

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0822U100591

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 07-02-2022

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Григоренко Варвара Романівна

2. Hryhorenko Varvara Romanivna

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань:

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 17-01-2022

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Харківська медична академія післядипломної освіти

Код за ЄДРПОУ: 01896872

Місцезнаходження: вул. Амосова, буд. 58, м. Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61176, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 64.609.042

Повне найменування юридичної особи: Харківська медична академія післядипломної освіти

Код за ЄДРПОУ: 01896872

Місцезнаходження: вул. Амосова, буд. 58, м. Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61176, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Харківська медична академія післядипломної освіти

Код за ЄДРПОУ: 01896872

Місцезнаходження: вул. Амосова, буд. 58, м. Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61176, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.03.49

Тема дисертації:

1. Морфологічні критерії діагностики та прогнозу серозного раку яєчників
2. Morphological criteria for diagnosis and prognosis of serous ovarian cancer

Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена удосконаленню діагностичних критеріїв виникнення серозних карцином низького ступеню злякисності (LGSC) у жінок з серозними граничними пухлинами яєчників (СГПЯ) в анамнезі, а також діагностичних критеріїв прогнозування виникнення рецидивів серозних карцином яєчників високого (HGSC) та низького (LGSC) ступенів злякисності на підставі комплексного вивчення клінічних особливостей перебігу пухлин, морфологічних та імуногістохімічних особливостей. Матеріал нараховував 200 досліджуваних пухлин різного ступеню злякисності. Групи дослідження представлені 50 випадками СГПЯ, серед яких у 12 випадках протягом наступних 5 років була діагностована LGSC; 43 випадками LGSC, з яких у 13 випадках було діагностовано рецидив протягом наступних 24 місяців та 107 випадками HGSC, з яких у 81 випадку протягом наступних 24 місяців діагностовано рецидив.

Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження проводилося з використанням 20 маркерів: для оцінки епітеліально-мезенхімальної трансформації (ЕМТ) використовувалися маркери CK7 та CK20, Е-кадгерин – маркер адгезії між епітеліоцитами та Vimentin – проміжний філамент клітин мезенхімального походження, Ki-67 – для

