування понад 1,63 пф. од. ризик виникнення метастазування зростає на 54 % (RR = 2,72 [1,64; 4,52], ДІ 95 %; OR = 13,06 [1,39; 122,50], ДІ 95 %).

Тривалість динамічного спостереження за цими хворими становила майже 3 роки. Серед 7 пацієнтів із вилученими метастазами у преперсноподібний SNL за період спостереження від 8 до 14 місяців у 4 виявили збільшення шийних лімфатичних вузлів, і припустили прогресування захворювання (метастази в регіонарні шийні лімфатичні вузли). Хворим виконали хірургічне лікування в обсязі фасціальній-футлярній лімфодисекції, гістологічно підтверджено метастатичне ураження. Протягом спостереження за іншими хворими в жодному випадку не зафіксували появу «стрибаючих» регіонарних метастазів – метастатичного ураження несторожового регіонарного лімфовузла при інтактних SNL.

## Обговорення

Нині відсутня єдина думка щодо надійних предикторів ризику метастазування раку гортані на ранніх стадіях [1,2,10].

Для цього здійснюють морфологічні дослідження біопсійного матеріалу зі сторожових лімфовузлів, що безпосередньо отримують потік лімфи від первинної злоякісної пухлини, а отже вони є об'єктивним діагностичним критерієм регіонарного метастазування [8,11,14].

Відомо, що в метастатичному процесі важливе значення має стан неоангіогенезу в первинній пухлині. Дослідженнями [9,12,13] щільності судин у первинній пухлині доведено, що високий ступінь васкуляризації пухлини є статистично вагомих маркером наявності регіонарного метастазування, але вони ґрунтуються на постопераційних морфологічних дослідженнях.

Вагомий внесок у вивчення цієї проблеми ЛОР-онкології зробили дослідження таких чинників метастазування, як глибина інвазії первинної ракової пухлини та її залежності від рівня експресії матричних протеїназ та їхніх інгібіторів (ММР-9 і ТІМП-1) [3,4], а також аномалії кадєргін-катенінового комплексу, який відповідає за підтримання міжклітинної адгезії [5], оскільки рівень пухлинної інфільтрації та ступінь її диференціації безпосередньо корелюють із появою метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів. Однак таку закономірність не можливо простежити в реальній клінічній інтраопераційній ситуації, щоб використати її як предиктор метастазування.

Отже, в доступній фаховій літературі не виявили даних щодо інтраопераційного комплексного вивчення кореляційних взаємозв'язків між метастазуванням у сторожовий лімфовузол і можливістю використання предикторів критичних параметрів таких індикаторів метастазування, як поширеність первинної ракової пухлини, глибина її інвазії, ступінь диференціації та функціональний стан неоангіогенезу з визначенням їхніх критичних кількісних показників.

За даними, що отримали, ризик метастатичного ураження преперсноподібних (pN1sn) лімфовузлів у 7 хворих корелював із критичними параметрами таких індикаторів метастазування, як поширеність первинної ракової пухлини до T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, глибина інвазії понад  $6,28 \pm 0,18$  мм, низький ступінь диференціації G3, переважання шунтового кровотоку над нутритивним (ПШ =  $1,84 \pm 0,05$  пф. од.), участь яких у метастатичному процесі підтверджено наявністю кореляційних взаємозв'язків. Результати дослідження та термін спостереження свідчать про можливість їх використання для інтраопераційного прогнозування наявності прихованого регіонарного метастазування й визначення доцільності виконання симультанної шийної дисекції на боці ураження гортані пухлиною.

## Висновки

1. Виявлене інтраопераційно у 7 (11,4 %) хворих на рак гортані з T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> метастазування у преперсноподібний сторожовий лімфовузол, а також поява у 4 із них гістологічно підтверджених метастазів свідчать про актуальність дослідження цієї проблеми ЛОР-онкології.

2. Встановили, що є зв'язок між метастазуванням і глибиною інвазії пухлини (показник асоціації 0,85), ступенем диференціації пухлини (показник асоціації

0,66) та показником шунтування (показник асоціації 0,96). При показнику шунтування понад 1,63 пф. од. ризик виникнення метастазування зростає на 54 % (RR = 2,72 [1,64; 4,52], ДІ 95 %; OR = 13,06 [1,39; 122,50], ДІ 95 %). Результати дають змогу вважати ці показники вірогідними факторами ризику метастатичного процесу.

3. Визначили критичні значення кількісних показників таких предикторів метастазування раку гортані, як поширеність процесу до T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, глибина інвазії пухлини понад 6,28 ± 0,18 мм, низький ступінь диференціації (G3), переважання в пухлині шунтового кровотоку над нутритивним – ПШ понад 1,84 ± 0,05. Вони можуть бути використані як предикторні тести можливості ураження регіонарних лімфатичних вузлів клінічно нереалізованими метастазами та стати показанням виконання симультанної функціональної лімфодисекції шиї на боці ураження гортані.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується вивчити у хворих на рак гортані з T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> ефективність застосування на хірургічному етапі комбінованого лікування симультанної функціональної лімфодисекції шиї для профілактики появи метакронних регіонарних метастазів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 15.10.2019

Після доопрацювання / Revised: 31.10.2019

Прийнято до друку / Accepted: 08.11.2019

#### Відомості про авторів:

Троян В. І., д-р мед. наук, професор,

зав. каф. оториноларингології, Запорізький державний

медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2918-4547

Синайко І. О., канд. мед. наук, доцент каф. оториноларингології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3714-0088

Лобова О. В., канд. мед. наук, асистент каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4252-8690

Костровський О. М., канд. мед. наук, доцент

каф. оториноларингології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2127-0769

#### Сведения об авторах:

Троян В. И., д-р мед. наук, профессор,

зав. каф. оториноларингологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Синайко И. А., канд. мед. наук, доцент

каф. оториноларингологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Лобова Е. В., канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Костровский А. Н., канд. мед. наук, доцент

каф. оториноларингологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

#### Information about authors:

Trojan V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Sinaiko I. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Lobova O. V., MD, PhD, Assistant of Department of Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kostrovskiy O. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

