

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ НЕЙРОХІРУРГІЇ
ІМ. АКАД. А.П. РОМОДАНОВА НАМН УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ»
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЗЕМСКОВА ОКСАНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.831–006.48–085:615.849

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З
ГЛІОБЛАСТОМОЮ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ГІПОФРАКЦІЙНОЇ
ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ**

14.01.23 — променева діагностика та променева терапія

224 — технології медичної діагностики та лікування

22 — охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О.В. Земскова

Київ — 2024

АНОТАЦІЯ

Земскова О.В. Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня наук доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.23 «Променева діагностика та променева терапія» (22 – Охорона здоров'я). – Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Київ, 2024.

Гліобластома (дифузна гліома 4 ступеня злоякісності за класифікацією WHO) — це найгірша за прогнозом та найчастіша за поширеністю серед дорослих первинна пухлина центральної нервової системи (ЦНС), з медіаною загальної виживаності (ЗВ) 12–18 міс. (Rades D. et al., 2021; Rodríguez-Camacho 2022; Kotecha, 2023; Kim, 2024). Захворюваність на гліобластому варіює від 3,19 до 4,17 випадків на 100 000 населення (Razavi et al., 2016; Batash et al., 2017; Fabbro-Peray et al., 2019). У 2022 р. Національний канцер-реєстр України поміж 106151 випадків усіх злоякісних новоутворень зареєстрував 1328 пацієнтів із злоякісними новоутвореннями головного мозку, що складало 1,3 % в загальній структурі онкозахворювань. За п'ятирічний період з 2015 р. по 2019 р., що передувало пандемії COVID–19 та повномасштабній російській військовій агресії, в Україні налічувалося 3090 пацієнтів з гліобластомою, що становило більшість (57,4 %) усіх гліом головного мозку (Rozumenko A. et al., 2022).

За останні десятиліття досягнення у профілактиці, ранньому виявленні та лікуванні пацієнтів з гліобластомою є найменшими в структурі нейроонкологічних захворювань (Miller et al., 2021). Втім, комплексне мультимодальне лікування покращує прогноз для пацієнтів з гліобластомою, натомість неможливість проведення ад'ювантної променевої терапії (ПТ) пов'язана зі значущим зменшенням виживаності (Burton, 2020; Fekete, 2023).

Сьогодні радіаційна онкологія перебуває на етапі значних перетворень, оскільки сучасні високотехнологічні апарати спроможні суттєво оптимізувати

променеве лікування, зокрема, за рахунок гіпофракціонування (Laine, 2015; Valentini, 2020; Rodin, 2021). Гіпофракційна променева терапія (ГПТ), що розглядається натеper як прийнятна альтернатива стандартній ПТ (СПТ), дозволяє зменшити тривалість курсу опромінення, збільшити комфорт пацієнтів, знизити епідеміологічні ризики, оптимізувати роботу медичних установ та економічні витрати (Trone, 2020; Melo, 2021; Ghaderi, 2022). Доведено, що на популяційному рівні гіпофракціонування є одним з найбільш ефективних підходів збільшення доступності онкологічної допомоги (Irahor, 2020; Kraus, 2022). Відповідно до Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 р., затвердженій в Україні в 2024 р., доступність онкологічної допомоги є одним з пріоритетів Національної системи охорони здоров'я України і є необхідною умовою для збереження високоякісної онкологічної допомоги в умовах повномасштабної російської військової агресії, що триває з 24 лютого 2022 р.

Застосування ГПТ в якості прийнятної альтернативи стандартному опроміненню у пацієнтів з гліобластомою похилого віку та/або з низькою функціональною спроможністю схвалено актуальними керівними настановами (Національної всеохоплюючої онкологічної мережі США (NCCN) та Європейської асоціації нейроонкології (EANO) (Nabors, 2020; Wen, 2020; Weller, 2022). Проте питання щодо застосування гіпофракційних режимів опромінення у пацієнтів з вперше діагностованою гліобластомою з прогностично вищими шансами на виживаність, зокрема, у осіб молодого віку та з високою функціональною спроможністю, залишається відкритим (Chidley et al., 2022).

Наразі не існує консенсусу щодо оптимальної тактики у пацієнтів з прогресією гліобластоми. Радіохірургічне прецизійне опромінення (за одну чи декілька фракцій в режимі ультрагіпофракціонування), як у якості складової мультимодального лікування, так і в монорежимі поліпшує локальний контроль, має прийнятний профіль токсичності та позитивно впливає на виживаність пацієнтів з прогресією гліобластоми (Coffey et al., 1992; Rades et al., 2020; Nabibi et al., 2024).

Необхідно зауважити, що в сучасній нейроонкології дослідження щодо визначення оптимального режиму ПТ у пацієнтів з гліобластомою, які ґрунтуються на співставленні онкологічних результатів, променевої токсичності та впливу на якість життя (ЯЖ), є не чисельними, проте, безсумнівно, мають високий пріоритет.

Розробка надійних та зручних інструментів прогнозування індивідуальної відповіді на дію іонізуючого опромінення, як самого пацієнта, так і його пухлини, є необхідною передумовою широкого впровадження інноваційного променевого лікування, зокрема, ГПТ (Forker et al., 2015; Price et al., 2023). Електрофорез окремих клітин, або кометний електрофорез є методом оцінки нестабільності геному, що дозволяє визначити ступінь індивідуальної радіаційно-індукованої генотоксичності. Попри переконливі переваги кометного електрофорезу (універсальність, економічність, можливість автоматизованої багаторівневої оцінки стану геному), цей метод не набув впровадження в клінічну практику (Azqueta et al., 2015; Gyori et al., 2021).

Водночас, покращення результатів комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою пов'язують з імунотерапевтичними підходами. Серед широкого спектра імунотерапевтичних різноспрямованих підходів одним з найбільш перспективних є вакцинація аутологічними дендритними клітинами (ДКВ), враховуючи ключову регуляторну роль дендритних клітин (ДК) в формуванні імунологічної протипухлинної відповіді та потенціальну прецизійність їх ефекту (Khranovskaya et al., 2014; Matsuo et al., 2021; Liao et al., 2022).

Таким чином, вищезначені питання визначають актуальність теми дисертаційної роботи, що присвячена оптимізації комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії та імунотерапії зі специфічним активним механізмом дії.

Результати дисертаційної роботи представлені в п'яти дослідженнях.

Дослідження № 1 «Визначення диференційованого ефекту лікування при застосуванні стандартного і гіпофракційного режимів опромінення у пацієнтів з гліобластомою» демонструє результати аналізу когорти

205 пацієнтів з вперше діагностованою гліобластою, стратифікованою за режимом опромінення на три групи: група СПТ (стандартний режим) — 49 (23,9 %) пацієнтів; група ГПТ (гіпофракційний режим) — 110 (53,7 %) пацієнтів; група WBRT (опромінення всього головного мозку) — 46 (22,4 %) пацієнтів.

Визначено, що стандартний та гіпофракційний режими опромінення підвищують ЗВ та виживаність без прогресування (БПВ) порівняно з опроміненням всього головного мозку ($p=0,00000$ і $p=0,00000$ відповідно). Медіана ЗВ для групи СПТ становила 15,0 (95 % ДІ 14,1–17,1) міс.; групи ГПТ – 16,5 (95 % ДІ 14,1–18,8) міс.; групи WBRT – 8,7 (95 % ДІ 7,5–9,5) міс. Аналогічно до результатів ЗВ, група WBRT мала значно гіршу медіану БПВ – 5,1 (95 % ДІ 4,0–6,0) міс., аніж групи стандартного та гіпофракційного режиму опромінення: СПТ – 9,0 (95 % ДІ 9,0–10,0) міс.; ГПТ – 9,0 (95 % ДІ 8,0–10,0) міс. При цьому статистичний аналіз продемонстрував відсутність переваги стандартного опромінення над запропонованим гіпофракційним режимом у ЗВ ($p=0,07$) та БПВ ($p=0,43$), при відсутності випадків променевої токсичності 3–5 ступеня за СТСАЕ v 5.0 в групах дослідження.

Аналіз за канцер-специфічною виживаністю (КСВ), більш прецизійним показником, також не продемонстрував статистичної різниці між групами СПТ і ГПТ ($p=0,07$): медіана КСВ для групи ГПТ склала 17,5 (95 % ДІ 14,6–19,7) міс., групи СПТ – 15,7 (95 % ДІ 14,1–17,8) міс. Водночас, криві Каплана-Майєра для КСВ груп СПТ і ГПТ (аналогічно до відповідних кривих ЗВ та БПВ) мали перетин в точці, близькій до медіани, з чіткою тенденцією до підвищення виживаності в групі ГПТ після досягнення медіани.

Наступні клінічні фактори продемонстрували статистично значущий вплив на КСВ пацієнтів груп СПТ і ГПТ в напівпараметричній регресійній моделі пропорційних ризиків Кокса: вік ($p=0,003$); стать ($p=0,02$); радикальність хірургічного втручання ($p=0,002$); хіміотерапевтичне лікування ($p=0,000000$); функціональний статус за шкалою Карновського перед променевим лікуванням ($p=0,0003$). Ризик смерті HR при нерадикальній резекції гліобластоми

збільшувався в 2,4 рази ($p=0,001493$; HR 2,4; 95 % ДІ 1,4–4,0) відносно до радикальної. Найбільш суттєво збільшувався ризик смерті при низькому (≤ 70 балів) функціональному статусі за шкалою Карновського HR=2,8 ($p=0,000329$; HR=2,8; 95 % ДІ 1,6–5,0) перед початком ПТ. Для пацієнтів чоловічої статі ризик смерті HR виявився у 1,7 рази вищий ($p=0,016267$; HR=1,7; 95 % ДІ 1,1–2,5), аніж для жінок. Проведення хімієтерапії знижувало ризик смерті на 82 % ($p=0,000000$; HR 0,18; 95 % ДІ 0,1–0,3). У пацієнтів, молодших за 60 років, ризик смерті був на 47 % нижчий ($p=0,003303$; HR 0,53; 95 % ДІ 0,4–0,8), аніж у пацієнтів 60 років і старше.

Дослідження за допомогою методу аналізу диференційованого ефекту лікування (ДЕЛ) продемонструвало, що для більшості (45 з 48) проаналізованих клінічних варіантів не було зареєстровано статистично значущої різниці у КСВ при порівнянні інтерпольованих кривих Вейбулла груп СПТ і ГПТ за критерієм Колмогорова-Смірнова ($p \geq 0,05$). Натомість пацієнти-чоловіки незалежно від вікової групи та жінки віком 60 років і більше з такими клінічними характеристиками як нерадикальна резекція первинної пухлини, відсутність хімієтерапії та низький функціональний статус за шкалою Карновського перед початком променевого лікування (≤ 70 балів) мали перевагу за стандартного режиму опромінення.

У дослідженні № 2 «**Якість життя пацієнтів з гліобластомою після гіпофракційної та стандартної променевої терапії**» було проаналізовано ЯЖ 159 пацієнтів з вперше діагностованою гліобластомою (група СПТ – 49 (23,9 %) пацієнтів; група ГПТ – 110 (53,7 %) залежно від застосованого режиму променевого лікування (стандартний vs. гіпофракційний). ЯЖ оцінювали за допомогою опитувальника EORTC QLQ-C30 v. 3.0 (Fayers et al., 1995) тричі послідовно при контрольних оглядах, відповідно до плану спостереження через 3, 6 та 12 міс. після завершення променевого лікування. Пацієнти були опитані за наступними параметрами зазначеного опитувальника: шкала глобального статусу здоров'я (ГСЗ), домен втоми, домен безсоння.

Внутрішньогруповий аналіз продемонстрував статистично значущу різницю між показниками ЯЖ в межах однієї групи при порівнянні результатів трьох послідовних опитувань (тест Фрідмана), а також при попарномпорівняно результатів опитування окремо в групах за критерієм знакових рангів Вілкоксона. При цьому найбільш виразна різниця у показниках ЯЖ в групах СПТ і ГПТ була зафіксована при порівнянні результатів другого проти третього опитування за всіма досліджуваними параметрами. Найменша – при порівнянні першого з другим опитуванням: в групі СПТ – тільки за доменом безсоння ($p=0,000733$), в групі ГПТ — тільки за доменом втоми ($p=0,016813$). Динаміка центральної тенденції ЯЖ в межах групи продемонструвала поступове її зниження, з нижчою інтенсивністю негативної динаміки в групі ГПТ, аніж в групі СПТ.

Міжгрупове порівняння досліджуваних параметрів ЯЖ в групах СПТ і ГПТ за допомогою U тесту Манна–Уїтні зафіксувало наявність статистично значущої різниці ($p<0,05$) на всіх етапах опитування між цими групами та показало статистично значущу перевагу у ЯЖ за показниками медіани пацієнтів групи ГПТ. Для уточнення наявності переваги в показниках ЯЖ однієї з досліджуваних груп було застосовано аналіз за допомогою ρ -тесту, що дозволяє порівнювати сукупність пацієнтів у групі, тобто весь розподіл. Це підтвердило, що всі пацієнти групи ГПТ домінують за проаналізованими показниками ЯЖ над пацієнтами групи СПТ. Таким чином, отримані нами дані демонструють статистично значущу вищу ЯЖ за шкалою ГСЗ та доменами втоми і безсоння у пацієнтів групи ГПТ. Відповідно запропонований гіпофракційний режим опромінення може розглядатись як альтернатива стандартному режиму в розрізі впливу на ЯЖ.

Дослідження № 3 «Виживаність пацієнтів з прогресією гліобластоми, які отримали гіпофракційне опромінення в радіохірургічному режимі». В ретроспективне дослідження було залучено 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми, з метою проаналізувати виживаність пацієнтів, які отримали гіпофракційне опромінення (в режимі ультрагіпофракціонування)

в радіохірургічному режимі на лінійному прискорювачі «Trilogy» з приводу продовженого росту/рецидиву гліобластоми, та дослідити фактори, які впливають на виживаність в цій когорті. В більшості випадків (41 (60,3 %) мала місце однофракційна стереотаксична радіохірургія (СРХ) з середньою передписаною дозою (ПД) 15,5 (інтервал 12,0–20,0) Гр. В 27 (39,7 %) випадках СРХ проводилась за 3–5 фракцій, з середньою разовою вогнищевою дозою (РВД) 7,0 (4,8–8,5) Гр та середньою сумарною вогнищевою дозою (СВД) 26,7 (19,5–42,0) Гр.

Медіана виживаності після радіохірургічного лікування (ВПСРХ) з приводу прогресії гліобластоми склала 9,3 (95 % ДІ 5,6–22,7) міс., при цьому більшість пацієнтів у когорті (72 %) прожили не менше 6 міс. після СРХ, а третина пацієнтів вибірки (34 %) прожила не менше одного р. після радіохірургії з приводу прогресії гліобластоми. У 48 % пацієнтів було досягнуто 2-річний термін КСВ (від дати хірургічної резекції вперше діагностованої гліобластоми), при медіані КСВ – 21,7 (95 % ДІ 16,4–43,1) міс. Аналіз методом пропорційних ризиків Кокса зареєстрував статистично значущий вплив на КСВ та ВПСРХ пацієнтів з прогресією гліобластоми, яким було застосовано СРХ, наступних факторів: радикальна хірургічна резекція первинної пухлини ($p=0,00934$ та $p=0,01592$ відповідно); жіноча стать ($p=0,04799$ та $p=0,02168$ відповідно); хіміотерапія темозоломідом ($p=0,03538$ та $p=0,02411$ відповідно); вищий (80–90 vs. 60–70 балів) бал за шкалою функціонального статусу Карновського ($p<0,0001$ для обох показників). Зафіксовано вплив сумарної біологічно-ефективної дози, розрахованої для показника $\alpha/\beta=11$ (α/β – міра радіочутливості певної тканини, що вимірюється в Гр) VED_{11} за всі курси опромінення на КСВ ($p=0,030891$): найкращу виживаність продемонстрували пацієнти з сумарною $VED_{11} \geq 145$ Гр, найгіршу – при $VED_{11} \leq 85$ Гр. Вік, кількість фракцій, доза та об'єм мішені при радіохірургічному лікуванні не підтвердили статистично значущого впливу КСВ та ВПСРХ ($p \geq 0,05$).

Дослідження № 4 «Дендритно-клітинна вакцинація як складова комплексного лікування пацієнтів з гліобластоною» продемонструвало, що

застосування ДКВ у складі комплексного ад'ювантного лікування пацієнтів з гліобластою є ефективним та безпечним, має низький профіль токсичності за шкалою СТСАЕ v. 5.0. Проспективно проаналізовано когорту 24 пацієнтів з вперше діагностованою гліобластою, для якої медіана ЗВ склала 24,8 (95 % ДІ, 18,7–26,4) міс.; медіана виживаності після початку дендритно-клітинної вакцинації — 19,7 (95 % ДІ, 15,8–21,9) міс.

П'ятьдесят два відсотка пацієнтів, які отримували ДКВ, тобто більше половини досліджуваної когорти, залишались живими щонайменше 2 роки після хірургічного лікування вперше діагностованої гліобластоми.

При застосуванні ДКВ у пацієнтів з гліобластою вища ЗВ асоціювалась з такими показниками: радикальне видалення пухлини, метильований промотор гена *MGMT* пухлини та висока (80–90 балів за шкалою Карновського) функціональна спроможність перед застосуванням ДКВ ($p < 0,0001$ для усіх показників).

Визначено порогові значення відносної кількості натуральних кілерних Т-клітин (НКТК) із фенотипом $CD3^+16^+56^+$ у периферичній крові, які можуть бути використані при прогнозуванні виживаності в якості імунологічних маркерів ефективності лікування на етапах ДКВ пацієнтів з гліобластою: $\leq 9\%$ – перед початком застосування імунотерапії; $\leq 13\%$ – після 4–5 введень дендритно-клітинної вакцини. Встановлено, якщо перед початком ДКВ частка НКТК в периферичній крові пацієнтів складала менше 9%, то в подальшому ці пацієнти менш ефективно відповідали на лікування порівняно з пацієнтами, у яких частка НКТК перевищувала 9% ($p = 0,01$). Відповідно медіана ЗВ пацієнтів, які на початку ДКВ мали $< 9\%$ НКТК у периферичній крові, становила 11 міс. Натомість серед пацієнтів досліджуваної вибірки, які мали частку НКТК $> 9\%$ у периферичній крові на початок імунотерапії, медіана ЗВ не була досягнута.

Виявлено, що пацієнти, які мали $> 13\%$ НКТК у периферичній крові на 4–5 введенні ДКВ, мали кращу відповідь на лікування, ніж пацієнти з часткою НКТК, нижчою за 13% ($p = 0,009$). При цьому медіана ЗВ пацієнтів з рівнем

НКТК <13 % у периферичній крові після 4–5 введень ДКВ становила 10 міс. Натомість у підгрупі пацієнтів з часткою НКТК після 4–5 введень ДКВ в периферичній крові більше 13 %, медіана ЗВ не була досягнута.

В дослідження № 5 «Аналіз даних методу кометного електрофорезу в нейтральних умовах щодо оцінки реакції геному на *in vitro* променеве навантаження у пацієнтів з гліобластомою» було проспективно залучено 85 неопромінених пацієнтів з гліобластомою та 14 практично здорових осіб, яким застосовувався метод кометного електрофорезу в нейтральних умовах. Неопромінені та опромінені *in vitro* в дозі 1,0 Гр лімфоцити периферичної крові основної групи (пацієнти з гліобластомою) та групи порівняння (практично здорові особи) досліджувались за показниками кометного електрофорезу – TailDNAPercent та TailMoment, що дозволяють кількісно оцінити генотоксичний вплив певного чинника, зокрема, іонізуючого випромінювання.

Для більш повного врахування законів розподілів показників TailDNAPercent і TailMoment в групі пацієнтів та в групі порівняння, з метою вимірювання їх ступеня відмінності, було розроблено та застосовано новий метод аналізу з використанням відстані Вассерштайна (Wasserstein Distance), як метрики, що показує наскільки сильно розподіли відрізняються один від одного (відстань між однаковими розподілами = 0).

Аналізуючи дані кометного електрофорезу в нейтральних умовах, було розраховано інтегрований загальногруповий показник Дельта (Δ), який є загальним сумарним відхиленням та інтерпретується як узагальнений показник прогнозного змінення геному на променеве навантаження. За результатами розрахунків інтегрованого показника Δ для групи пацієнтів з гліобластомою було проведено розподіл вибірки за визначеними змінами в геномі, спричиненими *in vitro* променевим навантаженням.

Кластерний аналіз (одновимірний та двовимірний кластеризація вибірки за показниками TailDNAPercent та TailMoment кометного електрофорезу) продемонстрував зіставні з розрахунками за інтегрованим показником дельта

результати розподілу за рівнем післяпроменевих змін у геномі пацієнтів досліджуваної вибірки.

За результатами аналізу встановлено, що застосування методу кометного електрофорезу в нейтральних умовах дає змогу визначати ступінь *in vitro* радіаційно-індукованої генотоксичності в лімфоцитах периферичної крові пацієнтів з гліобластомою відповідно до каліброваної за розрахованим інтегрованим показником Δ шкали оцінки післяпроменевих змін геному: варіант норми, очікуваний, середній, високий, небезпечний. Отримані в ході дослідження дані є підґрунтям для подальшого аналізу клінічної релевантності радіобіологічних досліджень та можуть слугувати для розробки індивідуалізованого променевого лікування.

Наукова новизна дисертаційного дослідження представлена наступними положеннями. Вперше вивчено потенційну роль гіпофракційного режиму ад'ювантної ПТ для персоналізації лікування пацієнтів з гліобластомою та досліджено диференційований ефект лікування щодо виживаності залежно від застосованого режиму ПТ: стандартного (РВД 2,0 Гр, СВД 60,0 Гр, 30 фракцій опромінення) vs. запропонованого в роботі гіпофракційного (РВД 3,5 Гр, СВД 52,5 Гр, 15 фракцій опромінення).

Вперше відповідно до проаналізованого диференціального ефекту лікування визначено клінічні варіанти та сформовано підгрупи пацієнтів, для яких результати гіпофракційного режиму опромінення не поступаються стандартному режиму (за принципом Non-Inferiority), з прийнятним рівнем променевої токсичності за критеріями СТСАЕ.

Уточнено наукові дані щодо впливу застосованого режиму опромінення на якість життя пацієнтів з гліобластомою при співставленні параметрів якості життя в групах стандартного та гіпофракційного режимів променевого лікування протягом післяпроменевого періоду спостереження.

Вперше доведено, що пацієнти, опромінені за запропонованим в роботі гіпофракційним режимом, мають перевагу протягом усього післяпроменевого

періоду спостереження за всіма досліджуваними параметрами якості життя над пацієнтами, опроміненими за стандартним режимом.

Уточнено наукові дані щодо позитивного впливу на виживаність, забезпечення локального контролю, безпечності використання та прийняттого профілю променевої токсичності застосування радіохірургічного опромінення в якості терапевтичної модальності у пацієнтів з прогресією гліобластоми. Доповнено доказові дані щодо факторів впливу на виживаність пацієнтів, яким застосовано радіохірургічне опромінення з приводу прогресії гліобластоми, як щодо канцер-специфічної виживаності, так і виживаності після СРХ.

Доведено перевагу у виживаності пацієнтів, які були радіохірургічно опромінені з приводу прогресії гліобластоми та отримали за всі курси опромінення сумарно біологічно-ефективну дозу $BED_{11} \geq 145$ Гр.

Застосовано ДКВ в комплексному ад'ювантному лікуванні пацієнтів з гліобластоною, у яких ПТ застосовувалась в гіпофракційному режимі, та доведено статистично значущий вплив специфічної активної імунотерапії на виживаність таких пацієнтів. Доповнено наукові дані щодо ефективності та низького профілю токсичності застосування специфічної активної імунотерапії на основі ДКВ у пацієнтів з гліобластоною.

Уточнено наукові дані щодо факторів, асоційованих з позитивним впливом на виживаність при застосуванні дендритно-клітинної вакцини в комплексному ад'ювантному лікуванні пацієнтів з гліобластоною.

Показано, що відносна кількість натуральних кілерних Т-клітин (НКТК) із фенотипом $CD3^+16^+56^+$ у периферичній крові може бути використана в якості імунологічного маркера ефективності лікування на етапах ДКВ у пацієнтів з гліобластоною.

Вперше на даних кометного електрофорезу в нейтральних умовах встановлено параметри генотоксичного впливу в результаті *in vitro* променевого навантаження лімфоцитів периферичної крові (ЛПК) пацієнтів з гліобластоною, що дозволило оцінити індивідуальну відповідь на зазначений вплив за такою градацією: варіант норми, очікуваний, середній, високий, небезпечний.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та впроваджено в практику гіпофракційний режим ад'ювантної ПТ (РВД 3,5 Гр, СВД 52,5 Гр, 15 фракцій) у пацієнтів з гліобластою. Цей режим дозволяє вдвічі – з шести до трьох тижнів – скоротити термін опромінення залежно зі стандартним режимом опромінення (РВД 2,0 Гр, СВД 60,0 Гр, 30 фракцій), при співставних показниках виживаності (за принципом Non-Inferiority), збереженні якості життя та забезпеченні прийняттого рівня променевої токсичності.

Запропоновано модифікацію стандартного протоколу комплексного ад'ювантного лікування пацієнтів з гліобластою, що полягає в залученні специфічної активної імунотерапії на основі аутологічної ДКВ, на етапі після завершення ад'ювантної ПТ в гіпофракційному режимі (СВД 52,5 Гр, підведена за 15 фракцій). Це дає змогу досягти медіани ЗВ 24,8 місяці та рівня 2-річної виживаності 52 %.

Розроблено та впроваджено схему імуномоніторингу при застосуванні ДКВ у пацієнтів з гліобластою, що виявляє спроможність специфічної активної імунотерапії до нормалізуючого впливу щодо показників Т- та В-лімфоцитів та зниження кількості супресорних клітин мієлоїдного походження з фенотипом HLA-DR⁻11b⁺33⁺, які сприяють канцерогенезу.

Запропоновано новий спосіб прогнозування виживаності пацієнтів з гліобластою на етапах імунотерапевтичного лікування за наступними пороговими значеннями в периферичній крові відносної кількості НКТК із фенотипом CD3⁺16⁺56⁺ : $\leq 9\%$ – на початок ДКВ та $\leq 13\%$ після 4-5 введень ДКВ, що асоційовано з менш ефективною відповіддю на лікування.

Розроблено та запропоновано нову калібровану шкалу оцінки післяпроменевих змін геному пацієнтів з гліобластою за даними кометного електрофорезу в нейтральних умовах, що визначає ступінь *in vitro* радіаційно-індукованої генотоксичності. Метод кометного електрофорезу може бути використаний для радіобіологічної стратифікації онкологічних пацієнтів за ступенем індивідуальної відповіді на променеве навантаження при

прогнозуванні променевої токсичності персоніфікованих схем променевого лікування.

Отже, аналізуючи вищезазначене, можна заключити, що у дисертаційній роботі вирішено актуальну проблему сучасної променевої терапії – оптимізації комплексного лікування пацієнтів з гліобластою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії та імунотерапії із специфічним активним механізмом дії.

Ключові слова: злоякісні новоутворення головного мозку; гліобластома; комплексне лікування; променева терапія; гіпофракціонування; стереотаксична радіохірургія; якість життя; імунотерапія; аутологічна дендритно-клітинна вакцина; кометний електрофорез.

SUMMARY

Zemskova O.V. Optimization of complex treatment of patients with glioblastoma using hypofractionated radiation therapy. – Qualifying scientific work as a manuscript.

A thesis for Doctor of Medical Sciences scientific degree in the speciality 14.01.23 "Radiation diagnostics and radiation therapy" (22 - Health care) – The State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2024.

Glioblastoma (diffuse glioma grade 4 according to the WHO classification) is the worst in prognosis and most common primary tumor of the central nervous system (CNS) in adults, with a median overall survival (OS) of 12–18 months (Rades et al., 2021; Rodríguez-Camacho et al., 2022; Kotecha et al., 2023; Kim et al., 2024). The incidence of glioblastoma varies from 3,19 to 4,17 cases per 100,000 population (Razavi et al., 2016; Batash et al., 2017; Fabbro-Peray et al., 2019).

In 2022, the National Cancer Registry of Ukraine registered 1328 patients with malignant brain tumors among 106,151 cases of all malignant tumors, which accounted for 1,3 % of the cancer burden. Over the five-year period from 2015 to 2019, prior to

the COVID-19 pandemic and full-scale Russian military aggression, there were 3090 patients with glioblastoma in Ukraine, which accounted for the majority (57,4 %) of all gliomas of the brain (Rozumenko et al., 2022).

Over the past decades, the progress in the prevention, early detection, and treatment of glioblastoma has been less advanced when compared to other brain tumors (Miller et al., 2021). Multimodal treatment including maximum possible resection followed by concurrent chemoradiation and maintenance chemotherapy has been shown to improve the prognosis of patients with glioblastoma. Patients who do not receive adjuvant radiotherapy (RT) experience a significant decrease in survival (Burton E., 2020; Fekete B., 2023).

Nowadays, radiation oncology is experiencing a paradigm shift, as cutting-edge technologies open up the spectrum of the opportunities for personalized RT, in particular, through hypofractionation (Laine, 2015; Valentini, 2020; Rodin, 2021). Hypofractionated RT (HRT) with doses per fraction $>2,0$ Gy and an overall treatment time of three weeks is currently considered an acceptable alternative to standard RT (SRT) with normo-fractionation using 2,0 Gy per fraction over six weeks for many patients. Among the benefits of HRT are shorter radiation course duration, increased patient comfort, reduced epidemiological risks, optimized healthcare facilities, and less economic costs (Trone, 2020; Melo, 2021; Ghaderi, 2022).

At the population level, HRT has been shown to be one of the most effective approaches to increasing access to cancer treatment (Irabor, 2020; Kraus, 2022). According to the National Strategy for the Control of Malignant Tumors until 2030, approved in Ukraine in 2024, access to cancer care is one of the priorities of the National Health System of Ukraine and a prerequisite for maintaining high-quality cancer care in the context of full-scale Russian military aggression, which has been ongoing since February 24, 2022.

The use of HRT as an alternative to the standard approach in elderly patients with glioblastoma and/or patients with low functional capacity has been approved by the current guidelines (NCCN and EANO) (Nabors, 2020; Wen, 2020; Weller, 2022). However, the issue of using hypofractionated radiation regimens in patients with newly

diagnosed glioblastoma with prognostically higher survival chances, in particular in younger people and those with high functional capacity, remains under discussion (Chidley et al., 2022).

Currently, there is no consensus on the optimal management of recurrent glioblastoma patients. The use of stereotactic radiosurgery (SRS), either as part of multimodal treatment or a single modality, improves local control, maintains an acceptable toxicity profile and has a beneficial effect on the survival of patients with recurrent glioblastoma (Coffey et al., 1992, Rades., D. et al., 2020; Habibi et al., 2024).

In modern neuro-oncology, the number of studies performed to identify the most appropriate RT regimen for patients with glioblastoma based on a comparative assessment of oncologic outcomes, radiation toxicity, and quality of life (QOL) is limited. Undoubtedly, additional studies are required and have a high priority.

The development of reliable and convenient tools for predicting the individual response of a tumor as well as the sensitivity of a patient to ionizing radiation is a prerequisite for the widespread introduction of innovative RT modalities (Forker et al., 2015; Price et al., 2023). Despite the advantages of comet electrophoresis for assessing genomic instability in terms of individual radiation-induced genotoxicity (versatility, cost-effectiveness, the possibility of automated multilevel assessment of the genome state), this method has not been implemented in clinical routine (Azqueta et al., 2015; Gyori et al., 2021).

Meanwhile, a further improvement in multimodal treatment of patients with glioblastoma can be expected from immunotherapeutic approaches. Among a wide range of immunotherapeutic multidirectional approaches, one of the most promising is vaccination with the autologous dendritic cells (DCV), given their key regulatory role in the formation of an immunological antitumor response and the potential precision of their effect (Khranovskaya et al., 2014; Matsuo et al, 2021; Liao et al., 2022).

To summarize, the abovementioned issues contribute to the relevance of the subject of the dissertation, which is devoted to the optimization of the complex treatment of patients with glioblastoma using hypofractionated radiation therapy and immunotherapy focusing on the specific mechanism of action.

The dissertation includes five studies. Study № 1 «**Identification of the Differential Treatment Effects with the Use of Standard and Hypofractionated Radiation Regimens in Patients with Glioblastoma**» presents the results of the survival and subgroup analyses of 205 patients with newly diagnosed glioblastoma. The patients were divided into three groups based on their radiation regimen: SRT group (Standard Regimen) – 49 (23,9 %) patients; HRT group (Hypofractionated Regimen) – 110 (53,7 %) patients; WBRT group (Whole Brain Radiotherapy) – 46 (22,4 %) patients.

The standard and hypofractionated RT regimens were found to increase OS and progression-free survival (PFS) when compared to WBRT ($p=0,00000$ and $p=0,00000$, respectively). The median OS for the SRT group was 15,0 (95 % CI 14,1–17,1) months; for the HRT group – 16,5 (95 % CI 14,1–18,8) months; for the WBRT group – 8,7 (95 % CI 7,5–9,5) months. Similar to the OS data, the WBRT group had a significantly worse median PFS of 5,1 (95 % CI 4,0–6,0) months than the SRT group (median 9,0 months, 95 % CI 9,0–10,0 months) and the HRT group (median 9,0 months, 95 % CI 8,0–10,0 months). The analyses did not demonstrate the advantages of SRT over the proposed hypofractionated regimen with respect to OS ($p=0,07$) and PFS ($p=0,43$). No grade 3–5 radiation toxicity according to CTCAE v5.0 was observed in any of the three groups.

Moreover, the cancer-specific survival (CSS) analysis did not show any significant differences between the SRT and the HRT group ($p=0,07$). The median CSS times were 15,7 months (95 % CI 14,1–17,8 months) and 17,5 months (95 % CI 14,6–19,7 months), respectively. The Kaplan-Meier curves for the CSS of the SRT and HRT groups (similar to the corresponding curves for the OS and PFS) had an intersection at a point close to the median, with a clear tendency to increasing survival in the HRT group after reaching the median.

The following clinical factors demonstrated a significant effect on the CSS of patients in the SRT and HRT groups in the Cox model: Age ($p=0,003$); gender ($p=0,02$); extent of surgery ($p=0,002$); addition of chemotherapy ($p=0,000000$); and Karnofsky performance status prior to RT ($p=0,0003$). Shorter survival was associated

with non-radical (partial or stereotactic biopsy) surgical treatment ($p=0,001493$; HR 2,4; 95 % CI 1,4–4,0), lower (≤ 70 points) Karnofsky performance status ($p=0,000329$; HR=2,8; 95 % CI 1,6–5,0), and male gender ($p=0,016267$; HR=1,7; 95 % CI 1,1–2,5). If patients received chemotherapy or were younger than 60 years, the risk of death was reduced by 82 % ($p=0,000000$; HR 0,18; 95 % CI 0,1–0,3) and 47 % ($p=0,003303$; HR 0,53; 95 % CI 0,4–0,8), respectively.

The identification of subgroups with differential treatment effects (DTE) showed that for the majority (45 of 48) of the analyzed clinical variants, there was no significant difference in the CSS by comparing the interpolated Weibull curves of the SRT and HRT groups according to the Kolmogorov-Smirnov test ($p \geq 0,05$). In turn, male patients, regardless of the age group, and women aged 60 years and older with non-radical surgical resection of glioblastoma, absence of chemotherapy, and lower pre-RT Karnofsky performance score (≤ 70 points) did benefit from SRT.

In study № 2, entitled «**Quality of Life of Patients with Glioblastoma After Hypofractionated and Standard Radiation Therapy**», the QOL of 159 patients with newly diagnosed glioblastoma within the abovementioned cohort (SRT group vs. HRT group) was assessed using version 3.0 of the EORTC QLQ-C30 questionnaire (Fayers et al., 1995). QOL data were collected three times consecutively at 3, 6, and 12 months following RT. Patients were interviewed on the following metrics of EORTC QLQ-C30 v. 3.0: Global Health Status (GHS) scale; Fatigue domain; Insomnia domain.

The within-group analysis demonstrated the difference between QOL indicators within the same group when comparing the results of three consecutive surveys (Friedman test), as well as by comparing the survey results separately in the groups by the Wilcoxon signed rank test. At the same time, the most marked difference in QOL metrics in the SRT and HRT groups was recorded comparing the second vs. the third survey for all parameters studied. A minimal difference was recorded comparing the first with the second survey, in the SRT group only in the insomnia domain ($p=0,000733$) and in the HRT group only in the fatigue domain ($p=0,016813$). The dynamics of the central QOL trend within the group showed a gradual decrease,

with a lower intensity of negative dynamics in the HRT group compared to the SRT group.