оцінки проліферативної активності, TGF- α - для оцінки інвазивної спроможності пухлини, VEGF - для оцінки васкуляризації, маркери ER та PR - для оцінки гормонального статусу пухлини, p53 - для оцінки проапоптотичної активності та bcl-2 для оцінки антиапоптотичної активності, маркери стовбурових пухлинних клітин яєчників (СПКЯ) CD133, CD117, CD44 та Sox2, а також маркери імуноклітинної інфільтрації CD3, CD4, CD8, CD68 та CD20. Аналіз вікових особливостей досліджуваних груп пухлин показав, для групи СГПЯ середній вік пацієток без виникнення LGSC становив $42,18 \pm 0,63$ років, а у пацієток з подальшим виникненням LGSC $40,42 \pm 1,18$ років, при цьому для виникнення LGSC у жінок з СГПЯ в анамнезі характерний вік ≤ 45 років ($p=0,001$). У групі LGSC для пухлин, що не рецидивували, середній вік пацієток склав $42,08 \pm 2,43$ років, а для рецидивуючих пухлин $42,97 \pm 0,81$, дві підгрупи не відрізнялися між собою за віковим показником ($p=0,95$). У групі HGSC всі пухлини були зафіксовані у хворих віком ≥ 56 років, у групі злоякісних новоутворень (ЗН) без рецидивів середній вік пацієток склав $63,4 \pm 0,93$ років, а у групі рецидивуючих карцином $63,30 \pm 0,24$ років, при цьому не виявлено тенденції до зростання віку у групі рецидивуючих HGSC ($p=0,63$). Був проведений аналіз розташування пухлин яєчників, у ході якого було встановлено, що 41 (82%) новоутворення із групи СГПЯ розташовувалась монолатерально та 9 (18%) білатерально. У групі LGSC переважна більшість ЗН була діагностована білатерально (33/43 випадків) та 10 пухлин знайдені були в 1 яєчнику. З одного боку у групі HGSC знаходилося лише 5/107 пухлин, а 102/107 пухлин були двосторонніми. Дослідження пухлин за локалізацією та наявністю рецидива не показало статистично значимих результатів ані у групі СГПЯ ($p=1$), ані у LGSC ($p=0,6$), ані у HGSC ($p=0,16$). Наступним дослідженим клінічним фактором став діаметр пухлини. У групі СГПЯ без подальшого виникнення LGSC діаметр у середньому склав $6,78 \pm 0,5$ см, а у групі з послідуєчим виникненням LGSC $10,16 \pm 0,58$ см, мала місце тенденція до асоціації появи рецидиву з діаметром пухлин ≥ 10 см ($p < 0,001$). У групі LGSC діаметр нерезидивуючих пухлин склав $5,48 \pm 0,34$ см, а для пухлин з рецидивами медіана діаметру дорівнювала $10,78 \pm 0,51$ см, також була характерною тенденція до виникнення рецидивів у пухлинах ≥ 10 см ($p < 0,001$). У всіх досліджених HGSC середній діаметр пухлини склав $11,42 \pm 0,24$ см та не впливав на можливість розвитку рецидиву ($p=0,06$). Всі пухлини були розподілені відносно стадіювання карцином яєчників за FIGO. У групі СГПЯ на I стадії діагностовано 29 (58%) випадків, а на другій 21 (42%) випадок, при цьому для СГПЯ з подальшим розвитком LGSC характерна II стадія за FIGO. У групі LGSC 6 (13,95%) пухлин були діагностовані на I стадії, 21 (48,84%) пухлина на II стадії, 14 (32,56%) пухлин на III стадії та 2 (4,65%) спостереження були віднесені до IV стадії захворювання за FIGO. Для рецидивуючих LGSC характерною виявилася III-IV стадії хвороби ($p < 0,001$). У групі HGSC взагалі не було зафіксовано I стадію захворювання, невелика кількість спостережень 12,15% (13/107) зафіксована на II стадії та абсолютна більшість пухлин діагностована на III стадії хвороби - 64,49% (69/107) з меншою кількістю випадків IV стадії 23,36% (25/107). Для HGSC, що рецидивують, як і для LGSC, також характерна III-IV стадії захворювання ($p=0,0006$).

2. The dissertation is devoted to the improvement of diagnostic criteria for the occurrence of serous carcinomas of low malignancy (LGSC) in women with a history of serous borderline ovarian tumors (SBOT), as well as diagnostic criteria for predicting the recurrence of serous carcinomas based on a comprehensive study of clinical features of tumors, morphological and immunohistochemical features. The material numbered 200 studied tumors of various degrees of malignancy. The study groups are represented by 50 cases of SBOT, among which LGSC was diagnosed in 12 cases over the next 5 years; 43 cases of LGSC, of which 13 cases were diagnosed with relapse within the next 24 months and 107 cases of HGSS, of which 81 cases were diagnosed with relapse within the next 24 months. Immunohistochemical (IHC) study was performed using 19 markers: markers CK7 and CK20 were used to assess epithelial-mesenchymal transformation (EMT), E-cadherin - a marker of adhesion between epitheliocytes and Vimentin - an intermediate filament of mesenchymal origin cells, Ki-67 indicates proliferative activity, TGF- α - to assess the invasive capacity of the tumor, VEGF - to assess vascularization, markers ER and PR - to assess the hormonal status of the tumor, p53 - to assess proapoptotic activity and bcl-2 to assess antiapoptotic activity, markers of stem tumor cells (STCS) CD133, CD117, CD44 and Sox2, as well as markers of immunocellular infiltration CD3, CD4, CD8, CD68 and CD20. The analysis of age features of studied groups of tumors showed that for group of SBOT the average age of patients without LGSC was 42.18 ± 0.63 years, and in patients with subsequent LGSC

40.42 ± 1.18 years, with the occurrence of LGSC in women with a history of SBOT is characterized by age ≤45 years (p = 0.001). In the LGSC group for non-recurrent tumors, the mean age of patients was 42.08 ± 2.43 years, and for recurrent tumors 42.97 ± 0.81, the two subgroups did not differ in age (p = 0.95). In the HGSC group, all tumors were recorded in patients aged ≥56 years, in the group of malignant neoplasms (MN) without recurrence, the average age of patients was 63.4 ± 0.93 years, and in the group of recurrent carcinomas 63.30 ± 0.24 years, there was no tendency to increase the age in the group of recurrent HGSC (p = 0.63). An analysis of the location of ovarian tumors was performed, during which it was found that 41 (82%) tumors from the group of SBOT were located monolaterally and 9 (18%) bilaterally. In the LGSC group, the vast majority of CHD was diagnosed bilaterally (33/43 cases) and 10 tumors were found in 1 ovary. On the one hand, there were only 5/107 tumors in the HGSC group, and 102/107 tumors were bilateral. The study of tumors by localization and recurrence didn't show statistically significant results either in the group of SBOT (p = 1), or in LGSC (p = 0.6), or in HGSC (p = 0.16). The next studied clinical factor was the diameter of tumor. In the group of SBOT without further occurrence of LGSC, the average diameter was 6.78 ± 0.5 cm, and in the group with subsequent occurrence of LGSC 10.16 ± 0.58 cm, there was a tendency to associate recurrence with tumor diameter ≥10 cm (p <0.001). In the LGSC group, the diameter of non-recurrent tumors was 5.48 ± 0.34 cm, and for tumors with recurrences, the median diameter was 10.78 ± 0.51 cm, and there was also a tendency to recurrence in tumors ≥10 cm (p <0.001). In all studied HGSCs, the average tumor diameter was 11.42 ± 0.24 cm and didn't affect the possibility of recurrence (p = 0.06). All tumors were distributed according to the stage of ovarian cancer by FIGO. In the group of SBOT at the first stage 29 (58%) cases were diagnosed, and at the second 21 (42%) cases, while for SBOT with further development of LGSC stage II according to FIGO is characteristic. In the LGSC group, 6 (13.95%) tumors were diagnosed in stage I, 21 (48.84%) tumors in stage II, 14 (32.56%) tumors in stage III and 2 (4.65%) observations were attributed to stage IV of the disease by FIGO. Recurrent LGSCs were characterized by stage III-IV disease (p <0.001). In the HGSC group, stage I of the disease wasn't recorded at all, a small number of observations of 12.15% (13/107) were recorded in stage II and the vast majority of tumors were diagnosed in stage III of the disease - 64.49% (69/107) with fewer cases. Stage IV 23.36% (25/107). Recurrent HSCs, as well as LGSCs, are also characterized by stage III-IV disease (p = 0.0006). Thus, results obtained during the study allow, on the one hand, to understand the role of important IHC markers in the process of tumor progression and recurrence, on the other - to make a comprehensive clinical and morphological and IHC panel, as well as mathematical models to diagnose the risk of LGSC in patients with a history of SBOT and prediction of recurrence of highly and poorly differentiated serous ovarian carcinoma indicating critical ranges of marker values for the IHC panel.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:

Підсумки дослідження:

Публікації:

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Яковцова Ірина Іванівна
2. Yakovtsova Iryna Ivanivna

Кваліфікація: д.мед.н., 14.03.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Романюк Анатолій Миколайович
2. Romanyuk Anatoliy Mykolayovich

Кваліфікація: д.мед.н., 14.03.01

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Шпонька Ігор Станіславович
2. Shponka Ihor Stanislavovych

Кваліфікація: д.мед.н., 14.03.01

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Козуб Микола Іванович

2. Kozub Nikolaj Ivanovich

Кваліфікація: д.мед.н., 14.01.01

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Лахно Ігор Вікторович

2. Lakhno Igor Victorovnch

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.01

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VIII. **Заключні відомості**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
голови ради**

Щербаков Андрій Юрійович

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Щербаков Андрій Юрійович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Реєстратор

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Т.А.