

## ВІДЗИВ

на дисертацію Лешака Віталія Івановича «Роль вірусу Епштейн-Барр у формуванні груп ризику на рак носоглотки», подану в спеціалізовану вчену раду Д 26.611.01 Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф.

О.С. Коломійченка НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія

### **Актуальність теми.**

Серед усіх злоякісних новоутворень рак носової частини глотки складає 0,1-0,3 %. Рак носоглотки - пухлина, що розвивається із миготливого епітелію слизової оболонки. З усіх злоякісних новоутворень носоглотки рак займає біля 70%. При цій локалізації виявляються також злоякісні лімфоми та інші гістологічні форми пухлин.

Сьогодні з об'єктивних та суб'єктивних причин існує проблема ранньої діагностики злоякісних новоутворень.

Не дивлячись на успіхи діагностики новоутворень носоглотки, завдяки удосконаленню ендоскопічних і променевих методів, хворі на цю патологію в Україні починають лікування на занедбаних стадіях захворювання.

Ефективність лікування і виживаність в таких випадках проблематична.

Онкологічні маркери для скринінгу раку носової частини глотки не дають чіткого визначення наявності злоякісного новоутворення.

Канцер-реєстр України не наводить епідеміологічних даних про новоутворення носового, ротового та гортанного відділу глотки.

Тому у нас немає можливості в масштабах країни аналізувати епідеміологічну обстановку при локалізаціях, які наведені вище.

У своїй роботі дисертант провів аналіз локальних госпітальних канцер-реєстрів Закарпатської та Івано-Франківської області.

Завданням дисертаційної роботи Лешака В.І. було виявлення можливості покращення ранньої діагностики раку носової частини глотки, що може суттєво поліпшити ефективність лікування і виживання хворих на цю патологію.

Сьогодні доведена тригерна роль вірусу Епштейна-Барр в етіології злоякісних новоутворень носової частини глотки.

Механізм канцерогенезу повністю не вивчений та існує багато наукових тверджень з цього приводу .

В наукових дослідженнях , проведених автором, доведена можливість виявляти зміни параметрів гуморального імунітету в сироватці хворих на рак носової частини глотки визначенням рівня антитіл вторинної імунної відповіді (Ig G антитіл) на оболонковий та ядерний антигени вірусу Епштейна- Барр.

Вивчення та аналіз морфологічних особливостей в тканині носоглоткового мигдалика при хронічному назофарингіті (ХН) та в ракових пухлинах носової частини глотки були також предметом дослідження рецензованої роботи.

Таким чином, для сімейного лікаря та отоларинголога з'явилась можливість виявляти хворих із початковими стадіями раку носової частини глотки і скеровувати їх на подальше лікування.

Отже, актуальність дисертаційної роботи для науки та практики очевидна.

### **Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Наукові положення дисертації чітко сформульовані та підтверджені отриманими результатами.

Обґрунтованість результатів наукового дослідження та їх достовірність базується на достатній кількості вибірки –108 хворих з хронічним назофарингітом та 30 хворих, у яких діагностовано рак носової частини глотки.

Наукові положення, висновки та рекомендації наведені в дисертаційній роботі, обґрунтовані адекватним обсягом обстежень, закономірно впливають з досліджень та відображають основні результати роботи.

В дисертації використані клінічні, імунологічні, морфологічні методи наукових досліджень.

Матеріал опрацьований і проаналізований сучасними адекватними статистичними методиками.

Мета, завдання, предмет та об'єкт дослідження автором сформульовані вірно і їх постановка та зміст повністю узгоджуються зі змістом дисертації.

Автор у повному обсязі виконав завдання, які були поставлені для досягнення мети дослідження.

Висновки і рекомендації, сформульовані у дисертації, мають значну наукову новизну й витікають із результатів дослідження.

Все приведене вище дає змогу вважати, що наукові положення дисертації, висновки та рекомендації глибоко обґрунтовані.

Автореферат повністю відображає виконаний обсяг дисертаційної роботи та відповідає її змістові.

### **Достовірність і новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Висвітлені в дисертації наукові положення чітко сформульовані та підтверджені отриманими результатами. Обґрунтованість результатів наукового дослідження та їх достовірність базується на достатній кількості вибірки.

Розроблена та апробована нова методика ранньої діагностики раку носоглотки шляхом формування групи ризику, доведена її ефективність.

Вперше визначені клінічні критерії формування групи ризику на рак носоглотки: постназальне затікання, дисфункція слухової труби, тривалий субфебрилітет, анамнез захворювання три і більше років, метастази в лімфатичні вузли шиї в ІІВ та VА рівнях за класифікацією К. Robdins і спів., гіпертрофія тканин носоглотки.

Доповнено наукові дані про патоморфологічні зміни тканин носоглотки у хворих на хронічний назофарингіт із високими титрами Ig G антитіл до вірусу Епштейна-Барр.

Практичне значення отриманих результатів.

Розроблено діагностичні заходи для пацієнтів з наявністю критеріїв ризику на рак носоглотки для різних рівнів надання медичної допомоги, які впроваджено в практику, що дозволило отримати кращі безпосередні результати, підвищити ефективність лікування, поліпшити якість життя хворих та знизити матеріальні витрати.

### **Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.**

Результати наукових досліджень відображені в 7 публікаціях: 5 статей у профільних наукових виданнях, рекомендованих ДАК України (з них 2 – у виданнях, що входять до міжнародних науко метричних баз); 2 – матеріали з'їздів та конференцій.

Публікації відповідають вимогам ДАК МОН України та повною мірою відображають матеріал дисертації.

### **Оформлення дисертації та її структура.**

Дисертація оформлена згідно з вимогами Міністерства освіти, науки, молоді та спорту. Написана українською мовою на 173 сторінках машинопису і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, 3 розділів власних досліджень, аналізу отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список використаних джерел містить 129 посилань, у тому числі 61 кирилицею та 68 – латиницею. Роботу ілюстровано 27 таблицями та 43 малюнками.

### **Огляд літератури.**

Написаний дуже добре, характеризує стан проблеми та доцільність проведення наукового дослідження.

### **Матеріали і методи дослідження.**

В роботі використано 5 методів досліджень, що цілком достатньо для дисертаційної наукової роботи.

#### **Розділ 3 КЛІНІКО-ЕНДОСКОПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО НАЗОФАРИНГІТУ У ДОРΟΣЛИХ**

В залежності від рівня титрів антитіл Ig G в сироватці пацієнтів, хворих на хронічний назофарингіт було розподілено на три групи. Проведено аналіз клінічних даних, ендоскопічної картини обстежуваних пацієнтів. Дисертантом виявлені найбільш характерні клінічні симптоми, що притаманні передраковому стану у хворих на хронічний назофарингіт.

Слід окремо відзначити хороші ендоскопічні фото.

#### **Розділ 4 КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО НАЗОФАРИНГІТУ ТА РАКУ НОСОГЛОТКИ**

За допомогою імуноферментної методики автором визначався титр IgG антитіл до вірусу Епштейн-Барра у 3-х підгрупах хворих з хронічним назофарингітом та 30 хворих на рак носоглотки.

Завдяки кількісному методу дослідження імуноглобулінів у хворих на рак носоглотки виявлено превалювання високих титрів (більше 100 мо/мл) до ВЕБ антигенів- оболонкового (VCA p-18) та до ядерного (NA-1).

Доведено, що визначення рівня IgG до оболонкового антигена ВЕБ (VCA p-18) має більшу діагностичну цінність, ніж визначення IgG антитіл ВЕБ до ядерного (NA-1) антигена.

Отже, згідно з даними досліджень автора, виділення підгрупи хворих із ХН, у яких титри IgG були такі ж високі, як при РН та їх детальне обстеження має високу діагностичну цінність. У цих хворих може виникнути новоутворення.

Автором проведена велика робота при вивченні морфологічних особливостей тканин носової частини глотки при ХН та раку носової частини глотки. Наведені мікрофото прекрасної якості, інтерпретація матеріалу автором не викликає заперечень.

Таким чином, наукова інтерпретація морфологічних особливостей біопсійних тканин при ХН та раку носоглотки збагачена цими дослідженнями.

#### **Розділ 5 . КРИТЕРІЇ ФОРМУВАННЯ ГРУП РИЗИКУ НА РАК НОСОГЛОТКИ**

Основними критеріями, що формують групу ризику на РН за даними дисертанта є: скарги на постназальне затікання, порушення слуху, порушення носового дихання, першіння в глотці, субфебрилітет, що тривають не менше трьох років, шийна лімфаденопатія та високі титри IgG до оболонкового VCA p-18 та ядерного NA-1 антигенів до ВЕБ.

Користуючись розробленою методикою, автор у двох областях України обстежив стан діагностики хворих на рак носоглотки. Завдяки методиці автора було покращено виявлення РН I-II стадії у Закарпатській області, що досягло рівня 13% , а в Івано-Франківській - рівня 25%.

#### **АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Розділ написаний добре, з аналізом досліджень по темі дисертації та аналізом матеріалів з різних доступних джерел.

#### **ВИСНОВКИ**

6 висновків відповідають поставленим завданням дисертаційної роботи.

#### **Зауваження:**

1. В роботі не наведена сучасна класифікація метастазів у хворих на рак голови та шиї за Robbins et all., 1999 . Ця класифікація демонструє топіку метастазів на шиї. Вона застосовується усіма онкологами світу.

2. На ст. 73 і далі за текстом автор наводить вираз «переділка носа» . Правильно - «перегородка носа».
3. Пальпація шиї – суб'активний фактор. Необхідно було б об'єктивізувати дослідження відомими методами як, наприклад, ультразвуковою сонографією шиї.
4. Для верифікації метастазів на шиї за протоколом та настановами проводиться тонкогловка пункційна біопсія з цитологічною верифікацією. Це не стосується безпосередньо теми дисертації, але бажано підкреслити необхідність цього засобу, щоб не прогавити у хворого злоякісного захворювання Потрібно в таких випадках усім пацієнтам зі збільшеними лімфовузлами виконувати рекомендовані діагностичні дослідження: еластографію, радіоізотопне дослідження (сцинтиграфія).
5. На сучасному етапі, як елемент діагностики раку носоглотки і метастазів, згідно настанов: NCCN, ESMO, NIKE хворим проводиться КТ, або МРТ голови та шиї з контрастуванням.
6. Потрібно було б, на мою думку, більш детально навести у дисертації традиційні методи обстеження носоглотки. Це мало б значення для діагностики раку носоглотки отоларингологами, та спонукати їх обстежувати усіх пацієнтів методом задньої назофарингоскопії. Якщо потрібно- застосовувати також пальцеве дослідження.
7. У мене є зауваження до наведених фактів, що стосуються захворюваності популяції на рак носоглотки серед пухлин глотки (в розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження»). Виникає питання у читача: у яких країнах РН займає перше місце серед новоутворень глотки? В Україні, по рейтингу, перше місце серед пухлин глотки посідає рак гортанної частини , РН- третє. На другій сходинці - рак ротоглотки . Можливо, автор наводить дані рейтингу для РН у регіонах Китаю або східної Азії?
8. На мою думку, зайвим в розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» є повторення переліку раніше обговорених в дисертації мети та завдань дослідження.

### **Запитання:**

1. Яка на вашу думку причина лімфаденопатії в секторах ІВ та VА при ХН коли немає метастазу в лімфовузлах?
2. Чому Ви не досліджували в тканині раку носоглотки (ДНК вірусу EB ) чи елементів геному вірусу Епштейна –Барр? У такому випадку

можна було б достеменно говорити про етіологічну роль вірусу в онкогенезі раку даного хворого . Аналогічні визначення ДНК вірусу папіломи детально продемонстровані у хворих з карциномою гортані .

3. Що є причиною постназального затікання у хворих на ХН і як з ним боротись? Чи вірний термін «хронічний назофарингіт» згідно з рекомендаціями МКХ 10 перегляду?
4. Невже серед гістологічних форм у обстежених хворих не було жодного разу діагностовано злоякісну лімфому?

**Відповідність дисертації встановленим вимогам, які пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук.**

Дисертація Лешака Віктора Івановича на тему: “Роль вірусу Епштейн-Барр у формуванні групи ризику на рак носоглотки” є завершеною науково-дослідною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну наукову задачу підвищення рівня діагностики раку носової частини глотки.

Матеріали наукових досліджень , які представлені в дисертації, відповідають вимогам п.11“ Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння наукових звань” затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, а її автору може бути присуджено науковий ступінь кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.

Завідувач відділом онкопатології

ЛОР-органів ДУ»Інститут отоларингології

ім.проф.О.С.Коломійченка НАМН України»

доктор медичних наук, професор

Е. В. Лукач