The intergroup comparison of the studied QOL parameters of the SRT and HRT groups using the Mann-Whitney U test revealed a significant difference ($p < 0,05$) at all stages of the QOL survey and showed QOL advantage according to the median values in the HRT group. To clarify the advantage in the QOL indicators of one of the study groups, an analysis using the ρ -test was applied, to compare the entire distribution. This statistical test also confirmed that patients in the HRT group have significantly better QOL measured by all the indicators analyzed. Thus, our data demonstrate a statistically significant higher QOL in the GHS, the fatigue and insomnia domains for HRT patients. Accordingly, the proposed hypofractionated RT regimen can be considered as an alternative to the standard regimen in terms of QOL.

Study № 3 is entitled «**Survival of Patients with Recurrent Glioblastoma Treated with Hypofractionated Irradiation in the Radiosurgical Regimen**». This retrospective study involved 68 patients with recurrent glioblastoma and aimed to analyze the survival after ultra-hypofractionation with single-fraction stereotactic radiosurgery (SRS) or fractionated stereotactic radiation surgery (FSRS) along with identifying factors contributing to improved survival. In 41 cases (60,3 %), single-fraction SRS was performed with a mean prescribed dose (PD) of 15,5 (range 12,0–20,0) Gy. In 27 cases (39,7 %), SRS was performed in 3–5 fractions with a mean dose per fraction of 7,0 (4,8–8,5) Gy and a mean total dose of 26,7 (19,5–42,0) Gy.

The median survival after SRS was 9,3 months (95 % CI 5,6–22,7 months), with the majority of patients in the cohort (72 %) surviving at least six months after SRS, and one third of patients (34 %) surviving at least one year after SRS. The median CSS was 21,7 months (95 % CI 16,4–43,1 months), and the 2-year CSS survival rate was 48 %.

In the Cox regression model, the significant prognostic factors in the univariable analysis for CSS and survival after SRS included radical resection (gross-total or subtotal resection) of the primary glioblastoma ($p=0,00934$ and $p=0,01592$, respectively); female sex ($p=0,04799$ and $p=0,02168$, respectively); adjuvant

temozolomide chemotherapy ($p=0,03538$ and $p=0,02411$, respectively); higher (80–90 vs, 60–70 points) Karnofsky performance status ($p< 0,0001$ for both CSS and survival after SRS).

The total biologically effective dose (BED), calculated for α/β ratio = 11 (α/β ratio as a measure of intrinsic radiosensitivity of a specific tissue, measured in Gy), $BED_{11} \geq 145$ Gy for all courses of irradiation was a significant positive predictor for CSS ($p=0,030891$). Conversely, a total $BED_{11} \leq 85$ Gy demonstrated the worst survival. Neither the patient's age nor the number of fractions, dose, and volume of the target of SRS demonstrated a significant effect on CSS and survival after SRS ($p \geq 0,05$).

In Study № 4 entitled «**Dendritic Cell Vaccination as Part of Complex Treatment for Patients with Glioblastoma**», it was found that the incorporation of DCV as part of the multimodal treatment for glioblastoma patients is both effective and safe, with a low toxicity profile according to CTCAE v. 5.0. The study analyzed a cohort of 24 patients with newly diagnosed glioblastoma, and it was found that median OS was 24,8 months (95 % CI, 18,7–26,4 months), with a median survival after the start of DCV of 19,7 months (95 % CI, 15,8–21,9 months). Fifty-two percent of the patients who received DCV remained alive for at least two years after surgery for newly diagnosed glioblastoma. The higher OS of glioblastoma patients treated with DCV was associated with the following factors: complete removal of the tumor, methylated promoter of the *MGMT* gene, and a Karnofsky performance score >70 at the time of DCV administration ($p<0,0001$ for all).

The specific thresholds for the proportion of natural killer T-cells (NKT cells) in the peripheral blood of glioblastoma patients undergoing DCV were identified. Patients with less than 9 % NKT cells before DCV had a less effective response to the treatment, with a median OS of 11 months, while those with more than 9 % NKT cells had a better response ($p=0,01$). Similarly, patients with over 13 % NKT cells after 4-5 DCV administrations showed a more positive response to treatment ($p=0,009$). These findings highlight the potential of NKT cell levels as biomarkers for assessing the treatment effectiveness and predicting the survival in glioblastoma patients.

In a study entitled «**Analysis of Data on the Method of Comet Electrophoresis Under Neutral Conditions for Assessing the Genome Response to In Vitro Radiation Exposure in Patients with Glioblastoma**» 85 unirradiated patients with glioblastoma and 14 healthy individuals participated. The study utilized the method of comet electrophoresis under neutral conditions (Comet-assay) to analyze non-irradiated and irradiated (*in vitro*, with a dose 1,0 Gy) lymphocytes of peripheral blood. The study focused on quantifying the genotoxic effect of ionizing radiation by measuring the parameters TailDNAPercent and TailMoment. To compare the distributions of these indicators between the patient cohort and the healthy individuals, a new analysis method using Wasserstein distance was developed and applied. The Wasserstein distance is a metric that measures the degree of the difference between the distributions, showing how much they differ from each other (distance between the same distributions = 0).

The data from the Comet-assay were analyzed and the integrated general-group index Delta (Δ) was calculated. This index serves as a general total deviation and is used to predict the changes in the genome due to radiation exposure. The calculations of the integrated Δ index for a group of patients with glioblastoma indicated specific changes in the genome caused by *in vitro* irradiation. Cluster analysis (both one-dimensional and two-dimensional) using the TailDNAPercent and TailMoment indicators of Comet-assay showed the distribution results based on the level of the radiation-induced changes in the genome of the glioblastoma patients. These results were comparable to those obtained using the integrated delta indicator. Based on the findings of the analysis, it has been established that use of the comet electrophoresis enables to determine *in vitro* radiation-induced genotoxicity in peripheral blood lymphocytes of patients with glioblastoma. This is achieved through the assessment of the post-radiation genomic changes using the developed calibrated scale that ranges from normal to dangerous. The data derived from this study serve as the basis for further examination of the clinical relevance of radiobiological research and will likely contribute to the development of personalized radiation therapy.

The dissertation research introduces scientific novelty through the following key points. The potential role of hypofractionated RT for personalizing the treatment of patients with glioblastoma was studied. The differential treatment effects in terms of the survival were investigated depending on the applied RT regimen: standard (total dose 60,0 Gy in 30 fractions) vs. proposed hypofractionated (total dose 52,5 Gy in 15 fractions). By means of the analysis of differential treatment effects, subgroups of patients have been formed for whom the results of the HRT are not inferior to the SRT (Non-Inferiority principle), with an acceptable level of radiation toxicity according to the CTCAE.

The study clarified the scientific data regarding the impact of the radiation treatment schedule on the QOL of glioblastoma patients. A comparison of the QOL parameters between the SRT and HRT groups during the post-radiation follow-up revealed that patients treated with HRT experienced better QOL. This study provides the first evidence of advantages in this respect of the hypofractionated RT proposed in the research.

The research data confirms the positive effects of SRS on the survival and local control in patients with recurrent glioblastoma. It also shows the advantage in survival for patients receiving a total BED₁₁ of ≥ 145 Gy. Scientific data regarding the efficacy and low toxicity profile of specific active immunotherapy based on DCV in patients with glioblastoma have been supplemented. It is shown that the relative number of NKT-cells in peripheral blood can be used as an immunological biomarker of DCV treatment efficacy in patients with glioblastoma.

The genotoxic effects of *in vitro* radiation exposure on peripheral blood lymphocytes of patients with glioblastoma were analyzed using the comet electrophoresis under the neutral conditions. This methodical approach allowed us to assess the individual radiation-induced response according to the following grades: normal variant, expected, medium, high, dangerous.

The results obtained have practical significance. A new treatment using a hypofractionated regimen of adjuvant RT has been developed and implemented for patients with glioblastoma. This new regimen reduces the treatment duration from six

to three weeks compared to the standard regimen, while maintaining comparable survival rates (according to the principle of Non-Inferiority), preserving QOL, and ensuring an acceptable level of radiation toxicity.

A novel approach to the complex adjuvant therapy for patients with glioblastoma is proposed. This approach involves incorporating specific active immunotherapy based on the autologous DCV following the completion of adjuvant RT in hypofractionated regimen (total dose 52,5 Gy, administered in 15 fractions, 3,5 Gy per fraction). Notably, this method has yielded a median OS of 24.8 months and a 2-year survival rate of 52 %. Furthermore, an immuno-monitoring scheme has been developed and implemented for the assessment of DCV efficacy in patients with glioblastoma. When applying this scheme, the capacity of specific active immunotherapy to normalize the parameters of T and B lymphocytes while reducing the number of myeloid-origin suppressor cells with the HLA-DR-11b+33+ phenotype could be demonstrated.

A new method for predicting the outcome of DCV-based immunotherapy in glioblastoma patients has been introduced. This method involves assessing the relative amount of NKT cells with the CD3+16+56+ phenotype in peripheral blood. It is proposed that its values $\leq 9\%$ at the initiation of DCV treatment and $\leq 13\%$ after 4–5 DCV injections are indicative of a less effective treatment response.

A new calibrated rating scale has been developed and proposed for evaluating radiation-induced changes in the genome of patients with glioblastoma based on the data of comet electrophoresis under neutral conditions. The data of comet electrophoresis is suggested for the radiobiological stratification of oncological patients and more precise estimation of their individual radiosensitivity in predicting radiation toxicity of personalized radiation treatment regimens.

In summary, it can be concluded that this dissertation addresses a challenging issue of radiation therapy by optimizing the complex treatment of patients with glioblastoma through the implementation of hypofractionated radiation therapy and immunotherapy with a specific active mechanism.

Key words: brain neoplasms; glioblastoma; complex treatment; radiation therapy; hypofractionation; stereotactic radiosurgery; quality of life; immunotherapy; autologous dendritic cell vaccine; comet electrophoresis.

СПИСОК НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

Статті, опубліковані у наукових журналах, внесених до наукометричних баз Scopus або Web of Science

1. Glavatskyi, O. Ya., Zemskova, O. V., Khmelnytskyi, H. V., Kardash, K. A., Shuba, I. M., & Stuley, V. A. (2020). Temozolomide in glioblastoma treatment: 15-year clinical experience and analysis of its efficacy. *Experimental oncology*, 42(2), 148–156. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-2.14503>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, написання та підготовка публікації до друку.)

2. Zemskova, O. V., Kurinnyi, D. A., Rushkovsky, S. R., Demchenko, O. M., Romanenko, M. G., Glavatsky, O. Ya. & Klymenko, S. V. (2021). Development of Tumor-Induced Bystander Effect and Radiosensitivity in the Peripheral Blood Lymphocytes of Glioblastoma Patients with Different MGMT Gene Methylation Statuses in Tumor Cells. *Cytology and Genetics*, 55(2), 125–131. DOI: 10.3103/S0095452721020158.

(Особистий внесок здобувача – аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації до друку.)

3. Glavatskyi, O. Y., Griazov, A. B., Chuvashova, O. Y., Kruchok, I. V., Griazov, A. A., Khmelnytskyi, H. V., Shuba, I. M., Stuley, V. A., & Zemskova, O. V. (2022). Radiosurgical treatment of recurrent glioblastoma and prognostic factors affecting treatment outcomes. *Experimental oncology*, 44(4), 307–313. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-4.18920>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, написання та підготовка публікації до друку.)

4. Skachkova, O. V., Gorbach, O. I., Khranovska, N. M., Glavatskyi, O. Ya., Khmelnytskyi, H. V., Shuba, I. M., Shevelov, M. M., Zemskova, O. V. (2021). Immune monitoring of dendritic cell-based cancer vaccine in glioblastoma patients. *World of medicine and biology*, 77(3), 152–157. DOI: 10.26724/2079-8334-2021-3-77-152-157.

(Особистий внесок здобувача – оцінка та інтерпретація результатів дослідження, підготовка публікації до друку.)

5. Грязов, А. Б., Главацький, О. Я., Чувашова, О. Ю., Кручок, І. В., Грязов, А. А., Старенький, В. П., Кулініч, Г. В., Гладких, Ф. В., & Земскова, О. В. (2023). Аспекти гіпофракціонування в сучасній радіаційній онкології. *Український радіологічний та онкологічний журнал*, 31(2), 206–229. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.206-229>.

(Особистий внесок здобувача – аналіз літератури, формування концепції та дизайну дослідження, написання та підготовка публікації до друку.)

6. Земскова, О. В., Главацький, О. Я., Грязов, А. Б., Стулей, В. А., Старенький, В. П., & Закрутько, А. О. (2023). Вживаність після гіпофракційної променевої терапії пацієнтів похилого віку з гліобластомою. *Український радіологічний та онкологічний журнал* 31(3), 255–270. <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2023.255-270>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, написання та підготовка публікації до друку.)

7. Земскова, О. В., Главацький, О. Я., Грязов, А. Б., Стулей, В. А., & Старенький, В. П. (2023). Фактори, що впливають на виживаність пацієнтів з гліобластомою, опромінених за стандартним та гіпофракційним режимами. *Український радіологічний та онкологічний журнал*, 31(4), 362–377. <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2023.362-377>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, написання та підготовка публікації до друку.)

8. Glavatskyi, O., Khranovska, N., Skachkova, O., Gorbach, O., Khmelnytskyi, H., Shuba, I., Pedachenko, Ye., Zemskova, O. (2023). Dendritic cells in glioblastoma treatment: a modern view of the problem and own experience. *Experimental Oncology*, 45(3), 282–296. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2023.03.282>.

(Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну роботи, інтерпретація результатів статистичного аналізу, написання та підготовка публікації до друку.)

9. Zemskova, O., Yu, N. Y., Trillenberg, P., Bonsanto, M. M., Leppert, J., & Rades, D. (2023). Identification of Patients With Glioblastoma Who May Benefit from Hypofractionated Radiotherapy. *Anticancer research*, 43(6), 2725–2732. <https://doi.org/10.21873/anticanres.16439>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, підготовка публікації до друку.)

10. Zemskova, O., Pedachenko, E., Yu, N. Y., & Rades, D. (2023). Hypofractionated Radiotherapy (HF-RT). Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy (CF-RT) for Glioblastoma. *Anticancer research*, 43(7), 3121–3128. <https://doi.org/10.21873/anticanres.16484>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, узагальнення отриманих результатів.)

11. Zemskova, O., Yu, N. Y., Löser, A., Leppert, J., & Rades, D. (2024). Evaluation of Five Prognostic Scores in Patients Receiving Chemoradiation for Primary Glioblastoma Multiforme. *In vivo (Athens, Greece)*, 38(4), 1806–1813. <https://doi.org/10.21873/invivo.13632>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, оцінка отриманих результатів, підготовка публікації до друку.)

12. Zemskova, O., Yu, N. Y., Leppert, J., & Rades, D. (2024). Prognostic Factors for Progression-free Survival and Overall Survival After Recurrence of Glioblastoma. *Anticancer research*, 44(7), 3059–3066. <https://doi.org/10.21873/anticanres.17119>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, підготовка публікації до друку.)

13. Главацький, О. Я., Грязов, А. Б., Чувашова, О. Ю., Кручок, І. В., Хмельницький, Г. В., Старенький, В. П., Стулей, В. А., & Земскова, О. В. (2024). Аналіз якості життя пацієнтів з гліобластомою після ад'ювантної променевої терапії. *Український радіологічний та онкологічний журнал*, 32(2), 143–163. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.143-163>.

(Особистий внесок здобувача – інтерпретація результатів статистичного аналізу, узагальнення результатів, написання та підготовка публікації до друку.)

Статті, опубліковані у наукових фахових виданнях, затверджених Міністерством освіти та науки України

14. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Хмельницький, Г. В., Шуба, І. М., Курінний, Д. А., & Демченко, О. М. (2019). Оцінка індивідуальної радіочутливості у нейроонкологічних хворих методом кометного електрофорезу. *Український радіологічний журнал*, 27(4), 250–255.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, інтерпретація отриманих результатів.)

15. Храновська, Н. М., Скачкова, О. В., Горбач, О. І., Жукова, В. М., Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Хмельницький, Г. В., & Шуба, І. М. (2019). Перший досвід використання імунотерапії на основі дендритних клітин в комплексному лікуванні хворих на гліобластому в Україні. *Клінічна онкологія*, 9(2), 80–85. DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.38.22510.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, оцінка та узагальнення результатів, підготовка публікації до друку.)

16. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Хмельницький, Г. В., Кардаш, К. А., Шуба, І. М., Лило, В. В., Чувашова, О. Ю., Грязов, А. Б., Стулей, В. А., & Козаренко, Т. М. (2021). Сучасний стан проблеми антиангіогенної терапії в нейроонкології та власний досвід її використання при

радіохірургічному лікуванні рецидивних гліобластом. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 27(1), 34–43. <https://doi.org/10.25305/unj.223479>.

(Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну дослідження, збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, узагальнення отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку.)

17. Грязов, А. Б., Земскова, О. В., & Грязов, А. А. (2022). Етапність стереотаксичної радіохірургії в лікуванні рецидивних гліобластом. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 28(2), 46–53. <https://doi.org/10.25305/unj.257785>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, узагальнення отриманих результатів.)

18. Griazov, A., Glavatskyi, O., Zemskova, O., Gryazov, A., Chuvashova, O., Khmelnytskyi, H., Shuba, I., Kruchok, I., Shevelov, M., Stuley, V. (2022). Survival after stereotactic radiosurgery of recurrent glioblastomas in patients with radical resection of primary tumor. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 128(1), 57–73. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(128\).2022.57-73](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(128).2022.57-73).

(Особистий внесок здобувача – збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, написання та підготовка публікації до друку.)

19. Грязов, А. Б., Главацький, О. Ю., Чувашова, О. Ю., Земскова, О. В., Андрійченко, О. Г., Кручок, І. В., Грязов, А. А., Спасіченко, І. П., Хмельницький, Г. В., Шуба, І. М., & Стулей, В. А. (2023). Гіпофракційна променева терапія у пацієнтів з гліобластомою: перший досвід в Україні та перспективи. *Український нейрохірургічний журнал*, 29 (1), 38–47. <https://doi.org/10.25305/unj.270580>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, оцінка результатів статистичного аналізу, написання та підготовка публікації до друку.)

20. Горбач, О., Скачкова, О., Шимон, Д., Храновська, Н., Главацький, О., & Земскова, О. (2023). Асоціація поліморфізмів генів GSTP1(A313G), MTHFR (C677T) та IL-10 (C819T) із ризиком виникнення гліобластоми. *Український науково-медичний молодіжний журнал*, 139(2), 80–

89. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(139\).2023.80-89](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(139).2023.80-89). (*Особистий внесок здобувача – збір даних, оцінка отриманих результатів, підготовка публікації до друку.*)

21. Скачкова, О. В., Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Горбач, О. І., Храновська, Н. М., Хмельницький, Г. В, & Шуба, І. М. (2024). Імунологічні маркери ефективності дендритноклітинної вакцинотерапії у хворих з гліобластомою. *Клінічна онкологія*, 14(1), 24–31. DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.53-1.32005.

(*Особистий внесок здобувача – збір даних, аналіз результатів, підготовка публікації до друку.*)

Статті, опубліковані у вітчизняних та закордонних наукових періодичних виданнях з напряму дисертаційної роботи, внесених до міжнародних наукометричних баз

22. Zemskova, O., Yu, N. Y., Löser, A., Leppert, J., & Rades, D. (2024). Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratios in Patients Irradiated for Glioblastoma Multiforme. *Cancer diagnosis & prognosis*, 4(4), 408–415. <https://doi.org/10.21873/cdp.10340>.

(*Особистий внесок здобувача – збір даних, аналіз та узагальнення результатів.*)

23. Glavatskyi, O., Vasileva, I., Galanta, O., Khmelnytskyi, H., Shuba, I., Kardash, K., & Zemskova, O. (2019). Determination of molecular genetic markers in prognosis of the effectiveness of treatment of malignant intracerebral brain tumors. *EUREKA: Sciences*, 4(22), 25–34.

(*Особистий внесок здобувача – аналіз та узагальнення результатів, написання та підготовка публікації до друку.*)

24. Glavatskyi, O., & Zemskova, O. (2018). Recurrent glioblastoma management using stereotactic radiosurgery and systemic treatment. *Technology Transfer: Innovative Solutions in Medicine*, 15–17. <https://doi.org/10.21303/2585-663.2018.00764>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, написання та підготовка публікації до друку.)

25. Земскова, О. В., Главацький, О. Я., Курінний, Д. А., Демченко, О. М., & Рушковський, С. Р. (2020). Індивідуальні особливості радіаційно-індукованої геномної нестабільності у хворих на гліобластому. *Доповіді Національної академії наук України*, 4, 91–98. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2020.04.091>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, узагальнення результатів, підготовка публікації до друку.)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

26. Курінний, Д. А., Земскова, О. В., Демченко, О. М., Неумержицька, Л. В., Романенко, М. Г., & Рушковський, С. Р. (2024). *Новий комбінований підхід до аналізу індивідуальних особливостей радіаційно-індукованої нестабільності геному*, Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. 27–31 травня 2024 р. Київ. Київ: Інститут ядерних досліджень НАН України.

27. Земскова, О. В., Курінний, Д. А., Демченко, О. М., Неумержицька, Л. В., Романенко, М. Г., & Рушковський, С. Р. (2024). *Вплив пухлинно-індукованого ефекту свідка на рівень радіаційно-індукованих пошкоджень геному в немалігнізованих клітинах хворих на гліобластому*, Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. 27–31 травня 2024 р. Київ. Київ: Інститут ядерних досліджень НАН України.

28. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Хмельницький, Г. В., Шуба, І. М., Кручок, І. В., Рушковський, С. Р., & Курінний, Д. А. (2021). *Аналіз індивідуальної відповіді на іонізуюче випромінювання у хворих на гліоми*, Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «VI Ukrainian Winter Neurosurgical Ski Meeting», 1–3 березня 2021 р. Буковель.

29. Земскова, О. В., Главацький, О. Я., & Шуба, І. М. (2021). *Вплив антиангіогенної терапії на якість життя нейроонкологічних хворих*, Матеріали VII з'їзду нейрохірургів України з міжнародною участю, 11–18 травня 2021 р.

Сіде, Туреччина. Відновлено з <https://drive.google.com/file/d/1rir2-utqxydv1a0-byvlnpczfwcbvjn/view>

30. Glavatskyi, O., Zemskova, O., Gryazov, A., & Chuvashova, O. (2021). *Survival Analysis of the Patients with Recurrent Glioblastoma after Stereotactic Radiosurgery*, Матеріали VII з'їзду Української асоціації нейрохірургів, 16–18 вересня 2021 р. Одеса. Відновлено з <https://rimononline.in.ua/neurosurgery2021>

31. Главацький, О. Я., Хмельницький, Г. В., Земскова, О. В., Болюх, А. С., Шевельов, М. М., Шуба, І. М., & Гудим, М. С. (2021). *Сучасні підходи до лікування гліобластом головного мозку*, Матеріали XIV з'їзду онкологів та радіологів України. 30 вересня – 2 жовтня 2021 р. Київ. Відновлено з <https://drive.google.com/file/d/1cxp4wg3qfmlshvcj8fashrj5zusdpyfk/view>

32. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Хмельницький, Г. В., Шевельов, М. М., Шуба, І. М., & Кардаш, К. А. (2021). *Бевацизумаб в комплексному лікуванні рецидивних та іноперабельних гліобластом*, Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. «VI Ukrainian Winter Neurosurgical Ski Meeting». 1–3 березня 2021 р. Буковель. Відновлено з <https://uaneurocon.com/uwnsm2021/call-for-abstracts/>

33. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Хмельницький, Г. В., Шуба, І. М., Рушковський, С. Р., Демченко, О. М., & Курінний, Д. А. (2020). *Персоніфікація променевого лікування з оцінкою індивідуальної радіочутливості методом кометного електрофорезу окремих клітин*, Матеріали VIII Національного конгресу з міжнародною участю «Радіологія в Україні 2020», 1–3 липня 2020 р. Київ. Відновлено з <https://aru-ua.org.ua/?P=52>

34. Земскова, О. В. (2021). *Огляд оновлених рекомендацій Європейської асоціації нейроонкології з діагностики та лікування дифузних гліом у дорослих хворих (2021 р.)*, Матеріали I Всеукраїнського з'їзду з радіохірургії та стереотаксичної променевої терапії, 4–5 червня 2021 р. Київ. Відновлено з <https://uarst.com/wp-content/uploads/2021/06/program-site-uart-2.pdf>

35. Земскова, О. В., Чувашова, О. Ю., Грязов, А. Б., & Главацький, О. Я. (2021). *Комплексне лікування рецидивних злоякісних гліом*, Матеріали

I Всеукраїнського з'їзду з радіохірургії та стереотаксичної променевої терапії. 4–5 червня 2021 р. Київ. Відновлено з <https://uarst.com/wp-content/uploads/2021/06/program-site-uart-2.pdf>

36. Земскова, О. В., Главацький, О. Я., Курінний, Д. А., Демченко, О. М., & Рушковський, С. Р. (2020). *Визначення індивідуальних особливостей радіочутливості у хворих на гліобластому з використанням електрофорезу окремих клітин*, Матеріали XXVII Щорічної наукової конференції Інституту ядерних досліджень НАН України. До 50-річчя ІЯД НАН України, 21–25 вересня 2020 р. Київ. Відновлено з [https://kinr.kyiv.ua/Annual_Conferences/KINR2020/pdf/book %20of %20 %20abstracts_2020.pdf](https://kinr.kyiv.ua/Annual_Conferences/KINR2020/pdf/book%20of%20%20abstracts_2020.pdf)

37. Glavatskyi, O., Khmelnytskyi, H., Zemskova, O., Shuba, I., & Kardash, K. (2019). *Modern technologies in the complex treatment of cerebral gliosarcomas*, Annual Conference of the Ukrainian Association of Neurosurgeons «The Ways to Improve the Functional Results of Treatment in Neurosurgery», March 13–15, 2019. Bukovel.

38. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Хмельницький, Г. В., Шуба, І. М., Курінний, Д. А., & Демченко, О. М. (2019). *Використання методу кометного електрофорезу для оцінки індивідуальної радіочутливості у хворих на гліобластому*, Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології», 18 жовтня 2019 р. Харків. Харків: *Український радіологічний журнал*, 2, 9.

39. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Курінний, Д. А., & Демченко, О. М. (2019). *Молекулярно-генетичні методи оцінки індивідуальної радіочутливості у хворих на злоякісні гліоми головного мозку*, Науково-практична конференція нейрохірургів України з міжнародною участю «Високі технології в підвищенні якості життя нейрохірургічних хворих», 23–25 жовтня 2019 р. Київ.

40. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Шуба, І., Грязов, А. А., Хмельницький, А. Г., & Грязов, А. Б. (2018). *Комбінована терапія рецидиву*

гліобластом радіохірургічно з наступним використанням антиангіогенних та цитостатичних препаратів, Матеріали II Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Пухлини центральної нервової системи. Мультидисциплінарний підхід», 18–20 жовтня 2018 р. Харків.

41. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Грязов, А. А., Грязов, А. Б., Васильєва, І. Г., & Шуба, І. М. (2018). *Радіохірургічне лікування рецидивів гліобластом із застосуванням комбінації антиангіогенного та цитостатичного засобів*, Матеріали науково-практичної конференції нейрохірургів України з міжнародною участю «Організація та сучасні принципи надання спеціалізованої нейрохірургічної допомоги хворим на мозковий інсульт». 5–7 вересня 2018 р. Вінниця.

42. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Васильєва, І. Г., Шуба, І. М., & Пилипас, О. Ю. (2018). *Антиангіогенна таргетна терапія в лікуванні злоякісних гліальних пухлин*, Матеріали XVII Конгресу СФУЛТ, 22 вересня 2018 р. Тернопіль.

43. Glavatskyi, O., Khmelnytskyi, H., Zemskova, O., Shuba, I., & Pylypas, O. (2018). *Antiangiogenic target therapy in the treatment of recurrent glioblastomas*, Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання нейроонкології», 19–20 жовтня 2018 р. Ужгород.

44. Glavatskyi, O., Zemskova, O. I. & Shuba, I. (2017). *Distinctions of response assessment in complex therapy of glioblastoma patients*, Materials of conference EANS «Controversies and Solutions in Neurosurgery», October 1–5, 2017. Venice, Italy.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	41
ВСТУП.....	44
РОЗДІЛ 1	
ГІПОФРАКЦІЙНЕ ПРОМЕНЕВЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ	
З ГЛІОБЛАСТОМОЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	
1.1. Гіпофракційне променеве лікування в розрізі концепції сталого розвитку.....	55
1.2. Переваги гіпофракційних режимів опромінення.....	56
1.3. Роль гіпофракціонування в сучасній клінічній практиці.....	61
1.4. Гіпофракційна променева терапія в нейроонкології.....	65
1.5. Стереотаксична радіохірургія в лікуванні пацієнтів з прогресією гліобластоми.....	76
1.6. Потенціал синергізму променевих та імунотерапевтичних підходів в мультимодальному лікуванні пацієнтів з гліобластомою.....	82
1.7. Якість життя як невід’ємний інструмент комплексної оцінки ефективності лікування в нейроонкології.....	99
1.8. Радіобіологічні аспекти гіпофракційного опромінення в розрізі оцінки індивідуальної відповіді на променеве навантаження.....	107
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	
2.1. Загальний дизайн дослідження.....	119

2.1.1. Дизайн дослідження «Визначення диференційованого ефекту лікування при застосуванні стандартного і гіпофракційного режимів опромінення у пацієнтів з гліобластомою».....	121
2.1.2. Дизайн дослідження «Якість життя пацієнтів з гліобластомою після гіпофракційної та стандартної променевої терапії».....	123
2.1.3. Дизайн дослідження «Вживаність пацієнтів з прогресією гліобластоми, які отримали гіпофракційне опромінення в радіохірургічному режимі».....	125
2.1.4. Дизайн дослідження «Дендритно-клітинна вакцинація як складова комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою».....	126
2.1.5. Дизайн дослідження «Аналіз даних методу кометного електрофорезу в нейтральних умовах щодо оцінки реакції геному на <i>in vitro</i> променеве навантаження у пацієнтів з гліобластомою».....	129
2.2. Методи дослідження.....	131
2.2.1. Методи променевого лікування.....	131
2.2.2. Якість життя за опитувальником Європейської організації по вивченню та лікуванню раку.....	134
2.2.3. Специфічна активна імунотерапія аутологічною дендритно-клітинною вакциною.....	135
2.2.4. Кометний електрофорез в нейтральних умовах.....	140
2.2.5. Статистичний аналіз.....	144

РОЗДІЛ 3

ВИЗНАЧЕННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЕФЕКТУ ЛІКУВАННЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ СТАНДАРТНОГО І ГІПОФРАКЦІЙНОГО РЕЖИМІВ ОПРОМІНЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ГЛІОБЛАСТОМОЮ.....	148
--	-----

3.1. Аналіз загальної виживаності та виживаності без прогресування у пацієнтів з гліобластомою, які отримали ад'ювантну променеви терапію за стандартним режимом, гіпофракційним режимом або методом опромінення всього головного мозку.....	148
3.1.1. Аналіз загальної виживаності.....	152
3.1.2. Аналіз виживаності без прогресування.....	155
3.1.3. Аналіз співвідношення ризику смерті та ризику настання прогресії залежно від режиму променевого лікування.....	158
3.1.4. Променева токсичність та безпечність застосованих режимів опромінення.....	158
3.2. Аналіз канцер-специфічної виживаності пацієнтів з гліобластомою в групах стандартного і гіпофракційного режимів опромінення.....	160
3.2.1. Описова статистика і перевірка на однорідність розподілу в загальній вибірці, групах стандартного і гіпофракційного режимів опромінення.....	161
3.2.2. Результати аналізу канцер-специфічної виживаності в загальній вибірці, групах стандартного і гіпофракційного режимів опромінення.....	176
3.3. Аналіз виживаності пацієнтів з гліобластомою вікової групи ≥ 60 років.....	178
3.3.1. Описова статистика, перевірка однорідності розподілу в загальній вибірці, групах стандартного і гіпофракційного режимів опромінення пацієнтів з гліобластомою у віковій групі ≥ 60 років.....	179
3.3.2. Аналіз канцер-специфічної виживаності у віковій групі ≥ 60 років.....	181
3.3.3. Аналіз виживаності без прогресування у пацієнтів з гліобластомою вікової групи ≥ 60 років.....	184

3.4. Аналіз факторів, що впливають на канцер-специфічну виживаність за напівпараметричною регресійною моделлю пропорційних ризиків Кокса.....	188
3.4.1. Застосування стратифікованої моделі Кокса — модельний розрахунок.....	189
3.5. Перевірка гіпотези Н0 щодо диференційованого ефекту лікування за мультикластерними стратифікаційними вибірками.....	192
3.5.1. Апроксимація Вейбулла базових функцій ризику.....	192
3.5.2. Мультикластерний розподіл за коваріатами моделі Кокса при стратифікації вибірки відповідно до режиму опромінення.....	194
3.5.3. Порівняльна оцінка виживаності в групах, що досліджуються, в кожному однорідному кластері.....	196

РОЗДІЛ 4

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З ГЛІОБЛАСТОМОЮ ПІСЛЯ ГІПОФРАКЦІЙНОЇ ТА СТАНДАРТНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ.....	205
4.1. Результати статистичного аналізу щодо впливу на якість життя стандартного та гіпофракційного режимів опромінення.....	206
4.1.1. Внутрішньогруповий аналіз.....	206
4.1.2. Міжгруповий аналіз.....	212

РОЗДІЛ 5

ВИЖИВАНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ З ПРОГРЕСІЄЮ ГЛІОБЛАСТОМИ, ЯКІ ОТРИМАЛИ ГІПОФРАКЦІЙНЕ ОПРОМІНЕННЯ В РАДІОХІРУРГІЧНОМУ РЕЖИМІ.....	219
5.1. Основні характеристики когорти дослідження.....	219
5.2. Аналіз виживаності пацієнтів з прогресією гліобластомою після радіохірургічного лікування.....	225

5.3. Аналіз факторів, що впливають на виживаність пацієнтів, які отримали радіохірургічне лікування з приводу прогресії гліобластоми.....	228
---	-----

РОЗДІЛ 6

ДЕНДРИТНО-КЛІТИННА ВАКЦИНАЦІЯ ЯК СКЛАДОВА

КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГЛІОБЛАСТОМОЮ...	253
---	-----

6.1. Основні характеристики пацієнтів, які отримували дендритно-клітинну вакцину.....	253
---	-----

6.2. Аналіз виживаності пацієнтів з гліобластомою при додаванні дендритно-клітинної вакцинації до комплексного лікування.....	255
---	-----

6.2.1. Оцінка співвідношення ризиків, що впливають на виживаність, при додаванні ДКВ до комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою.....	260
---	-----

6.2.2. Безпечність та побічні явища при застосуванні ДКВ.....	262
---	-----

6.3. Імунологічні маркери ефективності дендритно-клітинної вакцинотерапії пацієнтів з гліобластомою.....	263
--	-----

6.3.1. Дослідження змін у популяції ЛПК на різних етапах ДКВ пацієнтів з гліобластомою.....	265
---	-----

6.3.2. Дослідження зв'язку між імунологічними показниками та виживаністю пацієнтів з гліобластомою, які отримували ДКВ.....	270
---	-----

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ДАНИХ МЕТОДУ КОМЕТНОГО ЕЛЕКТРОФОРЕЗУ

В НЕЙТРАЛЬНИХ УМОВАХ ЩОДО ОЦІНКИ РЕАКЦІЇ ГЕНОМУ НА

IN VITRO ПРОМЕНЕВЕ НАВАНТАЖЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ

З ГЛІОБЛАСТОМОЮ.....	276
----------------------	-----

7.1. Обґрунтування вибору аналітичного підходу до оцінки даних методу кометного електрофорезу в нейтральних умовах.....	276
---	-----

7.2. Аналітичні методи, використані для оцінки реакції геному на <i>in vitro</i> опромінення.....	280
7.2.1. Особливі елементи дизайну дослідження.....	281
7.3. Результати внутрішньогрупового та міжгрупового тестування даних кометного електрофорезу, отриманих до та після <i>in vitro</i> опромінення.....	284
7.4. Описовий аналіз та проста класифікація геномної реакції на <i>in vitro</i> променеве навантаження при кометному електрофорезі в нейтральних умовах.....	286
7.5. Кластеризація даних кометного електрофорезу в нейтральних умовах.....	291
РОЗДІЛ 8	
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	307
ВИСНОВКИ.....	322
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	326
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	329
ДОДАТОК А	
РЕЗУЛЬТАТИ ПЕРЕВІРКИ МОДЕЛІ КОКСА ЩОДО ПРИЙНЯТНОСТІ ГІПОТЕЗИ ПРОПОРЦІЙНОСТІ РИЗИКІВ ТА АДЕКВАТНОСТІ СТРАТИФІКАЦІЇ ЗА ГРУПАМИ, ЩО ДОСЛІДЖУЮТЬСЯ В РОБОТІ...	390
ДОДАТОК Б	
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТОДОМ АНАЛІЗУ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОГО ЕФЕКТУ ЛІКУВАННЯ ЩОДО КЛІНІЧНИХ ВАРІАНТІВ, ДЛЯ ЯКИХ НЕ ЗАРЕЄСТРОВАНО СТАТИСТИЧНО	

ЗНАЧУЩОЇ РІЗНИЦІ У КАНЦЕР-СПЕЦИФІЧНІЙ ВИЖИВАНОСТІ ПРИ ПОРІВНЯННІ ІНТЕРПОЛЬОВАНИХ КРИВИХ ВЕЙБУЛЛА ГРУП СТАНДАРТНОГО ТА ГПОФРАКЦІЙНОГО РЕЖИМІВ ОПРОМІНЕННЯ ЗА КРИТЕРІЄМ КОЛМОГОВОРА-СМІРНОВА.....	397
ДОДАТОК В СПИСОК НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	429
ДОДАТОК Г ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	439
ДОДАТОК Д АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ.....	442

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

BED	—	Biologically Effective Dose (Біологічна ефективна доза)
CBTRUS	—	Central Brain Tumor Registry of the United States (Центральний реєстр пухлин головного мозку США)
CTCAE	—	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Загальні термінологічні критерії щодо побічних явищ)
DAMPs	—	Damage-associated molecular patterns (Молекулярні фрагменти, асоційовані з пошкодженням)
DET	—	Differential Treatment Effects
EANO	—	European Association of Neuro-Oncology (Європейська асоціація нейроонкології)
ECOG	—	Eastern Cooperative Oncology Group (Східноєвропейська онкологічна група)
EGFR	—	Epidermal Growth Factor Receptor (Рецептор епідермального фактора росту)
EORTC	—	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Європейська організація по вивченню та лікуванню раку)
ESMO	—	European Society for Medical Oncology (Європейське товариство медичних онкологів)
ESTRO	—	The European Society for Radiotherapy and Oncology (Європейське товариство променевої терапії та онкології)
FDA	—	Food and Drug Administration (Управління з продовольства і медикаментів США)
HR	—	Hazard ratio (Коефіцієнт небезпеки)
IDH	—	Isocitrate dehydrogenase (Ізоцитрат дегідрогенази)
IMRT	—	Intensity-modulated radiotherapy (Опромінення з модульованою інтенсивністю)

KSNO	—	The Korean Society for Neuro-Oncology (Корейське товариство нейроонкології)
MGMT	—	Methylguanine-DNA Methyltransferase (Метилгуанін ДНК метилтрансфераза)
NCCN	—	National Comprehensive Cancer Network (Національна всеохоплююча онкологічна мережа США)
RANO	—	Response Assessment in Neuro-Oncology (Оцінка відповіді в нейроонкології)
TERT	—	Telomerase Reverse Transcriptase (Зворотна транскриптаза)
VEGF	—	Vascular Endothelial Growth Factor (Судинний фактор росту ендотелію)
WBRT	—	Whole Braine Radiotherapy (Опромінення всього головного мозку)
WHO	—	World Health Organization (Всесвітня організація охорони здоров'я)
БПВ	—	виживаність без прогресування
ВООЗ	—	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПСРХ	—	виживаність після радіохірургічного лікування
ГБп	—	пацієнти з гліобластою похилого віку
ГМ-КСФ	—	гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор
ГПТ	—	гіпофракційна променева терапія
ГСЗ	—	глобальний статус здоров'я
ДЕЛ	—	диференційований ефект лікування
ДІ	—	довірчий інтервал
ДК	—	дендритна клітина
ДКВ	—	аутологічна дендритно-клітинна вакцина
ДНК	—	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЗВ	—	загальна виживаність

ІНХ	— Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»
КСВ	— канцер-специфічна виживаність
ЛПК	— лімфоцити периферичної крові
ЛПС	— ліпополісахарид
МАГАТЕ	— міжнародне агентство з атомної енергії
МРТ	— магнітно-резонансна томографія
МСКТ	— мультиспіральна комп'ютерна томографія
НКК	— натуральні кілерні клітини
НКТК	— натуральні кілерні Т-клітини
ООН	— Організація Об'єднаних Націй
ПД	— передписана доза
ПЗЛ	— практично здорові люди
ПТ	— променева терапія
РВД	— разова вогнищева доза
СВД	— сумарна вогнищева доза
СПТ	— стандартна променева терапія
СРХ	— стереотаксична радіохірургія
ЦНС	— центральна нервова система
ЦСР	— цілі сталого розвитку
ЯЖ	— якість життя

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Гліобластома (дифузна гліома 4 ступеня злякисності за класифікацією WHO) — це найгірша за прогнозом та найчастіша за поширеністю серед дорослих первинна пухлина центральної нервової системи (ЦНС), з медіаною загальної виживаності (ЗВ) 12–18 міс. (Rades, 2021; Rodríguez-Camacho, 2022; Kotecha, 2023; Kim, 2024). В структурі злякисних пухлин ЦНС гліобластома складає більшість — 50,1 % (Ostrom et al., 2022). Захворюваність на гліобластому варіює від 3,19 до 4,17 випадків на 100000 населення (Razavi et al., 2016; Batash et al., 2017; Fabbro-Peray et al., 2019). Втім, гліобластома переважає всі типи найбільш поширених злякисних пухлин за показником «середніх втрачених років життя» (20,1 р. vs. 6,1 р. для раку передміхурової залози та 11,8 р. для раку легенів) (Burnet et al., 2005).

У 2022 р. Національний канцер-реєстр України поміж 106151 випадків усіх злякисних новоутворень зареєстрував 1328 пацієнтів із злякисними новоутвореннями головного мозку, що складало 1,3 % в загальній структурі онкозахворювань. За п'ятирічний період з 2015 р. по 2019 р., що передував пандемії COVID–19 та повномасштабній російській військовій агресії, в Україні налічувалося 3090 пацієнтів з гліобластоною, що становило більшість (57,4 %) усіх гліом головного мозку (Rozumenko et al., 2022).

За останні десятиліття досягнення у профілактиці, ранньому виявленні та лікуванні пацієнтів з гліобластоною є найменшими в структурі всіх злякисних пухлин головного мозку (Miller et al., 2021). Водночас, комплексне мультимодальне лікування покращує прогноз для пацієнтів з гліобластоною, натомість неможливість проведення ад'ювантної променевої терапії (ПТ) призводить до значущого зменшення виживаності (Burton, 2020; Fekete, 2023).

Сьогодні радіаційна онкологія перебуває на етапі значних перетворень, оскільки сучасні високотехнологічні апарати, забезпечуючи прецизійне та висококонформне опромінення, спроможні суттєво оптимізувати променево

лікування, зокрема, за рахунок гіпофракціонування (Laine, 2015; Valentini, 2020; Rodin, 2021).

Гіпофракційна променева терапія (ГПТ), що розглядається натеper як прийнятна альтернатива стандартній ПТ (СПТ), дозволяє зменшити тривалість курсу опромінення, збільшити комфорт пацієнтів, знизити епідеміологічні ризики, оптимізувати роботу медичних установ та економічні витрати (Trone, 2020; Melo, 2021; Ghaderi, 2022). Доведено, що на популяційному рівні гіпофракціонування є одним з найбільш ефективних підходів збільшення доступності онкологічної допомоги (Iragor, 2020; Kraus, 2022). Відповідно до Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 р., затвердженій в Україні в 2024 році, доступність онкологічної допомоги є одним з пріоритетів Національної системи охорони здоров'я України і є необхідною умовою для збереження високоякісної онкологічної допомоги в умовах повномасштабної російської військової агресії, що триває з 24 лютого 2022 р.

Застосування ГПТ в якості прийнятної альтернативи стандартному опроміненню у пацієнтів з гліобластою похилого віку та/або з низькою функціональною спроможністю схвалено актуальними керівними настановами (NCCN та EANO) (Nabors, 2020; Wen, 2020; Weller, 2022). Проте питання щодо застосування гіпофракційних режимів опромінення у пацієнтів з вперше діагностованою гліобластою з прогностично вищими шансами на виживаність, зокрема, у осіб молодого віку та з високою функціональною спроможністю, залишається відкритим (Chidley et al., 2022).

Наразі не існує консенсусу щодо оптимальної тактики у пацієнтів з прогресією гліобластоми. Радіохірургічне прецизійне опромінення (за одну чи декілька фракцій в режимі ультрагіпофракціонування), як у якості складової мультимодального лікування, так і в монорежимі поліпшує локальний контроль, має прийнятний профіль токсичності та позитивно впливає на виживаність пацієнтів з прогресією гліобластоми (Coffey et al., 1992, Rades et al., 2020; Nabibi et al., 2024).

Необхідно зауважити, що в сучасній нейроонкології дослідження щодо визначення оптимального режиму ПТ у пацієнтів з гліобластомою, які ґрунтуються на співставленні онкологічних результатів, променевої токсичності та впливу на якість життя (ЯЖ), є не чисельними, проте, безсумнівно, мають високий пріоритет.

Розробка надійних та зручних інструментів прогнозування індивідуальної відповіді на дію іонізуючого опромінення, як самого пацієнта, так і його пухлини, є необхідною передумовою широкого впровадження інноваційного променевого лікування, зокрема, підходів гіпофракціонування (Forker et al., 2015; Price et al., 2023). Проте сьогодні існує суттєва прогалина між фундаментальними радіобіологічними дослідженнями та клінічною практикою. Відсутні як цілісне розуміння процесів, що відбуваються в живому організмі після впливу іонізуючого випромінювання на його різних функціональних рівнях (від системного до геномного), так і повний перелік факторів, що обумовлюють специфіку індивідуалізованої відповіді на променеве навантаження, й могли би бути надійними біомаркерами прогнозування небажаних променевих реакцій в кожному клінічному випадку. Електрофорез окремих клітин, або кометний електрофорез є методом оцінки нестабільності геному, що дозволяє визначити ступінь індивідуальної радіаційно-індукованої генотоксичності. Попри переконливі переваги кометного електрофорезу (універсальність, економічність, можливість автоматизованої багаторівневої оцінки стану геному), цей метод не набув впровадження в клінічну практику (Azqueta et al., 2015; Gyori et al., 2021).

Водночас, покращення результатів комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою пов'язують з імунотерапевтичними підходами. На сьогодні остаточно скасовано концепцію імунної привілейованості ЦНС та чітко продемонстровано здатність злоякісних гліом відповідати на імунітоопосередкований вплив, а також отримано дані щодо потенційної синергії комбінації імунотерапії та ПТ (Liau et al., 2022). Механізм синергії променевого лікування та імунотерапії є багатофакторним, що включає посилене

представлення антигена, імунну активацію, індукцію абскопального ефекту, подолання імуносупресивного впливу мікрооточення пухлини та індукований фероптоз (Jarosz-Biej et al. 2019; McLaughlin et al., 2020; Liu et al., 2021; Yu et al., 2023). Серед широкого спектра різноспрямованих імунотерапевтичних підходів одним з найбільш перспективних є вакцинація аутологічними дендритними клітинами (ДКВ), враховуючи ключову регуляторну роль дендритних клітин (ДК) в формуванні імунологічної протипухлинної відповіді та потенціальну прецизійність їх ефекту (Khranovskaya et al., 2014; Matsuo et al, 2021; Liao et al., 2023).

Таким чином, вищезначені питання щодо оптимізації комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням ГПТ та ДКВ імунотерапії зі специфічним активним механізмом дії визначають актуальність теми наукової роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведено за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»: «Дослідити ефективність хіміотерапевтичного та променевого лікування злоякісних внутрішньомозкових пухлин з урахуванням їх молекулярно-генетичних характеристик» (номер державної реєстрації 0117U004273; 2017–2019 рр.), «Дослідити ефективність ад'ювантних імунотерапевтичних та радіотерапевтичних технологій в комплексному лікуванні злоякісних гліальних пухлин головного мозку» (номер державної реєстрації 0119U103900; 2020–2022 рр.), «Розробити методи комбінованого лікування злоякісних гліом» (номер державної реєстрації 0123U100630; 2023–2025 рр.).

Дослідниця була стипендіатом Університету Любека (Німеччина) за науковою програмою «Scholarship within the framework of the emergency aid program to support refugee scientists from Ukraine» з науковим проектом «Потенційна роль гіпофракційної променевої терапії для персоналізації лікування пацієнтів з гліобластомою» (2022–2023 рр.) (Project proposal «The potential role of hypofractionated radiotherapy for treatment personalization in patients

with glioblastoma»; науковий керівник професор Дірк Радес, завідувач відділення променевої терапії Університету Любека, Університетської клініки Шлезвіг-Гольштайн, кампус Любек).

Мета дослідження: оптимізувати підходи до комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою шляхом впровадження гіпофракційної променевої терапії та застосування імунотерапевтичних технологій зі специфічним активним механізмом дії.

Завдання дослідження:

1. Вивчити загальну виживаність та виживаність без прогресування у пацієнтів з гліобластомою, які отримали ад'ювантну променеву терапію за стандартним режимом, гіпофракційним режимом або методом опромінення всього головного мозку.
2. Проаналізувати канцер-специфічну виживаність пацієнтів з гліобластомою в групах стандартного та гіпофракційного режимів ад'ювантної променевої терапії.
3. Дослідити диференційований ефект лікування щодо канцер-специфічної виживаності в групах стандартного та гіпофракційного режимів опромінення пацієнтів з гліобластомою.
4. Порівняти якість життя пацієнтів з гліобластомою у групах стандартного та гіпофракційного режимів ад'ювантної променевої терапії за шкалою EORTC QLQ C-30.
5. Дослідити виживаність пацієнтів з прогресією гліобластоми, яким було застосовано радіохірургічне опромінення.
6. Проаналізувати фактори, що впливають на виживаність пацієнтів з прогресією гліобластоми, яким було застосовано радіохірургічне опромінення.
7. Оцінити виживаність пацієнтів з гліобластомою при додаванні дендритно-клітинної вакцини до комплексного ад'ювантного лікування.
8. Визначити імунологічні критерії ефективності дендритно-клітинної вакцини в комплексному ад'ювантному лікуванні пацієнтів з гліобластомою.

9. Дослідити метод кометного електрофорезу в нейтральних умовах щодо оцінки реакції геному на *in vitro* променеве навантаження у пацієнтів з гліобластою.

Об'єкт дослідження: гліобластома.

Предмет дослідження: виживаність пацієнтів з гліобластою після ад'ювантного променевого лікування в стандартному і гіпофракційному режимах, та опромінення всього головного мозку; якість життя пацієнтів з гліобластою після опромінення за стандартним та гіпофракційним режимами; диференційований ефект лікування при опроміненні за стандартним та гіпофракційним режимом; фенотипові та функціональні властивості клітин імунної системи протягом специфічної активної імунотерапії за допомогою дендритно-клітинної вакцини; виживаність пацієнтів з гліобластою при додаванні до комплексного ад'ювантного лікування дендритно-клітинної вакцини; відповідь геному лімфоцитів периферичної крові на *in vitro* променеве навантаження.

Методи дослідження: загальноклінічні, функціональні, лабораторні, патоморфологічні, імуногістохімічні, проточної цитофлуориметрії, імунологічні, нейровізуалізаційні, кометного електрофорезу, статистичної оцінки, підгрупового аналізу, опитувальники якості життя.

Дослідження виконано відповідно до чинних норм біоетики.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше вивчено потенційну роль гіпофракційного режиму ад'ювантної ПТ для персоналізації лікування пацієнтів з гліобластою та досліджено диференційований ефект лікування щодо виживаності залежно від застосованого режиму ПТ: стандартного (РВД 2,0 Гр, СВД 60,0 Гр, 30 фракцій опромінення) *vs.* запропонованого в роботі гіпофракційного (РВД 3,5 Гр, СВД 52,5 Гр, 15 фракцій опромінення).

Вперше відповідно до проаналізованого диференціального ефекту лікування визначено клінічні варіанти та сформовано підгрупи пацієнтів, для яких результати гіпофракційного режиму опромінення не поступаються

стандартному режиму (за принципом Non-Inferiority), з прийнятним рівнем променевої токсичності за критеріями CTCAE.

Уточнено наукові дані щодо впливу застосованого режиму опромінення на якість життя пацієнтів з гліобластою при співставленні параметрів якості життя в групах стандартного та гіпофракційного режимів променевого лікування протягом післяпроменевого періоду спостереження.

Вперше доведено, що пацієнти, опромінені за запропонованим в роботі гіпофракційним режимом, мають перевагу протягом усього післяпроменевого періоду спостереження за всіма досліджуваними параметрами якості життя над пацієнтами, опроміненіми за стандартним режимом.

Уточнено наукові дані щодо позитивного впливу на виживаність, забезпечення локального контролю, безпечності використання та прийнятного профілю променевої токсичності застосування радіохірургічного опромінення в якості терапевтичної модальності у пацієнтів з прогресією гліобластоми. Доповнено доказові дані щодо факторів впливу на виживаність пацієнтів, яким застосовано радіохірургічне опромінення з приводу прогресії гліобластоми, як щодо канцер-специфічної виживаності, так і виживаності після СРХ.

Вперше доведено перевагу у виживаності пацієнтів, які були радіохірургічно опромінені з приводу прогресії гліобластоми та отримали за всі курси опромінення сумарно біологічно-ефективну дозу $BED_{11} \geq 145$ Гр.

Вперше застосовано ДКВ в комплексному ад'ювантному лікуванні пацієнтів з гліобластою, у яких ПТ застосовувалась в гіпофракційному режимі, та доведено статистично значущий вплив специфічної активної імунотерапії на виживаність таких пацієнтів. Доповнено наукові дані щодо ефективності та низького профілю токсичності застосування специфічної активної імунотерапії на основі ДКВ у пацієнтів з гліобластою.

Уточнено наукові дані щодо факторів, асоційованих з позитивним впливом на виживаність при застосуванні дендритно-клітинної вакцини в комплексному ад'ювантному лікуванні пацієнтів з гліобластою.

Вперше показано, що відносна кількість натуральних кілерних Т-клітин (НКТК) із фенотипом CD3⁺16⁺56⁺ у периферичній крові може бути використана в якості імунологічного маркера ефективності лікування на етапах ДКВ у пацієнтів з гліобластою.

Вперше на даних кометного електрофорезу в нейтральних умовах встановлено параметри генотоксичного впливу в результаті *in vitro* променевого навантаження ЛПК пацієнтів з гліобластою, що дозволило оцінити індивідуальну відповідь на зазначений вплив за такою градацією: варіант норми, очікуваний, середній, високий, небезпечний.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та впроваджено в практику гіпофракційний режим ад'ювантної ПТ (РВД 3,5 Гр, СВД 52,5 Гр, 15 фракцій) у пацієнтів з гліобластою. Цей режим дозволяє вдвічі – з шести до трьох тижнів – скоротити термін опромінення залежно зі стандартним режимом опромінення (РВД 2,0 Гр, СВД 60,0 Гр, 30 фракцій), при співставних показниках виживаності (за принципом Non-Inferiority), збереженні якості життя та забезпеченні прийняттого рівня променевої токсичності.

Запропоновано модифікацію стандартного протоколу комплексного ад'ювантного лікування пацієнтів з гліобластою, що полягає у залученні специфічної активної імунотерапії на основі аутологічної ДКВ, на етапі після завершення ад'ювантної ПТ в гіпофракційному режимі (СВД 52,5 Гр, підведена за 15 фракцій). Це дає змогу досягти медіани ЗВ 24,8 місяці та рівня 2-річної виживаності 52 %.

Розроблено та впроваджено схему імуномоніторингу при застосуванні ДКВ у пацієнтів з гліобластою, що виявляє спроможність специфічної активної імунотерапії до нормалізуючого впливу щодо показників Т- та В-лімфоцитів та зниження кількості супресорних клітин мієлоїдного походження з фенотипом HLA-DR⁻11b⁺33⁺, які сприяють канцерогенезу.

Запропоновано новий спосіб прогнозування виживаності пацієнтів з гліобластою на етапах імунотерапевтичного лікування за наступними пороговими значеннями в периферичній крові відносної кількості НКТК із

фенотипом CD3⁺16⁺56⁺ : $\leq 9\%$ – на початок ДКВ та $\leq 13\%$ після 4–5 введень ДКВ, що асоційовано з менш ефективною відповіддю на лікування.

Розроблено та запропоновано нову калібровану шкалу оцінки післяпроменевого зміненому пацієнтів з гліобластомою за даними кометного електрофорезу в нейтральних умовах, що визначає ступінь *in vitro* радіаційно-індукованої генотоксичності. Метод кометного електрофорезу може бути використаний для радіобіологічної стратифікації онкологічних пацієнтів за ступенем індивідуальної відповіді на променеве навантаження при прогнозуванні променевої токсичності персоніфікованих схем променевого лікування.

Впровадження результатів дослідження. Положення дисертаційної роботи впроваджені в чинні галузеві стандарти та клінічні настанови, які регламентують надання медичної допомоги на засадах доказової медицини пацієнтам з гліобластомою згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 903 від 16.05.2023 р.: Клінічна настанова, заснована на доказах «Гліобластома» (реєстровий № КН 2023-903); Стандарти медичної допомоги «Гліобластома» (реєстровий № ГС 2023-903).

Наукові розробки та результати дисертаційного дослідження використані в навчальному процесі кафедри радіології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, кафедри радіології та радіаційної медицини Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням авторки. Тема, мета та завдання дослідження, основні напрями наукової роботи визначені особисто авторкою дисертації. Дисертантка самостійно виконала аналіз літературних джерел, визначила сучасний стан проблеми та актуальність роботи, здійснювала променеве лікування пацієнтів та їх супровід в післяпроменевому періоді, збирала медичну документацію, створила базу даних, провела науковий аналіз результатів лікування. Усі розділи

дисертаційної роботи написані та оформлені авторкою особисто, самостійно сформульовано висновки та практичні рекомендації, обґрунтовані теоретичні та практичні положення роботи. В статтях, які написані у співавторстві, вагомий внесок належить дисертантці.

У наукових роботах, опублікованих у співавторстві за темою дисертації, реалізовані наукові ідеї здобувача, немає конфлікту інтересів.

Зазначені в дисертаційній роботі положення чи ідеї інших авторів мають відповідні посилання та використані для підкріплення власних ідей. Матеріали, висновки та положення кандидатської дисертації О.В. Земскової не використовувалися в дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

Апробація результатів дисертації. Результати дослідження були оприлюднені на VI з'їзді нейрохірургів України (Харків, 2017), конгресі з міжнародною участю Європейської асоціації нейрохірургів (EANS) «Controversies and Solutions in Neurosurgery» (Venice, Italy, 2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання нейроонкології» (Ужгород, 2018), XVII конгресі СФУЛТ (Тернопіль, 2018), II науково-практичній конференції з міжнародною участю «Пухлини центральної нервової системи. Мультидисциплінарний підхід» (Харків, 2018), науково-практичній конференції нейрохірургів України з міжнародною участю «Організація та сучасні принципи надання спеціалізованої нейрохірургічної допомоги хворим на мозковий інсульт» (Вінниця, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології» (Харків, 2019), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічна конференція УАН. Шляхи поліпшення функціональних результатів лікування в нейрохірургії» (с. Поляниця, 2019), науково-практичній конференції нейрохірургів України з міжнародною участю «Високі технології в підвищенні якості життя нейрохірургічних хворих» (Київ, 2019), XXVII щорічній конференції Інституту ядерних досліджень НАН України «До 50-річчя ІЯД НАН України» (Київ, 2020), VIII Національному конгресі

з міжнародною участю «Радіологія в Україні» (Київ, 2020), щорічному З'їзді товариства нейрорадіологів Туреччини The 29th Year Annual Meeting of Turkish Society of Neuroradiology (Istanbul, Turkey, 2020), науково-практичній конференції з міжнародною участю «VI Ukrainian Winter Neurosurgical Ski Meeting» (с. Поляниця, 2021), VII з'їзді нейрохірургів України з міжнародною участю (Сіде, Туреччина, 2021), VII з'їзді Української асоціації нейрохірургів (Одеса, 2021), XIV з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2021), XVI Міжнародній науковій конференції «Ольвійський форум–2022: стратегії країн Причорноморського регіону в геополітичному просторі» (Миколаїв, 2022), XXXI щорічній конференції Інституту ядерних досліджень НАН України (Київ, 2024).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 44 наукових праці, серед яких 25 статей, з них індексованих в наукометричних базах Scopus та Web of Science – 13; опублікованих у наукових фахових виданнях, затверджених Міністерством освіти та науки України (категорія Б) – 8; у періодичних виданнях, внесених до міжнародних наукометричних баз – 4. Тези доповідей на міжнародних та вітчизняних конференціях, конгресах, з'їздах – 19.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено українською мовою на 444 сторінках машинопису. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, додатків; ілюстрована 57 таблицями і 76 рисунками. Список використаної літератури містить 415 джерел, з яких 403 – латиницею та 12 – кирилицею.

РОЗДІЛ 1

ГІПОФРАКЦІЙНЕ ПРОМЕНЕВЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГЛЮБЛАСТОМОЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Гіпофракційне променеве лікування в розрізі концепції сталого розвитку

До актуальних цілей сталого розвитку (ЦСР) Організації Об'єднаних Націй (ООН) належить скорочення передчасної смертності від неінфекційних захворювань, включаючи онкологічні захворювання, на третину до 2030 р. за рахунок підвищення ефективності лікування та профілактики (*The 17 Goals*, n.d.).

Шляхи реалізації ЦСР ООН включають заходи з оптимізації загального охоплення населення послугами охорони здоров'я та забезпечення доступу до якісної медичної допомоги. Водночас, до факторів, що негативно впливають на здоров'я на популяційному рівні, належать нижчий соціально-економічний розвиток, забруднення довкілля та обмежений доступ до якісної медичної допомоги. Ці чинники є безпосередніми факторами ризику онкологічних захворювань, негативний вплив яких значно посилюється в умовах військового конфлікту.

Нещодавно в Україні прийнято Національну стратегію контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 р., спрямовану на досягнення цілей, узгоджених з концепцією сталого розвитку (Розпорядження Кабінету Міністрів України від 02.08.2024 р. № 730-р) <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-skhvalennia-natsionalnoi-stratehii-kontroliu-zloiakisnykh-novoutvoren-na-period-do-2030-roku-ta-t20824>.

Диспропорція в доступності до високотехнологічної медичної допомоги розглядається сьогодні як один з драйверів посилення глобальної нестабільності та негативного впливу на сталий розвиток. Тому заходи, направлені на підвищення ефективності використання вже наявних медичних ресурсів, збільшення доступності онкологічної допомоги та поліпшення онкологічних

результатів, належать до пріоритетних потреб Національної системи охорони здоров'я України.

ПТ належить до найбільш вживаних нехірургічних методів лікування в онкології, який застосовується щонайменше одного разу протягом перебігу онкозахворювання приблизно у 50 % пацієнтів (Baskar et al., 2012). Відповідно, ширше впровадження гіпофракційних режимів опромінення розглядається як один з найбільш ефективних підходів, направлених на збільшення доступності онкологічної допомоги. Крім того, гіпофракційні підходи пов'язують із певними клінічними перевагами щодо відновлення ресурсів і потенціалу охорони здоров'я, які були підірвані пандемією COVID-19 (Di Franco et al., 2020).

Повномасштабні воєнні дії, які розпочалися в Україні 24 лютого 2022 р., призвели до суттєвого популяційного переміщення та ізоляції онкоцентрів, що знаходяться на окупованих територіях або поблизу лінії бойових дій. Це призводить до значних обмежень в доступності до високотехнологічного спеціалізованого лікування, зокрема, ПТ. Тому розробка і впровадження заходів, спрямованих на оптимізацію використання ресурсів лікувальних установ України, в тому числі центрів радіаційної онкології, є необхідною умовою для збереження високоякісної онкологічної допомоги в умовах повномасштабної військової російської агресії та в період післявоєнного відновлення.

1.2. Переваги гіпофракційних режимів опромінення

Словник Національного інституту раку США визначає ГПТ наступним чином: «ПТ, при якій загальна доза опромінення поділяється на великі дози, а процедури проводяться один раз на день або рідше. ГПТ проводиться протягом коротшого періоду часу (менше днів або тижнів), ніж СПТ» (*NCI Dictionary of Cancer Terms*, 2011). Під стандартною (конвенційною) ПТ розуміють фракціонування з разовою вогнищевою дозою (РВД) 2,0 Гр за кожен фракцію опромінення, 5 днів на тиждень, протягом декількох тижнів (*Fractionation Schedules*, n.d.). Відповідно основною перевагою ГПТ є менша тривалість променевого лікування, порівняно зі стандартними схемами. Тому наступні

клінічні та медико-соціальні переваги можуть вважатись похідними від скорочення терміну опромінення: підвищення комфорту пацієнта протягом курсу променевого лікування; зменшення епідеміологічних ризиків; зниження навантаження на персонал та устаткування медичних установ; зменшення вартості лікування. Оскільки гіпофракційне опромінення пов'язане зі зменшенням кількості фракцій ПТ й, відповідно, вимагає збільшення дози за фракцію опромінення, що підводиться до мішені, однією з найбільших пересторог щодо ширшого впровадження гіпофракційного підходу є питання променевої токсичності. Тому зрозуміло, що гіпофракційні режими опромінення вимагають наявності високотехнологічного обладнання, яке завдяки високій конформності і прецизійності створює умови для суттєвої мінімізації небажаних променевих ефектів. За даними Rodin et al., можливість застосування радіотерапії, модульованої за інтенсивністю (IMRT), є одним з найсильніших предикторів використання гіпофракційних режимів в непаліативному променевому лікуванні (Rodin et al., 2021).

Аналізуючи переваги гіпофракційного підходу, особливої уваги заслуговує питання його впливу на оптимізацію функціонування системи охорони здоров'я шляхом можливості збільшення доступності променевого лікування. Цьому аспекту присвячена серія публікацій, які демонструють ключову роль збільшення доступу до ПТ в усуненні диспропорції за онкологічними результатами між країнами з низьким і середнім рівнем доходу та країнами з високим рівнем доходу (Kraus et al., 2022; Irabor et al., 2020; Gupta et al., 2020). Водночас, якщо заплановані курси ПТ не можуть бути реально завершеними, то клінічна користь від розширення доступності онкологічного лікування значно обмежується. Два з найбільш впливових факторів ризику того, що пацієнти не завершують або переривають променеве лікування, є довготривалість курсів ПТ та нижчий соціально-економічний статус (Arrossi et al., 2007; Ohri et al., 2015; Yarn et al., 2020). За оцінкою Datta et al., суто тільки впровадження гіпофракціонованих підходів надало можливість збільшити доступність ПТ в країнах Азії з 62 % до 78 %. ГПТ дозволяє зменшити кількість

необхідних апаратів для променевого лікування в країнах з низьким і середнім рівнем доходів (КНСД) з 5 987 до 4 284, що значно зменшує необхідний для системного інфраструктурного покращення обсяг інвестицій (Datta et al., 2021). Водночас, за даними, отриманими з найбільших країн Південної Америки (Бразилія) та Африки (Нігерія), збільшення пропускної здатності за рахунок впровадження ГПТ передміхурової залози дозволило б усім таким пацієнтам отримати лікування без збільшення кількості лінійних прискорювачів. Скорочення загального часу променевого лікування за допомогою гіпофракціонування дозволяє збільшити питому вагу пролікованих пацієнтів на кожному лінійному прискорювачі та оптимізувати час очікування ПТ. Водночас, початок ПТ в більш стислі терміни, без затримки, мінімізує негативний вплив відтермінування курсу ПТ на загальні онкологічні результати (Bese et al., 2005; Zemplényi et al., 2018).

Оцінка клінічних наслідків широкого впровадження ГПТ у пацієнтів з раком грудної залози в Пакистані продемонструвала збільшення ЗВ за 15-річний період на 7 %. Такі дані, отримані в країні лише з 15 лінійними прискорювачами на 180 млн населення на 2017 р., чітко демонструють, що збільшення доступності променевого лікування завдяки впровадженню ГПТ має суттєвий позитивний вплив на результати онкологічного лікування (Khan et al., 2017).

Окремої уваги заслуговує аспект, пов'язаний з впливом гіпофракційних підходів на спроможність пацієнта дотримуватись схеми променевого лікування. Встановлено, що більш коротка тривалість ПТ є більш реальною з точки зору дотримання запланованого курсу опромінення з боку пацієнта, що може бути обумовлено впливом низки факторів (зменшення витрат на житло та транспорт, зменшення часу відсутності на роботі та в сім'ї тощо). Але слід зазначити, що цей важливий медико-соціальний аспект залишається і досі мало вивченим. Втім, на сьогодні чітко встановлено, що широке впровадження ГПТ в клінічну практику збільшує кількість завершених курсів променевого лікування та покращує контроль над пухлиною на популяційному рівні (Lamm et al., 2022). Такі дані є обнадійливими з точки зору спроможності позитивного впливу ГПТ на

зменшення диспропорції результатів онкологічного лікування між країнами з низьким та високим рівнем доходів. Ще одним важливим аспектом, який характеризує переваги гіпофракціонування, є економічна ефективність. Численні дослідження показали, що ГПТ є найбільш економічно ефективним режимом опромінення при багатьох клінічних варіантах (Parthan et al., 2012; Deshmukh et al., 2017; Monten & Lievens, 2018; Hunter et al., 2018; Lyu et al., 2019). Слід зазначити, що більшість досліджень, присвячених економічній ефективності променевого лікування, проведені в країнах з високим рівнем доходів. Хоча це питання залишається сьогодні менш вивченим в КНСД, існують переконливі свідчення позитивного впливу ГПТ на видатки в системі охорони здоров'я в країнах з обмеженими економічними ресурсами. За оцінками Irabor O.C. et al., скорочення термінів променевого лікування раку грудної залози з 25 до 15 фракцій в Африці дозволить заощадити приблизно 1,1 млрд доларів США в період з 2019 по 2025 р., тоді як скорочення курсу опромінення пацієнтів з раком передміхурової залози з 39 до 20 фракцій заощаджуватиме додатково 606 млн доларів США за той самий період. Це являє собою значні кошти, які можна було б додатково інвестувати в інфраструктуру охорони здоров'я (Irabor et al., 2020). Дослідження, проведене в Угорщині, показало, що помірно гіпофракціонована ПТ за допомогою IMRT (25 фракцій опромінення) в лікуванні пацієнтів з раком передміхурової залози дозволяє заощаджувати 1 141 євро порівняно з курсом 35–39 фракцій 3D конформної ПТ, незважаючи на додаткові технологічні витрати, пов'язані з IMRT. Крім того, помірне гіпофракціонування привело до збільшення кількості пацієнтів на 10 %, які були проліковані завдяки збільшенню пропускної здатності лінійних прискорювачів (Zemplényi et al., 2018). За даними китайських дослідників, гіпофракціонування асоціюється з 11 % рівнем зниження витрат при ад'ювантній ПТ у пацієнтів з раком грудної залози (Yang et al., 2021). За даними іншого аналізу, неоад'ювантна 10–фракційна ПТ у пацієнтів з раком стравоходу призводить до зниження витрат на 41 % порівняно з 20 фракціями ПТ (Lyu et al., 2019).

Слід зазначити, що можливість позитивно впливати на економічну ефективність лікування є важливою не тільки для усієї системи охорони здоров'я, але і в контексті фінансової обтяжливості для конкретного пацієнта та його родини. За даними нещодавно проведених досліджень, більша кількість (68 %) нігерійських пацієнок з раком шийки матки або раком грудної залози помірно або значно втратили дохід через неможливість працювати. За цих обставин третина (32 %) пацієнок повідомила, що члени їхніх сімей також зазнали фінансових втрат. Це спонукало 23 % пацієнок кредитуватись, аби покрити витрати на медичну допомогу та щоденні потреби (Ohaeri et al., 1999). Подібні проблеми продемонстровано серед когорти аргентинських пацієнок з раком шийки матки, де лікування було пов'язано з такими негативними соціальними наслідками як скорочення робочого часу (45 %), частіші перерви в роботі (25 %), втрата сімейного доходу (39 %), зменшення кількості їжі, яку споживає їхня сім'я (37 %), затримка в оплаті основних послуг, таких як електроенергія (43 %), продаж майна або використання заощаджень для покриття базових потреб (38 %), а також перебої у навчанні дітей (28 %). Повідомляється, що пацієнти, які втратили дохід сім'ї в результаті лікування раку, з меншою ймовірністю дотримувалися графіка ПТ, що чітко демонструє взаємозв'язок між соціально-економічними факторами та онкологічними результатами (Arrossi et al., 2007).

Сьогодні існує перелік масштабних досліджень, що висвітлюють оптимізуєчий вплив впровадження ГПТ на функціонування системи охорони здоров'я. Це пов'язано з низкою медико-соціальних та економічних аспектів, які потребують ґрунтовного вивчення на популяційному рівні. Враховуючи надзвичайні виклики, пов'язані з необхідністю забезпечення ефективного функціонування Національної системи охорони здоров'я України в умовах повномасштабної військової російської агресії, проведення таких досліджень є нагальною необхідністю. Це дозволить розробити підходи, що забезпечуватимуть високий рівень онкологічних результатів при найбільш

оптимальному використанні ресурсів високотехнологічної медицини, якою насамперед є сучасна радіаційна онкологія.

1.3. Роль гіпофракціонування в сучасній клінічній практиці

Незважаючи на переваги, пов'язані з ГПТ, рівень впровадження гіпофракціонування має суттєві регіональні відмінності. Нещодавно було опубліковано звіт Європейського товариства радіотерапії та онкології «Гіпофракційна променева терапія в реальних умовах: Міжнародне дослідження ESTRO-GIRO» результатів опитування 2 316 радіаційних онкологів з усього світу, проведеного у 2018–2019 рр (Rodin et al., 2021). Серед опитаних фахівців більше половини (58,1 %) належали до академічної спільноти (були афілійовані з університетом); переважна більшість респондентів працювала на високотехнологічному обладнанні, зокрема, використовувала лінійний прискорювач (93,3 %), КТ-3D-планування (90 %) та IMRT (85 %). Дослідження охоплювало усі світові регіони відповідно до класифікації Світового банку та містило наступні категорії: клінічні досвід, економічний та ресурсний вплив, професійна культура, міркування пацієнтів. Аналіз результатів опитування світової фахової спільноти виявив прогрес в загальному сприйнятті та узгодженості щодо гіпофракційного опромінення в паліативному лікуванні, але продемонстрував значні відмінності у визначенні показів при непаліативних клінічних сценаріях, а також між різними географічними регіонами та групами за рівнем доходів. За результатами опитування оцінено рівень застосування гіпофракційних підходів в лікуванні пацієнтів з метастазами у кістках, раком грудної залози, раком передміхурової залози та раком шийки матки. Встановлено, що ГПТ пацієнтів з раком передміхурової залози низького ризику частіше використовується в Північній Америці (94 %) порівняно з Європою (67 %), Латинською Америкою (44 %), Азійсько-Тихоокеанським регіоном (42 %), Близьким Сходом (31 %) та Африкою (19 %). Для пацієнтів з раком передміхурової залози середнього та високого ризику, раком грудної залози з негативними лімфовузлами після лампектомії, аналогічні тенденції

зберігались. За даними цього опитування, основними перешкодами до застосування гіпофракційного опромінення визнано обмежений доступ до сучасних високотехнологічних апаратів, відсутність даних щодо результатів довготривалого спостереження, занепокоєння щодо локального контролю та променевої токсичності. Автори вважають, що для ефективнішого використання схем гіпофракціонування необхідні більш цілеспрямовані системні та регіональні зусилля, що поліпшують обізнаність фахівців щодо науково обґрунтованих схем фракціонування та сприяють оптимізації процесу прийняття клінічних рішень в радіаційній онкології (clinical decision-support). Зазначається, що впровадження гіпофракціонування на глобальному рівні є важливим кроком в бік розширення доступу до якісного онкологічного лікування.

Слід зазначити, що на сьогодні тенденція до залучення в клінічні протоколи гіпофракційних підходів притаманна для всієї радіаційної онкології, а не пов'язана лише з окремими нозологіями чи уподобаннями поодиноких фахівців. Це обумовлено низкою об'єктивних причин, перш за все, осмисленням стратегічного впливу гіпофракційних підходів на функціонування глобальної медичної системи, а не лише їх окремих тактичних переваг.

В 2015 р. Глобальна робоча група з радіотерапії для боротьби з раком (GTFRCC, The Global Task Force on Radiotherapy for Cancer Control) дослідила медичні та економічні переваги розширення масштабів ПТ у країнах з низьким та середнім доходом (Atun et al., 2015). Цією групою була розроблена модель, в якій використовувалась середня кількість фракцій опромінення за курс ПТ, відповідно до окремих типів пухлин та з урахуванням інших індивідуальних клінічних даних. При цьому, за рівної ефективності двох схем опромінення, перевага надавалась меншій кількості фракцій. Результати цього дослідження продемонстрували, що найнижчий рівень використання ГПТ спостерігається у регіонах з обмеженим доступом до високотехнологічного обладнання (Atun et al., 2015). Водночас, у вищенаведеному дослідженні ESTRO-GIRO підтверджується, що обмежений доступ до сучасних променевих технологій є основною перешкодою до застосування гіпофракціонованих схем опромінення

(Rodin et al., 2021). Було встановлено, що можливість застосування IMRT є одним з найсильніших предикторів використання режимів гіпофракціонування в непаліативному променевому лікуванні. Більш того, в дослідженні Dearnaley D. et al. було продемонстровано, що використання IMRT при конвенціональній ПТ пов'язане зі зниженням променевої токсичності більш ніж на 50 % (Dearnaley et al., 2016). Отже, режим фракціонування має менший вплив на променеву токсичність, аніж прецизійність підведення дози.

В цьому контексті варто відзначити нещодавню публікацію Cher B. et al., яка становить особливий інтерес з точки зору демонстрації тренду впровадження гіпофракційних режимів опромінення в США, в рамках окремого медичного центру, за період з 2010 по 2020 рр. (Cher et al., 2022). Цей аналіз є цікавим не лише з точки зору демонстрації суто результатів впровадження гіпофракціонування. Натомість це вдалий приклад саме методології проведення подібних досліджень, яких вкрай бракує сьогодні, зокрема, в Україні. Відповідно, це дослідження можна вважати моделлю того, як інші медичні установи можуть здійснювати аналіз власної практики в розрізі визначення певних тенденцій, зокрема, адаптації режимів ГПТ. Автори демонструють динаміку змін у фракціонуванні застосованих режимів ПТ в університетській клініці м. Мічиган (США) за 22 865 курсів опромінення із загальною кількістю 375 446 фракцій, для 4 категорій пацієнтів: всіх випадків онкологічних захворювань, що опромінювались; окремо для раку грудної залози; раку передміхурової залози і метастазів у кістки.

Середня кількість фракцій за курс опромінення для всіх типів онкозахворювань знизилась з 17,5 в 2010 р. до 13,6 в 2020 р. Відзначено зростання застосування гіпофракційних режимів опромінення при усьому переліку онкозахворювань, однак найбільш сильно ця тенденція проявилась у пацієнтів з раком грудної залози та передміхурової залози. Що стосується пацієнтів з метастазами в кістки, то гіпофракціонування в основному було впроваджено ще до початку цього дослідження. Цікавим виявилися дані цього аналізу стосовно потенційного впливу пандемії COVID-19 на тенденцію до

більш інтенсивного залучення у клінічну практику гіпофракціонування. Виявилося, що для більшості захворювань перехід на ГПТ відбувся ще до початку пандемії COVID-19. Втім, метастази в кістки були єдиною патологією, де не можна виключити зростання застосування гіпофракційних режимів ПТ, спричинене пандемією COVID-19. Однак у фаховому середовищі думка щодо посилення тиску пандемії COVID-19 на впровадження гіпофракціонування отримала широку підтримку (Di Franco et al., 2020; Wallis et al., 2020; Martell et al., 2020; Noticewala et al., 2020; Portaluri et al., 2020; Mukundan & Vats, 2021; Barra et al., 2021). Враховуючи, що за оцінками Міжнародного агентства з атомної енергії (МАГАТЕ) понад 50 % пацієнтів в країнах з низькими та середніми доходами мають низькі шанси на доступ до своєчасної ПТ (Zubizarreta et al., 2015), очевидним є суттєве посилення цієї проблеми внаслідок пандемії COVID-19.

Таким чином, сьогодні формується більш глибоке розуміння доцільності широкого впровадження гіпофракційних режимів опромінення, перш за все, враховуючи позитивний медико-соціальний вплив цього лікування. В останні роки відмічається значний прогрес у застосуванні гіпофракційного підходу. Це приводить до скорочення загальної тривалості лікування, підвищення комфорту пацієнтів без погіршення результатів їх лікування, а також оптимізації навантаження на устаткування та персонал відділень радіаційної онкології.

Однак і досі існує занепокоєння щодо оптимального співвідношення терапевтичної ефективності та променевої токсичності гіпофракціонування. З огляду на те, що багато експертів залишаються скептично налаштованими, досягнення консенсусу потребує подальших зусиль. Слід зазначити, що численні рандомізовані клінічні дослідження та мета-аналізи порівнювали клінічні результати конвенційної ПТ та ГПТ у пацієнтів з найбільш поширеними формами раку (Guo et al., 2019; Hickey et al., 2019; Gu et al., 2021; Koushik & Alva, 2021; Merlotti et al., 2021; Grosche et al., 2022; Marta et al., 2022). Найбільш помітного прогресу в гіпофракційному опроміненні досягнуто на сьогодні для пацієнтів з раком грудної залози, раком передміхурової залози та раком легенів,

які є найбільш поширеними формами раку і, відповідно найчастіше потребують ПТ («Erratum: Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries», 2020; Atun et al., 2015; Eastham et al., 2022; Eraso et al., 2022; Rodríguez De Dios et al., 2022).

1.4. Гіпофракційна променева терапія в нейроонкології

Гліобластома є найбільш агресивною первинною пухлиною головного мозку серед дорослого населення, якій притаманний вкрай песимістичний прогноз з медіаною ЗВ 12–18 міс. (Kotecha et al., 2023).

Захворюваність на гліобластому є низькою порівняно з іншими онкологічними захворюваннями (Siegel et al., 2014), такими як рак легенів, грудної залози, передміхурової залози та товстої кишки. Втім, гліобластома перевершує найпоширеніші типи злоякісних пухлин за показником «середніх втрачених років життя»: 20,1 років для гліобластоми, vs. 6,1 років для раку передміхурової залози та 11,8 років для раку легенів (Burnet et al., 2005).

За оцінками Miller K. et al. за останні чотири десятиліття для пацієнтів з гліобластомою досягнення у профілактиці, ранньому виявленні та лікуванні є найменшими серед усіх злоякісних пухлин головного мозку (Miller et al., 2021). Встановлено, що 5-річна виживаність, оцінена для всіх злоякісних гліом разом, при порівнянні періодів 1975–1977 рр. та 2009–2015 рр., зросла з 23 % до 36 % (з більшим зростанням серед більш молодших вікових груп). Водночас 5-річна виживаність суто при гліобластомі зросла лише на 3 % (з 4 % до 7 %) в цей самий період спостереження.

Отже, гліобластома залишається однією з найбільш гострих проблем в онкології, враховуючи, що прогноз для пацієнтів з цим типом гліоми за останні 50 років змінився несуттєво (Kleihues et al., n.d.; Oronsky et al., 2020).

На сьогодні променево лікування є невід’ємною складовою мультимодальної терапії пацієнтів з гліобластомою, що широко продемонструвало свою ефективність. Слід зазначити, що до кінця 1960-х рр.

не було проспективних рандомізованих досліджень, присвячених післяопераційному лікуванню злоякісних гліом (Corso et al., 2017).

У 1966 р. Група з вивчення пухлин головного мозку (BTSG, The Brain Tumor Study Group) ініціювала клінічне дослідження, в якому мітраміцин став першим препаратом, оціненим при лікуванні пацієнтів з анапластичними гліомами в ході мультицентрового клінічного дослідження (Walker et al., 1976). Результати цього дослідження не продемонстрували покращення виживаності пацієнтів, які отримували мітраміцин. Але важливим висновком цього дослідження стало те, що пацієнти, які отримували післяопераційну ПТ, мали довшу виживаність, ніж ті, хто не зазнав опромінення. Хоча до кінцевих точок дослідження не було віднесено ефективність ад'ювантної ПТ, результати цього аналізу дали поштовх подальшому вивченню впливу ПТ на виживаність пацієнтів із злоякісними гліомами, що на той час все ще не було зрозумілим (Corso et al., 2017).

Відповідно, у 1969 р. BTSG ініціювала знакове клінічне дослідження BTSG 69-01, в яке входило 303 пацієнта із злоякісними гліомами (Walker et al., 1978). Це контрольоване, проспективне, рандомізоване дослідження оцінювало застосування 1,3-біс(2-хлоретил)-1-нітросечовини (BCNU) та/або ПТ у лікуванні пацієнтів, які були прооперовані та мали гістологічне підтвердження діагнозу анапластичної гліоми. Пацієнти були розподілені на чотири випадкові групи: ті, що отримували кармустин (BCNU) та/або ПТ, або найкраще підтримуюче лікування без хімієтерапії чи ПТ. В обох групах пацієнти, які отримували ПТ, мали кращі показники виживання порівняно з групами без ПТ. Медіана ЗВ становила для підтримуючого лікування 14 тижнів; BCNU — 18,5 тижнів; ПТ — 35 тижнів; BCNU в поєднанні з ПТ — 34,5 тижнів. Слід зауважити, що ПТ проводилася за допомогою опромінення всього мозку сумарною дозою від 5000 до 6000 рад методом зустрічних полів, при цьому в дослідженні зазначається прийнятний рівень променевої токсичності.

Отже, вищевказані рандомізовані клінічні дослідження започаткували підґрунтя доказовості щодо визначення доцільності ПТ в лікуванні

нейроонкологічних пацієнтів. В подальшому кількість клінічних досліджень, які продемонстрували ефективність ПТ при злоякісних гліомах, стрімко зроста (Andersen, 1978; Walker et al., 1979; Walker et al., 1980; Chang et al., 1983). Втім, саме дослідження Walker M. et al., опубліковане у 1979 р., що було ретроспективним аналізом випадків лікування за протоколом BTSG, продемонструвало взаємозв'язок між покращенням показників виживаності та збільшенням дозового навантаження. За результатами цього дослідження сумарна доза 60,0 Гр була встановлена як стандарт для ПТ пацієнтів з гліобластою (Walker et al., 1979).

Слід підкреслити, що стандартні дозові режими для ПТ нейроонкологічних пацієнтів концептуально були розроблені з урахуванням їх застосування за допомогою методики опромінення всього головного мозку (WBRT, Whole Braine Radiotherapy). З часом відбувся зсув у бік більш конформних і прецизійних методів опромінення, що пов'язано з модернізацією технологій променевого лікування та покращенням розуміння біологічної поведінки злоякісних гліом й, зокрема, закономірностей невдач після лікування (Hochberg & Pruitt, 1980; Shapiro et al., 1989; Wallner et al., 1989; Garden et al., 1991; Liang et al., 1991). Проте це не було синхронізовано з оптимізацією схем ПТ. Тому відповідний технологічному прогресу запит щодо модифікації стандартних режимів опромінення, якими користуються більш, ніж чотири десятиліття, є обґрунтованим.

Поряд з вищезазначеним, слід врахувати наступне. Клінічний результат після застосування довготривалих схем опромінення може бути скомпрометований репопуляцією пухлинних клітин при таких пухлинах, як гліобластома, для якої притаманний швидкий темп репопуляції (Budach et al., 1997). За оцінкою Loeffler J. et al., від 12 до 37,5 % пацієнтів із злоякісними гліомами можуть клінічно прогресувати вже наприкінці СПТ (Loeffler et al., 1992). Встановлено, що значна клітинна неоднорідність є однією з основних рис злоякісних гліом, з якою пов'язують надзвичайну агресивність біологічної поведінки цих пухлин, й, відповідно, такі явища як резистентність до терапії

(в тому числі радіорезистентність) та схильність до рецидивування (Larsson et al., 2021; Eisenbarth & Wang, 2023). Сучасні дослідження демонструють, що протягом довготривалого променевого лікування із використанням стандартних режимів фракціонування відбувається заміна початкової радіочутливої популяції радіорезистентним пулом клітин (Ghaderi et al., 2022).

Модифікація дози та режиму фракціонування ПТ як потенційний варіант покращення контролю за пухлиною, зменшення токсичності та збільшення виживаності пацієнтів із злоякісними гліомами привернула увагу багатьох дослідників, які зосередили свої зусилля на пошуку більш ефективних терапевтичних підходів (Hercbergs et al., 1989; Kapp et al., 1982; Le Bourgeois et al., 1977; Marcial-Vega et al., 1989; Lang et al., 1998; Floyd et al., 2004). Відтоді гіпофракціонування розглядається як прийнятна альтернатива СПТ для пацієнтів із злоякісними гліомами. Сьогодні триває дискусія щодо місця гіпофракційних режимів опромінення в нейроонкології, що чітко демонструють нещодавно опубліковані системні огляди та мета-аналізи (Amelio et al., n.d.; Hanna et al., 2020; Nassiri et al., 2020; Trone et al., 2020; Melo et al., 2021). Водночас зростає досвід застосування ГПТ у пацієнтів з гліобластомою, причому не тільки як терапевтичної опції для «пацієнтів похилого віку та/або з поганим прогнозом» (Gerstein et al., 2010; Cao et al., 2012; Perry et al., 2017; Melo et al., 2021; Zhao et al., 2022; Malmstrom et al., 2022; Wee, 2022; Matsui et al., 2022), але й в межах «молодих і збережених» когорт (Mallick et al., 2018; Gondi et al., 2020; Khan et al., 2020; Chidley et al., 2022).

В нейроонкології пошук більш ефективного лікування пацієнтів з гліобластомою залишається предметом особливої уваги дослідників, враховуючи, що й сьогодні рівень 5-річної виживаності для цієї категорії пацієнтів не долає 10 % у більшості клінічних випробувань, навіть за умови використання інноваційної персоналізованої терапії.

З точки зору зміни підходів до ПТ у пацієнтів із злоякісними гліомами, одним з найбільших упереджень проти більш широкого запровадження гіпофракціонування є аспект променевої токсичності. Втім, сьогодні для певних

категорій пацієнтів з гліобластомою ГПТ розглядається як найбільш оптимальна. Насамперед, це стосується тих пацієнтів, які мають гірший прогноз: пацієнти похилого віку та/або пацієнти з низькою функціональною спроможністю («Poor-prognosis patients») (Malmström et al., 2012; Perry et al., 2017; Gregucci et al., 2021). Водночас, можливість істотно зменшити тривалість променевого лікування без негативних наслідків щодо ефективності та токсичності приводить до більш широкого впровадження гіпофракціонування і у пацієнтів з більш високими шансами на виживаність. Саме такій категорії пацієнтів присвячена нещодавно опублікована робота Chidley P. et al., де зіставлені результати гіпофракційного (СВД 50,0 Гр, 20 фракцій) та конвенційного (СВД 60, 0 Гр, 30 фракцій) режимів ПТ у пацієнтів з гліобластомою молодого віку та з високою функціональною спроможністю (young and fit patients) (Chidley et al., 2022). Встановлено, що ГПТ може забезпечити еквівалентні результати лікування та зменшити навантаження від лікувального процесу порівняно із СПТ у молодих та з високим функціональним статусом пацієнтів з гліобластомою.

У 2020 р. Trone J-C. et al. опублікували системний огляд з мета-аналізом, присвячений ГПТ у пацієнтів з гліобластомою (Trone et al., 2020). Було проаналізовано відповідні критеріям відбору 2283 публікації за період з 1985 по 2020 р. За результатами цього дослідження автори визнають, що однозначно вказати місце гіпофракційних режимів опромінення у пацієнтів з гліобластомою досить складно. Оскільки лише незначна кількість з проаналізованих випробувань є рандомізованими, а до якості більшості звітів результатів досліджень є зауваження. Водночас, дані цього мета-аналізу чітко засвідчують, що ГПТ забезпечує порівнянні результати виживаності з перевагою у вигляді більш короткої тривалості курсу опромінення.

В мета-аналізі Guo L. et al. проаналізовано ефективність ГПТ при вперше діагностованій гліобластомі у дорослих пацієнтів всіх вікових категорій (Guo et al., 2021). Автори зазначають, що скорочуючи загальний час лікування, гіпофракціонування дозволяє не тільки збільшити знищення пухлинних клітин за рахунок більшої дози за фракцію, але й зменшити потребу в медичних

ресурсах. Порівняно із СПТ, ГПТ має тенденцію до поліпшення прогнозу при гліобластомі.

Отже, сьогодні ГПТ як терапевтична модальність при певних клінічних варіантах (пацієнти похилого віку та/або з низькою функціональною спроможністю) внесена в провідні настанови світових нейроонкологічних співтовариств. Проте варто звернути увагу на деякі розбіжності між цими рекомендаціями.

В нещодавно опублікованому огляді Kim Y. et al. представлено детальне порівняння сучасних практичних настанов при гліомах Національної всеохоплюючої мережі раку (NCCN, National Comprehensive Cancer Network) (США), Корейської асоціації нейроонкології (KSNO, The Korean Society for Neuro-Oncology) (Республіка Корея) та Європейської асоціації нейроонкології (EANO) (Європейський Союз) (Kim et al., 2022).

Слід підкреслити широке регіональне охоплення, відображене в даній публікації, що дозволяє оцінити логіку прийняття клінічних рішень в країнах з найбільш високим рівнем медичної допомоги.

Відповідно до зазначених настанов, вік і функціональний статус є основними чинниками, що впливають на прийняття рішень щодо ад'ювантного лікування пацієнтів з гліобластомою.

За NCCN та KSNO, ГПТ в монорежимі як ад'ювантне лікування рекомендована для пацієнтів з гліобластомою >70 років з функціональним статусом за шкалою Карновського <60 балів або за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 3 . Слід додати, що корейські рекомендації розглядають за такого клінічного варіанта можливість хіміотерапії темозоломідом (у випадках метильованого промотору гена MGMT, methylguanine-DNA methyltransferase) як альтернативу ГПТ в монорежимі. Зазначається, що променеве лікування є більш бажаною опцією, натомість хіміотерапія узгоджується з рівнем доказовості III (докази, отримані в добре спланованих неекспериментальних дослідженнях, таких як

порівняльні, кореляційні дослідження і описи клінічних випадків (випадок-контроль).

Втім як NCCN, так і KSNO, вважають ГПТ стандартом ад'ювантного лікування також для пацієнтів 70 років і менше з гліобластою за умови низького функціонального статусу (шкала Карновського <60 балів; ECOG ≥ 3). Для таких клінічних варіантів ГПТ рекомендовано поєднувати з конкомітантною та ад'ювантною хімієтерапією.

Варто зазначити, що в рекомендаціях NCCN та KSNO конкретний дозовий режим гіпофракційного опромінення у пацієнтів з гліобластою не є чітко регламентованим. Натомість визначається наступне: «Якщо пацієнт має низький функціональний статус (шкала Карновського <60 або ECOG ≥ 3), слід розглянути наступні терапевтичні варіанти: ГПТ, хімієтерапія темозоломідом у випадках метильованого промотору гена *MGMT* пухлини (рівень доказовості III). У пацієнтів з низьким функціональним статусом або літніх осіб ГПТ є доцільною з огляду на можливість завершення лікування протягом 2–3 тижнів».

Настанови EANO чітко визначають дозовий режим ГПТ (сумарна доза 40,0 Гр з дозою за фракцію опромінення 2,67 Гр) і пропонують таке лікування при гліобластомі в якості стандартного за наступного клінічного варіанта: вік пацієнта >65 –70 років та неметильований промотор гена *MGMT* пухлини. В інших випадках рекомендованим за EANO стандартом ад'ювантного лікування при гліобластомі (включно для пацієнтів віком >65 –70 років при метильованому промоторі гена *MGMT*) є хіміє-променево лікування (режим ПТ 54,0–60,0 Гр сумарно з дозою за фракцію опромінення 1,8–2,0 Гр). Таким чином, відповідно до настанов EANO, ад'ювантне лікування за Stupp режимом є стандартом для пацієнтів з *IDH-wildtype* гліобластою, віком <70 років та функціональним статусом >70 балів (Stupp et al., 2005).

Враховуючи вищезазначене, слід зауважити, що концепція «вікового підходу» в променево лікуванні пацієнтів з гліобластою останнім часом набуває суттєвого підґрунтя. Підтвердженням цього, крім обговорених вище настанов, є чисельні публікації, присвячені узагальненню поточних

рекомендацій щодо лікування пацієнтів похилого віку з гліобластою (Wee, 2022; Kim et al., 2022; Chahal et al., 2022). Дослідники однотайно стверджують, що вік є одним з найпотужніших прогностичних факторів виживання пацієнтів зі злякисними гліомами, причому виживаність в молодшій віковій групі зазвичай значно краща, ніж у старших пацієнтів. Відомо, що частота гліобластоми збільшується з віком (Yuen et al., 2022). Згідно зі статистичним звітом Центрального реєстру пухлин головного мозку США (CBTRUS, The Central Brain Tumor Registry of the United States), медіана віку пацієнтів з гліобластою складає 65 років, при цьому найвища захворюваність серед всієї популяції пацієнтів зареєстрована у віковій групі 75–84 років (Ostrom et al., 2022). Враховуючи світові тенденції щодо збільшення середнього віку населення, частка похилого віку пацієнтів з гліобластою (ГБп) буде зростати (Davis et al., 2020; Chahal et al., 2022). При цьому ГБп мають суттєво гірший прогноз порівняно з молодшою віковою групою. За даними звіту CBTRUS від 2022 р., приналежність до вікової групи 40 років і старше суттєво підвищує ризик смерті при гліобластомі (HR, Hazard Ratio 1,77 (95 % довірчі інтервали (ДІ) 1,66–1,89); $p < 0.0001$) (Ostrom et al., 2022). Дворічна виживаність серед молодих пацієнтів (15–39 років) з гліобластою варіює від 30 % до 70 %. Натомість серед пацієнтів з гліобластою, старших 70 років, дворічна виживаність рідко перевищує 10 % (Girardi et al., 2023). Таким чином, шанси на виживаність ГБп різко знижуються порівняно з більш молодими пацієнтами (Viau et al., 2017). Враховуючи значну різницю у виживаності пацієнтів з гліобластою залежно від віку, використання відповідної стратифікації при виборі лікувальної тактики є консенсусом у фаховій спільноті та знаходить відображення в сучасних настановах NCCN, ASCO, ESMO, EANO (Nabors et al., 2020; Wen et al., 2020; Weller et al., 2021; Kim et al., 2022; Vitorino et al., 2023).

Несприятливе прогностичне значення віку для популяції пацієнтів з гліобластою пояснюється частими супутніми захворюваннями, несприятливою біологією пухлини, підвищеним ризиком токсичності лікування,

що спонукає клініцистів дотримуватись менш агресивних терапевтичних підходів (Arvold & Reardon, 2014).

Втім, досі бракує достеменного пояснення гірших клінічних результатів ГБп. Bruno F. et al. дослідили клінічні та молекулярні характеристики ГБп та виявили менш сприятливі молекулярні ознаки популяції літніх пацієнтів порівняно з молодшою віковою групою (Bruno et al., 2022). Автори вважають, що комбінація клінічних та молекулярних даних може слугувати основою для розробки бальної шкали прогнозування перебігу захворювання та відповідно вибору найбільш оптимальної стратегії лікування для ГБп, аби збільшити виживання, зменшити токсичність та поліпшити ЯЖ. Оскільки дослідники виявляють все більше додаткових молекулярних факторів, унікальних для ГБп, є оптимізм щодо розроблення та впровадження невдовзі відповідного таргетного лікування (Matsui et al., 2022).

Сьогодні найбільшу ефективність стандартного лікування пацієнтів з гліобластою пов'язують з мультимодальним підходом, який полягає у поєднанні хірургічних, променевих та хіміотерапевтичних підходів. Вибір стратегії лікування визначається відповідно до клінічної симптоматики, локалізації та поширеності пухлини, а також прогностичних факторів, насамперед, віку та функціональної спроможності пацієнта. Хірургічне втручання залишається першим та основним методом лікування пацієнтів з гліобластою. Втім, пацієнти похилого віку зазвичай піддаються менш радикальній операції, ніж молодші (Noorbakhsh et al., 2014). Водночас післяопераційні ускладнення, пов'язані з похилим віком, відносять до найбільш значущих предикторів негативного клінічного результату (Voisin et al., 2021). Хоча й алкілююча хіміотерапія (темозоломід) відносно добре переноситься в більшості випадків, існує категорія пацієнтів, для яких потенційна токсичність агресивного лікування переважає ймовірні клінічні переваги. Разом з тим, дослідження показали зниження ефективності темозоломіду зі збільшенням віку, тобто меншої користі такої хіміотерапії для виживання пацієнтів віком від 65–70 років порівняно з молодшими пацієнтами (Forster et al., 2022). Відповідно,

в сучасній терапії деескалаційна тактика часто розглядається як вимушена необхідність для когорти літніх та/або з низькою функціональною спроможністю пацієнтів із злоякісними гліомами. Однак, як було розглянуто вище, навіть за цих обставин променеве лікування залишається основною терапевтичною модальністю (Corso et al., 2017). Результати одного з перших проспективних рандомізованих клінічних досліджень, присвячених скороченому курсу ПТ при ГБп, були опубліковані Roa W. et al. у 2004 році (Roa et al., 2004). Дев'яносто п'ять пацієнтів у віці 60 років і старше з гліобластомою були рандомізовані за режимом ПТ (ГПТ (сумарно 40,0 Гр за 15 фракцій (2,67 Гр за фракцію) протягом 3 тижнів) vs. СПТ (сумарно 60,0 Гр за 30 фракцій (2,0 Гр за фракцію) протягом 6 тижнів). Не було зафіксовано різниці у виживаності між пацієнтами груп ГПТ та СПТ. Крім того, пацієнти, які завершили ПТ за планом, при коротшій тривалості опромінення отримали після лікування нижчі дози стероїдної терапії. В подальшому досвід гіпофракціонування у ГБп продемонстрований в багатьох дослідженнях, до яких належить знакове рандомізоване клінічне дослідження, проведене Північною клінічною групою з вивчення пухлин головного мозку (NCBTSG, The Nordic Clinical Brain Tumour Study Group) (Malmström et al., 2012), а також багатоцентрове РКД Канадської групи онкологічних досліджень (CCTG, The Canadian Cancer Trials Group) (Perry et al., 2017).

Нещодавно опубліковано кілька систематичних оглядів та мета-аналізів, присвячених оцінці результатів різних схем ГПТ у пацієнтів з гліобластомою старшого віку (Liao et al., 2019; Hanna et al., 2020; Khan et al., 2020; Melo et al., 2021). Ці публікації, які є результатом аналізу потужних баз даних (CENTRAL, Medline, EMBASE, CINAHL), демонструють ефективність та безпечність гіпофракціонування у ГБп. Особливо цікавим є дослідження de Melo S.M. et al., у якому проведено мета-аналіз щодо впливу різних режимів гіпофракціонування на виживаність ГБп (Melo et al., 2021). Аналіз не зафіксував статистично значущої різниці в ЗВ при стратифікації вибірки ГБп за наступними варіантами ГПТ:

- 40,0 Гр vs. 45,0 Гр (HR 0,89; ДІ 95 % 0,42–1,91);

- 34,0 Гр vs. 45,0 Гр (HR 0,85; ДІ 95 % 0,43–1,70);
- 25,0 Гр vs. 45,0 Гр (HR 0,81; ДІ 95 % 0,32–2,02);
- 34,0 Гр vs. 40,0 Гр (HR 0,95; ДІ 95 % 0,57–1,61);
- 25,0 Гр vs. 34,0 Гр (HR: 0,95; ДІ 95 % 0,46–1,97).

Цікаво, що сьогодні у дослідників відсутня єдина позиція щодо того, з якого саме віку пацієнтів з гліобластою слід включати до старшої вікової категорії. В сучасних публікаціях це особи як від 60 років, так і ≥ 65 років та ≥ 70 років. Але, незважаючи на відсутність уніфікованої визначеності щодо старшої вікової категорії нейроонкологічних пацієнтів, існує чітке розуміння щодо високої пріоритетності вікових аспектів у визначенні як загальної стратегії лікування, так і при прийнятті тактичних клінічних рішень. Вочевидь, актуальність «вікової концепції» в нейроонкології буде зростати за рахунок очікуваного збільшення в структурі захворюваності злоякісними гліомами частки пацієнтів похилого віку на тлі загальносвітової тенденції старіння населення. Тому масштабні клінічні дослідження, присвячені вивченню молекулярно-біологічних сигнатур гліобластоми, специфічних для різних вікових категорій, доповнених комплексним психометричним оцінюванням з включенням геріатричних шкал, мають чітку перспективу.

Обговорені вище клінічні аспекти ГПТ в нейроонкологічному розрізі демонструють, що гіпофракційні підходи вважаються сьогодні прийнятною альтернативною стандартному променевому лікуванню, принаймні при певних клінічних варіантах. Відповідно, ГПТ внесена в провідні настанови з лікування нейроонкологічних пацієнтів в США, Європейському Союзі та Азії (NCCN, ASCO, ESMO, EANO, KSNO). Хоча й застосування гіпофракційного підходу рекомендується при певних клінічних варіантах (перш за все, пацієнти похилого віку та/або з низьким функціональним статусом), проте наразі накопичується суттєвий досвід щодо ГПТ у молодих та збережених пацієнтів з гліобластою, який піддає сумніву обмеження в застосуванні гіпофракціонування лише за наявності негативних прогностичних факторів.

Таким чином, зіставний рівень онкологічних результатів та прийнятний профіль токсичності гіпофракційного опромінення дозволяє обнадійливо дивитись у бік більш широкого впровадження такого підходу у нейроонкологічних пацієнтів, особливо, враховуючи вищезгадані системні та інфраструктурні переваги гіпофракціонування. Дослідники підкреслюють нагальну необхідність розширення наукового пошуку, присвяченого гіпофракційному опроміненню пацієнтів зі злоякісними гліомами та наголошують на необхідності збільшення кількості проспективних рандомізованих випробувань, гармонізації їх дизайну, залучення якомога більшої кількості фахівців та регіонів до таких досліджень, аби зменшити упередженість щодо ГПТ та подолати прогалини в інфраструктурі.

1.5. Стереотаксична радіохірургія в лікуванні пацієнтів з прогресією гліобластоми

Прогноз щодо виживаності пацієнтів з гліобластомою до сьогодні залишається невтішним. При цьому агресивна біологія пухлини вважається одним з найбільш вагомих чинників, саме через вплив якого лише 5–10 % пацієнтів здатні досягати терміну 5-річної виживаності (Vaz-Salgado et al., 2023), (Marwah et al., 2023).

Вкрай високий рівень рецидивування є характерною властивістю гліобластоми, що дозволяє цій пухлині реалізовувати злоякісний потенціал як найбільш агресивної первинної пухлини ЦНС (Minniti, Niyazi, Alongi, Navarra, & Velka, 2021).

Вважається, що гліобластома завжди рецидивує після першої лінії терапії (Birzu et al., 2020).

Прогресія (рецидивування/продовжений ріст) є основною причиною смерті пацієнтів з гліобластомою, причому швидкість настання рецидиву після початкового лікування досить висока (Kumar & Abraham Koshy, 2017).

У більшості пацієнтів (90 %) з гліобластомою прогресія розвивається *in situ*, незалежно від вибору терапії первинної пухлини (Chen et al., 2021).

Якщо сьогодні терапія первинної гліобластоми стандартизована, то консенсус щодо лікування пацієнтів з прогресією дотепер не визначений і знаходиться в процесі набуття доказовості шляхом включення пацієнтів в клінічні дослідження. При виборі лікувальної тактики щодо пацієнтів з прогресією гліобластоми виходять з характеру попередньої терапії з урахуванням пацієнт-асоційованих факторів (вік, функціональний статус, ін.), молекулярно-генетичних характеристик пухлини (метилування промотору гена *MGMT* пухлини) та типу прогресування пухлини (локальний рецидив, *de novo* пухлина чи мультицентричний ріст) (Weller et al., 2021).

Оскільки загальноприйнятого консенсусу щодо лікувальної тактики пацієнтів з прогресією гліобластоми сьогодні не існує, це питання широко обговорюється. В останній час було опубліковано декілька мета-аналізів, присвячених актуальним терапевтичним підходам при рецидивній гліобластомі (McBain et al., 2021; Chen et al., 2021; Dongpo et al., 2022; Marwah et al., 2023). Накопичений на сьогодні досвід свідчить, що практично всі пацієнти з гліобластомою помирають від локальної прогресії. Тому СРХ як підхід, направлений на покращення локального контролю, належить до одного з ключових при прогресії гліобластоми. При цьому СРХ може застосовуватись як в складі мультимодального лікування, так і використовуватись в монорежимі. Сучасні стереотаксичні методики прецизійного опромінення, до яких належить СРХ, дозволяють за одну чи декілька фракцій з високою точністю охопити променевим впливом цільову зону в ощадному для прилеглої нормальної тканини головного мозку режимі, що особливо важливо при повторному променевому лікуванні у випадках локальної прогресії злоякісної гліоми (Kazmi et al., 2019; Bräutigam et al., 2019; Birzu et al., 2020).

Нещодавно Luo T. et al. представили системний огляд з мета-аналізом, присвячений стереотаксичному променевому лікуванню пацієнтів з прогресією гліобластоми, де було проаналізовано всі відповідні публікації, наявні в біометричних базах даних PubMed, Embase, Cochrane, Web of Science та Clinical Trials. Gov на листопад 2022 р. (Luo et al., 2023). Було ідентифіковано

8 відповідних досліджень, що включають 307 пацієнтів. За даними авторів, частка пацієнтів, що залишались живими не менше 12 міс. після опромінення рецидивної гліобластоми, становила 33,1 % (95 % ДІ 26,0 %–40,9 %). Повідомляється про низьку частоту променевого некрозу після повторного опромінення. Аналіз підгруп показав, що такі фактори як вік, термін між першим та повторним опроміненням, загальна та разова дози, впливали на виживаність. Таким чином, мета-аналіз Luo T. et al. продемонстрував, що повторне стереотаксичне опромінення є безпечним та пов'язане з клінічними перевагами для пацієнтів з прогресією гліобластоми, які з точки зору прогнозу складають найбільш песимістичну нейроонкологічну когорту.

Окрім вище вказаної роботи, в контексті пошуку шляхів підвищення ефективності лікування пацієнтів з прогресією гліобластоми, варто зазначити ще декілька нещодавно опублікованих системних оглядів з мета-аналізами, які порівнюють результати системної та локо-регіональної терапії (Chen et al., 2021; Minniti et al., 2021; Schritz et al., 2021). Продемонстровано, що для певних категорій пацієнтів з рецидивними злоякісними гліомами локо-регіональне лікування, зокрема, СРХ, є найбільш оптимальним методом.

Водночас, слід звернути увагу, що усі автори актуальних досліджень, присвячених лікуванню пацієнтів з прогресією гліобластоми, наголошують на незадовільних результатах в цілому при всіх наявних варіантах терапії. Одним з найбільш потужних за кількістю проаналізованих випадків є опублікований в 2019 році системний огляд з мета-аналізом Kazmi F. et al. (Kazmi et al., 2019). В цій роботі автори демонструють результати повторного променевого лікування (враховуючи перший курс ад'ювантної ПТ при лікуванні вперше діагностованої гліобластоми) 2095 пацієнтів з прогресією гліобластоми з 50 клінічних досліджень. Мета-аналіз показав, що частка пацієнтів, які залишилися живими через 6 міс. після опромінення локального рецидиву/продовженого росту гліобластоми склала 73 % (95 % ДІ 69–77); через 12 міс. — 36 % (95 % ДІ 32–40). Цікавим виявилось те, що більш короткі режими опромінення (≤ 5 фракцій) були асоційовані з вищим рівнем 6-місячної

виживаності без прогресії, що вказує про перевагу радіохірургії перед конвенційними схемами фракціонування при прогресії гліобластоми. В цілому цей мета-аналіз показав, що повторне опромінення забезпечує прийнятний рівень контролю за рецидивною пухлиною та виживаністю пацієнтів. Відповідно до включених в мета-аналіз досліджень, токсичність повторного променевого лікування була в цілому низькою, але її рівень помітно варіював.

Системний аналіз Minniti G. et al. демонструє поточний стан проблеми та останні досягнення при повторному опроміненні пацієнтів з прогресією гліобластоми (Minniti et al., 2021). Автори детально аналізують результати 16 клінічних серій, опублікованих в період з 2005 р. по 2020 р. та присвячених радіохірургічному опроміненню 901 пацієнта з прогресією гліобластоми. Як продемонстровано в цьому аналізі, при середній дозі опромінення 15,0–18,0 Гр для мішеней об'ємом 4–10 мл виживаність після СРХ з приводу прогресії гліобластоми становила від 7,5 до 13 міс., при виживаності без прогресії — від 4,4 до 6 міс. При цьому повідомляється про прийнятний рівень променевої токсичності СРХ.

Розглядаючи питання терапії пацієнтів з прогресією гліобластоми комплексно, слід обговорити нещодавно опублікований системний огляд з мета-аналізом Schritz A. et al., переважно сфокусований на системній терапії пацієнтів з прогресією гліобластоми (Schriz et al., 2021). По-перше, це досить потужний аналіз відповідно до кількості проаналізованих публікацій. Після розгляду 308 досліджень з біомедичних баз даних та 271 клінічних випробувань з сайту clinicaltrials.gov було відібрано 232 відповідних критеріям відбору робіт (86 окремих клінічних досліджень, 27 системних оглядів та 33 клінічних випробувань). По-друге, цей аналіз наочно демонструє, що виживаність пацієнтів з прогресією гліобластоми після радіохірургічного лікування та після системної терапії в різних комбінаціях такої є зіставною. Відповідно до результатів Schritz A. et al. медіана виживаності після настання прогресії коливається від 2,9 до 18,3 міс., а при медіані виживаності без прогресії від 0,7 до 6,0 міс.

Променева токсичність є одним з найбільш дискусійних аспектів повторного опромінення, особливо, якщо це стосується нейроонкологічних пацієнтів. Відповідно, постає декілька актуальних питань, щодо яких сьогодні у фаховому середовищі відсутня одностайна думка. Перш за все, головний мозок є вкрай вразливим до променевого навантаження. До особливо чутливих в цьому сенсі структур відносять стовбур головного мозку, гіпокампи та зорові структури (зорові нерви, тракти, хіазма). Отже, при виборі дозового режиму повторного опромінення перед променевим терапевтом постає дилема — чи відповідають ризики токсичності повторного опромінення потенційній лікувальній користі такої терапії? Таке рішення є вкрай непростим ще й тому, що при гліобластомі рецидив розвивається у більшості випадків раніше, ніж через 1 р. після закінчення першого курсу ПТ. При цьому слід нагадати, що у переважній більшості пацієнтів гліобластома прогресує локально, тобто в зоні, яка попередньо вже зазнала променевого впливу.

За даними сучасних досліджень, частота променевого некрозу після СРХ з приводу прогресії гліобластоми коливається від 4 до 31,3 % (Kazmi et al., 2019; Scoccianti et al., 2018). На жаль, ці дані не супроводжуються уточненням щодо неврологічних розладів та стероїдної терапії, хоча це є принциповим для визначення ступеня променевої токсичності.

Слід визнати, що променевий терапевт, змушений балансувати між терапевтичною користю та променевою токсичністю при виборі дозового режиму радіохірургічного опромінення пацієнтів з прогресією гліобластоми, сьогодні не має надійних інструментів для прогнозування променевих наслідків повторного опромінення. Принаймні два наступних аспекти слід зазначити в цьому зв'язку. По-перше, радіобіологічні моделі, які наразі використовуються клініцистами для обрахунку біологічно ефективної дози (тобто надають змогу порівняти різні режими опромінення та визначити сумарну дозу, отриману за всі курси променевого лікування), не є оптимальними з точки зору коректності при необхідності маніпулювати разовими дозами, які перевищують такі, що застосовуються при конвенційній ПТ. Насамперед, це стосується

радіохірургічного лікування, перевага якого полягає саме у можливості опромінення високими разовими дозами за обмежену кількість фракцій, тобто у режимі ультрагіпофракціонування.

По-друге, мало вивченою залишається індивідуальна відповідь пацієнта на іонізуюче випромінювання. Втім, це вкрай важливо для прогнозування відповіді на повторне променеве лікування, перш за все, при опроміненні за допомогою високих радіохірургічних доз. Натомість саме індивідуалізація променевого лікування є однією з невід'ємних складових концепції прецизійної медицини. Разом з тим, в контексті радіохірургічного лікування у пацієнтів з прогресією гліобластоми ми не деталізуємо цей актуальний аспект, оскільки його окреме обговорення представлено нижче.

Розгляд радіохірургічного лікування як терапевтичної модальності для пацієнтів з прогресією гліобластоми, не може вважатися повним без обговорення факторів, що впливають на його результати. Оскільки саме за рахунок вибору терапевтичного впливу з урахуванням значущих прогностичних та предиктивних факторів сучасна нейроонкологія набуває персоніфікованих рис.

Аналіз таких факторів становить підґрунтя до відповідної стратифікації пацієнтів та дозволяє обирати найбільш ефективний спосіб лікування в межах певного клінічного варіанта. В свою чергу, цей підхід слід розглядати як один з інструментів реалізації стратегії індивідуалізованого онкологічного лікування.

В цьому сенсі особливої уваги заслуговують декілька опублікованих в останні роки досліджень (Bräutigam et al., 2019; Zwirner et al., 2017; Kazmi et al., 2019). В цих роботах продемонстровано позитивний вплив на виживаність пацієнтів з прогресією гліобластоми таких факторів як однофракційна та гіпофракційна СРХ порівняно зі стандартними схемами ПТ, менший об'єм мішені опромінення та молодший вік, радикальність резекції первинної пухлини, хіміотерапія, метильований промотор гена *MGMT* пухлини.

У підсумку слід зазначити, що, хоча й прогноз при прогресії гліобластоми все ще залишається невтішним, на сьогодні досягнуто помітного прогресу в лікуванні цієї найбільш песимістичної з точки зору прогнозу категорії

пацієнтів. Одним з ефективних терапевтичних підходів при СРХ є радіохірургічне опромінення, оскільки цей метод променевого впливу асоційований з подовженням виживаності та прийнятною променевою токсичністю. Крім того, СРХ — це амбулаторна процедура, що виконується за одну чи декілька фракцій опромінення, дозволяє реалізувати основні клінічні переваги гіпофракціонування, обговорені вище, як індивідуальні, так й інфраструктурні.

Водночас, залишається перелік важливих невирішених питань щодо СРХ застосування при злоякісних гліомах. Насамперед щодо радіобіологічних аспектів режимів ультрагіпофракціонування (в тому числі й СРХ), прогнозування відповіді на повторне опромінення та променевої токсичності. Поряд з цим, слід зосередитись на визначенні найбільш синергічних щодо протипухлинного впливу комбінацій локорегіонарної та системної терапії для пацієнтів з прогресією гліобластоми, зокрема, специфічної активної імунотерапії.

Отже, продовження пошуку більш ефективних схем мультимодальної терапії для пацієнтів з прогресією гліобластоми, з включенням СРХ, є нагальною потребою.

Майбутні мультицентрові клінічні дослідження, з вдосконаленим дизайном та включенням масштабних когорт дозволить віднайти довгоочікуваний консенсус щодо найбільш ефективного лікування пацієнтів з прогресією гліобластоми.

1.6. Потенціал синергізму променевих та імунотерапевтичних підходів в мультимодальному лікуванні пацієнтів з гліобластоною

Підходи, спрямовані на активацію імунної системи, протягом багатьох років є предметом наукового пошуку, спрямованого на поліпшення результатів лікування онкологічних пацієнтів.

Втім саме в останні роки очевидні доклінічні досягнення щодо технологій імуніопосередкованого впливу в онкології трансформуються в оптимізацію

протоколів лікування, зокрема, для досягнення максимального синергізму імунотерапії з іншими видами протипухлинної терапії, зокрема, променевого лікування (Rajani et al., 2018; Labani-Motlagh et al., 2020).

Двадцять дев'ятого грудня 1917 р., у виступі перед Американською асоціацією сприяння розвитку науки, Ewing J. детально описав ефекти радієвої терапії при раку шийки матки. Використовуючи рак шийки матки як приклад, він припустив, що саме участь імунної системи має важливе значення як для ерадикації пухлини, так і для загоєння *locus morbi* (Ewing, 1917).

Септо, увага дослідників на біологічні ефекти та їх особливості, що спостерігаються в системі імунітету під дією іонізуючого випромінювання, були ініційовані майже від самого початку клінічного впровадження променевого лікування. Цікаво також, що наукові роботи, присвячені питанню необхідності сертифікації радіологічних відділень та дослідження щодо імунологічних змін після променевого навантаження, з'являються практично одночасно. Таким чином, існують переконливі свідчення щодо глибокого розуміння піонерами-дослідниками потенціалу фундаментального впливу застосування іонізуючого випромінювання в медицині та провідної ролі системи імунітету на всіх етапах канцерогенезу. Серед таких дослідників перш за все слід відзначити видатного німецького вченого Holthusen H. (1886–1971 рр.), який є одним з перших вчених, хто почав ґрунтовно вивчати радіобіологічні ефекти, в тому числі, безпосередній вплив іонізуючого випромінювання на систему імунітету (Holthusen, 1928). Саме H. Holthusen вперше засудив на той час панівну концепцію щодо сприйняття дози пухлини та толерантності тканини як параметрів, що є фіксованими (сталими). Дослідник підкреслив, що безпечної рівень тканинної толерантності при досягненні протипухлинного дозового ефекту залежить від об'єму опромінення та режиму фракціонування. Водночас, Holthusen H. підтримував гіпотезу, що толерантність до опромінення може бути підвищена шляхом впливу на параметри фракціонування (Holthusen, 1925; Holthusen, 1931; Holthusen, 1947).

В другій половині ХХ ст., після завершення Другої світової війни, коли фундаментальні наукові дослідження набули нового поштовху, було суттєво

поглиблено розуміння імуномодуючих ефектів іонізуючого випромінювання, встановлено особливості імуносупресивного мікросередовища пухлин, досліджено механізми формування протипухлинної імунологічної відповіді, а також усвідомлено потенціал імунотерапії як складової мультимодального онкологічного лікування та синергізм взаємодії такої з іншими видами протипухлинного впливу (De Bruyn et al., 1965; Hanaoka & Konda, 1970; Schaue, 2017).

Перші експериментальні спроби поєднання імунотерапії та ПТ відносяться до 50–60-х рр. ХХ ст. Ці експерименти проводились на мишах та пацюках, спочатку Cohen A. та Cohen L. (1956–1960 рр.), а згодом Haddow A. та Alexander P. (1964 р.), в результаті чого було продемонстровано, що ефективність ПТ може бути істотно збільшена, якщо опроміненню передувала персоналізована протипухлинна вакцина (Schaue, 2017). В подальшому дослідження в цьому напрямку супроводжувались значним прогресом в технологіях променевого лікування, а також в імунологічних та радіобіологічних дослідженнях. Зокрема, в 50–70 рр. ХХ ст. почали використовуватись перші лінійні прискорювачі, з'явилася технологія прецизійного стереотаксичного опромінювання за допомогою гамма-ножа, було відкрито систему комплексу гістосумісності, абскопальний ефект, визначено роль ДК у формуванні протипухлинного імунітету та розроблено аутологічні протипухлинні вакцини, з'ясовано вплив опромінення на продукцію антитіл, відкрито феномен радіаційно-індукованого ефекту свідка (Mole, 1953; Graham & Graham, 1959; Taliaferro et al., 1965; Najafi et al., 2014; Schaue, 2017).

Слід зазначити, що це лише досить обмежений перелік здобутків, пов'язаних з експериментальною онкологією, що відзначили другу половину ХХ ст., завдяки яким в останні десятиліття вдалося досягти суттєвого прогресу в протипухлинній терапії, зокрема, за рахунок комбінації імунотерапевтичних підходів та ПТ. На сьогодні ПТ розглядається як своєрідний тригер системної протипухлинної імунної відповіді, що спричиняє певні імуномодульовані біологічні ефекти. Ця системна протипухлинна дія є окремою від

безпосереднього пошкодження клітин іонізуючим випромінюванням за рахунок прямих ефектів (одно- та дволанцюгові розриви ДНК) та непрямих ефектів (через дію вільних радикалів) (Rückert et al., 2021; Zhang et al., 2022).

Йдеться про нещодавно відкриті системні ефекти, спричинені іонізуючим випромінюванням, що спостерігаються не дискретно на окремих етапах формування протипухлинної відповіді, а практично на всіх ланках взаємодії пухлини з імунною системою. Вони сприяють посиленню протипухлинних ефектів через полегшення вивільнення та презентації пухлинного антигена, сприяння праймінгу та активації Т-клітин, збільшення щільності лімфоцитарної інфільтрації пухлини, полегшення розпізнавання пухлинних клітин Т-клітинами (Kwilas et al., 2012; Schlom et al., 2013; Dong & Markovic, 2018; *Ionizing Radiation and the Immune Response – Part B*, 2023).

Крім того, активація імунної системи під дією іонізуючого випромінювання відбувається за рахунок вивільнення прозапальних цитокінів через шлях циклічної GMP-AMP-синтази (cGAS) — стимулятора генів інтерферону (STING) (cGAS- STING), що є критичним елементом імунного захисту при визначенні різних патогенів та тригером запуску вродженого імунітету савців (Hu et al., 2021). Під дією іонізуючого випромінювання відбувається суттєва ремодуляція мікрооточення пухлини, що супроводжується відповідними судинними, імунологічними та стромальними змінами під впливом цитокінів. Це, в свою чергу, призводить до «репрограмування» пухлинного мікрооточення та трансформації імунологічно «холодної» пухлини зі збідненою імунною інфільтрацією в так звану «гарячу пухлину» зі значною лімфоцитарною інфільтрацією, що здатна відповідати на імуноопосередкований вплив. Такі системні імуномодульовані ефекти, спричинені синергізмом впливу імунотерапії та ПТ, більшість дослідників вважають сьогодні ключовими та широко обговорюють (Barker et al., 2015; Jarosz-Biej et al., 2019; McLaughlin et al., 2020; Liu et al., 2021; Yu et al., 2023).

Однак слід враховувати, що спрощене сприйняття ПТ у розрізі лише суто імуномодулюючого впливу, є хибним. Натомість сьогодні існують переконливі

свідчення, що променеве лікування є своєрідним «мечем з двосічними краями», що як посилює системну протипухлинну імунну відповідь, так, навпроти, певною мірою може сприяти імуносупресії. Раніше вважалось, що імуносупресивний вплив іонізуючого опромінення реалізується насамперед через безпосередній вплив на імунні клітини периферії. Проте наразі відомо, що пригнічення імунної системи під впливом дії іонізуючого випромінювання виходить далеко за рамки таких ефектів та реалізується також через вплив на мікрооточення пухлини, збільшуючи кількість деяких інгібіторних імунних клітин, які включають Treg клітини та супресорні клітини мієлоїдного походження (MDSC) (Weichselbaum et al., 2017; Rodríguez-Ruiz et al., 2018; Lin et al., 2021; Kho et al., 2021).

Крім того, дослідження показали, що рівень імуносупресивних цитокінів після ПТ підвищується (Zhang et al., 2022; Yu et al., 2023).

Окрім вищезазначеного, до одного з найбільш цікавих та багатообіцяючих ефектів, пов'язаних з імунологічною загибеллю клітин під впливом іонізуючого випромінювання, відносять сьогодні вивільнення молекулярних фрагментів, асоційованих з пошкодженням (DAMPs, Damage-associated molecular patterns). DAMPs здатні впливати на безпосередньо пухлинні клітини та клітини мікрооточення пухлини подвійним чином, тобто можуть як стимулювати, так і пригнічувати ріст новоутворення. При цьому вважають, що найважливішою роллю DAMPs саме при променевому лікуванні є активація протипухлинної імунної відповіді через вплив на ДК (Ashrafizadeh et al., 2020). Ключова роль ДК, як спеціалізованих антигенпрезентуючих клітин, у формуванні клітинно-опосередкованої протипухлинної імунної відповіді буде детально розглянута нижче.

Обговорюючи, що ж саме на сьогодні є підґрунтям до залучення в мультимодальну протипухлинну терапію синергізму ПТ (зокрема, при використанні гіпофракційних режимів опромінення) та імуноопосередкованого впливу, слід окремо звернути увагу на радіаційно-індуковану лімфопенію. Відомо, що лімфоцити є найбільш чутливими клітинами системи гемопоезу, при цьому, роль, яку ці клітини відіграють у формуванні протипухлинної імунної

відповіді, є провідною. Відповідно, сьогодні системна лімфопенія розглядається як значущий прогностично-негативний фактор щодо виживаності онкологічних пацієнтів. Існує думка, що саме гіпофракційні режими ПТ дозволяють зменшити негативний вплив радіаційно-індукованої лімфопенії, оскільки зменшення тривалості курсу опромінення дозволяє зберегти пул життєздатних лімфоцитів. Справедливим буде зазначити, що цей важливий аспект все ще залишається недостатньо вивченим і заслуговує на продовження досліджень, зокрема, при ГПТ у пацієнтів із злоякісними гліомами (Rudra et al., 2018; Wang et al., 2020; Ghosh et al., 2023; Kubeš et al., 2023).

Те, що експериментальні досягнення не залишили осторонь практичної радіаційної онкології, свідчить той факт, що на 2017 р. 130 відкритих клінічних випробувань загалом для 7000 онкологічних пацієнтів присвячувались саме вивченню комбінованого впливу імунотерапії та ПТ (Schaue, 2017).

Втім, дотепер більшість дослідників висловлюють думку, що потенціал синергізму променевого лікування та імунотерапії не можна вважати таким, що використовується в сучасних клінічних протоколах найбільш оптимально. У фаховій спільноті посилюється консенсус щодо необхідності залучення імунотерапевтичних підходів до мультимодального лікування онкологічних пацієнтів. Це, в свою чергу, з плином часу підкріплюється результатами масштабних рандомізованих клінічних досліджень.

В цьому контексті слід окремо розглянути такий вид імунотерапії як ДКВ. Сьогодні ДКВ вважається одним з найбільш перспективних імуноопосередкованих підходів, враховуючи, що ДК є одними з ключових регуляторів імунної системи у формуванні імунологічної протипухлинної відповіді. Цей метод продемонстрував свою ефективність щодо збільшення виживаності та збереження ЯЖ для широкого спектра онкопатологій, а саме: рак легенів, рак яєчників, рак шлунку, рак нирки, рак передміхурової залози, гематологічні злоякісні новоутворення (Dillman, 2011; Matsuo et al., 2021; Liu et al., 2022). У 2010 р. Управління з контролю за продуктами і ліками США (FDA) схвалило ДКВ для лікування пацієнтів з гормонорефрактерним метастатичним

раком передміхурової залози, яка стала першою схваленою FDA ДКВ (Kantoff et al., 2010).

Водночас, скепсис щодо клінічної користі імунотерапії у пацієнтів з пухлинами ЦНС залишався серед онкологів довгий час чи не найбільшим. Одним з найвагоміших аргументів такої упередженості є твердження щодо «імуного привілею» (*immune privilege*) пухлин головного та спинного мозку, що обумовлює неспроможність реагувати на імунотерапію. Адже довгий час ЦНС розглядалась як недосяжна для імунотерапевтичних чинників щільно закрита система, яка ретельно охороняється гематоенцефалічним бар'єром (ГЕБ) і позбавлена будь-кого імуного чи лімфатичного нагляду. Відповідно, пухлини ЦНС (особливо гліобластома) історично вважалися імунологічно «холодними пухлинами» (*cold tumor*), нездатними викликати сильну відповідь Т-клітин. Вважається, що саме тому клінічні випробування з використанням лише інгібіторів імуних контрольних точок не продемонстрували ефективності в нейроонкологічній популяції (Yu & Quail, 2021; Frederico et al., 2021; Omuro et al., 2023). Слід зауважити, що до так званих «холодних пухлин», тобто неспроможних реагувати на імунотерапію, раніше відносили такі види злоякісні новоутворення як рак грудної залози, рак яєчників, рак передміхурової залози, рак підшлункової залози, щодо яких на сьогодні чітко доведено здатність відповідати на імуноопосередкований вплив.

Однак поняття «імуного привілею» було поставлено під сумнів, коли було виявлено, що алоантигени можуть спричиняти імунологічну відповідь у головному мозку. Робота Р. Medawar в 1948 р. про відторгнення трансплантата надала одні з перших експериментальних доказів того, що головний мозок може не є імунологічно інтактним об'єктом (Medawar, 1948). Кілька наступних досліджень з ізотрансплантатами та алотрансплантатами підтвердили це відкриття, що кардинально змінило погляди на проблему. Ці експерименти продемонстрували, що пересадка шкіри в головний мозок наївних тварин не викликала імуної відповіді. Але, якщо тварини спочатку піддавалися впливу антигенів трансплантата, так, що імунні клітини на периферії були «навчені»

ззадалегідь, трансплантати відторгалися (Nicholas et al., 1987; Billingham et al., 1954). Ці події були пов'язані зі здатністю адаптивної імунної відповіді, специфічної для трансплантата, яка готується на периферії, отримати доступ до ЦНС і опосередковувати відторгнення чужорідної тканини (Kim et al., 2008).

В результаті технологічного прогресу, який дозволив безпосередню візуалізацію імунних клітин *in vivo* завдяки використанню багатофотонної мікроскопії, концепція «імунного привілею» ЦНС була скасована через відкриття глімфатичної системи та менінгеальних лімфатичних шляхів (Owens et al., 2008; Piff et al., 2012; Louveau et al., 2015). Глімфатична система — це нещодавно відкрита макроскопічна система очищення відходів, яка використовує унікальну систему периваскулярних каналів, утворених астрогліальними клітинами, для сприяння ефективному виведенню розчинних білків і метаболітів з ЦНС. Окрім виведення відходів, глімфатична система може також функціонувати, допомагаючи транспорту таких сполук, як глюкоза, ліпіди, амінокислоти, нейромедіатори, доставляючи поживні та активні речовини до паренхіми мозку через периартеріальну спинномозкову рідину і виводячи відходи метаболізму через перивенозні шляхи кліренсу. Спрощено можна охарактеризувати глімфатичну систему як унікальну лімфатичну систему головного мозку через її функцію, подібну до функції лімфатичної системи (Jessen et al., 2015).

Було з'ясовано, що імунний нагляд, зокрема, праймінг та активація Т-лімфоцитів, значною мірою відбувається на рівні оболонки головного та спинного мозку (Bajénoff & Germain, 2007; Bartholomäus et al., 2009; Wilson et al., 2010). Проте лише в останнє десятиліття стало більш чітко зрозуміло, яким чином ЦНС пов'язана з периферичною імунною системою. У 2015 р. два фундаментальні дослідження вперше показали мережу функціональних лімфатичних судин, які вистилають дуральні синуси, що впадають у глибокі шийні лімфатичні вузли і слугують воротами для переміщення Т-клітин між периферією та спинномозковою рідиною ЦНС (Louveau et al., 2015; Aspelund et al., 2015).

Антигени вимиваються з паренхіми мозку в спинномозкову рідину через глімфатичні шляхи (Kipnis, 2016). Спинномозкова речовина може бути відібрана імунними клітинами, у тому числі Т-клітинами, у функціональних менінгеальних лімфатичних судинах (Radjavi et al., 2014). Таким чином, менінгеальні лімфатичні судини можуть діяти як місце презентації антигена та імунного синапсу (Rustenhoven et al., 2021). Крім того, імунні клітини можуть легко екстравазувати через менінгеальні судини та інфільтрувати паренхіму мозку під час патологічних станів. Доведено, що менінгеальний адаптивний імунітет відіграє важливу роль в опосередкуванні Т-клітинної відповіді у пацієнтів з гліобластою. Крім того, дренаж ліквору з менінгеальних лімфатичних шляхів до шийних лімфатичних вузлів є важливим для транспортування ДК та антигенів від внутрішньочерепних пухлин на периферію (Brettschneider & Terabe, 2021).

Сьогодні стало очевидним, що клітини імунної системи мають доступ до трьох різних анатомічних відділів ЦНС, а саме спинномозкової рідини, мозкових оболонок та паренхіми мозку. Відповідно, ЦНС отримує постійний імунний нагляд і зв'язок з периферичною імунною системою, що робить можливим застосування імунотерапії як засобу лікування пухлин головного та спинного мозку (Yu & Quail, 2021).

Але, попри такі потенційні можливості, необхідність подолання ГЕБ залишається одним з викликів на шляху до підвищення ефективності лікування пацієнтів з гліобластою. Цей суворо регульований бар'єр між периферичною кров'ю та ЦНС полегшує рух іонів, нейромедіаторів і поживних речовин, одночасно захищаючи ЦНС від нейротоксинів і більшості макромолекул (Abbott et al., 2010). Тому малі за розмірами (<400 Да), жиророзчинні (<8 водневих зв'язків) препарати можуть пасивно дифундувати через ГЕБ (Pardridge, 2012). Водночас подолання ГЕБ великими або водорозчинними речовинами значною мірою обмежене мережею надзвичайно щільних сполучень (Abbott et al., 2010). Це становить значний виклик для системної імунної терапії, яка покладається на ефективну доставку антитіл у пухлину або периферичного перенесення клітин.

Цікаво, що однією з найбільш характерних ознак злоякісних пухлин головного мозку є втрата цілісності ГЕБ і, як наслідок, його підвищена проникність (Larsson et al., 1990). При гліобластомі порушення щільності ГЕБ виражені особливо, що пов'язано зі змінами основних структурних білків, які регулюють проникність ГЕБ, а саме з втратою клаудину-3 та зміненими рівнями клаудину-1 та клаудину-5 (Liebner et al., 2000; Wolburg et al., 2003). Хоча порушення ГЕБ може здаватися вигідним для доставки ліків, особливо для препаратів, які залежать від рекрутування периферичних імунних клітин, втрата цілісності ГЕБ може також посилити пухлинну активність, дозволяючи інфільтрацію пропухлинних клітин, таких як пухлино-асоційовані макрофаги (Bowman et al., 2016). Разом з тим слід брати до уваги, що гліобластома не викликає суцільного порушення ГЕБ і фактично залишаються певні ділянки пухлини, де цей бар'єр є повністю інтактним (Sarkaria et al., 2017). Тому ефективність системної терапії гліобластоми не може бути забезпечена без здатності подолати ці складні обмеження (Bowman et al., 2016).

Загалом сучасну імунотерапію можна поділити на 2 основних види — активну і пасивну. Пасивна імунотерапія використовує готові імуноефекторні молекули з метою активації імунної системи, а саме моноклональних антитіл або модуляторів імунних контрольних точок, застосування яких сприяє формуванню протипухлинної відповіді. При активній імунотерапії відбувається сенсibilізація імунної системи до пухлино-асоційованих антигенів, що досягається застосуванням вакцин. У свою чергу, ці два основних види імунотерапії можна поділити на специфічну та неспецифічну імунотерапію. Специфічна активна імунотерапія включає протипухлинні вакцини на основі: цільних пухлинних клітин; пухлинної РНК та ДНК; ДК et al. Специфічна пасивна імунотерапія базується на використанні: моноклональних антитіл; цитотоксичних Т-лімфоцитів; пухлино-інфільтруючих лімфоцитів. До неспецифічної активної імунотерапії відносять: векторні вакцини; вакцину BCG; білки теплового шоку; цитокіни; лімфокіни; імунотропні препарати різного походження. Неспецифічна пасивна імунотерапія включає: лімфоактивовані

лімфоцити; активовані макрофаги. В окрему групу виділяються методи адаптивної імунотерапії, що включає живі імунокомпетентні клітини або їх фракції, які здатні викликати клітинно-опосередковану імунну відповідь на пухлино-асоційовані антигени (Cozzi et al., 2022; Huang et al., 2023).

Окремим фокусом подальшого обговорення є ДКВ, що є видом специфічної активної імунотерапії. Багато експериментальних досліджень підтверджують, що імунна система має здатність розпізнавати злякисні клітини та ефективно їх знищувати (Cozzi et al., 2022). Імунологічна відповідь на пухлинні клітини опосередкована як клітиною, так і гуморальною ланкою (Roth et al., 1994). Встановлено, що Т-лімфоцити онкопацієнтів проявляють реактивність проти біохімічних частинок пухлини, включаючи пептиди і білки, отримані з пухлинної тканини, джерелом яких є мутації в ембріональних генах, пов'язаних з ростом і диференціюванням пухлини (Jiang et al., 1995; Tjoa et al., 1996). В останні десятиліття одним з головних відкриттів імунотерапії пухлин стало встановлення головної ролі спеціалізованих антигенпрезентуючих клітин, таких як ДК, при формуванні клітинно-опосередкованої імунної відповіді та розробки на їх основі протипухлинних вакцин (Qin et al., 1997). Більш того, було підтверджено функціональну спроможність ДК саме у ЦНС, хоча раніше вважалося, що ДК не відіграють практично ніякої ролі в активному імунітеті головного мозку. Натомість вважалося, що тільки клітини мікроглії володіють антигенпрезентуючими функціями (Lowe et al., 1989; Hickey & Kimura, 1988). Власне, на сьогодні вже чітко з'ясовано, що залежно від активаційного стимулу клітини мікроглії, що володіють значною пластичністю, здатні набувати профілю макрофагоподібних або ДК-подібних клітин (Fischer & Reichmann, 2001; Liao et al., 2005). Значний імунний потенціал мікроглії є одним із аргументів подолання скептицизму щодо доцільності застосування активної специфічної імунотерапії в нейроонкології. Проте не можна оминати увагою і той факт, що імунотерапія злякисних новоутворень головного мозку вважається набагато складнішою порівняно з іншими солідними пухлинами,

перш за все через інфільтративну природу цих пухлин та складну структуру гематоенцефалічного бар'єру (Cozzi et al., 2022).

ДК є модифікаторами та стимуляторами антиген-специфічної протипухлинної імунної відповіді. Це відбувається завдяки властивостям ДК, а саме здатності захоплювати антигени, потім процесувати їх до пептидних фрагментів (перехід зі стадії незрілих в стадію дозрівання) і мігрувати в органи імунної системи. Зрілі ДК представляють на своїй поверхні пухлино-асоційованих антигенів в комплексі з молекулами головного комплексу гістосумісності МНС I і II класу «наївним» Т-лімфоцитам, тобто клітинам, що раніше не зустрічалися з даним антигеном, і праймованим Т-клітинам, що в подальшому призводить до активації клітин, які відносяться до адаптивного ланцюга клітинно-опосередкованого імунітету — специфічних хелперних CD4+ та цитотоксичних CD8 + Т-лімфоцитів — головних ефекторів протипухлинної імунної відповіді. Одночасно запускається цитокіновий каскад (IL12, IL-2, ІФН- γ et al.) та другий активаційний сигнал, опосередкований молекулами костимуляції (CD86, CD80, CD58, CD54), які експресуються у великій кількості на мембрані зрілих ДК. З іншого боку, ДК також здатні активувати клітини, що відносяться до вродженої ланки імунітету, а саме натуральні кілерні клітини (НКК) та НКТК (Batich et al., 2015; Wculek et al., 2020). Таким чином, основними функціями ДК є формування та/або посилення імунної відповіді шляхом представлення на своїй поверхні великої кількості захоплених і процесованих ними антигенів у комплексі з молекулами МНС і безліччю допоміжних молекул, які взаємодіють з рецепторами на Т-клітинах, індукуючи як первинну, так і вторинну імунну відповідь та розвиток імунологічної пам'яті (Yu & Quail, 2021). Узагальнена схема створення протипухлинних вакцин на основі ДК полягає в наступному: вирощування аутологічних ДК в достатніх кількостях поза організмом (*in vitro*) з попередників, навантаження пухлинними антигенами, індукція їхнього дозрівання і введення пацієнту. Протипухлинний ефект досягається повторними введеннями ДК в режимі вакцинотерапії. Слід зазначити, що на відміну від хімієтерапії та інших методів лікування, які

безпосередньо знищують пухлинні клітини, ДКВ спрямована на посилення специфічної протипухлинної імунної відповіді, пов'язана з меншою кількістю побічних ефектів (Bondhopadhyay et al., 2020).

Зрозуміло, що існує певний перелік проблем, пов'язаних із застосуванням ДКВ. Основними перешкодами їх ефективного застосування є імуносупресія, опосередкована пухлиною та/або недостатня функціональна активність генерованих *in vitro* ДК (Fu et al., 2020). Саме тому проводяться дослідження щодо комбінування різних стратегій, направлених на усунення цих негативних факторів. Наприклад, з метою усунення негативного впливу пухлини на імунну відповідь застосовують комбінації ДКВ з різними препаратами: інгібіторами циклооксигенази (COX2) або VEGF (для зниження пухлинними клітинами продукції імуносупресивних речовин); низькими дозами хіміопрепаратів гемцитабіну або циклофосфаміду (суттєво пригнічують активність MDSC або Т-регуляторних клітин). Для підвищення функціональної активності ДК вельми перспективним є поєднання з рекомбінантними гемопоетичними, прозапальними або Т-клітинними цитокінами (Flt-3L, ГМ-КСФ, CD40L, IL-2, IL-12, IFN- α , IFN- γ). Водночас, останнім часом досліджується підхід, заснований на поєднанні специфічної імунотерапії з низькомолекулярними тирозинкіназними інгібіторами, такими як сунітиніб та вемурафеніб, інгібіторами сигнального шляху mTOR et al. (Rojas-Canales et al., 2012; Ghansah et al., 2013; Kwilas et al., 2015; Fukumura et al., 2018).

Слід зазначити, що пошук засобів, які сприятимуть отриманню більш стійкої протипухлинної імунної відповіді, не припиняється. Збільшується впевненість щодо того, що саме мультимодальний підхід до ад'ювантної терапії, заснований на поєднанні різних підходів за рахунок комбінації ПТ з специфічною та неспецифічною, активною та адоптивною видами імунотерапії, хіміє-, таргетною терапією, може суттєво збільшити виживаність пацієнтів зі злоякісними гліомами.

Водночас, кількість публікацій, що демонструють результати клінічних досліджень, в яких ДКВ застосовувалась у пацієнтів з гліобластомою,

є обмеженою. Кількість таких публікацій, що висвітлюють результати як рандомізованих, так і нерандомізованих клінічних досліджень, ідентифікованих за допомогою ресурсу PubMed, не перевищує 50, причому більшість з них припадає на період 2011–2020 рр. Водночас, кількість публікацій, присвячених клінічним аспектам застосування ДКВ при інших видах злоякісних новоутворень, є суттєво більшою. Ефективність, безпечність та імунологічна відповідь при додаванні ДКВ до мультимодального лікування пацієнтів зі злоякісними гліомами як при первинних, так і рецидивних формах, є пріоритетним фокусом таких досліджень, більшість з яких демонструє перевагу у виживаності з боку ДКВ-групи проти стандартного лікування без додавання ДКВ. При цьому ДКВ показала себе як безпечний метод терапії, що має низький профіль токсичності. Варто додати, що комплексна імунологічна відповідь, асоційована із застосуванням ДКВ, була досліджена зі спробами виявлення підгруп пацієнтів з гліобластомою, більш чутливих до специфічної активної імунотерапії на основі ДКВ. Відносно невелика кількість досліджуваних когорт та початкові фази відповідних клінічних випробувань, безумовно, є найбільш суттєвими обмеженнями цих досліджень. Однак практично всі дослідники підкреслили перспективність цієї терапії в нейроонкології та необхідність подальшої розробки проблеми. Справедливо додати, що ініціатива в цій сфері належить дослідникам з США, Китайської Народної Республіки, Японії та Західної Європи (De Vleeschouwer et al., 2008; Yao et al., 2018; Wang et al., 2020; Mitsuya et al., 2020).

В контексті проблеми слід окремо розглянути декілька нещодавно опублікованих робіт, що на наш погляд, становлять особливий інтерес.

Опублікований в 2022 р. системний огляд з мета-аналізом Cozzi S. et al. є італійсько-іранською науковою співпрацею, яка представляє актуальний огляд проблеми імунотерапії у пацієнтів з гліобластомою (Cozzi et al., 2022). Серед 157 публікацій автори відібрали лише 15 робіт, які відповідали встановленим критеріям відбору, аналіз яких показав, що ДКВ сприяє збільшенню частки пацієнтів з гліобластомою, що прожили не менше одного та двох років в 1,9 та

3,6 раза відповідно. За результатами цього дослідження встановлено, що включення ДКВ до мультимодальної терапії може сприяти покращенню виживаності пацієнтів з гліобластомою у середньостроковій перспективі, адже позитивний вплив ДКВ стає більш помітним через р. після початку вакцинації. Ці дані вказують, що реалізація протипухлинної специфічної імунної відповіді при застосуванні ДКВ у пацієнтів з гліобластомою потребує відносно довготривалого часового проміжку. Як варіант посилення імунологічної відповіді автори пропонують розглянути можливість комбінації ДКВ з додатковими терапевтичними підходами, зокрема, з інгібіторами контрольних точок, аби посилити протипухлинну імунну відповідь, особливо у тих категорій пацієнтів, які мають негативні прогностичні фактори.

Водночас, результати фази III рандомізованого клінічного дослідження CheckMate 498 (Omuro et al., 2023) не продемонстрували переваг застосування ніволумабу (NIVO), повністю людського моноклонального антитіла до імуноглобуліну G4, націленого на імунну контрольну точку запрограмованої клітинної загибелі 1 (PD-1), у пацієнтів з гліобластомою при поєднанні зі СПТ vs. стандартного хіміє-променевого лікування за Stupp-протоколом (TMZ + ПТ) (Omuro et al., 2023). В дослідження входило 560 пацієнтів з вперше діагностованою гліобластомою з неметильованим промотором гена MGMT (по 280 в кожне плече дослідження). Медіана ЗВ склала 13,4 міс. (95 % ДІ 12,6–14,3) при застосуванні NIVO + ПТ і 14,9 міс. (95 % ДІ 13,3–16,1) при TMZ + ПТ (HR=1,31; 95 % ДІ 1,09–1,58; $p=0,0037$). Медіана БПВ — 6,0 міс. (95 % ДІ 5,7–6,2) для групи NIVO + ПТ і 6,2 міс. (95 % ДІ 5,9–6,7) для групи TMZ + ПТ (HR=1,38; 95 % ДІ 1,15–1,65). Частота відповіді на терапію склала 7,8 % (9/116) при NIVO + ПТ і 7,2 % (8/111) при TMZ + ПТ. Пов'язані з лікуванням будь-якого ступеня побічні ефекти були зареєстровані у 72,7 % пацієнтів, які отримували NIVO + ПТ, та у 75,6 % пацієнтів, які отримували TMZ + ПТ. Частота пов'язаних з лікуванням побічних реакцій 3–4 ступеня становила 21,9 % і 25,1 %, а частота побічних реакцій будь-якого ступеня – 17,3 % і 7,6 % відповідно.

Таким чином, це дослідження не досягло первинної кінцевої точки дослідження, оскільки група пацієнтів, які отримували TMZ + ПТ, продемонструвала довшу ЗВ, ніж група, в якій пацієнти отримували комбінацію ПТ та ніволумабу. Відповідно до результатів дослідження, статистично не підтверджено, що імунотерапія за допомогою ніволумабу є прийнятною альтернативною алкілюючої хімієтерапії із застосуванням темозоломід у пацієнтів з гліобластою.

Натомість інше рандомізоване дослідження від 2023 р. у фазі III продемонструвало довгоочікуваний прогрес щодо виживаності пацієнтів з гліобластою (як при вперше діагностованій пухлині, так і при прогресії) за рахунок додавання до стандартної терапії ДКВ (Liau et al., 2023). Це міжнародне мультицентрове проспективне рандомізоване клінічне випробування проведено в 94 медичних центрах США, Канади, Об'єднаного Королівства та Німеччині в період з серпня 2007 р. по листопад 2015 р. Метою цієї роботи було дослідити, чи збільшується виживаність пацієнтів з гліобластою при додаванні аутологічної ДКВ, навантаженої пухлинним лізатом, до стандартної терапії. В дослідження було залучено 331 пацієнта, 232 з яких були рандомізовані в групу, що отримувала ДКВ, а 99 – в групу плацебо. Медіана ЗВ для 232 пацієнтів з вперше діагностованою пухлиною, які отримували ДКВ, становила 19,3 (95 % ДІ, 17,5–21,3) міс. після рандомізації (початок ДКВ) (22,4 міс. після хірургічної операції) *vs.* 16,5 (95 % ДІ, 16,0–17,5) міс. після рандомізації в групі порівняння (HR=0,80; 95 % ДІ, 0,00–0,94; $p=0,002$). Виживаність через 48 міс. після рандомізації становила 15,7 % у групі пацієнтів, які отримували ДКВ, *vs.* 9,9 % пацієнтів, які не отримували такої терапії; через 60 міс. — 13,0 % *vs.* 5,7 % відповідно. Тобто, 5-річна виживаність пацієнтів з гліобластою, які отримали ДКВ, на 7,3 % перевищила цей показник у тих, хто не отримував імунотерапії.

У 64 пацієнтів з прогресією гліобластоми, які отримували ДКВ, медіана виживаності після прогресії склала 13,2 (95 % ДІ, 9,7–16,8) міс. *vs.* 7,8 (95 % ДІ, 7,2–8,2) міс. у пацієнтів групи контролю (HR=0,58; 95 % ДІ, 0,00–0,76; $p<0,001$).

Вживаність через 24 і 30 міс. після прогресії становила 20,7 % vs. 9,6 % і 11,1 % vs. 5,1 % відповідно в групі ДКВ та групи порівняння відповідно. Водночас, це дослідження продемонструвало додаткові переваги застосування ДКВ для пацієнтів з метильованим промотором гена *MGMT* пухлини. Медіана ЗВ для цієї підгрупи (n=90) склала 30,2 (95 % ДІ, 23,7–33,9) міс. після рандомізації (33,0 міс. після хірургічного втручання) порівняно з 21,3 (95 % ДІ, 18,3–25,1) міс. для групи порівняння (n=199) (HR=0,74; 95 % ДІ, 0,55–1,0; $p<0,03$).

Аналіз БПВ був утрудненим через загальновизнані проблеми, пов'язані з труднощами диференціальної діагностики справжньої прогресії та псевдопрогресії (включаючи індуковану ДКВ інфільтрацію імунними клітинами). Серед зафіксованих радіологами 494 випадків візуалізації, підозрілих щодо справжньої прогресії, більше 50 % містили розбіжності в радіологічній інтерпретації. На основі таких оцінок медіана БПВ становила 6,2 (95 % ДІ, 5,7–7,4) місяці в групі з ДКВ, та 7,6 (95 % ДІ, 5,6–10,9) міс. в контролі, без зафіксованої статистично значущої різниці між двома групами ($p=0,47$).

Аналіз профілю токсичності ДКВ показав, що цей вид лікування є безпечним: з 2151 введень загальної дози ДКВ було зафіксовано лише 5 серйозних побічних явищ (3 випадки внутрішньочерепного набряку (2 ступеня 3; 1 ступеня 2), 1 випадок нудоти (ступеня 3) та 1 випадок інфекції лімфатичних вузлів (ступеня 3). У пацієнтів, які отримували ДКВ, не було виявлено жодних ознак аутоімунних реакцій або цитокинового шторму.

Окремої уваги заслуговують наступні важливі клінічні аспекти, які слід виділити окремо. Хоча абсолютна виживаність була вищою у пацієнтів з позитивними прогностичними факторами, відносна виживаність при застосуванні ДКВ порівняно з групою порівняння була вищою в певних підгрупах, що, як правило, мають гірший перебіг на фоні стандартної терапії гліобластоми (зокрема, пацієнти старшого віку; випадки зі значною залишковою пухлиною; прогресія пухлини). Такі обнадійливі результати свідчать про те, що протипухлинні вакцини можуть бути актуальними для широкого спектра

клінічних ситуацій у нейроонкологічних пацієнтів. В цілому результати цього довгоочікуваного дослідження продемонстрували суттєвий прогрес щодо пацієнтів з гліобластою у вигляді збільшення виживаності при додаванні ДКВ до стандартної терапії, зокрема, 5-річної виживаності.

Закінчуючи огляд такого складного питання як використання потенціалу синергізму біологічних ефектів ПТ та імунотерапії, варто підкреслити, що сьогодні нейроонкологічна спільнота долає скепсис та формує нові клінічні підходи щодо імунотерапії у пацієнтів зі зляжисними гліомами.

З поглибленням розуміння біологічного підґрунтя та підвищенням рівня доказовості щодо клінічних переваг поєднання імунотерапії та ПТ, такий підхід починає більш широко реалізовуватись в протоколах лікування пацієнтів з гліобластою.

При цьому на сьогодні остаточно скасовано концепцію щодо імунного привілею ЦНС та чітко продемонстровано, що зляжисні гліоми спроможні відповідати на імуноопосередкований вплив.

Сучасна імунотерапія об'єднує широкий спектр різноспрямованих підходів, серед яких одним з найбільш перспективних є ДКВ, враховуючи ключову регуляторну роль ДК у формуванні імунологічної протипухлинної відповіді та потенціальну прецизійність їх ефекту.

1.7. Якість життя як невід'ємний інструмент комплексної оцінки ефективності лікування в нейроонкології

ЯЖ, як найважливіший вимір людського існування, завжди вважалася кінцевою метою охорони здоров'я. Однак лише в останній час концепція ЯЖ виходить за межі суто філософського її сприйняття, що дозволяє цій позбавленій простоти категорії набути певного інструменталізму щодо оцінки здоров'я. За визначенням ВООЗ, здоров'я — це стан повного фізичного, психічного і соціального благополуччя, а не просто відсутність хвороб або немочі. Слід підкреслити, що відповідно до принципів Конституції ВООЗ, задоволення найвищим досяжним рівнем здоров'я є одним з основних прав кожної людини

без розрізнення раси, релігії, політичних переконань, економічного або соціального стану (Tengland, 2006; Daundasekara et al., 2020; Licu et al., 2023).

В свою чергу, за визначенням ВООЗ здоров'я набуває більш цілісного контексту, відповідно, ЯЖ стає справжньою характеристикою добробуту. Це означає, що оцінка здоров'я виходить за межі певних клінічних або біологічних категорій (симптоми, ознаки та клінічні події) та доповнюється більш особистими доменами (сприйняття лікування, самооцінка, страждання, що спричинені захворюванням, тощо). Таким чином, ЯЖ слід розглядати як багатовимірну конструкцію, що складається з декількох доменів, серед яких фізичні, ментальні та соціальні (Kassianos, 2022). Сьогодні більшість дослідників мають узгоджений погляд щодо визначення ЯЖ, але деякі відмінності у тлумаченні цієї складної категорії все ще зберігаються.

За визначенням ВООЗ ЯЖ — це індивідуальне сприйняття стану життя відповідно до культурного та ціннісного контексту, з урахуванням цілей, очікувань, стандартів та занепокоєнь. Відповідно, ЯЖ характеризується задоволенням індивідууму від життя та його сприйняттям рівня благополуччя (Ingrassia et al., 2020).

В останні роки стає більш зрозумілим потенціал концепції ЯЖ, пов'язаної зі здоров'ям, як невід'ємного інструменту комплексного аналізу результатів лікування пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями. Відповідно, на сьогодні загальноприйняті критерії успішності онкологічного лікування, що є метриками тривалості життя пацієнта, доповнюються параметрами оцінювання ЯЖ (Mauer et al., 2007). При цьому ЯЖ, пов'язана зі здоров'ям, є відображенням суб'єктивного самосприйняття пацієнта в контексті певного захворювання ("The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): Position Paper from the World Health Organization (WHO)," 1995). Відповідно, успішне впровадження персоналізованого лікування, відповідно до індивідуальних характеристик конкретного пацієнта, ігноруючи чинник ЯЖ, не є реалістичним (König et al., 2017; Sisodiya, 2021; Zhou et al., 2022). Відповідно, ЯЖ, поряд із традиційними біомедичними результатами, додається до основних кінцевих

точок в сучасних медичних дослідженнях, та зростає використання оцінювання ЯЖ, як значущого важеля для прийняття клінічних рішень (Staquet et al., 1996; Haraldstad et al., 2019). На сьогодні це твердження має шир. практичну реалізацію в медицині, зокрема, в радіаційній онкології. Це стосується перш за все прийняття клінічних рішень при індивідуалізації променевого лікування, в тому числі шляхом застосування гіпофракційних режимів ПТ. Адже саме через інструмент оцінки ЯЖ клініцист отримує можливість більш аргументовано відповісти, наскільки широким може бути прагматичний крок у бік гіпофракціонування. Відповідно, в останній час зростає кількість досліджень, де ЯЖ продемонстрована як значущий критерій ефективності лікування нейроонкологічних пацієнтів на всіх терапевтичних етапах (Nieder et al., 2008; Chow et al., 2014; Maitre et al., 2021). Адже можливість співставити різні види лікування за результатами оцінки ЯЖ дозволяє обирати більш оптимальну терапію за умови відсутності значущої різниці у виживаності та токсичності методів лікування, які розглядаються у якості опціональних відповідно певному клінічному варіанту. Проте слід звернути увагу, що ще донедавна багатьма клініцистами ЯЖ розглядалась як занадто складне та аморфне поняття, тобто позбавлене формальної визначеності, необхідної для уніфікованого оцінювання та широкого застосування. Розробка шкал ЯЖ, насамперед The EORTC Core Quality of Life questionnaire (EORTC QLQ-C30), та їх широке залучення до клінічних досліджень, надали можливість використовувати ЯЖ поряд із традиційними біомедичними показниками (Kaasa et al., 1995; Coomans et al., 2020; Silveira et al., 2022).

В контексті обговорення впливу променевих методів лікування на ЯЖ пацієнтів із гліомами, нещодавно опублікована робота Maitre, P. та співавт. заслуговує на окрему увагу (Maitre et al., 2021). Аналіз висвітлює вплив повторного опромінення на ЯЖ та посвякденну активність пацієнтів з прогресією гліоми, які вважаються найбільш несприятливими з точки зору прогнозу. Слів зауважити, що повторне опромінення розглядається як можлива терапевтична модальність при рецидивних гліомах, але одним з найбільш

переконливих аргументів проти застосування такого лікування є саме застереження щодо неприйнятної променевої токсичності повторного опромінення, в тому числі щодо впливу на ЯЖ. Натомість автори переконливо продемонстрували позитивну динаміку рутинної активності пацієнтів при оцінюванні за модифікованим індексом Barthel та стали ЯЖ після повторного опромінення пацієнтів з рецидивними гліомами. Беззаперечно, такі дослідження, що роблять суттєвий внесок у розробку проблеми, варто продовжувати, збільшуючи доказовість отриманих результатів.

Водночас, публікація скандинавських дослідників Ståhl, P. та співавт. представляє досить важливий і оригінальний аспект ЯЖ в розрізі нейроонкології, а саме співставлення ЯЖ пацієнтів з гліобластомою та членів їх родин (Ståhl et al., 2022). Оцінка за психометричними шкалами продемонструвала, що не лише пацієнти, а й ті особи, які ними опікуються, мають високий рівень тривожності та інші психо-емоційні порушення, пов'язані з тягарем нейроонкологічного захворювання. Результати, отримані авторами цієї роботи, переконливо свідчать, що активні системні заходи, направлені на збереження ЯЖ та підтримання психо-емоційного стану, необхідні як самому пацієнту, так і його близьким особам. Оскільки все коло залучених у турботу про нейроонкологічного пацієнта осіб зазнає суттєвого негативного впливу з боку тягаря злоякісної гліоми. Масштабування таких підходів на популяційний рівень слід розглядати як дієвий інструмент покращення суспільного здоров'я, що належить до беззаперечних пріоритетів.

Дослідження Miklja, Z. та співавт. привертає особливу увагу, оскільки оцінка ЯЖ пацієнтів на гліоми використовується для аналізу впливу звичок до фізичних вправ на післяопераційні функціональні результати у пацієнтів з гліомами низького та високого ступеня злоякісності (Miklja et al., 2022). Було встановлено, що пацієнти з гліомами, що мають низьку толерантність до фізичних навантажень, мають більше порушень сну та більшу втомлюваність, ніж пацієнти з гліомами, що мають високу толерантність до фізичних навантажень. Автори зазначають, що впровадження стандартизованої програми

фізичних вправ для пацієнтів з гліомами є складним завданням. За даними дослідження Jones, L.W. та співавт., лише 38–41 % пацієнтів з гліомами, які спостерігались з моменту встановлення діагнозу протягом усього курсу хімієпроменевого лікування, продовжували і були здатні виконувати звичайні фізичні вправи на рекомендованих рівнях протягом усього лікування (Jones et al., 2006).

Натомість такий важливий аспект як порушення сну, який значно впливає на ЯЖ, у пацієнтів з гліомами досліджений обмежено, на відміну від інших видів раку. За оцінками, 30–50 % пацієнтів, які проходять хімієтерапію, страждають безсонням, що є найбільш поширеним порушенням сну серед онкопацієнтів (Savard & Morin, 2001). Водночас, Miklja, Z. та співавт. підтверджують гіпотезу про позитивний вплив фізичних вправ на пов'язану зі сном ЯЖ пацієнтів з гліомами (Miklja et al., 2022).

Вищезазначені публікації демонструють, що аналіз ЯЖ деякі специфічні властивості, оскільки являє собою по суті інтеграцію кількісних та якісних показників, що відображається у необхідності маніпулювання ступенем прояву певної ознаки, тобто ранговими змінними. Це, в свою чергу, надає можливість перетворювати суб'єктивні відчуття пацієнта в аналітичний інструмент, який набуває кількісних ознак, та може бути оцінений як в окремій точці клінічного часу, так і протягом періоду спостереження, при порівнянні результатів, отриманих послідовно з плином клінічного часу. Важко не погодитись, що такий багатовимірний аналіз повинен належати до найбільш пріоритетних в сучасних клінічних дослідженнях у пацієнтів зі злоякісними пухлинами головного мозку.

Системний огляд Coomans, M. В. та співавт., опублікований в 2020 році, присвячений цілям дослідження, статистичному аналізу та інтерпретації даних про ЯЖ, пов'язану зі здоров'ям, у пацієнтів з гліомами, демонструє, що кількість публікацій, присвячених ЯЖ цієї категорії пацієнтів, стрімко зростає протягом останнього десятиліття (Coomans et al., 2020). Водночас, враховуючи, складність такого аналізу, підходи до оцінювання та аналітичні методи, що використовуються дослідниками для аналізу ЯЖ, значно варіюють. Автори

вивчили 170 публікацій, в яких було представлено 154 клінічних досліджень, використовуючи біомедичні бази даних PubMed, Embase, Web of Science та Cochrane. Було встановлено, що в 62 % проаналізованих робіт ЯЖ, пов'язана зі здоров'ям, є первинною кінцевою точкою досліджень, а для її аналізу було застосовано 17 різних підходів. Отже, поряд зі суттєвим зростанням зацікавленості дослідників до аналізу ЯЖ, бракує уніфікованих та точних підходів до такої оцінки, що дозволяють максимально повно використовувати інформацію щодо ЯЖ та використовувати результати аналізу як на груповому, так і індивідуальному рівні. Керівні принципи, структура звітності, підходи до аналізу та інтерпретація результатів все ще залишаються спірними аспектами оцінки ЯЖ у клінічних випробуваннях.

Водночас цікаво, що автори звертають увагу на важливість дослідження такого аспекту як мінімальна клінічно-важлива різниця (Minimally Clinical Important Difference), який все ще недостатньо вивчається у складі аналізу ЯЖ, пов'язаної зі здоров'ям. Цей термін визначає найменшу зміну результату, повідомлену безпосередньо пацієнтом, який має справжню клінічну цінність для пацієнта. Це контрастує з результатом, про який повідомив хтось інший, наприклад, результат, про який повідомив лікар, медсестра, тощо (Bloom et al., 2023).

Сьогодні стає все більш зрозумілим, що ігнорування значення аналізу мінімальної клінічно-важливості різниці в проспективних клінічних дослідженнях, особливо в кінцевих фазах рандомізованих випробувань, пов'язане з негативними етичними та практичними наслідками (Parker & Cook, 2023).

Вищезазначені публікації демонструють широкі можливості застосування оцінки ЯЖ у нейроонкологічних пацієнтів в якості знаряддя об'єктивізації результатів лікування при різних клінічних сценаріях, парадоксально, але, по суті, спираючись на інформацію, яка представляє собою чисто суб'єктивні дані, що ґрунтуються на індивідуальному сприйнятті пацієнтом свого стану.

Вдалим практичним прикладом втілення вищезазначених підходів є повідомлення про започаткування масштабного канадського дослідження,

присвяченого розробці, впровадженню і вивченню результатів індивідуальної програми фізичних вправ для пацієнтів з гліомами (ACE-Neuro, The Alberta Cancer Exercise — Neuro-Oncology) (Daun et al., 2022). Раніше в провінції Альберта, Канада, вже запровадили подібну програму для пацієнтів зі злоякісними пухлинами грудної залози, простати та товстої кишки, її ефективність наразі оцінюється на базі даних понад 2300 учасників (McNeely et al., 2019). Очікується, що такі дослідження продемонструють доцільність включення в онкологічну допомогу індивідуальних програм фізичних вправ шляхом позитивного впливу на ЯЖ пацієнтів, зокрема, зі злоякісними гліомами.

Отже, інтеграція концепції ЯЖ до клінічної практики відіграє важливу роль у впровадженні нових, більш ефективних підходів лікування нейроонкологічних пацієнтів, яких бракує сьогодні. В цьому контексті не можна оминати рандомізоване випробування Tarhoorn, M. J., та співавт., яке є відображенням докорінних змін в нейроонкологічних дослідженнях, пов'язаних з включенням оцінки ЯЖ до досліджень з впливу алкілюючої хімієтерапії на лікування пацієнтів з гліобластою (Tarhoorn et al., 2005).

Сьогодні вже майже 20-річний позитивний досвід застосування алкілюючої хімієтерапії у пацієнтів зі злоякісними гліомами підтверджує коректність підходу, застосованого авторами для оцінки отриманих результатів, із включенням до кінцевих точок аналізу метрики ЯЖ. В подальшому розширювалось коло дослідників, що продовжили аналіз ЯЖ нейроонкологічних пацієнтів при застосуванні різних терапевтичних модальностей, а також при різних варіантах стратифікації когорти (Dirven et al., 2014; Flechl et al., 2017; Palmer et al., 2021; Haldbø-Classen et al., 2021).

У фокусі досліджень, спрямованих на аналіз ЯЖ після застосування гіпофракційного режиму ад'ювантної ПТ у пацієнтів з гліобластою, варто приділити увагу наступним публікаціям. В роботі Haldbø-Classen, L. та співавт. було досліджено зв'язок між дозою опромінення та пацієнт-асоційованими результатами лікування після ПТ пацієнтів з гліомами (Haldbø-Classen et al., 2021). Автори підтвердили існування негативного взаємозв'язку між

підвищеною дозою опромінення головного мозку та ЯЖ і когнітивними функціями. Встановлена асоціація між втомою та більшою дозою опромінення певних ділянок головного мозку. Дані про побічні ефекти, пов'язані з променевим лікуванням, та зв'язок з дозами опромінення головного мозку і його окремих структур можуть надати важливу додаткову інформацію про толерантність до променевого навантаження головного мозку. Тому продовження таких досліджень є вкрай важливим для радіаційних онкологів, що опікуються нейроонкологічними пацієнтами. Мета-аналіз Trone, J. C., та співавт. присвячений виживаності після гіпофракційного опромінення пацієнтів з гліобластомою. Ця робота базується на результатах аналізу всього масиву відповідних публікацій у біомедичних базах даних Medline, Embase та Cochrane за період з 1985 по 2020 р. (Trone et al., 2020). Дослідники зазначають, що через те, що обмежена кількість досліджень були рандомізованими, а якість звітів недостатньо високою, важко коректно визначити місце гіпофракціонування в лікуванні пацієнтів з гліобластомою. Проте результати мета-аналізу, в першу чергу, свідчать про те, що гіпофракціонування призвело до порівнянних результатів виживаності з перевагою скорочення тривалості лікування. В той же час, існує гостра потреба проведення подальших таких досліджень, водночас, при цьому слід докласти першочергових зусиль на вдосконаленні методу, що використовується для оцінки результатів. Автори вважають, що поряд із аналізом виживаності саме оцінка ЯЖ повинна належати до пріоритетних завдань досліджень, що будуть присвячені вивченню впливу різних режимів гіпофракціонування на результати лікування пацієнтів з гліобластомою.

У підсумку до огляду проблеми, що стосується аналізу ЯЖ в медичних дослідженнях, зокрема, у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями головного мозку, слід зазначити наступне. Оцінка ЯЖ, пов'язаної зі здоров'ям, привертає увагу все більшої частини дослідників в галузі нейроонкології. Такий аналіз є складним і потребує уніфікації, але на сьогодні не викликає дискусії питання щодо його доцільності, оскільки зрозуміло, що забезпечення ЯЖ — це невід'ємна складова успішного результату онкологічного лікування. Фахівці, які

приймають участь в дослідженнях результатів лікування нейроонкологічних пацієнтів, повинні опанувати методики аналізу ЯЖ та пропагандувати його широке залучення в проспективні клінічні випробування, оскільки ігнорування цього важливого аспекту унеможливило успішну реалізацію прецизійного лікування.

1.8. Радіобіологічні аспекти гіпофракційного опромінення в розрізі оцінки індивідуальної відповіді на променеве навантаження

Сьогодні радіаційна онкологія перебуває на етапі важливих перетворень, зумовлених стрімким технологічним прогресом, що розкриває нові можливості для прецизійного променевого лікування. Враховуючи це, радіаційні онкологи не можуть залишатись осторонь від авангарду новітньої онкологічної парадигми, що характеризується зміною погляду на пацієнта від «усередненої» особи до «конкретної» особи (Berman et al., 2016; Hall et al., 2019; Braig, 2022).

Технологічні переваги сучасних апаратів дозволяють значно модернізувати підходи до променевого лікування. Це є дієвим інструментом суттєвого підвищення ефективності лікування онкологічних пацієнтів, враховуючи, що ПТ належить до одного з трьох основних видів лікування в онкології, застосовуючись хоча б одноразово при лікуванні не менш як 50 % всіх онкопацієнтів (Baskar et al., 2012).

Висококонформні інноваційні методи опромінення, а саме методи із застосуванням модульованої інтенсивності або об'ємними модульованими дугами, абляційні стереотаксичні методи (стереотаксична ПТ, СРХ), опромінення частинками (протонна або вуглецево-іонна терапія) суттєво підвищують ефективність променевого лікування, особливо, якщо пухлина має критичне розташування та неправильну форму, а також забезпечують ощадливість щодо прилеглих здорових органів та тканин шляхом різкого падіння дози поза межами цільового об'єму (Diwanji et al., 2017; Kotecha et al., 2021).

Втім значна частка радіаційних онкологів все ще залишаються скептиками щодо необхідності суттєвого перегляду підходів до променевого лікування,

незважаючи на те, що мають доступ до високотехнологічного обладнання. Цей скепсис значною мірою живиться необхідністю забезпечення прийняттого профілю токсичності променевого лікування, адже важкі променеві ускладнення пов'язані з безпосереднім ризиком для життя та є мало контрольованими. Навіть за умови опромінення на високотехнологічному обладнанні серйозні променеві реакції та ускладнення можуть виникати у 5–10 % випадків. Тому все ще багато радіаційних онкологів вважають більш надійними з точки зору оптимального балансу між терапевтичною ефективністю та променевою токсичністю консервативні режими фракціонування, які були започатковані майже сторіччя тому (Wang & Terper, 2021; Fiorino et al., 2020).

Слід пригадати, що емпіричні спроби виявити дозову залежність в клінічних дослідженнях були здійснені вже протягом перших десяти років використання ПТ. Відомо, що у 1906 році Regaud та Blanc провели свої інноваційні експерименти з опромінення гонад (Blanc, 1906). Ця робота заклала основу закону Bergonie та Tribondeau, яке в початковому формулюванні стверджувало, що клітини тим чутливіші до опромінення, чим скоріше вони розмножуються, чим триваліша у них фаза мітозу та вони менш диференційовані (Vogin & Foray, 2013; Vaatout, 2023). Це правило було сформульовано в 1906 році, але пізніше зазнало суттєвої корекції. Вчені зробили висновок, що клітини пухлин більш чутливі до опромінення, ніж більшість клітин організму, що виявилось пізніше не зовсім точним, оскільки при гіпоксії клітини пухлини стають менш чутливими до дії іонізуючого випромінювання (Emami Nejad et al., 2021).

У 1914 році австрійський радіолог G. Schwarz висловив думку, що багатофракційне опромінення буде більш ефективним, оскільки період мітозу пов'язаний із найбільшою радіочутливістю (Schwarz, n.d.).

У 1936 р. видатний німецький радіолог Н. Holthusen вперше провів теоретичний аналіз феномена дозової залежності, продемонстрував дозову залежність між контролем за пухлиною та променевими ускладненнями, чим сприяв розробці оптимальних схем ПТ (Joiner & van der Kogel, 2016).

Незважаючи на те, що від моменту започаткування променевого лікування і до сьогодні радіобіологи та клініцисти докладають значних зусиль, аби віднайти найбільш ефективні та безпечні підходи протипухлинного впливу, одним з головних викликів сучасної радіаційної онкології залишається передбачення радіочутливості нормальних тканин пацієнта та рівня радіорезистентності пухлини. Перш за все, для забезпечення максимальної прецизійності променевого лікування та індивідуалізації дозових режимів ПТ, адже ці аспекти сьогодні належать до таких, що формують клінічний запит. Відповідно, надійне та зручне знаряддя прогнозування відповіді на променеве навантаження залишається нагальною потребою радіаційної онкології. Існує суттєва прогалина між фундаментальними радіобіологічними дослідженнями та клінічною практикою як щодо відсутності цілісного розуміння процесів, які відбуваються в живому організмі після впливу іонізуючого випромінювання на його різних функціональних рівнях (від рівня систем органів до рівня генома), так і факторів, що обумовлюють специфіку індивідуалізованої відповіді на променеве навантаження, і можуть бути використані як надійні біомаркери прогнозування небажаних променевих реакцій в кожному окремому клінічному випадку. Тому як практичні фахівці, так і фундаментальні дослідники розуміють, що більш широке застосування високотехнологічних методів прецизійного променевого лікування не може бути реалізоване за ігнорування особливостей індивідуальної відповіді на радіаційне навантаження.

На сьогодні термін «індивідуальна радіочутливість» не є консенсусним та потребує більш точної визначеності.

З точки зору клінічного підходу, індивідуальна радіочутливість асоціюється з різними рівнями, на яких розглядають ефекти опромінення (молекулярний, хромосомний, клітинний, тканинний, рівень організму) а також з різними визначеннями ефектів (токсичний, мутагенний, дегенеративний тощо).

З точки зору клінічного підходу за Foray N. et al. (2016 р.) виділяють три різні категорії індивідуальної відповіді на іонізуюче випромінювання:

- радіочутливість — термін, що стосується не канцерогенних ефектів, пов'язаних із загибеллю клітин;
- радіосприйнятливність — схильність до розвитку злоякісних пухлин під впливом іонізуючого випромінювання, навіть за низьких доз;
- радіодегенерація визначає не канцерогенні ефекти, що розглядаються як пов'язані з механізмами, відмінними від тих, що спричиняють загибель клітин (катаракта та розлади кровообігу, індуковані іонізуючим випромінюванням) (Foray et al., 2016).

На нашу думку, виділення перших двох категорій є суто довільним і залежить лише від того, що хоче визначити дослідник. Оскільки високий рівень аберацій хромосом після опромінення значуще пов'язаний як з клітинною смертю (радіочутливістю), так і з підвищеним ризиком радіаційно індукованого раку (радіосприйнятливністю).

Перші спроби параметризувати вплив радіації на клітини ссавців були здійснені у 1950–1960 рр. за допомогою аналізу, який можна узагальнено охарактеризувати як математична онкологія. З-поміж радіобіологічних математичних моделей такою, що найчастіше використовується в клінічній практиці, й відповідно має найвищий рівень валідації, є лінійна квадратична (LQ) модель. Вона описує фракцію клоногенних клітин, що виживає, як функцію дози опромінення. Два параметри цієї моделі, α [1/Гр] і β [1/Гр²], характеризують радіочутливість опромінених клітин. Параметр альфа лінійно пов'язаний з дозою, а параметр бета-квадратично. Співвідношення цих двох параметрів, α/β [Гр], є мірою фракційної чутливості клітин: клітини з меншим α/β є більш чутливими до розміру фракції. Математично співвідношення α/β відповідає дозі, при якій цитотоксичність від лінійного і квадратичного компонентів однаково впливає на фракцію, що виживає: $d=d^2$. Тому пухлини з $\alpha/\beta < 2$ матимуть домінуюче квадратичне (на відміну від лінійного) збільшення цитотоксичності пухлини при збільшенні дози, більшої, ніж при звичайному фракціонуванні (1,8–2,0 Гр на фракцію) (Ghaderi et al., 2022).

З іншого боку, прогнозування відповіді на променеве навантаження на основі клоногенної виживаності та математичного моделювання за LQ моделлю, що найчастіше використовується в практичній радіаційній онкології, має суттєві обмеження в точності, перш за все, за необхідності прогнозування при використанні режимів з високими разовими дозами (наприклад, ультра-гіпофракційна ПТ, СРХ) або при використанні різних за величиною разових доз протягом курсу опромінення (наприклад, доповнення стандартного режиму опромінення симультованим інтегративним бустом).

Радіаційні онкологи повинні приділяти цим обмеженням більшої уваги, адже некритичний підхід до застосування LQ моделі в клінічних умовах може створювати загрозу для безпеки пацієнта (Joiner & van der Kogel, 2018).

Втім, можливість розробки уніфікованого підходу щодо оцінки небажаних ефектів опромінення, який відштовхується від проліферативної активності тканини, є дискусійним. Відомо, що досягнення порогу клітинного спустошення за рахунок дисбалансу між утворенням нових клітин і втратою клітин в результаті опромінення обумовлює розвиток клінічних проявів променевої токсичності. В свою чергу, у процесі диференціювання радіочутливість клітин знижується, отже, доза радіації, що є летальною для стовбурових клітин, викликає мінімальне скорочення популяції в транзиторних клітинах, водночас як популяція постмітотичних клітин залишається майже без змін. Враховуючи значну відмінність тканин організму за швидкістю проліферативної активності, підхід, що базується на прогнозуванні післяпроменевих ефектів за цим параметром, призводить до спрощеного і неповного розуміння радіочутливості (Panganiban et al., 2013; Joiner & van der Kogel, 2016; Jiao et al., 2022).

Отже, який параметр чи їх сукупність можуть вважатись оптимальними радіобіологічними біомаркерами (метриками) відповіді на вплив іонізуючого випромінювання для використання в рутинній клінічній практиці?

Під впливом іонізуючого випромінювання у клітині запускається вкрай складний каскад різноспрямованих реакцій, що включають в себе зміни імунної

регуляції, активацію запальних цитокінів, радіоліз, відповідь на протеомні та геномні порушення, а також епігенетичні зміни регуляції експресії генів (Reisz et al., 2014; Mavragani et al., 2019).

Універсальним наслідком радіаційного навантаження вважається геномна нестабільність, яка розвивається в результаті виникнення одно- та дволанцюгових розривів ДНК та їх некоректної репарації. Відомо, що радіаційне навантаження дозою в 1,0 Гр викликає до 40 дволанцюгових та майже 1000 одноланцюгових розривів ДНК в кожній опроміненій клітині. Високий рівень геномних пошкоджень є пусковим механізмом, який вмикає процеси зупинки проліферації та активує клітинну загибель (Ward, 1988; Borges et al., 2008).

Вагому роль в розвитку індивідуальної чутливості до дії опромінення та інших мутагенних факторів відіграє негативний спадковий вантаж. Спадкові мутації в генах, які задіяні в процесі репарації дволанцюгових розривів ДНК (наприклад в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*) призводять до пригнічення процесів відновлення геному після пошкоджень, викликаних дією мутагенних факторів різної природи, що, в свою чергу, призводить до накопичення з часом репараційних помилок (Kumari et al., 2022).

Водночас, в радіобіології для пояснення ефектів, які виникають в живому організмі внаслідок променевого навантаження, однією із домінуючих теорій є теорія мішені, яка сьогодні зазнає критики (Nomiya, 2013).

Перш за все, це те, що не враховуються вторинні ефекти опромінення, яким останнім часом приділяється все більшої уваги з боку дослідників так званого ефекту свідка (bystander effect) (Sjostedt & Bezak, 2010; Chevalier et al., 2015; Sekaran et al., 2021).

Тобто, крім прямих мішеневих ефектів, на розвиток індивідуальної чутливості людини до радіаційного навантаження впливає маніфестація так званих немішеневих ефектів. До немішеневих ефектів дії іонізуючої радіації, дослідження яких має важливе значення для прогнозування віддалених медичних наслідків опромінення людини, належить радіаційно-індукований ефект свідка (RIBE, radiation induced bystander effect) — здатність клітин-

мішеней, пошкоджених іонізуючим випромінюванням, індукувати вторинні біологічні зміни в неопромінених клітинах-реципієнтах (Mothersill & Seymour, 2001; Widel, 2016; Yahyapour et al., 2018; Pouget et al., 2018; Tang et al., 2023). Існування RIBE доведено при дії джерел іонізуючого випромінювання з різною щільністю іонізації, від 5,0 мГр до 10,0 Гр (Facoetti et al., 2006; Morgan, 2012; Burdak-Rothkamm & Rothkamm, 2018). Саме явище вважається одним із проявів універсального феномена — «відповіді свідка (bystander response), викликаного реакцією клітин на індукований генотоксичний стрес» (Facoetti et al., 2006; Verma & Tiku, 2017).

Основними чинниками RIBE вважаються цитокіни (зокрема, TGF- β , TNF- α , IL-8, IL-6); вторинні стрес-месенджери (NO, H₂O₂); безклітинні хроматинові частинки (cfCh) та позаклітинна ДНК, вивільнені внаслідок апоптозу радіочутливих клітин-мішеней або малігнізованих клітин (Chen et al., 2009; Morgan, 2012; Mitra et al., 2017; Wang et al., 2018).

Оскільки посилений синтез таких чинників спостерігається і при онкологічній трансформації клітин, наслідок взаємодії злоякісних та нормальних клітин подібний до результату взаємодії між опроміненими та неопроміненими клітинами, тобто до RIBE, за аналогією з яким він дістав назву tumor-induced bystander effect — TIBE (Wang et al., 2018).

Вважають, що феномен TIBE сприяє розвитку вторинних злоякісних новоутворень у онкологічних пацієнтів, ризик виникнення яких може ще підвищуватися після генотоксичної хіміє- чи променевої терапії, що особливо небезпечно для дитячих та молодих вікових груп (Redon et al., 2010; Madhusudan & Wilson, 2013; Choi et al., 2014; Chisholm et al., 2018).

У свою чергу, індукція «зворотного» ефекту свідка (впливу неопромінених клітин на опромінені) здатна підсилювати активацію систем репарації в онкотрансформованих клітинах під впливом непошкоджених клітин, що також може мати негативні медичні наслідки, хоча він і одержав назву «ефект порятунку» (RIRE, radiation induced rescue effect) (Chen et al., 2011; Kobayashi et al., 2019).

Всі ці процеси впливають на рівень пошкоджень ДНК, тому саме оцінка цілісності геному соматичних клітин представляється перспективним критерієм для визначення індивідуальної радіочутливості людини (Forker et al., 2015; Price et al., 2023).

Вже понад 40 років «золотим» стандартом вважається оцінка радіочутливості за цитогенетичними маркерами — специфічними хромосомними абераціями (дицентрики, центричні кільця) в лімфоцитах периферичної крові (ЛПК) людини, виникнення яких асоційоване з радіаційним навантаженням (Agrawala et al., 2010).

За допомогою додаткових тестів, пов'язаних з провокаційним опроміненням культури ЛПК *in vitro* (G0 — sensitivity assay, G2 — sensitivity assay), відкривається можливість визначення прихованої хромосомної нестабільності (Shadley, 1994; Siri et al., 2021).

Однак окреме використання цитогенетичного аналізу в якості основного методу оцінки індивідуальної радіочутливості може призвести до отримання помилково негативних *vice versa* помилково позитивних результатів. Наприклад, оскільки виникнення хромосомних аберацій є наслідком помилок в репарації розривів ДНК, при пригніченні репаративної активності на фоні великої частоти нерепарованих дволанцюгових розривів ДНК буде фіксуватись мінімальна частота хромосомних аберацій.

Останні роки позначено активним розвитком кометного електрофорезу та зростання використання цього методу в радіобіологічних дослідженнях (Olive, 2009; Azqueta et al., 2015). Одна з найбільш суттєвих переваг цього методу пов'язана зі створенням спеціалізованого програмного забезпечення (наприклад програми CometScore, OpenComet), доступ до якого відкритий, що підвищує точність та зводить до мінімуму можливість суб'єктивної оцінки отриманих результатів (Gyori et al., 2014; Gyori et al., 2021).

Окреме застосування кометного електрофорезу дає можливість оцінити частоту одно- та дволанцюгових розривів ДНК, активність контрольних точок,

апоптичну активність, швидкість роботи репараційних систем в клітині (Olive & Banáth, 2006; Langie et al., 2015).

Водночас, отримані при цьому дані можуть повною мірою не відобразити точність та якість процесів репарації ДНК (Detinis Zur et al., 2023). Адже внаслідок помилкової репарації розривів ДНК, загальне зниження рівня пошкоджень ДНК може супроводжуватись підвищенням частоти цитогенетичних маркерів впливу іонізуючої радіації (дицентричних хромосом, транслокацій, кільцевих хромосом тощо).

Обговорюючи переваги та недоліки кометного електрофорезу, не можна оминати увагою опублікований у 2023 році документ, що містить збірку протоколів досліджень ДНК модифікацій за допомогою кометного електрофорезу (Collins et al., 2023).

Ця публікація є результатом інтернаціональної співпраці потужної команди дослідників із 69 провідних наукових установ Північної Америки, Азії та Європи. Авторами консенсусно зазначається, що кометний аналіз є універсальним методом виявлення пошкодження ядерної ДНК в окремих еукаріотичних клітинах, від дріжджів до людини, та дозволяє ідентифікувати різні типи пошкоджень ДНК. Обговорюються модифікації протоколу аналізу комети, залежно від типу зразка, щоб уникнути утворення додаткових пошкоджень ДНК при обробці зразків і забезпечити достатню чутливість для виявлення відмінностей у рівнях пошкоджень між групами зразків. Мовиться про те, що різні варіанти застосування кометного аналізу були випробувані широкими дослідницькими групами. Це дозволило однозначно визначитись щодо однієї з найбільших переваг цього аналізу, як тесту *in vivo* на генотоксичність. Даний документ включає серію консенсусних протоколів, які описують застосування кометного аналізу до найрізноманітніших типів клітин, видів і типів пошкодження ДНК, тим самим демонструючи його універсальність.

Отже, за допомогою широкого впровадження в радіобіологічні дослідження аналізу пошкоджень ДНК за допомогою кометного електрофорезу створюються умови для більш ґрунтовного вивчення питання індивідуальної

відповіді пацієнта на вплив іонізуючого випромінювання та наближення цих досліджень до клінічної практики, що є нагальною потребою для реалізації підходів прецизійної радіаційної онкології. Одним з варіантів практичного розв'язання цієї проблеми може бути комбінація методів класичного цитогенетичного аналізу та молекулярно-генетичного методу електрофорезу окремих клітин. Оскільки цей підхід що дозволяє одночасно оцінити вплив іонізуючого випромінювання на стабільність геному соматичних клітин людини на різних рівнях його організації, визначити ступінь функціонування та коректність роботи репараційних систем, а також провести аналіз апоптичної активності на різних стадіях мітотичного циклу.

Узагальнюючи положення, що розглянуті вище, при обговоренні радіобіологічних аспектів гіпофракційного опромінення та оцінки індивідуальної відповіді на променеве навантаження, варто визнати особливу складність цієї проблематики для клінічних фахівців. Для цього існує щонайменше декілька зазначених нижче підстав.

Перш за все, слід усвідомити, що ПТ як ключова модальність в онкологічному лікуванні, є досить консервативною в клінічних підходах до фракціонування. Тобто, на сьогодні практичні підходи до режимів фракціонування переважно все ще базуються на принципах, встановлених практично на самому початковому етапі запровадження ПТ, більш, ніж сторіччя тому.

Натомість спостерігаються докорінні зміни в сучасному розумінні радіобіологічних процесів, що виникають в результаті впливу іонізуючого випромінювання. У свою чергу, завдяки міждисциплінарній співпраці зменшується прогалина між доклінічними радіобіологічними дослідженнями та практичною радіаційною онкологією.

Водночас, сучасні високотехнологічні досягнення в точності доставки дози опромінення забезпечують оптимальні умови для прецизійної ПТ і обумовлюють запит на відповідну модернізацію режимів променевого лікування.

Однак оптимальний баланс між ефективністю і токсичністю різних режимів опромінення залишається предметом дискусії, актуальність якої значною мірою обумовлена відсутністю надійних інструментів оцінки індивідуальної відповіді на променеве навантаження й відповідно неможливістю здійснення контролю ризиків небажаних променевих ефектів.

Враховуючи, що ПТ є одним з найбільш задіяних в онкології методів лікування, визначення індивідуальних особливостей відповіді на опромінення належить до основних драйверів впровадження новітньої концепції прецизійної медицини. Тому фахова спільнота має зробити потужний крок до модифікації існуючих режимів променевого лікування, які будуть оптимізовані за рахунок надійних даних щодо індивідуальної відповіді на променеве навантаження, багатоцентрової валідації та масштабування їх практичного використання.

В підсумку до огляду проблеми слід зазначити наступне. Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою є складною проблемою, що вимагає нагального цілеспрямованого рішення. Тому дослідження, спрямовані на вивчення результатів застосування гіпофракційних режимів опромінення та імунотерапевтичних технологій зі специфічним активним механізмом дії в мультимодальному лікуванні пацієнтів з гліобластомою, є актуальними та обнадійливими з точки зору покращення нейроонкологічних результатів, а також щодо розробки персоніфікованих підходів, узгоджених з концепцією прецизійної медицини, що мають доказове підґрунтя.

Результати розділу викладено в наступних публікаціях:

1. Glavatskyi, O. Ya., Zemskova, O. V., Khmelnytskyi, H. V., Kardash, K. A., Shuba, I. M., & Stuley, V. A. (2020). Temozolomide in glioblastoma treatment: 15-year clinical experience and analysis of its efficacy. *Experimental oncology*, 42(2), 148–156. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-2.14503>.

2. Грязов, А. Б., Главацький, О. Я., Чувашова, О. Ю., Кручок, І. В., Грязов, А. А., Старенький, В. П., Кулініч, Г. В., Гладких, Ф. В., & Земскова, О. В. (2023). Аспекти гіпофракціонування в сучасній радіаційній онкології. *Український*

радіологічний та онкологічний журнал, 31(2), 206–229.
<https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.206-229>.

3. Glavatskyi, O., Khranovska, N., Skachkova, O., Gorbach, O., Khmelnytskyi, H., Shuba, I., Pedachenko, Ye., Zemskova, O. (2023). Dendritic cells in glioblastoma treatment: a modern view of the problem and own experience. *Experimental Oncology*, 45(3), 282–296. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2023.03.282>.

4. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Хмельницький, Г. В., Кардаш, К. А., Шуба, І. М., Лило, В. В., Чувашова, О. Ю., Грязов, А. Б., Стулей, В. А., & Козаренко, Т. М. (2021). Сучасний стан проблеми антиангіогенної терапії в нейроонкології та власний досвід її використання при радіохірургічному лікуванні рецидивних гліобластом. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 27(1), 34–43. <https://doi.org/10.25305/unj.223479>.

5. Грязов, А. Б., Главацький, О. Ю., Чувашова, О. Ю., Земскова, О. В., Андрійченко, О. Г., Кручок, І. В., Грязов, А. А., Спасіченко, І. П., Хмельницький, Г. В., Шуба, І. М., & Стулей, В. А. (2023). Гіпофракційна променева терапія у пацієнтів з гліобластомою: перший досвід в Україні та перспективи. *Український нейрохірургічний журнал*, 29 (1), 38–47. <https://doi.org/10.25305/unj.270580>.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальний дизайн дослідження

Роботу виконано в Державній установі «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» (далі ІНХ), на базі відділу ад'ювантних методів лікування при пухлинах центральної нервової системи, відділу нейрорадіології та радіонейрохірургії, відділення радіонейрохірургії в період 2013–2023 рр. Дослідження побудовано на результатах аналізу даних 297 пацієнтів з патоморфологічно верифікованим діагнозом гліобластоми.

Відповідно до встановлених кінцевих точок та визначених критеріїв включення, загальна вибірка 297 пацієнтів була залучена до 5-ти основних досліджень:

1. Визначення диференційованого ефекту лікування при застосуванні стандартного і гіпофракційного режимів опромінення у пацієнтів з гліобластомою (n=205 пацієнтів).

2. Якість життя пацієнтів з гліобластомою після гіпофракційної та стандартної променевої терапії (n=159 пацієнтів).

3. Вживаність пацієнтів з прогресією гліобластоми, які отримали гіпофракційне опромінення в радіохірургічному режимі (n=68 пацієнтів).

4. Дендритно-клітинна вакцинація як складова комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою (n=24 пацієнта).

5. Аналіз даних методу кометного електрофорезу в нейтральних умовах щодо оцінки реакції геному на *in vitro* променеве навантаження у пацієнтів з гліобластомою (n=85 пацієнтів).

На рисунку 2.1 представлено дизайн досліджень, що включені до дисертаційної роботи.



Рис. 2.1. Дослідження, що входять до дисертаційної роботи

Дизайн кожного окремого з цих досліджень деталізовано нижче.

Усі пацієнти, включені до дослідження, надали письмову інформовану згоду на проведення дослідження згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людини <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human>.

Надаючи згоду на участь у дослідженні, пацієнт мав право отримати вичерпну інформацію від дослідника про цілі, очікувані результати та ймовірні

ускладнення щодо запропонованих методів діагностики та лікування, а також відмовитися від подальшої участі у дослідженні в будь-який момент. У разі відмови пацієнта від лікувально-діагностичних процедур дослідник повинен був чітко поінформувати пацієнта щодо наслідків такої відмови. У свою чергу, дослідник мав право відмовитись від подальшого залучення пацієнта у дослідження, якщо останній не виконував медичних приписів та правил дослідження.

Лікування в рамках дослідження слід було припинити в разі виникнення проявів токсичності, несумісних з подальшим лікуванням, що, на думку дослідника, перешкоджають подальшим процедурам дослідження або робить його недоцільним з точки зору інтересів пацієнта. Припинення дослідження повинно було б відбутися також у разі виникнення супутніх захворювань, що, за оцінкою дослідника, були спроможні істотно вплинути на загальний стан пацієнта та загрожували його безпеці.

2.1.1. Дизайн дослідження «Визначення диференційованого ефекту лікування при застосуванні стандартного і гіпофракційного режимів опромінення у пацієнтів з гліобластомою». В ретроспективне нерандомізоване одноцентрове дослідження № 1 залучено 205 пацієнтів з вперше діагностованою гліобластомою, які отримували комплексне ад'ювантне лікування в ІНХ в період з 2013 р. по 2020 р..

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- жінки і чоловіки віком ≥ 18 років;
- усвідомлена та добровільна поінформована письмова згода на лікування, бажання та здатність дотримуватись процедур дослідження й подальшого спостереження;
- очікувана тривалість життя > 3 міс.;
- патогістологічно підтверджений діагноз гліобластоми;
- функціональний статус за шкалою Карновського ≥ 60 балів; за шкалою ECOG ≤ 1 бала;

– завершена ад'ювантна ПТ в гіпофракційному режимі, стандартному режимі або опромінення всього головного мозку.

За відповідністю хоча б одному з наступних критеріїв пацієнти не включались в дослідження:

- вік <18 років;
- відсутність патоморфологічної верифікації діагнозу гліобластоми;
- поширення гліобластоми в задню черепну ямку або спінально;
- незавершена ад'ювантна ПТ в гіпофракційному режимі, стандартному режимі або опромінення всього головного мозку;
- супутні захворювання в стадії декомпенсації (в тому числі інфекційні захворювання з вираженою клінічною симптоматикою, проявами імунодефіциту; ішемічний або геморагічний інсульт в гостро-підгострій стадії; серцева недостатність IV класу за функціональною класифікацією Нью-Йорської асоціації серця (Voloshyna et al., 2022); некурабельне інше онкологічне захворювання);
- будь-які медико-соціальні обставини, що не дозволяють досліднику схвалити рішення щодо включення пацієнта у дослідження;
- вагітність;
- небажання пацієнта брати участь у дослідженні або неспроможність дотримуватись його правил дослідження.

Дослідження № 1 «Визначення диференційованого ефекту лікування при застосуванні стандартного і гіпофракційного режимів опромінення у пацієнтів з гліобластомою» складається з 5-ти послідовних аналітичних етапів:

- 1) аналіз ЗВ та БПВ пацієнтів з гліобластомою, які отримали ад'ювантну ПТ за стандартним режимом, гіпофракційним режимом або методом опромінення всього головного мозку;
- 2) аналіз канцер-специфічної виживаності (КСВ) пацієнтів з гліобластомою в групах стандартного і гіпофракційного режимів опромінення;
- 3) аналіз виживаності пацієнтів з гліобластомою вікової групи ≥ 60 років;

- 4) аналіз факторів, що впливають на КСВ пацієнтів з гліобластомою за напівпараметричною регресійною моделлю пропорційних ризиків Кокса;
- 5) перевірка гіпотези Н₀ щодо диференційованого лікувального ефекту за мультикластерними стратифікаційними вибірками.

Ініціальний аналіз був розпочатий з дослідження вибірки 205 (100,0 %) пацієнтів з вперше діагностованою гліобластомою. Для цього було сформовано три когорти відповідно до застосованого режиму ПТ:

- група СПТ — 49 (23,9 %) пацієнтів (стандартний режим ПТ: 30 фракцій, РВД 2,0 Гр, СВД 60,0 Гр);
- група ГПТ — 110 (53,7 %) пацієнтів (гіпофракційний режим ПТ: 15 фракцій, РВД 3,5 Гр, СВД 52,5 Гр);
- група WBRT — 46 (22,4 %) пацієнтів (опромінення всього головного мозку: 5 фракцій, РВД 5,0 Гр, СВД 25,0 Гр).

Весь головний мозок опромінювався методикою WBRT (Whole Brain Radiotherapy) за умови мультифокального розповсюдження пухлинного процесу за даними нейровізуалізуючих досліджень.

Рішення щодо лікувальної тактики в кожному окремому випадку приймалось мультидисциплінарним консилиумом установи.

Подальший аналіз в рамках цього дослідження проводився на базі основної вибірки 205 пацієнтів з гліобластомою за допомогою окремих стратифікованих когорт, сформованих відповідно до визначених кінцевих точок кожного етапу дослідження.

Описова статистика кожної з цих стратифікованих когорт, а також визначені для кожного аналітичного етапу дослідження кінцеві точки представлено далі, в розділі результатів цього дослідження.

2.1.2. Дизайн дослідження «Якість життя пацієнтів з гліобластомою після гіпофракційної та стандартної променевої терапії». Для проспективного аналізу ЯЖ в післяпроменевому періоді з основної вибірки 205 пацієнтів з патогістологічно верифікованою

гліобластомою було сформовано когорту 159 (100,0 %) пацієнтів, які отримали ад'ювантну ПТ за стандартним (група СПТ, 49 (30,8 %) пацієнтів) та гіпофракційним (група ГПТ, 110 (69,2 %) пацієнтів) режимами в ІНХ в період з 2013 по 2020 роки.

В дослідження № 2 не були залучені пацієнти з мультифокальним розповсюдженням гліобластоми, які в якості ад'ювантної ПТ отримали курс опромінення всього головного мозку. В іншому критерії включення та виключення з дослідження узгоджувалися з наведеними, для дослідження № 1.

Дослідження ЯЖ проводилось за допомогою опитувальника Європейської організації по вивченню та лікуванню раку (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core-30 (QLQ-C30 version 3.0) (Fayers et al., 1995), інформативність та валідність якого була продемонстрована в багатьох дослідженнях (Taphoorn et al., 2005; Minniti et al., 2013; Kumar et al., 2020; Baba & Adali, 2021).

Первинні кінцеві точки дослідження: ЯЖ в післяпроменевому періоді пацієнтів з гліобластомою, опромінених за стандартним та гіпофракційним режимами, за шкалою ГСЗ, доменами безсоння і втоми опитувальника EORTC QLQ-C30 v. 3.0.

Опитування пацієнтів щодо ГСЗ, за доменами безсоння і втоми (бали симптомів) проводилось тричі послідовно при контрольних оглядах в післяпроменевому періоді, відповідно до плану спостереження через 3, 6 та 12 міс. після завершення ПТ (в подальшому перше, друге і третє опитування).

Усі шкали та одиничні показники оцінюються в балах від 0 до 100: що більш високим є бал за шкалою ГСЗ, то більш високим є рівень ЯЖ; навпаки, що більш високим є бал за шкалою симптомів, то більш високим є рівень клінічної симптоматики. Сумарні бали розраховані з «сирих» балів (raw scores) відповідно до настанов з підрахунку балів EORTC QLQ-C30 v. 3.0.

Оскільки в дослідженні № 2 проаналізовано ЯЖ в когорті, виживаність пацієнтів якої продемонстровано в дослідженні № 1, то відповідно до послідовності викладення результатів статистичного аналізу дисертаційної

роботи дані дескриптивної статистики щодо цієї когорти представлені в дослідженні № 1 (розділ 3).

2.1.3. Дизайн дослідження «Вживаність пацієнтів з прогресією гліобластоми, які отримали гіпофракційне опромінення в радіохірургічному режимі». Ретроспективне одноцентрове нерандомізоване дослідження базується на результатах аналізу 68 (100 %) пацієнтів з прогресією гліобластоми, які отримали радіохірургічне лікування з приводу продовженого росту/рецидиву пухлини в період з 2014 по 2020 роки.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- жінки і чоловіки віком ≥ 18 років;
- усвідомлена та добровільна поінформована письмова згода на лікування, бажання та здатність дотримуватись процедур дослідження і подальшого спостереження;
- очікувана тривалість життя > 3 міс.;
- клініко-радіологічні ознаки та/або патогістологічне підтвердження прогресії гліобластоми;
- функціональний статус за шкалою Карновського ≥ 60 балів; за шкалою ECOG ≤ 1 бала;
- радіохірургічне опромінення з приводу прогресії гліобластоми.

Первинні кінцеві точки дослідження: КСВ та виживаність після радіохірургічного лікування (ВПСРХ) пацієнтів з прогресією гліобластоми, опромінених за допомогою СРХ.

Тривалість періодів в КСВ визначалась як час від хірургічного лікування вперше діагностованої гліобластоми до смерті пацієнта, безпосередньо пов'язаної з гліобластою (подія) або дати останнього спостереження (цензуроване спостереження). До цензурованих спостережень ми відносили всі випадки, які не відповідали умові події КСВ, включно з випадками останнього контакту з пацієнтом, коли він залишається живим, або випадками, коли контакт

з пацієнтом був втраченим, або випадками, коли смерть пацієнта не була безпосередньо пов'язана з пухлиною.

Тривалість періодів в ВПСРХ визначалась як час від радіохірургічного лікування з приводу прогресії гліобластоми до смерті пацієнта (подія) або дати останнього спостереження (цензуроване спостереження). Також до цензурованих випадків ми відносили такі, коли контакт з пацієнтом був втраченим.

Вторинні кінцеві точки дослідження: дослідження зв'язку між виживаністю та наступними незалежними факторами (коваріатами): стать; вік; термін між первинним діагнозом та СРХ; функціональний статус за шкалою Карновського перед радіохірургічним лікуванням; тип рецидивування гліобластоми; ступінь радикальності хірургічного лікування вперше діагностованої гліобластоми; дозовий режим (BED за всі курси опромінення та при СРХ; кількість фракцій СРХ (1 фракція vs. >1 фракції); об'єм мішені опромінення при СРХ; наявність/відсутність хірургічного видалення рецидивної пухлини; хіміотерапія. При цьому вплив на виживаність терміну між первинним діагнозом та СРХ досліджувався шляхом розподілення когорти на три незалежні групи залежно від часу до настання рецидиву (продовженого росту). Стратифікація здійснена за такими групами: група I — <10 міс., група II — від 10 до 20 міс. та група III — >20 міс.

2.1.4. Дизайн дослідження «Дендритно-клітинна вакцинація як складова комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою». Проспективне нерандомізоване дослідження включає 24 пацієнта з гліобластомою, які в період з 2018 по 2023 р. у складі комплексного ад'ювантного лікування на базі ІНХ отримували специфічну активну імунотерапію. Для цього виду імунотерапії пацієнтів з гліобластомою використовували вакцину на основі аутологічних ДК, розроблену та виготовлену в науково-дослідній лабораторії експериментальної онкології ДНП «Національний інститут раку» (Khranovskaya et al., 2014).

Застосування ДКВ було схвалено Комісією з питань етики ІНХ (протокол № 2 від 15.04.2019 р.). Усі пацієнти надали добровільну поінформовану згоду на участь у дослідженнях, які проводились з дотриманням усіх етичних норм, прийнятих українським законодавством.

Дослідження клітин і біологічного матеріалу людини виконано згідно з вимогами Декларації принципів толерантності (28 сесія ЮНЕСКО, 1995), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (ООН, 1997), норм Конвенції про захист прав людини у зв'язку з впровадженням нових біомедичних технологій (Іспанія, 1997).

Специфічна активна імунотерапія на основі аутологічних ДК додавалась до комплексної ад'ювантної терапії пацієнтів з вперше діагностованою гліобластомою. Ця терапія включає комбінацію хіміє- та променевого лікування (конкомітатний пероральний прийом темозоломід 75 мг/м^2 щоденно на тлі гіпофракційного режиму опромінення) з подальшою темозоломід-хімієтерапією в підтримуючому режимі (темозоломід в добовій дозі $150\text{--}200 \text{ мг/м}^2$, 5-денний пероральний прийом протягом 28-денного циклу не менше 6 курсів за умови дожиття).

Один завершений курс ДКВ складався з 6-ти послідовних ін'єкцій, з введенням один раз на місяць при контролі імунологічних показників, з можливими повторними курсами імунотерапевтичного лікування (до 3–5 курсів) за умови дожиття.

Критерії залучення пацієнтів у дослідження:

- вік ≥ 18 років;
- очікуваний період життя > 12 тижнів;
- вперше діагностована, патоморфологічно підтверджена гліобластома 4 ступеня за WHO;
- функціональний статус за шкалою Карновського ≥ 70 балів; за шкалою ECOG ≤ 1 бала;
- адекватні показники загального і біохімічного аналізу крові;
- виконана хірургічна резекція гліобластоми з достатньою кількістю інтраопераційного пухлинного матеріалу для отримання аутологічної вакцини;

- закінчення ад'ювантного хіміє-променевого лікування (ГПТ (РВД 3,5 Гр, підведена за 15 фракцій) в поєднанні з конкомітатним режимом темозоломід-хімієтерапії (75 мг/м² перорально щоденно за один прийом);
- відсутність клінічних та нейровізуалізаційних ознак прогресування пухлини після закінчення ПТ;
- добровільна усвідомлена згода пацієнта на участь у дослідженні; здатність дотримуватися умов дослідження.

Перше введення ДКВ виконувалось після закінчення курсу ПТ за умови клінічної стабілізації, адекватних показників загального та біохімічного аналізів крові, припинення прийому стероїдної терапії, враховуючи потенційну імуносупресивну дію стероїдних препаратів (Shimba et al., 2021).

Кількість ДК, «навантажених» лізатом пухлинних клітин, на одне введення складала $(2,0-5,0) \times 10^6$ клітин. ДКВ вводили внутрішньошкірно паравертебрально в ділянці лопатки в об'ємі 1 мл.

За умови дожиття пацієнта один курс ДКВ складався з 6-ти послідовних ін'єкцій, що вводились з періодичністю один раз на місяць, під контролем імунологічних показників (імуномоніторинг).

Імуномоніторинг проводили на 3-х етапах імунотерапії: перед ДКВ, на початку курсу терапії ДКВ (1–2 введення ДК) та у кінці курсу терапії ДКВ (4–5 введення ДК). З метою проведення порівняльного аналізу з відповідними показниками пацієнтів з гліобластомою в дослідженні були використані показники 15 осіб, які на момент забору зразків периферичної крові не мали діагностованих онкологічних та інших захворювань, тобто характеризувались як практично здорові (ПЗЛ).

Імунологічні дослідження проводили з метою контролю якості ДКВ та у рамках імуномоніторингу, що передбачало визначення популяційного складу ЛПК для визначення імунологічних біомаркерів ефективності імунотерапії.

Зразки периферичної крові для проведення імунологічних досліджень забирали одночасно із забором крові для виготовлення ДКВ, а також після 1–2 та

4–5 введення ДКВ, тобто в три часові точки. Забір крові проводили натще з ліктьової вени.

Первинні кінцеві точки дослідження:

- виживаність пацієнтів з гліобластою при додаванні ДКВ до комплексного лікування: ЗВ (розрахована від дати хірургічного втручання); виживаність від початку ДКВ;
- імунологічні маркери клінічної ефективності ДКВ у пацієнтів з гліобластою.

Вторинні кінцеві точки дослідження:

- фактори, що впливають на виживаність пацієнтів з гліобластою при додаванні ДКВ до комплексного лікування, а також безпечність та побічні явища, пов'язані із застосуванням ДКВ.

2.1.5. Дизайн дослідження «Аналіз даних методу кометного електрофорезу в нейтральних умовах щодо оцінки реакції геному на *in vitro* променеве навантаження у пацієнтів з гліобластою». Дослідження методу кометного електрофорезу в нейтральних умовах щодо оцінки реакції геному на *in vitro* променеве навантаження у пацієнтів з гліобластою проводилось в рамках угоди про наукову співпрацю між ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України» та ІНХ (2019–2024 рр.).

Дослідження проводили згідно з етичними нормами, прийнятими законодавством України. Усі особи були залучені до дослідження за умови надання добровільної поінформованої згоди.

В дослідженні використовували культури ЛПК 85 раніше не опромінених пацієнтів з гліобластою та 14 осіб групи порівняння, які на момент проведення дослідження визнані практично здоровими. Частину культур опромінювали у дозі 1,0 Гр на нульовій годині культивування на лінійному прискорювачі «Trilogy» (6 MeV). Неопромінені культури слугували контролем. Приготування слайдів, лізис клітин та проведення нейтрального кометного електрофорезу

виконували в ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України» за загальноприйнятою методикою, що деталізована нижче (Olive & Vanáth, 2006).

Відповідно до алгоритму проведення дослідження методом кометного електрофорезу в нейтральних умовах за допомогою спеціалізованого стандартного програмного забезпечення цифрової обробки зображення (програма Image J (imagej.nih.gov) з плагіном OpenComet) кометний електрофорез завершується виводом масиву даних про цілісність структури ДНК (Gyori et al., 2014).

Рівень пошкодження ДНК в геномі оцінювався за показниками TailDNAPercent і TailMoment. Для кожного з досліджених отримано відповідні розподіли показників TailDNAPercent і TailMoment до та після *in vitro* опромінення ЛПК. Відповідні узагальнені розподіли показників TailDNAPercent та TailMoment всіх пацієнтів характеризують групу пацієнтів (patient) в цілому до та після *in vitro* опромінення.

До групи дослідження проспективно залучено 85 пацієнтів з гліобластомою. В цих випадках кометний електрофорез в нейтральних умовах проводився перед ПТ, після хірургічної резекції пухлини та патогістологічного підтвердження діагнозу гліобластоми, з метою оцінки реакції геному на *in vitro* променеве навантаження.

У якості групи порівняння (control) обстежено 14 ПЗЛ, щодо яких на момент проведення дослідження методом кометного електрофорезу був відомий анамнез про відсутність діагностованих онкологічних або інших соматичних і психічних захворювань. Відповідно ПЗЛ заперечували свідомий контакт зі знаними чи потенціальними мутагенами та вели здоровий спосіб життя.

Для групи порівняння сформований розподіл показників TailDNAPercent та TailMoment, що використовується як певний умовний еталон геному без пошкоджень до опромінення *in vitro*, а також еталон відповіді геному на вплив *in vitro* іонізуючого випромінювання.

На заключному етапі аналізу пацієнти, які за різноманітними критеріями можуть вважатися схожими, математичним методом k-means кластеризації були згруповані в однорідні сегменти відповідно до ступеня реакції геному на *in vitro* променевої вплив. Деталізація аналітичного підходу, використаного в дослідженні № 5, представлена у розділі 5.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Методи променевого лікування. Променева лікування усіх пацієнтів, залучених в дослідження, проводилось на лінійному прискорювачі «Trilogy» (Varian, США), з енергією гальмівного випромінювання 6 MeV, яким обладнано відділення радіонейрохірургії ІНХ.

Ад'ювантна ПТ застосовувалась у трьох можливих варіантах:

- гіпофракційний режим (сумарна вогнищева доза 52,5 Гр, підведена за 15 фракцій разовою вогнищевою дозою 3,5 Гр, 5 днів на тиждень);
- стандартний режим (сумарна вогнищева доза 60,0 Гр, підведена за 30 фракцій разовою вогнищевою дозою 2,0 Гр, 5 днів на тиждень);
- опромінення всього головного мозку (WBRT) (сумарна вогнищева доза 25,0 Гр, підведена за 5 фракцій разовою вогнищевою дозою 5,0 Гр, 5 днів на тиждень).

За біологічно-ефективною дозою BED₁₁ дозове навантаження обраного гіпофракційного режиму опромінення є максимально наближеним до стандартного режиму опромінення: для стандартного режиму (СВД 60,0 Гр, підведена за 30 фракцій BED₁₁= 70,9 Гр, для гіпофракційного режиму (СВД 52,5 Гр, підведена за 15 фракцій) BED₁₁= 69,2 Гр. Саме відповідність за BED₁₁ була основним критерієм при виборі застосованого режиму гіпофракціонування.

Весь головний мозок опромінювався за умови мультифокального розповсюдження пухлинного процесу за даними нейровізуалізації на етапі після хірургічного лікування вперше діагностованої гліобластоми (≥ 2 пухлинних вогнищ). За біологічно-ефективною дозою BED₁₁ дозове навантаження при опроміненні всього головного мозку становило 36,4 Гр.

Радіохірургічне лікування з приводу прогресії гліобластоми проводили в більшості випадків однофракційно (41 (60,3 %) випадок), у решти когорти дослідження (27 (%) випадків) радіохірургічне опромінення проводилось за 3–5 фракцій. Застосовані дози при СРХ наведено в описовій статистиці розділу, присвяченому результатам радіохірургічного лікування пацієнтів з прогресією гліобластоми.

Інші характеристики променевого лікування (об'єм мішені опромінення, фракціонування, тощо) також деталізовано нижче, у відповідних розділах дисертаційного дослідження.

Рішення щодо лікувальної тактики, зокрема вибору режиму опромінення, в кожному окремому випадку приймалось мультидисциплінарним консилиумом установи.

План опромінення розроблявся з урахуванням настанов Європейського товариства променевої терапії та онкології (The European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTRO) щодо визначення цільового об'єму та органів ризику при променевому лікуванні пацієнтів з гліобластоною. Визначення мішені опромінення здійснювалось поетапним контуруванням об'ємів GTV (Gross tumour volume), CTV (Clinical target volume), PTV (Planning target volume) за суміщеними даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) та мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) головного мозку. Післяопераційна порожнина, резидуальна частина пухлини, зона перифокального набряку визначались на T1 зважених МРТ послідовностях без та з в/в парамагнітним контрастуванням, T2 зважених послідовностях, FLAIR (Fluid attenuation inversion recovery). Включення всієї зони перитуморозного набряку до цільового об'єму не проводилось. Додаткова безпекова зона цільового об'єму опромінення (GTV + 10-15 мм) визначалася з урахуванням індивідуальних анатомічних особливостей поширення пухлинного процесу та корегувалася з метою мінімізації променевої токсичності залежно від прилягання до критичних структур головного мозку.

При контуруванні до органів ризику відносили стовбур головного мозку, інтрацеребральні та інтраорбітальні зорові структури (хіазма, зорові нерви, зорові тракти, очні яблука, кришталики), гіпокампи, гіпофіз. Оцінка вірогідної післяпроменевої токсичності здійснювалася за допомогою моделі нормальної ймовірності тканинних ускладнень NTCP (Normal Tissue Complication Probability) (Marks et al., 2010).

При стандартному та гіпофракційному режимах опромінення здійснювалось за допомогою методики IMRT, радіотерапії з модулюванням інтенсивності, що є більш вдосконаленою ПТ у порівнянні з 3D-конформною ПТ. До основних переваг IMRT можна віднести здатність підводити дозу до мішені опромінення однорідно, з максимальною ощадливістю щодо структур та тканин, що знаходяться поруч із ділянкою опромінення. Крім того, такий спосіб пов'язаний із зменшенням часу сеансу променевого лікування, що знижує променеве навантаження на пацієнта та дозволяє більш ефективно використовувати ресурси лікувальних установ.

Для найбільш оптимального розподілу дози в цільовому об'ємі опромінення методику IMRT поєднували з методикою динамічних арок, MLC DynArc. В таких випадках отримували найбільший градієнт дози по зовнішньому контуру мішені опромінення та досягали максимальної однорідності розподілу дози по всьому цільовому об'єму.

Опромінення всього головного мозку здійснювали за допомогою методики конформних зустрічних полів.

Опромінення пацієнта проводилось у положенні лежачи, з використанням індивідуальної термопластичної маски для іммобілізації.

На рисунку 2.2 проілюстровано планування післяопераційного гіпофракційного опромінення комбінованою методикою IMRT + MLC DynArc.

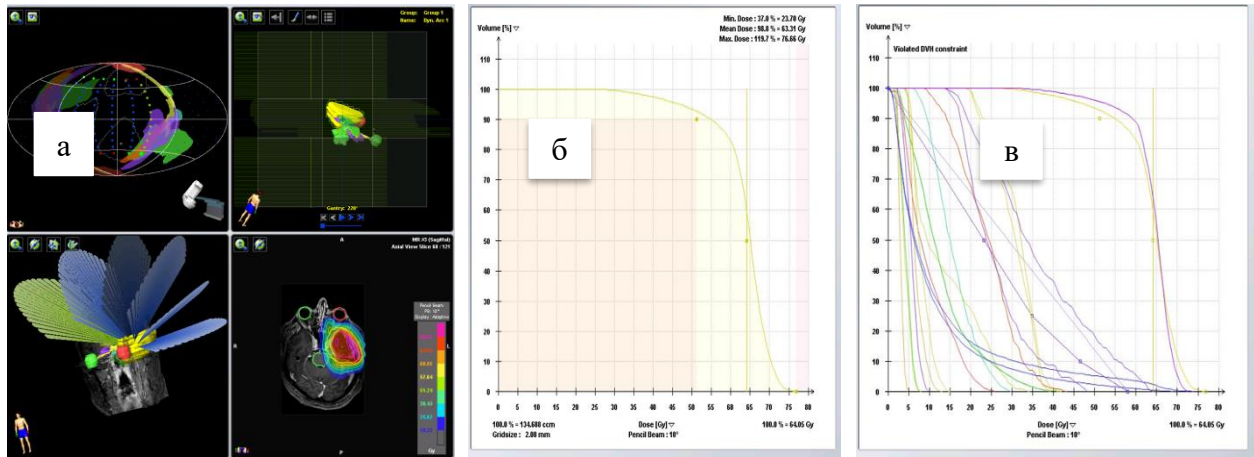


Рис. 2.2. Пацієнт М., гліобластома лівої скроневої частки, стан після видалення пухлини по перифокальній зоні. Планування на робочій станції лінійного прискорювача ад'ювантної променевої терапії в гіпофракційному режимі (РВД 3,5 Гр, 15 фракцій, СВД 52,5 Гр, методика IMRT + MLC DynArc): а – дозовий розподіл в цільовому об'ємі опромінення, б – доза-об'єм гістограма окремо для мішені PTV; в – доза-об'єм гістограма для мішені PTV та органів під ризиком

2.2.2. Якість життя за опитувальником Європейської організації по вивченню та лікуванню раку. Якість життя пацієнтів з гліобластомою протягом післяпроменевого періоду спостереження в групах стандартного та гіпофракційного режимів опромінення оцінювали за допомогою опитувальника Європейської організації по вивченню та лікуванню раку (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core-30 version 3.0 (QLQ-C30 v. 3.0).

Опитування проводилось в трьох послідовних точках, через 3, 6 та 12 міс. після закінчення променевого лікування, за шкалою глобального статусу здоров'я, доменами безсоння і втоми зазначеного опитувальника.

Відповідно до настанов з підрахунку балів опитувальника з «сирих» балів (raw scores) від 0 до 100 були розраховані сумарні бали. Що більш високий бал шкали ГСЗ, то більш високою є ЯЖ. Натомість більш високі бали доменів симптомів (втома, безсоння) відповідають посиленню клінічної симптоматики і, відповідно, нижчому рівню ЯЖ.

2.2.3. Специфічна активна імунотерапія аутологічною дендритно-клітинною вакциною.

Методика отримання ДКВ. ДК генерували з моноцитів периферичної крові пацієнтів з додаванням ростових факторів та факторів дозрівання (ГМ-КСФ, ІЛ-4, ліпополісахариду (ЛПС), ІFN- α) за схемою, що описана далі. Як джерело пухлинних антигенів використовували лізат аутологічних пухлинних клітин гліобластоми.

Всі маніпуляції проводили з дотриманням правил асептики.

Схема генерації ДК:

- у пацієнта забирали 50 мл периферичної крові в стерильний флакон ємністю 100 мл з додаванням 25 од/мл гепарину («Індар», Україна);
- кров витримували 40 хв при температурі від 20 °С до 22 °С для відділення лейкоцитарної маси з плазмою від еритроцитарної маси;
- лейкоцити концентрували центрифугуванням лейкоцитарної маси 10 хв при 1500 об/хв;
- мононуклеари отримували диференційним центрифугуванням отриманих лейкоцитів на градієнті щільності фікола-урографіна ($\rho=1,077$ г/см³);
- клітини (отримані мононуклеари) ресуспендували в середовищі культивування RPMI-1640 (Sigma, США) з 2 ммоль/л L-Gly, 100 мкг/мл стрептоміцину та 100 од/мл пеніциліну (Дарниця, Україна), інкубацію проводили в культуральному флаконі T75 при $t=37$ °С, 5 % CO₂ (стандартні умови) упродовж 2–3 год;
- клітини злегка струшували та видаляли ті, що не прикріпилися, шляхом їх змивання попередньо прогрітим до температури 37 °С культуральним середовищем RPMI-1640;
- отримані клітини (ті, що прикріпились до чашки Петрі) культивували в інкубаторі в стандартних умовах (температура 37 °С, 5 % CO₂) протягом 6 діб;
- після цього терміну культивування додавали 0,2 мл лізату аутологічних пухлинних клітин гліобластоми. Перед додаванням лізат перевіряли на стерильність специфічними тест-полосками;

– після 24 год інкубації для повного дозрівання ДК додавали 100 нг/мл ліпополісахариду (ЛПС, Sigma, США) та α -2b-інтерферону (IFN- α , Біофарма, Україна) — 10^4 МО/мл;

– на 8 добу культивування зрілі ДК механічно знімали із культурального флакона, відмивали в 40 мл DPBS (Sigma, США) та визначали кількість і життєздатність ДК в камері Горяєва із додаванням 0,4 % розчину трипанового синього. Отримували $(2,0-5,0) \times 10^6$ /мл клітин із життєздатністю не менше 95 %, домішок лімфоцитів становив не більше 20 % (імунофенотипування за допомогою проточної цитофлуориметрії).

Одержання лізату пухлинних клітин. З пухлини отримували суспензію клітин, для чого її подрібнювали та пропускали крізь капронове сито. Концентрацію отриманих клітин доводили до 10^7 /мл середовищем RPMI 1640 (Sigma, США) та піддавали 5 циклам заморожування/розморожування ($t=-20$ °C / $+37$ °C). Отриманий лізат пухлинних клітин центрифугували 15 хв при 8000 об/хв. Далі супернатант пропускали крізь стерилізувальний фільтр з діаметром пор 0,22 мкм і зберігали при $t=-20$ °C. Лізат пухлинних клітин стандартизували за кількістю клітин (10^7 /мл) для його отримання, кінцевою концентрацією протеїнів — $1,10 \pm 0,39$ мг/мл, РНК — $497,22 \pm 182,38$ мкг/мл.

Дослідження популяційного складу ЛПК. Дослідження популяційного і субпопуляційного складу ЛПК проводили за фенотиповими характеристиками лімфоцитів, що включало визначення експресії маркерів клітинної належності, маркерів диференціювання та активації лімфоцитів.

Аналіз проводили за допомогою методу прямої імуофлуоресценції з використанням моноклональних антитіл («Becton Dickinson», «Becton Coulter» США), кон'югованих з різними флуоресцентними барвниками (FITC, APC, PE).

Для контролю неспецифічного зв'язування лімфоцитів з флуорохромами в першу пробірку (контрольну) вносили 20 мкл моноклональних антитіл, специфічних до IgG₁/ IgG₂. У наступні пробірки (дослідні) вносили по 20 мкл відповідних моноклональних антитіл, кон'югованих з флуоресцентними барвниками або їх комбінацій («Becton Dickinson», США):

– CD3⁺ FITC, CD20⁺ APC, CD4⁺ PE, CD8⁺ APC, CD3⁺CD16⁺ PE (для дослідження Т-, В-лімфоцитів, НКК);

– CD3 – білковий комплекс і Т-клітинний корецептор, що бере участь в активації як цитотоксичних Т-клітин (CD8⁺ наївні Т-клітини), так і Т-хелперних клітин (CD4⁺ наївні Т-клітини), використано для оцінки загальної кількості Т-лімфоцитів;

– CD20⁺ – білок, який експресується на поверхні В-клітин, починаючи з пре-В-клітинної стадії та на зрілих В-клітинах у кістковому мозку та на периферії);

– CD3⁺CD16⁺ – фенотип, що характеризує НКК;

– CD3⁻16⁺56⁺ – фенотип НКК;

– CD3⁺16⁺56⁺ – фенотип НКТК;

– HLA-DR⁺PE, CD38⁺ PE (активовані лімфоцити);

– HLA-DR PE, CD11b FITC, CD33 PC5 (супресорні клітини мієлоїдного походження);

– CD4 PE, CD25 FITC, CD127 APC (супресорні клітини лімфоїдного походження).

Обрана панель антитіл охоплює основні популяції та субпопуляції ЛПК.

У кожному з пробірок вносили по 100 мкл гепаринізованої крові. У дослідні пробірки вносили по 5 мкл відповідних моноклональних антитіл, що зазначені вище. Зразки перемішували та інкубували в темряві протягом 30 хв при температурі 20–25 °С. Для лізису еритроцитів у кожному пробірці додавали 2 мл гіпотонічного розчину, перемішували та інкубували у темряві 10 хв при температурі 20–25 °С. Осаджували лейкоцити центрифугуванням 10 хв при 1000 об/хв. Осад клітин відмивали в 2 мл забуференого фізіологічного розчину центрифугуванням 10 хв при 1000 об/хв. Потім до осаду додавали 400 мкл забуференого фізіологічного розчину та одразу проводили аналіз зразків або фіксували клітини додаванням 400 мкл 0,4 % розчину формальдегіду, ретельно перемішували і зберігали при температурі 2–8 °С до аналізу (але не більше 24 год). Аналіз зразків проводили на проточному цитофлуориметрі FACSCalibur

(«Becton Dickinson», США) за допомогою програми CellQuest-PRO («Becton Dickinson», США).

Контроль якості ДК. Контроль якості ДК включав аналіз їх фенотипових характеристик методом проточної цитофлуориметрії з використанням моноклональних антитіл до маркерів CD83, CD86, мічених флуоресцеїнізотіоціанатом (FITC) і антитіл до HLA-DR, мічених фікоеритрином (PE) («Becton Coulter», США). Аналіз зразків проводили на проточному цитофлуориметрі FACSCalibur («Becton Dickinson», США) за допомогою програми CellQuest-PRO («Becton Dickinson», США).

Рівень одночасної експресії антигенів CD86 та HLA-DR на ДК, що є задіяними в презентації антигенів, складав не менше 65 %, а антигена CD83, який характеризує ступінь зрілості ДК, – не менше 30 %. В середньому, за одну ін'єкцію пацієнтам вводили $(2,0-5,0) \times 10^6$ ДК, навантажених лізатом пухлинних клітин.

ДКВ вводили внутрішньошкірно паравертебрально на 8 добу після забору периферичної крові. ДК розводили в 1 мл розчину Рінгера, підігрітого до 37 °С.

Комплексне лікування пацієнтів з гліобластою з включенням ДКВ схематично продемонстровано на рисунку 2.3 та 2.4.

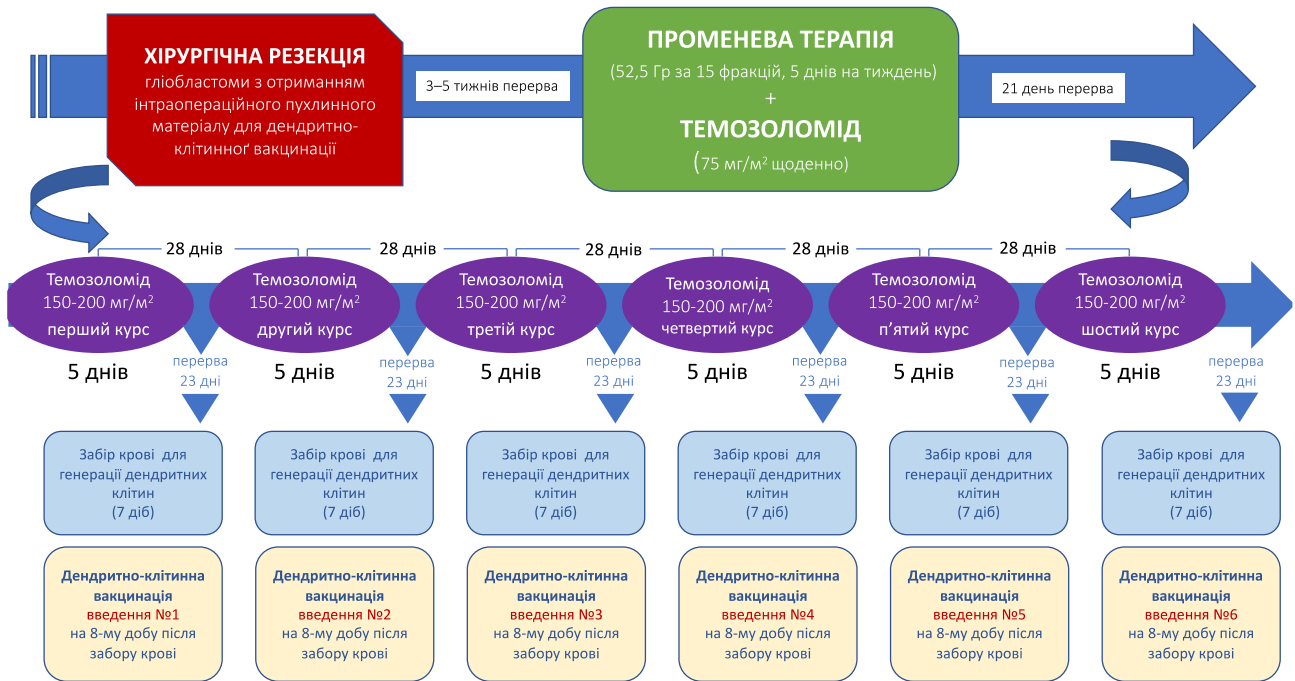


Рис. 2.3. Комплексне ад'ювантне лікування пацієнтів з гліобластомою з включенням дендритно-клітинної вакцинації

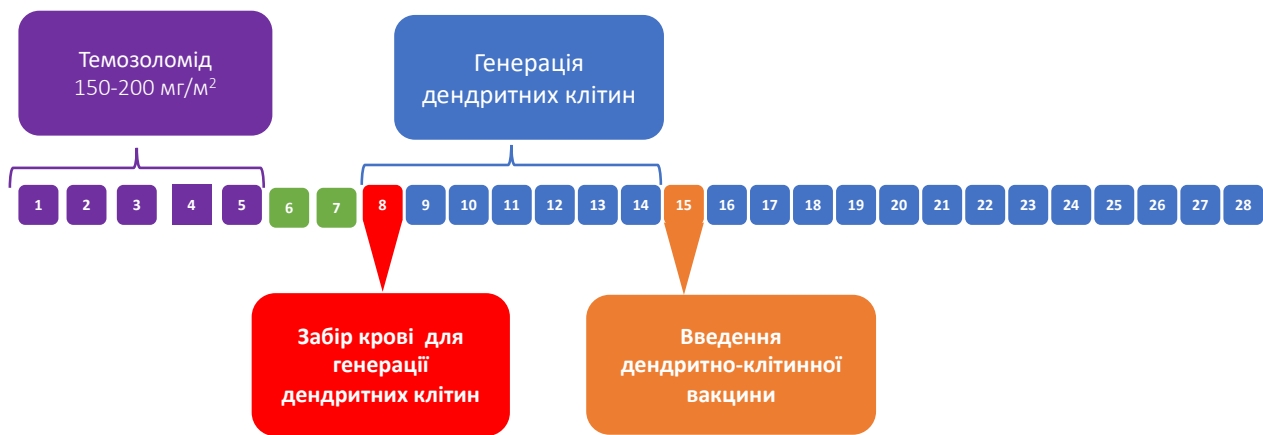


Рис. 2.4. Схема узгодження дендритно-клітинної вакцинації та темозоломід-хіміотерапії в межах одного курсу лікування тривалістю 28 днів

2.2.4. Кометний електрофорез в нейтральних умовах. Метод дослідження кометного електрофорезу в нейтральних умовах складається з перелічених далі послідовних етапів. Вказані етапи проводились в ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України»».

1. *Культивування неопромінених та in vitro опромінених в дозі 1,0 Гр зразків цільної крові* в об'ємі 0,5 мл протягом 48 год при температурі 37 °С в поживному середовищі RPMI-1640 в об'ємі 4,5 мл для кожної пробірки, з додаванням 100 мкл ФГА (Sigma) у якості мітогена.

2. *Виділення ЛПК людини після 48 годин культивування зразків цільної крові* (примітка: додатково здійснювали контроль на нульовій годині культивування).

Для цього зразки крові центрифугували 10 хв з 1000 об/хв та знімали 200 мкл верхнього шару осаду, збагаченого за вмістом лейкоцитів. Відібрану клітинну суспензію додавали в 1 мл 0,9 % розчину NaCl та вводили шар градієнту щільності (Histopaque 1077, Sigma, USA) в об'ємі 150 мкл на дно епіндорфа. Отриманий зразок центрифугували 3 хв з 3000 об/хв, після чого відбирали утворене на межі розділення фаз кільце лімфоцитів і вносять його у 1 мл 0,9 % розчину NaCl. Проводили друге центрифугування впродовж 3 хв з 3000 об/хв. Це забезпечувало отримання осаду, що містить лише лімфоцити, без інших клітин крові.

3. *Приготування слайдів і проведення кометного електрофорезу.* Після центрифугування видаляли супернатант та залишали 50 мкл суспензії, яку змішують з 100 мкл 1 % розчину легкоплавкої агарози (температура плавлення 50 °С). Для цього агарозу охолоджували до температури 37 °С для уникнення теплового шоку і пошкодження ДНК у лімфоцитах. Далі 60 мкл ресуспендованої суміші ЛПК із легкоплавкою агарозою наносили на попередньо розігріті до 37 °С предметні скельця, вкриті шаром 1 % розчину агарози. Це забезпечувало кращу адгезію суміші з поверхнею предметного скельця. З однієї виділеної суміші готували 2 слайди. Суспензію ЛПК із легкоплавкою агарозою накривали

покривним скельцем та залишали на 4 хв за температури 4°C для полімеризації агарози. Для усунення клітинних мембран та компонентів цитоплазми ЛПК слайди без покривних скельць занурювали в лізуючий буфер: 2,5 M NaCl, 100 mM Na₂EDTA, 10 mM Tris, (pH 8,0). До лізуючого буфера перед використанням додавали 0,3 мл 1 % розчину Triton X-100. Мінімальний час витримання слайдів в лізуючому буфері становило 2 год за температури 4 °C. Для більш ефективного проходження лізису рекомендовано продовжувати витримання до 16 год з 4°C. Далі слайди переносили в горизонтальний електрофоретичний апарат, викладають скельце за скельцем таким чином, щоб уникнути проміжків між ними. Після цього зразки заливали свіжоприготовленим охолодженим до 4 °C електрофоретичним буфером TBE (89 mM Tris-borat, 2 mM EDTA, pH 7,5) так, щоб він покривав слайди на 0,25 см, і витримували протягом 10 хв у ньому, щоб нейтралізувати дію детергентів лізуючого буфера. Далі проводили електрофорез 15 хв при температурі 4 °C, напрузі 1 В/см і силі струму у 200 мА.

4. *Візуалізація результатів та аналіз препаратів.* Для візуалізації результатів кометного електрофорезу на слайди наносили флуоресцентний барвник нуклеїнових кислот DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole) у концентрації 2 мкг/мл. DAPI має високу спорідненість із дволанцюговою ДНК та специфічно взаємодіє з АТ-збагаченими ділянками в маленькому жолобку спіралі. Це дає змогу отримати двадцятикратне збільшення флуоресценції завдяки витісненню молекул води з їхніх сайтів взаємодії. Барвник DAPI наносили з розрахунку 60 мкл на один слайд. Перегляд та фіксацію результатів проводили з використанням люмінесцентного мікроскопа з під'єднаною фотокамерою Canon D1000. Для подальшої обробки результатів робили фотографії від 100 індивідуальних нуклеоїдів («комет»). Отримані під час дослідження зображення клітин аналізували за допомогою програми ImageJ (imagej.nih.gov) з використанням плагіну OpenComet (Gyori et al., 2014), де проводили кількісну оцінку міграції ДНК в агарозний гель.

Під час електрофорезу в клітинах з відносно невисоким рівнем пошкодження геному петлі та фрагменти ДНК мігрують в агарозний гель

в напрямі до анода та формують структуру, подібну до комети, де непошкоджена ДНК сконцентрована в «голові» комети, а пошкоджена частина формує так званий «хвіст» (рис. 2.5). Довжина моменту хвоста вимірюється від центру голови до центру хвоста.



Рис. 2.5. Візуалізація комет, що утворюються внаслідок міграції пошкоджених фрагментів ДНК в агарозний гель при кометному електрофорезі в нейтральних умовах

Якщо клітина під час життєвого циклу стала на шлях апоптозу, в ній відбувається масштабна фрагментація геному. За таких умов після кометного електрофорезу спостерігається значний вихід фрагментів ДНК в агарозний гель, тому порівняно невелика за розміром «голова» комети візуально розташовується окремо від «хвостової» частини, яка має видовжену форму.

Показники кількісної оцінки міграції ДНК в агарозний гель за даними кометного електрофорезу:

- Tail DNA Percent (TailDNAPercent), відсоток ДНК у хвості комети відносно загального вмісту ДНК у кометі;
- Tail Length (TL), довжина хвостової частини комети;

– Tail Moment (TailMoment), довжина хвоста комети, помножена на частку ДНК у хвості (% ДНК/100).

Оскільки показник TailMoment враховує кількість ДНК у хвостовій частині комети та довжину хвостової частини, він вважається більш інформативним, ніж ці показники окремо.

Показник TailMoment розраховується за наступною формулою 2.1:

$$\text{TailMoment} = \text{TL} \times \text{TailDNAPercent} / 100 \quad (2.1),$$

де TailMoment — довжина хвоста комети, помножена на частку ДНК у хвості (% ДНК/100), [рх]; TL — довжина хвостової частини комети, [рх]; Tail DNA Percent – відсоток ДНК у хвості комети відносно загального вмісту ДНК у кометі.

Показники кількісної оцінки міграції ДНК в агарозний гель при кометному електрофорезі розраховуються автоматично в пікселях (рх) під час аналізу фотографій в OpenComet. Для встановлення кількості пікселів в 1 мкм використовували об'єктив-мікромір на тому самому збільшенні, що і за фотографування слайдів. У такий спосіб було встановлено, що в 10 мкм міститься 18 рх. Перерахунок показників TL та TailMoment із кількості пікселів у мікрометри проводився за наступними формулами 2.2 та 2.3:

$$\text{TailMoment} = [\text{рх}] \times 10/18 \quad (2.2),$$

де TailMoment, довжина хвоста комети, помножена на частку ДНК у хвості (% ДНК/100) [мкм]; [рх] — кількість пікселів.

$$\text{TL} = [\text{рх}] \times 10/18 \quad (2.3),$$

де TL, довжина хвостової частини комети [мкм]; [рх] — кількість пікселів.

В середньому було проаналізовано 1200 (інтервал, 1100–1500) клітин за дослідження.

2.2.5. Статистичний аналіз. В дослідженнях, присвячених вивченню виживаності та впливу факторів на виживаність (*дослідження № 1, № 3, № 4*), аналіз проводився методом Каплана-Майєра із застосуванням логарифмічного рангового тесту (log-rank тест), χ^2 -тесту (Pearson Chi-square тест), Сох-Mantel тесту, Gehan's Wilcoxon тесту, Сох's F тесту, Peto & Peto Wilcoxon тесту.

Для оцінки впливу незалежних предикторів (коваріат) на ризику виживаності використовували логарифмічний ранговий тест (для порівняння кривих виживаності Каплана-Майєра різних досліджуваних груп) та регресійний аналіз за напівпараметричною моделлю пропорційних ризиків Кокса з метою дослідження впливу на виживаність кількісних коваріат.

Для обґрунтування можливості застосування моделі Кокса було здійснено перевірку моделі на прийнятність гіпотези про пропорційність ризиків за допомогою аналізу залишків Шенфельда, а також досліджено адекватність стратифікації моделі за групами дослідження за допомогою тесту χ^2 -тесту щодо різниці статистики показників правдоподібності відповідних моделей.

Співвідношення ризиків за коефіцієнтом небезпеки (HR) розраховано з 95 % довірчими інтервалами (ДІ).

В *дослідженні № 1* перевірка гіпотези H_0 щодо ДЕЛ при застосуванні гіпофракційного та стандартного режимів ПТ у пацієнтів з гліобластомою здійснювалася за таким алгоритмом:

1. На стратифікованій за групами СПТ і ГПТ вибірці будується регресійна напівпараметрична модель пропорційних ризиків Кокса для виявлення тих коваріат, що впливають на базовий ризик виживаності вказаних груп, який у них може бути різним за припущеннями моделі Кокса.

2. Формування усіх можливих варіантів кластеризації відповідно до попередньо визначених статистично значущих коваріат шляхом перебору всіх їх значень.

3. Інтерполяція функцією Вейбулла базової виживаності окремо для груп СПТ і ГПТ, що відкриває можливість розрахунковим способом знайти криві

виживаності, які в групах СПТ і ГПТ моделюють саме той ризик, що притаманний кожному з 48 однорідних за цим ризиком кластерів.

4. Інтерпольовані криві базових функцій КСВ груп СПТ та ГПТ використовуються для розрахунку кривих виживаності (S_g) в кожному окремому однорідному кластері, що наражається на відповідний ризик, за формулою моделі Кокса:

$$S_g = S_{bg}^\gamma \quad (2.4)$$

де

$$\gamma = e^{\sum_i \beta_i k_i}$$

g — ознака групи СПТ або ГПТ, S_{bg} — інтерпольовані функцією Вейбулла криві базових функцій КСВ груп СПТ та ГПТ, β_j — регресійні коефіцієнти, що оцінені в моделі Кокса, k_i — відповідні значення коваріат або 1 або 0, залежно від вибраного кластера.

5. Отримані розподіли в групах СПТ і ГПТ в кожному кластері порівнюються за допомогою критерія Колмогорова-Смірнова з поправкою Бонферроні критичного рівня статистичної значущості, який прийнятий в цій роботі, оскільки криві виживаності по суті є відповідними функціями розподілу ймовірностей, що були отримані розрахунковим чином, а не емпірично (експериментально).

В дослідженні № 2, присвяченому вивченню показників ЯЖ в групах СПТ і ГПТ, аналіз проводився як в межах однієї групи окремо (внутрішньогруповий аналіз) шляхом порівняння результатів першого, другого і третього опитування, так і між групами СПТ і ГПТ, як порівняння незалежних груп з різними кількостями спостережень окремо для кожного терміну спостереження (міжгруповий аналіз).

Для внутрішньогрупового статистичного аналізу застосовувався Фрідмана тест (Friedman test), який є непараметричним аналогом дисперсійного аналізу повторних вимірювань ANOVA. Здійснювалася також апостеріорна попарна

перевірка відмінностей в трьох послідовних опитуваннях через 3, 6 і 12 міс. після ПТ за допомогою непараметричного тесту знакових рангів Вілкоксона (Wilcoxon signed-rank test) з поправкою Бонферроні критичного рівня статистичної значущості, який прийнятий в цій роботі.

Нульова гіпотеза H_0 , яка перевірялась критерієм Фрідмана, полягала у тому, що дані трьох послідовних опитувань (через 3, 6 і 12 міс. після ПТ) є вибірками з однієї генеральної сукупності. Тобто H_0 гіпотеза полягала в тому, що наявні відмінності між трьома опитуваннями є суто випадковими.

У випадку відхилення нульової гіпотези за критерієм Фрідмана проводився тест Вілкоксона, щоб апостеріорно виявити, які саме результати опитувань (через 3, 6 і 12 міс. після ПТ) можуть вважатися статистично різними. Тобто перевірялася нульова гіпотеза H_0 , що медіана генеральної сукупності парних відмінностей результатів двох опитувань дорівнює 0 (Brownlee, 1965)

Для проведення міжгрупового аналізу щодо порівняння результатів опитувань між незалежними групами СПТ і ГПТ використовувався непараметричний U тест Манна-Уїтні (Mann-Whitney U test). Це непараметричний статистичний критерій, що використовується для оцінки різниці між двома незалежними вибірками або групами за рівнем будь-якої ознаки.

Для уточнення наявності переваги в показниках ЯЖ однієї з досліджуваних груп було застосовано аналіз за допомогою ρ -тесту, що дозволяє порівнювати сукупність пацієнтів у групі, тобто весь розподіл.

В дослідженні № 4 при вивченні змін популяційного складу ЛПК у пацієнтів, які отримували ДКВ, перевірка H_0 гіпотези про відсутність різниці в кількісних змінах субпопуляцій лімфоцитів на етапах імунотерапії проводилась за допомогою тесту Фрідмана.

Для визначення зв'язку між імунологічними показниками та виживаністю пацієнтів з гліобластомою, які отримували ДКВ у складі комплексного ад'ювантного лікування, був застосований ROC-аналіз.

В дослідженні № 5 оцінка даних кометного електрофорезу в нейтральних умовах щодо відповіді геному на *in vitro* опромінення здійснювалась кластеризацією методом k-середніх із використанням метрики відстані Вассерштайна (*K-Means Clustering Algorithm*, n.d.; Villani, 2009).

При тестуванні гіпотези H_0 щодо відсутності внутрішньогрупової різниці та різниці між незалежними групами в параметрах геному TailDNAPercent та TailMoment (група порівняння та група пацієнтів з гліобластомою відповідно до та після *in vitro* опромінення) використовувались тест Колмогорова-Смірнова та U тест Манна-Уїтні.

В дескриптивній статистиці для перевірки однорідності міжгрупового розподілу кількісних показників використовувався Kruskal-Wallis ANOVA & Median test, відносних величин — тест χ^2 та U тест Манна-Уїтні залежно від властивостей груп, що досліджувалися.

В усіх таблицях, що представляють результати статистичних розрахунків, зокрема, щодо розподілу певних ознак в групах дослідження за очікуваними, спостережуваними частотами та різницею між ними, дані представлені у відповідності до програмного забезпечення, використаного для розрахунків, без авторської корекції.

У всіх розглянутих статистичних тестах для прийняття рішень щодо статистичної значущості результатів здійснювалося порівняння визначених в роботі показників *p-value* з встановленим критичним рівнем прийняття/відхилення статистичних гіпотез $\alpha=5\%$ ($\alpha_{\text{крит}}=0,05$). Під час множинних порівнянь з метою корекції результатів тесту використовувалась поправка Бонферроні, яка є найбільш консервативним способом контролювати помилку першого типу (неправильного відхилення H_0 гіпотези) (Bonferroni, 1936).

Збір та підготовка первинних даних здійснювалася в MS Excel, статистичні розрахунки виконувалися за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 64 v.12.5.192.0 TIBCO Software Inc.

РОