Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U003621

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 18-12-2024

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Маліборська Світлана Віталіївна
2. Svitlana V. Maliborska

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-4090-8836

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: 222

Дата захисту: 04-12-2024

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): 7154

Повне найменування юридичної особи: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

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

Повне найменування юридичної особи: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76, 76.29.49

Тема дисертації:

1. Оптимізація діагностики лімфогенного метастазування у хворих на колоректальний рак з урахуванням молекулярно-епігенетичних маркерів.

2. Optimization of Lymphogenic Metastasis Diagnostics in Patients with Colorectal Cancer Considering Molecular-Epigenetic Markers.

Реферат:

1. При ретроспективному аналізі факторів ризику рецидиву та продовження хвороби у 188 хворих з рецидивами, встановлено, що безрецидивна виживаність достовірно відрізнялась залежно від факту ураження лімфатичних вузлів і була вищою серед осіб, у яких РЛВ не були ураженими, при цьому зареєстровано зворотній непараметричний зв'язок середньої сили (KolmogorovSmirnov Test, p<0,04, r=0,29, U – 2,35). Таким чином, метастатичне ураження регіонарними лімфатичними вузлами (РЛВ) у пацієнтів збільшувало імовірність розвитку рецидиву захворювання в 1,41 раза (95%, ДІ 1,02-1,93). Проте згідно статистичного розрахунку, безрецидивна виживаність не залежала статистично достовірно від кількості уражених РЛВ (p□0,05). Для хворих на рак ободової кишки (РОК) та РПК проспективної групи дослідження розроблена модель прогнозування метастатичного ураження РЛВ. Зокрема, при КТ-обстеженні хворих на РОК критерії ураження РЛВ, вплив яких можна вважати суттєвими, мають такі предиктори: округла форма –

3,61 (ДІ 1,02-14,18; p<0,06) та накопичення контрасту – 4,25 (ДІ 1,07-18,68; p<0,05). Проведено аналіз рівнів РЕА у крові проспективної групи пацієнтів пацієнтів з метастатично-ураженими та пацієнтів з інтактними РЛВ. При порівнянні рівня ракового ембріонального антигена (РЕА) у пацієнтів хворих на РПК встановлено статистично значиму різницю (p□0,032; N0: Q1-3 1,47-3,73; N1: Q 5,62-11,42), при цьому для порівняння незалежних груп було використано непараметричний критерій Манна-Уітні. Порогове значення РЕА становило 3,95 нг/мл. Отже, рівень РЕА>3,95 нг/мл у хворих на рак прямої кишки (РПК) підвищує ймовірність метастатичного ураження реґіонарних РЛВ. У пацієнтів із збереженням лівої ободової артерії було діагностовано 9 післяопераційних ускладнень (із застосуванням ICG – 2 ускладнення, без застосування ICG – 7 ускладнень), а в пацієнтів з високим лігуванням нижньої брижової артерії – 13 ускладнень, що становить 20% і 30,2% відповідно. Отже, при збереженні лівої ободової артерії ризик післяопераційних ускладнень зменшується на 10,2% (p<0,05). У хворих з використанням методики контрастування ICG та збереженням лівої ободової артерії післяопераційні ускладнення діагностовано у 2 хворих, що становить 15,4%, натомість у хворих без ICG навігації та збереженні лівої ободової артерії ускладнення виявлені у 7-и осіб – 21,9%, p<0,05. Отже, при використанні ICG зменшується кількість післяопераційних ускладнень на 6,5%, враховуючи однотипність операцій це може бути пов’язано зі скороченням тривалості операції. У хворих з експресією мікроРНК-100 >0,6 у.о. у пухлинних клітинах без метастазів у РЛВ встановлено достовірне зниження показників 1-річної безрецидивної виживаності, порівняно з групою пацієнтів з рівнями мікроРНК-100 <0,5 у.о. Для пухлинної мікроРНК-125b виявлено зв'язок із розвитком рецидивів КРР у 3-річний термін. У хворих із рівнем зазначеної мікроРНК більше 0,2 у.о. у пухлинних клітинах рецидиви захворювання в трирічний термін спостерігали у 3 раза частіше. Дослідження експресії мікроРНК в крові показали, що середні рівні мікроРНК-100, -125b та -200b становили 49,17±30,62, 40,08±20,09 та 26,64±13,46 у.о., відповідно. Встановлено, що низький рівень експресії мікроРНК-125b і високий рівень експресії мікроРНК-200b є характерною ознакою новоутворень категорії Т3 і Т4 і корелює з цим клініко-патологічним показником (r=-0,51 і 0,6 відповідно, p<0,05). Високі показники мікроРНК-200b у пухлинній тканині та сироватці крові хворих на КРР зафіксовано у пацієнтів чоловічої статі, категорії Т2 за TNM, за відсутності метастазів у РЛВ, а також виразкування та некрозу КРР. Доповнено наукові дані щодо діагностичної цінності променевих методів обстеження у хворих на КРР в діагностиці лімфогенного метастазування, а саме: чутливість КТ для виявлення метастатичних РЛВ у хворих на РОК склала 50,0%, а специфічність – 88,9%; чутливість МРТ – у хворих на РПК склала 56,3%, а специфічність – 84,4% відповідно. Уточнено наукові дані про те, що рівень РЕА >3,95 нг/мл у хворих на РПК підвищує ймовірність метастатичного ураження РЛВ при референтних значеннях до 5 нг/мл. Уперше довдена ефективність застосування у хворих на РПК II-III стадії (T2-4N0-2M0) ICG навігації у реальному часі для картографування ЛВ та збереження лівої ободової артерії з метою проведення оптимальної лімфодисекції, одночасно зменшивши частоту хірургічних ускладнень при цьому на 10,2%. Уточнено наукові дані про взаємозв’язок між рівнями експресії мікроРНК-100, -125b та -200b в пухлинній тканині хворих на КРР та наявністю лімфогенного метастазування (зв'язок експресії в пухлинній мікроРНК-100 (r=0,54), -125b (r=0,52) та -200b (r=0,54) із наявністю метастазів у РЛВ (p<0,05)). Ключові слова: кишка, колоректальний рак, рак прямої кишки, стадіювання, лімфатичні вузли, метастазування, фактори ризику, мікроРНК, хірургічне лікування, променева терапія, хіміотерапія, індоціанін зелений, ускладнення, неспроможність анастомозу, прогнозування.

