Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0822U100446

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 27-01-2022

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Якименко Аліна Сергіївна
2. Yakimenko Alina Sergiivna

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 64.609.047

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: 76.29.49

Тема дисертації:

1. Патоморфологічні та імуногістохімічні критерії прогнозу перебігу колоректального раку
2. Pathomorphological and immunohistochemical criteria of prognosis in colorectal cancer

Реферат:

1. Колоректальний рак (КРР) є однією з найбільш поширених злоякісних новоутворень у світі. Частота рецидивування КРР становить 30-40%, що в 40-50% виникає у перші кілька років після хірургічного видалення пухлини. Також КРР є пухлиною з високим показником смертності пацієнтів, який складає 2 місце за частотою виникнення серед злоякісних усіх новоутворень. Прогноз перебігу КРР перш за все залежить від повноти видалення пухлини та стадії згідно системи TNM, проте рецидивування та летальний наслідок пацієнтів кожної з стадій захворювання значно відрізняються. Деякі гістологічні та молекулярно-біологічні ознаки можуть мати вагому роль у визначенні клінічної поведінки пухлини та відділеного прогнозу захворювання. Дисертаційна робота присвячена удосконаленню морфологічних критеріїв прогнозу перебігу колоректальних раків на підставі дослідження клініко-морфологічних та молекулярно-біологічних характеристик первинних пухлин з різною клінічною поведінкою та прогнозом. Матеріал був представлений 321 випадками КРР померлих пацієнтів у стаціонарах м.Харкова, розглянуто дані аутопсії та гістологічного дослідження хірургічно видалених пухлин. Були обрані випадки КРР ІІА та ІІІВ стадії, Т3 за системою TNM.

Сформовані дві групи дослідження. У І групу увійшли первинні КРР без рецидивування. У середньому безрецидивний період становив 5 років (62,5±16,5 місяців) з найменшим терміном - 45 місяців, найбільшим - 96 місяців. ІІ група – первинні КРР з рецидивуванням (місцевими проявами чи появою метастазів). ІІ група мала дві підгрупи: ІІА – з рецидивами впродовж 5 років з моменту видалення пухлини, що не призвели до летального наслідку, прогресія пухлинного процесу слабо виражена. ІІВ – з появою рецидиву з летальним наслідком від генералізації пухлинного процесу впродовж 5 років з моменту видалення первинної пухлини. Також в групах дослідження обрано аденокарциноми з однаковим співвідношенням пухлин за диференціюванням: по одному випадку КРР G1, по 14 випадків G2, по 5 випадків G3 в кожній з груп.При дослідженні прогностичних критеріїв рецидивування та летального наслідку первинних КРР ІІА-ІІІВ стадій виявлено, що до факторів ризику рецидивування відносяться: наявність метастазів у регіонарні лімфатичні вузли, васкулярної інвазії, малої відстані від краю резекції, відсутності ад'ювантної хіміотерапії після видалення пухлини. Рецидивування з летальним наслідком від прогресії пухлиного процесу у перші 5 років після видалення пухлини асоціюється з: местастазуванням у регіонарні лімфатичні вузли, відсутністю ад'ювантної хіміотерапії після видалення пухлини, раннім терміном появи рецидиву. Встановлено прогностичне значення паренхіматозного та стромального компонентів КРР на гістологічному та молкулярно-біологічному рівнях. Пухлинне брунькування (ПБ) було виявлено в 46,66% (28/60) спостережень. Доведено, що ПБ не є поняттям зниження диференціювання КРР, а має бути урахованим як окремий прогностичний фактор захворювання. Встановлено залежність між ПБ та метастазуванням у реґіонарні лімфатичні вузли ($p<0,001$). Для КРР з ПБ була притаманна позитивна реакція до ЦК7. Встановлено також залежність між вираженим рівнем ПБ та втратою типового для КРР фенотипу ЦК7-/ЦК20+ за рахунок появи ЦК7+/ЦК20- та ЦК7+/ЦК20+ фенотипів ($p<0,05$). В свою чергу, позитивною реакцією до ЦК7 в ракових клітинах асоціювалася з метастазуванням КРР ($p<0,05$). Експреся Е-кадгерину знижувалась серед КРР з ПБ та залежала від його ступеню ($p<0,001$). Встановлено, що по мірі зниження експресії Е-кадгерину з'являється абберантна експресія N-кадгерину ($p<0,0001$), відповідно простежені пряма сильна кореляційна залежність між рівнем експресії N-кадгерину та ступенем ПБ ($p<0,001$); також позитивна експресія N-кадгерину асоціюється з метастазуванням КРР ($п^2 = 11,7$, $p<0,001$). Отримані дані дозволили сформувати прогностичні критерії рецидивування та летального наслідку пацієнтів на КРР ІІА-ІІІВ стадій, а також визначити клініко-морфологічні та молекулярно-біологічні критерії сприятливого прогнозу та ті, що мають обмежене прогностичне значення. Запропоновано оптимальну панель ІГХ маркерів із оцінкою як паренхіматозного, так і стромального компонентів пухлини щодо визначення її біологічної поведінки та прогнозу захворювання. На підставі отриманих даних, утворено математичні моделі за методом лінійної регресії, що дозволяють з вірогідністю 81,4% та 63,1% прогнозувати розвиток рецидиву та рецидиву з летальним наслідком відповідно, після операції з видалення первинної пухлини.

2. Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignancy in the world. The recurrence rate of CRC is 30-40%, which in 40-50% occurs in the first few years after surgical removal of the tumor. CRC is also a tumor with a high mortality rate of patients, which is the 3rd most common malignancy of all tumors. The prognosis of CRC firstly depends on the completeness of tumor resection and on stage according to the TNM system, but the recurrence and lethal outcome of patients in each stage of the disease are significantly different. Some histological and molecular biological features may play an important role in determining the clinical behavior of the tumor and the prognosis of the disease. The dissertation is devoted to improvement of morphological criteria for the prognosis of colorectal cancers based on studying clinical, morphological and molecular biological characteristics of primary tumors with different clinical behavior and prognosis. The material was presented by 321 cases of CRC of dead patients in hospitals of Kharkiv, autopsy data and histological examination of surgically removed tumors were considered. Cases of CRC stage IIA and IIIB, T3 according to the TNM system were selected. Two groups of research are formed. Group I included primary CRC without recurrence. The average recurrence-free period was 5 years (62.5 ± 16.5 months) with a minimum of 45 months and a maximum of 96 months. Group II - primary CRC with recurrence (local manifestations or metastases). Group II had two subgroups: IIA - with recurrences within 5 years from the date of tumor removal, which did not lead to death, the progression of the tumor process is weak.

IIB - with the occurrence of recurrence with a fatal consequence of the generalization of tumor process within 5 years from the date of removal of the primary tumor. Also, in the study groups selected adenocarcinomas with the same ratio of tumors by differentiation: one case of CRC G1, 14 cases of G2, 5 cases of G3 in each group. The mean age of patients was 66.8 ± 7.8 years. The youngest is 48 years old, the oldest is 87 years old. 25.0% of the studied CRCs were localized in the right half of the colon, 53.3% in the left half, and 21.7% in the rectum. Tumor size did not exceed 5 cm in 60% (45/60) cases. Metastases to regional lymph nodes were detected in 45.0% (27/60) of cases. The median duration of recurrence was 19 ± 8.7 months. Immunohistochemical study was performed using 11 markers: monoclonal antibodies to cytokeratin 7, 20, E-cadgein, vimentin, N-cadherin, CD44, CD34, VEGF, smooth muscle actin alpha, CD3, CD68. It was found that among the deaths in the hospitals CRC was the cause of death in 4.83% (321/6635). The localization of the tumor was the sigmoid colon and rectosigmoid zone - in 37.5% of patients, the area of the cecum, ileocecal angle and appendix - in 16.5%, rectum - 11.9%. Stage IV was detected in only 43.6% (140/321) of cases. Among the causes of death of patients with CRC, the most common were local complications - generalization of the tumor process and perforation of the tumor - in 27.1 and 18.3% of patients, respectively. The study of prognostic criteria for recurrence and lethal outcome of primary CRC stages IIA-IIIB revealed that risk factors for recurrence include: the presence of metastases to regional lymph nodes, vascular invasion, short distance from the edge of resection, no adjuvant chemotherapy. Recurrence with fatal progression of the tumor in the first 5 years after tumor removal is associated with: localization of regional lymph nodes, lack of adjuvant chemotherapy after tumor removal, early recurrence. The obtained data allowed to form prognostic criteria for recurrence and lethal outcome of patients with stage IIA-IIIB CRC, as well as to determine clinical-morphological and molecular-biological criteria for favorable prognosis and those with limited prognostic value. It was purposed the optimal panel of ICH markers with assessment of parenchymal and stromal components of tumors for determining the biological behavior and prognosis of the disease. Also, a mathematical model was approved using the linear regression method, which allows for 81.4% and 63.1% of predicting the development of recurrance and recurrance with a lethal complication.

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. Шишкін Максим Андрійович
2. Shyshkin Maksym Andriyovuch

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

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. Непомнящий Валентин Володимирович
2. Nepomnyashii Valentun Volodumurovuch

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 Борисенко Вадим Борисович

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Борисенко Вадим Борисович

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності

Юрченко Т.А.