#### Список літератури

- [1] Рак в Україні, 2017-2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Ю. Й. Михайлович та ін. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. 2019. № 20. URL : [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_20/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_20/index.htm).
- [2] Ковтуненко О. В., Тимчук С. М., Шпортко Б. В. Аналіз хірургічного лікування регіонарних метастазів у хворих на рак гортані. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2016. № 3с. С. 73-74.
- [3] Ковтуненко О. В., Тимчук С. М., Бакаєв А. А. Прогностичне значення показників експресії маркерів кісткової інвазії у хворих на плоскоклітинний рак верхньощелепної пазухи. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2017. № 3. С. 10-21.
- [4] Березнюк Д. В., Ковтуненко О. В., Тимчук С. М. Прогностичне значення експресії матричних металопротеїназ 1 та 9 в пухлинах у хворих на плоскоклітинний рак ротової частини глотки. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2016. № 1. С. 20-27.
- [5] Шишкін М. А., Туманський В. О. Особливості транскрипційної активності генів CDH1, CTNNB1 та експресії кодованих ними молекул Е-кадгерину, β-катеніну на I, II, III, IV стадіях розвитку колоректальної аденокарциноми. *Патологія*. 2018. Т. 15, № 2. С. 221-228. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.2.141432>.
- [6] Состояние интраоперационной микроциркуляции в щитовидном хряще у больных с раком гортани I-II стадий / В. И. Троян, А. Н. Костровский, И. А. Синайко, Е. В. Лобова. *Журнал вушних, носовых и горловых хвороб*. 2011. № 3с. С. 224.
- [7] Троян В. И., Синайко И. А., Костровский А. Н. Клинико-функциональная характеристика гемодинамики в перихондрии щитовидного хряща у больных раком гортани T1-2N0M0 в периоперационном периоде. *Журнал вушних, носовых и горловых хвороб*. 2013. № 1. С. 46-51.
- [8] Sentinel Node Biopsy in Head and Neck Squamous Cell Cancer: 5-Year Follow-Up of a European Multicenter Trial / L. W. T. Alkureishi, G. L. Ross, T. Shoaib et al. *Annals of Surgical Oncology*. 2010. Vol. 17, Iss. 9. 2459-2464. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1111-3>
- [9] Angiogenesis in bladder cancer: relationship between microvessel density and tumor prognosis / B. H. Bochner, R. J. Cote, N. Weidner et al. *Journal of the National Cancer Institute*. 1995. Vol. 87, Iss. 21. P. 1603-1612. <https://doi.org/10.1093/jnci/87.21.1603>
- [10] Survival Outcomes in Patients with T2N0M0 (Stage II) Squamous Cell Carcinoma of the Larynx / D. L. Gainer, E. Marchiano, E. Bellellie et al. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2017. Vol. 157, Iss. 4. P. 625-630. <https://doi.org/10.1177/0194599817711374>
- [11] Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis / T. M. Govers, G. Hannink, M. A. W. Merx et al. *Oral Oncology*. 2013. Vol. 49, Iss. 8. P. 726-732. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.04.006>
- [12] Breast carcinoma: vascular density determined using CD105 antibody correlates with tumor prognosis / S. Kumar, A. Ghellal, C. Li et al. *Cancer Research*. 1999. Vol. 59, Iss. 4. P. 856-861.
- [13] Neovascularization in clinical stage a testicular germ-cell tumor – prediction of metastatic disease / D. Olivarez, T. Ulbright, W. Deriese et al. *Cancer Research*. 1994. Vol. 54, Iss. 10. P. 2800-2802.
- [14] Sentinel node concept in clinically n0 laryngeal and hypopharyngeal cancer / M. Tomifuji, A. Shiotani, H. Fujii et al. *Annals of Surgical Oncology*. 2008. Vol. 15, Iss. 9. P. 2568-2575. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0008-x>

#### References

- [1] Fedorenko, Z. P., Mykhayilovych, Yu. Y., Hulak, L. O., Horokh, Ye. L., Ryzhov, A. Yu., Sumkina, O. V., & Kutsenko, L. B. (2019). Rak v Ukraini, 2017-2018. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky dialnosti onkologichnoi sluzhby [Cancer in Ukraine, 2017-2018. Morbidity, mortality, indicators of oncology service activity]. *Biuletyn Natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy – Bulletin of the National Cancer Register of Ukraine*, 20, 100 [in Ukrainian]. Retrieved from [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_20/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_20/index.htm)
- [2] Kovtunenکو, O. V., Tymchuk, S. M., & Shportko, B. V. (2016). Analiz khirurhichnoho likuvannia regionalnykh metastaziv u khvorykh na rak hortani [Analysis of surgical treatment of regional metastases in patients with laryngeal cancer]. *Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob*, 3s, 73-74. [in Ukrainian].
- [3] Kovtunenکو, O. V., Tymchuk, S. M., & Bakayev, A. A. (2017). Prohno- stychne znachennia pokaznykiv ekspresii markeriv kistkovoї invazii u



- khvorykh na ploskoklitynnyy rak verkhnozhchelepnoy pazukhy [Prognostic value of expression of bone invasion markers in patients with squamous cell carcinoma of the maxillary sinus]. *Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob*, 3, 10-21. [in Ukrainian].
- [4] Berezniuk, D. V., Kovtunencko, O. V., & Tymchuk, S. M. (2016). Prohnozychnye znachennia ekspresii matrychnykh metaloproteinaz 1 ta 9 v pukhlynah u khvorykh na ploskoklitynnyy rak rotovoi chastyny hlotky [Prognostic value of expression of matrix metalloproteinases 1 and 9 in tumors in patients with squamous cell carcinoma of the mouth]. *Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob*, 1, 20-27. [in Ukrainian].
- [5] Shyshkin, M. A., & Tumanskyi, V. O. (2018). Osoblyvosti transkryptsii-noi aktyvnosti heniv CDH1, CTNNB1 ta ekspresii kodovanykh nymy molekul E-kadherynu,  $\beta$ -kateninu na I, II, III, IV stadiakh rozvytku kolorektalnoi adenokartsynomy [Features of CDH1, CTNNB1 genes transcriptional activity and expression levels of E-cadherin, beta-catenin proteins coded by these genes on the I, II, III, IV stages of colorectal adenocarcinoma development]. *Pathologia*, 15(2), 221-228. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.2.141432>
- [6] Troyan, V. I. Kostrovskii, A. N., Sinaiko, I. A., & Lobova, E. V. (2011). Sostoyanie intraoperatsionnoi mikrogemotsirkulyatsii v shchitovidnom khryashche u bol'nykh rakom gortani I-II stadii [The state of intraoperative microcirculation in the thyroid cartilage in patients with stage I-II larynx cancer]. *Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob*, 3с, 224. [in Russian].
- [7] Troyan, V. I., Sinaiko, I. A., & Kostrovskiy, A. N. (2013). Kliniko-funktsional'naya kharakteristika gemodinamiki v perikhondrii shchitovidnogo khryashcha u bol'nykh rakom gortani T1-2N0M0 v perioperatsionnom periode [Clinical and functional characteristics of haemodynamic in perikhondrii of thyroid cartilage in patients with laryngeal cancer T1-2N0M0 during perioperative period]. *Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob*, 1, 46-51.
- [8] Alkureishi, L. W. T., Ross, G. L., Shoaib, T., Soutar, D. S., Robertson, A. G., Thompson, R., . . . Alberti, F. (2010). Sentinel Node Biopsy in Head and Neck Squamous Cell Cancer: 5-Year Follow-Up of a European Multicenter Trial. *Annals of Surgical Oncology*, 17(9), 2459-2464. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1111-3>
- [9] Bochner, B. H., Cote, R. J., Weidner, N., Groshen, S., Chen, S. C., Skinner, D. G., & Nichols, P. W. (1995). Angiogenesis in bladder-cancer – relationship between microvessel density and tumor prognosis. *Journal of the National Cancer Institute*, 87(21), 1603-1612. <https://doi.org/10.1093/jnci/87.21.1603>
- [10] Gainor, D. L., Marchiano, E., Bellile, E., Spector, M. E., Taylor, J. M. G., Wolf, G. T., . . . Shuman, A. G. (2017). Survival Outcomes in Patients with T2N0M0 (Stage II) Squamous Cell Carcinoma of the Larynx. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 157(4), 625-630. <https://doi.org/10.1177/0194599817711374>
- [11] Govers, T. M., Hannink, G., Merks, M. A. W., Takes, R. P., & Rovers, M. M. (2013). Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: A diagnostic meta-analysis. *Oral Oncology*, 49(8), 726-732. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.04.006>
- [12] Kumar, S., Ghellal, A., Li, C., Byrne, G., Haboubi, N., Wang, J. M., & Bundred, N. (1999). Breast carcinoma: Vascular density determined using CD105 antibody correlates with tumor prognosis. *Cancer Research*, 59(4), 856-861.
- [13] Olivarez, D., Ulbright, T., Deriese, W., Foster, R., Reister, T., Einhorn, L., & Sledge, G. (1994). Neovascularization in clinical stage a testicular germ-cell tumor – prediction of metastatic disease. *Cancer Research*, 54(10), 2800-2802.
- [14] Tomifuji, M., Shiotani, A., Fujii, H., Araki, K., Saito, K., Inagaki, K., . . . Ogawa, K. (2008). Sentinel node concept in clinically N0 laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 15(9), 2568-2575. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0008-x>