Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0822U100297

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 19-01-2022

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Шпортько Богдан Вікторович
2. Shportko Bohdan V.

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: 12-01-2022

Спеціальність за освітою: лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Дніпровський р-н., Дніпропетровська обл., 49044, 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 08.601.044

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Дніпровський р-н., Дніпропетровська обл., 49044, 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: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Дніпровський р-н., Дніпропетровська обл., 49044, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.29.49

Тема дисертації:

1. Оптимізація діагностики та лікування метастазів у хворих на рак гортані
2. Optimization of diagnosis and treatment of metastases in patients with laryngeal cancer.

Реферат:

1. Дисертація присвячена вирішенню актуального питання діагностики та прогнозування реґіонарних метастазів раку гортані (РГ). На сьогоднішній день РГ посідає важливе місце в структурі пухлин голови та шиї. Злоякісні пухлини гортані найбільше представлені плоскоклітинним раком. Ключовий фактор – наявність реґіонарних метастазів, що значно впливає на виживаність пацієнтів. За даними досліджень, наявність реґіонарних метастазів РГ відмічається в 20-65 % первинних пацієнтів. Мета роботи: підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на рак гортані (РГ) на основі клініко-морфологічного прогнозування метастазування та визначення оптимального варіанта лікування. Було проведено комплексне імуноцитохімічне та імуногістохімічне обстеження пацієнтів для виявлення та прогнозування метастазів злоякісних новоутворень гортані. За даними проведених досліджень, реґіонарні метастази виявлено в 65 пацієнтів (63,7 %), які склали основну групу. Інші 37 пацієнтів (36,3 %) на ПР без метастазування склали групу

порівняння. Імуноцитохімічне дослідження з молекулярними маркерами цитокератину-19, матриксних металопротеїназ 2 та 9 проведено в 74 пацієнтів, у тому числі в 37 пацієнтів основної групи з реґіонарними метастазами раку гортані та в 37 пацієнтів групи порівняння. Прогностичне значення MMP-2 MMP-2 відносно реґіонарного метастазування визначено наявністю прямих кореляційних зв'язків між ними (Rv=0,450; p<0,001);(RV=0,460, p<0,001). Оцінка асоціації між метастазуванням та рівнем експресії цитокератину-19 у лімфатичних вузлах (RV=0,639, p<0,001) показала наявність значущого взаємозв'язку помірної сили між ними. Для імуногістохімічного дослідження виявлено наступні дані: Ki-67 чутливість – 100 % (95 % ДІ 91,0 – 100,0), AUC=0,720, 95 % ДІ (0,601 – 0,821) при p<0,001; циклін D1 >50% чутливість 82,1 (95 % ДІ 66,5 - 92,4) % і специфічності – 67,7 (95 % ДІ 48,6 - 83,3) %; AUC=0,780, 95 % ДІ (0,665 – 0,870) при p<0,001; VEGF AUC=0,701, 95 % ДІ (0,575 – 0,801), чутливість – 84,6 (95 % ДІ 69,5 – 94,1) %; специфічність – 48,4 (95 % ДІ 30,2 – 66,9) %, p=0,002; CD34 AUC=0,630, 95 % ДІ (0,506 – 0,742) при p=0,50, чутливість – 74,4 (95 % ДІ 57,9 – 86,9) %; специфічність – 51,6 (95 % ДІ 33,1 – 69,8) %; Caspase-3 AUC=0,719, 95 % ДІ (0,599 – 0,820), чутливість – 76,9 (95 ДІ 60,7 – 88,8) %; специфічність – 67,7 (95 % ДІ 48,6 – 83,3) %, p<0,001; p21 WAF чутливість 97,4 (95 % ДІ 86,5 – 99,6) %, специфічність – 45,2 (95 % ДІ 27,3 – 64,0) % при p=0,002, MMP-1 AUC=0,677, 95 % ДІ 0,555 – 0,784 (p<0,001) чутливість 87,2 (95 % ДІ 76,7 – 97,7) % і специфічність 48,4 (95 % ДІ 30,8 – 66,0) %; MMP-9 AUC=0,618, 95 % ДІ 0,504 – 0,732 (p=0,047), TIMP-2 – AUC=0,615, 95 % ДІ 0,491 – 0,729 (p=0,044). Наукова новизна полягає в тому, що вперше був розроблений спосіб імуноцитохімічної діагностики реґіонарних метастазів РГ з аналізом експресії молекулярних маркерів MMP-2, MMP-9 та цитокератину-19. У результаті аналізу цього дослідження виявлено кореляційний зв'язок з реґіонарним метастазуванням РГ, що дозволяє підвищити ефективність методу ТАПБ. Уперше було проведено дослідження імуногістохімічного профілю раку гортані, що включав у себе молекулярні маркери інвазії, апоптозу та клітинної проліферації. Отримані дані щодо експресії MMP-1, MMP-9 та TIMP-2, Ki-67, VEGF, CD-34, цикліну Д1, каспази 3 та p21WAF1 свідчать про можливість застосування цього імуногістохімічного профілю в якості прогностичного. Уперше вивчено залежність об'єму хірургічного втручання на ЛВ шиї в пацієнтів з РГ залежно від отриманих даних щодо морфологічних змін, виявлених на основі експресії молекулярних маркерів проліферації, апоптозу, неоангіогенезу та інвазії. Практичне значення роботи полягає в тому, що запропонований метод імуноцитохімічного дослідження достовірно покращує діагностику реґіонарних метастазів раку гортані. Також цей метод дослідження дозволяє уніфікувати та полегшити роботу діагностичної лабораторії, зокрема лікаря-лаборанта. Запропоноване імуногістохімічне дослідження комплексу молекулярних маркерів дозволяє прогнозувати виявлення реґіонарних метастазів РГ. Комплекс обстеження, що був запропонований у результаті дослідження, може бути використаний для покращення діагностики реґіонарних метастазів РГ. Ключові слова: рак гортані, метастази, лімфатичні вузли, імуногістохімічне дослідження, імуноцитохімічне дослідження, лімфодисекція, рецидиви.

2. The dissertation is devoted to the decision of an actual question of diagnostics and forecasting of regional metastasises of a laryngeal cancer (LC). To date, LC occupies an important place in the structure of tumors of the head and neck. Malignant tumors of the larynx are most represented by squamous cell carcinoma. The key factor is the presence of regional metastases, which significantly affects the survival of patients. According to studies, the presence of regional metastases of LC is observed in 20-65% of primary patients. Purpose: Improving the effectiveness of diagnosis and treatment of patients with laryngeal cancer on the basis of clinical and morphological prediction of metastasis and determining the optimal treatment option. A comprehensive immunocytochemical and immunohistochemical examination of patients was performed to detect and predict metastases of laryngeal malignancies. According to studies, regional metastases were detected in 65 patients (63.7%), who formed the main group. The other 37 patients (36.3%) with LC without metastasis were in the comparison group. Immunocytochemical study with molecular markers of cytokeratin-19, matrix metalloproteinases 2 and 9 was performed in 74 patients, including 37 patients of the main group with regional metastases of laryngeal cancer and 37 patients of the comparison group. The prognostic value of matrix MMP-2 and MMP-9 relative to regional metastasis was determined by the presence of direct correlations between them (Rv = 0.450; p <0.001); (RV = 0.460, p <0.001). Evaluation of the association between metastasis and the level of

cytokeratin 19 expression in the lymph nodes (RV = 0.639, p <0.001) showed a significant relationship of moderate strength between them. For immunohistochemical study, the following indicators were performed: sensitivity of Ki-67 - 100% (95% CI 91.0 - 100.0), AUC = 0.720, 95% CI (0.601 - 0.821) at p <0.001; cyclin D1> 50% sensitivity 82.1 (95% CI 66.5 - 92.4)% and specificity - 67.7 (95% CI 48.6 - 83.3)%; AUC = 0.780, 95% CI (0.665 - 0.870) at p <0.001; VEGF AUC = 0.701, 95% CI (0.575 - 0.801), sensitivity - 84.6 (95% CI 69.5 - 94.1)%; feature - 48.4 (95% CI 30.2 - 66.9)%, p = 0.002; CD34 AUC = 0.630, 95% CI (0.506 - 0.742) at p = 0.50, sensitivity - 74.4 (95% CI 57.9 - 86.9)%; feature - 51.6 (95% CI 33.1 - 69.8)%; Caspase-3 AUC = 0.719, 95% CI (0.599 - 0.820), sensitivity - 76.9 (95 CI 60.7 - 88.8)%; feature - 67.7 (95% CI 48.6 - 83.3)%, p <0.001; p21 WAF sensitivity 97.4 (95% CI 86.5 - 99.6)%, specificity - 45.2 (95% CI 27.3 - 64.0)% at p = 0.002, MMP-1 AUC = 0.677, 95% CI 0.555 - 0.784 (p 0.001) sensitivity 87.2 (95% CI 76.7 - 97.7)% and specificity 48.4 (95% CI 30.8 - 66.0)%; MMP-9 AUC = 0.618, 95% CI 0.504 - 0.732 (p = 0.047), TIMP-2 - AUC = 0.615, 95% CI 0.491 - 0.729 (p = 0.044). The scientific novelty is that for the first time a method of immunocytochemical diagnosis of regional metastases of LC was developed with the analysis of expression of molecular markers MMP-2, MMP-9, and cytokeratin 19. The analysis of this study revealed a correlation with regional metastasis of LC, which allows the effectiveness of the TAPB method. For the first time, a study of the immunohistochemical profile of laryngeal cancer, which included molecular markers of invasion, apoptosis and cell proliferation. The obtained data on the expression of MMP-1, MMP-9 and TIMP-2, Ki-67, VEGF, CD-34, Cyclin D1, caspase 3 and p21WAF1 indicate the possibility of using this immunohistochemical profile as a prognostic. For the first time, the dependence of the volume of surgery on the lymph nodes of the neck in patients with LC was studied depending on the obtained data on morphological changes detected on the basis of expression of molecular markers of proliferation, apoptosis, neoangiogenesis and invasion. The practical significance of the work is that the proposed method of immunocytochemical study significantly improves the diagnosis of regional metastases of laryngeal cancer. Also, this method of research allows to unify and facilitate the work of the diagnostic laboratory, in particular the laboratory doctor. The proposed immunohistochemical study of the complex of molecular markers allows to predict the detection of regional metastases of LC. The examination complex proposed as a result of the study can be used to improve the diagnosis of regional LC metastases. Key words: laryngeal cancer, metastases, lymph nodes, immunohistochemical study, immunocytochemical study, lymph dissection, recurrence.

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 ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ковтуненко Олександр Васильович

2. Kovtunenko Oleksandr V

Кваліфікація: д.мед.н., 14.01.19

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. Лукач Ервін Венцелович
2. Lukach Ervin Ventselovich

Кваліфікація: д.мед.н., 14.01.19

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. Попович Василь Іванович
2. Popovych Vasyl I.

Кваліфікація: д.мед.н., 14.01.19

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. Скорик Валерія Русланівна
2. Skoryk Valeriia Ruslanivna

Кваліфікація: к. 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

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бондаренко Ігор Миколайович
2. Bondarenko Ihor M.

Кваліфікація: д.мед.н., 14.01.07

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 Кравець Ольга Вікторівна

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Кравець Ольга Вікторівна

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності Юрченко Т.А.