Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0822U100590

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. Мірошниченко Яна Миколаївна
2. Miroshnichenko Yana M.

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: 31-01-2022

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 64.609.045

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. Діагностика та прогноз перебігу гастроінтестинальних стромальних пухлин (клініко-морфологічні та імуногістохімічні аспекти)

2. Diagnostics and prognosis of gastrointestinal stromal tumors (clinicomorphological and immunohistochemical features)

Реферат:

1. Дослідження присвячене вдосконаленню морфологічної діагностики та оптимізації прогностичних критеріїв гастроінтестінальних стромальних пухлин (ГІСП) на базі аналізу їх клінічних, морфологічних та імуногістохімічних характеристик. У власних розділах дисертаційної роботи розкрита ціла низка клініко-морфологічних, гістологічних та імуногістохімічних характеристик гастроінтестінальних стромальних пухлин та їх рецидивів. Матеріал був представлений 100 випадками вперше виявлених гастроінтестинальних пухлин та 30 випадками рецидивів ГІСП, від пацієнтів, що пройшли лікування іматинібом. Матеріал з вперше виявленими ГІСП поділявся на підгрупи за різними характеристиками: за локалізацією виділяли шлункові (34 пухлини) та не шлункові (66 пухлин), за гістотипом – веретеноклітинні (91 од.), епітеліоїдні (6 од.), змішані (3 од.), за наявністю або відсутністю рецидиву після видалення пухлини в період від 1 до 3 років – ГІСП, що мали рецидиви (37 од.) та ГІСП без рецидивів у зазначений проміжок часу (63 од.). Дослідження було

поділено на 2 етапи. На першому етапі вивчалися клініко-морфологічні особливості 100 первинних ГІСП та 30 рецидивів ГІСП. Далі для другого етапу дослідження з широкою панелю імуногістохімічних маркерів із 100 первинних ГІСП було відібрано 36 пухлин (з них 12 мали рецидив у період до 3 років після видалення пухлини та 24 були представлені первинними ГІСП без рецидивів). З 30 рецидивів ГІСП відібрали 10 одиниць. Критеріями включення до другого етапу дослідження були достатня кількість матеріалу та його належна якість. Імуногістохімічне дослідження проводилося з наступними маркерами: для фенотипування ГІСП використовували CD117, CD34,DOG-1, для диференційної діагностики з лейоміомами та лейоміосаркомами – SMA; для вивчення особливостей ангіогенезу пухлин – CD31, маркер клітинної адгезії –CD44, маркер неоангіогенезу – судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), для вивчення інвазивних властивостей – MMP-9; для аналізу індексу проліферації – Ki-67, для аналізу пухлинної прогресії – p16ink4A; імунноклітинна інфільтрація аналізувалася за допомогою маркеру Т-лімфоцитів (CD3); маркеру Т-кіллерів (CD8); маркеру Т-хелперів (CD4); маркеру NK-клітин (CD56), загального лейкоцитарного маркеру (CD45), макрофагального маркеру (CD68). Клініко-морфологічні особливості гастроінтестінальних стромальних пухин Гастроінтестінальні стромальні пухлини частіше зустрічалися серед жінок ніж серед чоловіків (65 та 35% відповідно). Найпоширенішою локалізацією була тонка кишка (38%), на другому місці був шлунок (34%). Ці дані в цілому відповідають даним ВООЗ. ГІСП порожньої та клубової кишки мали найбільші розміри, безсимптомний перебіг в 54,5% та анеміє в 30,3%. Саме ця група ГІСП найчастіше виявлялася на етапі органних метастазів. ГІСП стравоходу та ГІСП з локалізацією в двенадцятипалій кишці були найрідшими. На догістологічному етапі ГІСТ дванадцятипалої кишки помилково інтерпретувалися як карциноми головки підшлункової залози. В нашому досліджені ГІСП товстої кишки виявлялися значно частіше ніж це вказано ВООЗ (27% у нас та 5% за даними ВООЗ). Ці пухлини зазвичай мали безсимптомний перебіг та розмір менше або рівний 5 см та були виявлені випадково. Саме в цій групі пухлин найчастіше спостерігалося поєднання ГІСП з іншими пухлинами (33,3% від кількості ГІСП товстокишкової локалізації). 50% досліджених пухлин були виявлені на стадіїї Т4, 33% на стадії Т3 та лише 17% на стадії Т2. Ураження регіональних лімфатичних вузлів було вказано лише в 5%, метастази в органи в 13%. В усіх випадках метастазів відмічалися метастази в печінку, а у 3% пацієнтів були відмічені також метастази в очеревину та сальник. Найчастіше метастазували тонкокишкові ГІСП (9 з 13 пацієнтів). З 100 ГІСП, що були досліджені 37 (37%) мали рецидив у період від 1 до 3 років. В цілому шлункові ГІСП, як з низькою так і з високою мітотичною активністю рецидували рідше ніж ГІСП не шлункової локалізації (19% та 25% з кількістю мітозів ≤5 /5мм2, 30,8% та 54,8% з кількістю мітозів > 5/5мм2), однак ця різниця мала клінічну, але не мала статистичної значущості як групі з низькою, так і в групі з високою мітотичною активністю (Хі-квадрат Пірсона=0,632, p>0,05 та Хі-квадрат Пірсона=0,131, p>0,05 відповідно). Фенотипічні особливості ГІСП різних гістотипів. Епітеліоїдна гістологічна будова притаманна ГІСП з шлунковою локалізацією, для таких пухлин в нашому досліджені був притаманний наступний імуногісохімічний профіль: DOG-1 (++/+++), CD117 (вогнищева слабка експресія), CD34 (-) та в епітеліоїдних ГІСП з високою мітотичною активністю слабка експресія CD56 в окремих пухлинних клітинах. Для нешлункових ГІСП притаманна веретеноклітинна будова та виразна експресія CD117 та DOG-1, в 68,2% відмічалася також експресія CD34.

2. The study focuses on the improvement of morphological diagnosis and prognostical criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs), that based on analysis their clinical, morphological and immunohistochemical features. A number of clinicomorphological, histological and imunohistochemical features of primary and recurrent gastrointestinal stromal tumors are described in chapters of this dissertation. The material was composed of 100 primary GISTs and 30 recurrent GISTs, from patients who had primary resection of tumor and the following treatment with imatinib. The material with primary GISTs was divided into subgroups with different characteristics: based on the site tumors divided into stomach (34 cases) and non-stomach (66 cases), based on histology – spindle cell tumors (91 cases), epithelioid (6 tumors) and mixed (3 tumors), based on the presence or absence of recurrence within 1-3 years after surgical resection – GISTs with replace (37 cases) and without it (63 tumors). The research had two main phases. The first stage was devoted to study of clinical and morphological features of 100 primary and 30 recurrent GISTs. The aim of the second phase was the deep investigation of

biological features of GISTs with using of the broad panel of immunohistochemical markers. We selected 36 cases out 100 primary GISTs, those were analyzed in the first phase, among these tumors 12 tumors had relapse within 3 years after surgery and 24 were tumors without relapses in the same period of time. 10 recurrent GISTs were selected out 30 cases those we had in the first stage. The criteria of inclusion were the sufficient amount of material in formalin fixed paraffin embedded blocks and the good quality of this material. The immunohistochemical study was performed with the following primary antibodies: CD117, CD34 and DOG-1 were used to phenotyping of GISTs, to differential diagnosis with leiomyomas and leiomyosarcomas was used smooth muscle actin (SMA), to the study of angiogenesis in tumors – CD31, marker of cellular adhesion – CD44 and marker of neoangiogenesis – vascular endothelial growth factor (VEGF), to the investigation of invasion – matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), to analysis of proliferative activity – Ki-67, to analysis of tumor progression properties – p16ink4A; to study the immune profile of GISTs we used antibodies against CD3, CD8 (cytotoxic lymphocytes), CD4 (T-helpers), CD56 (NK-cells), CD45 (leucocyte common antigen), CD68 (macrophages). Clinical and morphological features of GISTs. According to our study, GISTs were more common among women than among men (65% and 35% respectively). Most GISTs localized in small intestine (38%), the stomach took the second place (34%). Obtained data were similar to data given by WHO. GISTs of jejunum and ileum were the largest by size and had asymptomatic course in 54,5% and anemia in 30,3% of cases. These tumors more often were found in the stage of metastases in other organs. The rarest location were esophagus (only 1 tumor) and duodenum (5 tumors – 5 %). Before histological examination duodenal GISTs were described as carcinomas of the head of pancreas. In our study colorectal GISTs were found more often than it's described in WHO data (27% cases in our study and 5% according to WHO data). These tumors had usually asymptomatic course and were 5 cm or less in size. Colorectal GISTs in many cases were just incidental findings, among these group of tumors we detected oftener, than among GISTs with other location, synchronous or metachronous malignancies (33,3% of colorectal GISTs). 50% of tumors were found in stage T4, 33% in stage T3, only 17% in stage T2, but affection of regional lymph nodes were described only in 5% of our cases, and metastases in other organs were found in 13% of cases. Liver metastases were found in all cases of primary GISTs with metastases and in 3% of cases were described also metastases in peritoneum and omentum. Among primary GISTs with metastases, 69% had location in small intestine (9 from 13 cases). 37% (37 cases) of primary GISTs in our study gave metastases in period from 1 till 3 years. In general, stomach GISTs regardless of their mitotic activity relapsed rarer than non-stomach GISTs (19% and 25% with mitotic rate ≤5 /5mm2, 30,8% and 54,8% with mitotic rate > 5/5mm2 respectively). This difference had clinical, but didn't have statistical significance (X2=0,632, p>0,05 and X2=0,131, p>0,05 for groups with low and high mitotic rate respectively).

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. Яковцова Ірина Іванівна

2. Yakovtsova Irina 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. Старченко Іван Іванович

2. Starchenko Ivan Ivanovich

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 Igor Stanislavovich

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. Мамонтов Іван Миколайович
2. Mamontov Ivan Mykolaiovych

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.03

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. Борисенко Вадим Борисович
2. Borisenko Vadim Borusovuch

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.03

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	Тамм Тамара Іванівна
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Тамм Тамара Іванівна
Відповідальний за підготовку облікових документів	
Реєстратор	
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Т.А.