2. In the retrospective analysis of risk factors for recurrence and disease progression in 188 patients with recurrences, it was established that recurrence-free survival differed significantly depending on lymph node involvement. It was higher in individuals without lymph node involvement, with a medium-strength inverse non-parametric correlation (Kolmogorov-Smirnov Test, p<0.04, r=0.29, U=2.35). Thus, metastatic lymph node involvement increased the likelihood of disease recurrence by 1.41 times (95% CI 1.02-1.93). However, statistically, recurrence-free survival did not significantly depend on the number of affected lymph nodes (p>0.05). CEA (carcinoembryonic antigen) levels were analyzed in the prospective group for patients with and without lymph node metastases. A statistically significant difference in CEA levels was observed in patients with rectal cancer (p<0.032; N0: Q1-3 1.47-3.73; N1: Q 5.62-11.42), using the Mann-Whitney test. The CEA threshold value was 3.95

ng/mL, and levels higher than 3.95 ng/mL increased the probability of lymph node metastasis in rectal cancer patients. A comparison of the results of surgical treatment of patients who underwent the same type of surgery (low anterior rectal resection and anterior rectal resection) was carried out, the feasibility of ICG administration for intraoperative visualization of RLN was studied (n=43). In patients with preservation of the left colonic artery and the use of ICG, the number of resected LVs was significantly higher - 10.3±1.89 versus 6.6±0.63 in patients with preservation of the left colonic artery and without the use of ICG ($p<0.05$). The average duration of the operation in the group of patients with the use of the ICG technique was 155.8±12.43 min, against 174.7±8.04 min in the group without the use of ICG ($p<0.05$). In patients with preservation of the left colonic artery, 9 postoperative complications were diagnosed (with the use of ICG - 2 complications, without the use of ICG - 7 complications), and in patients with high ligation of the inferior mesenteric artery - 13 complications, which is 20% and 30.2% in accordance. Therefore, if the left colonic artery is preserved, the risk of postoperative complications decreases by 10.2% ($p<0.05$). In patients with the use of ICG contrast technique and preservation of the left colonic artery, postoperative complications were diagnosed in 2 patients, which is 15.4%, on the other hand, in patients without ICG navigation and preservation of the left colonic artery, complications were found in 7 people - 21.9%, $p<0.05$. Therefore, when using ICG, the number of postoperative complications decreases by 6.5%, taking into account the same type of operations, this may be due to a reduction in the duration of the operation. In patients with microRNA-100 expression >0.6 units in tumor cells without lymph node metastasis, a significant reduction in 1-year recurrence-free survival was observed compared to those with microRNA-100 levels <0.5 units. MicroRNA-125b was linked to CRC recurrence within three years, with patients having microRNA-125b levels >0.2 units experiencing three times more recurrences. A comparison of microRNA expression in serum and tumor tissue demonstrated that the highest microRNA-100 levels were found in female CRC patients with lymph node metastasis. High microRNA-125b levels in tumor tissue and serum were associated with gender, lymph node metastasis, and ulceration. High microRNA-200b levels were recorded in male patients with T2 tumors, without lymph node metastasis, and in cases of ulceration and necrosis. Added scientific data on the diagnostic value of radiological examination methods in patients with CRC in the diagnosis of lymphogenic metastasis, namely: the sensitivity of CT for the detection of metastatic RLVs in patients with CRC was 50.0%, and the specificity was 88.9%; the sensitivity of MRI in patients with RPK was 56.3%, and the specificity was 84.4%, respectively. The scientific data have been clarified that the level of REA >3.95 ng/ml in patients with RP increases the probability of metastatic lesions of the RLV at reference values of up to 5 ng/ml. For the first time, the effectiveness of using ICG navigation in real time for LV mapping and preservation of the left colonic artery in order to perform optimal lymphodissection in patients with stage II-III stage (T2-4N0-2M0) ICG navigation was proven, while reducing the frequency of surgical complications by 10.2% . Key words. colon, colorectal cancer, rectal cancer, staging, lymph nodes, metastasis, risk factors, miRNA, surgical treatment, radiation therapy, chemotherapy, indocyanine green, complications, anastomotic failure, prognosis.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Новий напрямок у науці і техніці

Публікації:

- 1. Maliborska S, Holotiuk V, Partykevich Y, Holotiuk I. Diagnostics lymphogenic metastasis in patients with rectal cancer by combining MRI with blood CEA assessment. Experimental Oncology. 2023; 45(1):99–106. (Scopus) Https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2023.01.099 https://exp-oncology.com.ua/index.php/Exp/article/view/2023-1-10

- 2. Maliborska S, Holotiuk V. Risk factors for recurrence in patients with colorectal cancer. Art of Medicine. 2023;26(2):81-6. Https://doi.org/10.21802/artm.2023.2.26.81 https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/979
- 3. S Maliborska, V Holotiuk, Y Partykevych, O Rossylna. Prognostic significance of MicroRna-100, -125b and -200b in patients with colorectal cancer. Experimental Oncology. 2023; 45(4):443-50. DOI: https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2023.04.443 (Scopus) https://exp-oncology.com.ua/index.php/Exp/article/view/2023-4-443
- 4. СВ Маліборська, ТВ Задворний. Ідентифікація та функціональний аналіз мікроРНК як перспективних прогностичних маркерів колоректального раку. Онкологія. 2023;25(3):207-13. Https://doi.org/10.15407/oncology.2023.03.207 https://www.oncology.kiev.ua/wp-content/uploads/2023/12/2023-3-207.pdf?upload= https://www.oncology.kiev.ua/article/11117/2023-3-207
- 5. СВ Маліборська, ЮД Партикевич. Аналіз ускладнень після радикального лікування раку прямої кишки. Вак-терапія як новий метод вирішення проблеми. Клінічна онкологія. 2023;13(4(52)):1-6. Https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466x.52-4.31352 https://www.clinicaloncology.com.ua/en/article/31352/analysis-of-complications-after-radical-treatment-of-rectal-cancer-vac-therapy-as-a-new-method-of-problem-solving

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0121U109033

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Голотюк Володимир Володимирович

2. Volodymyr V. Holotiuk

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-4798-6893

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Русин Андрій Васильович

2. Andriy V. Rusyn

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.03

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-7886-9521

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

Код за ЄДРПОУ: 02070832

Місцезнаходження: вул. Підгірна, буд. 46, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Лукашенко Андрій Володимирович

2. Andriy V. Lukashenko

Кваліфікація: д. мед. н., н.с, 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державне некомерційне підприємство "Національний інститут раку"

Код за ЄДРПОУ: 02011976

Місцезнаходження: вул. Юлії Здановської, буд. 33/43, Київ, 03022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Крижанівська Анна Євстахіївна

2. Anna Y. Kryzhanivska

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-7720-7374

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Дяків Ірина Богданівна
2. Iryna Dyakiv

Кваліфікація: к. мед. н., доцент, 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-3173-7529

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Василюк Сергій Михайлович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Василюк Сергій Михайлович
Відповідальний за підготовку облікових документів	Кулинич Галія Богданівна
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна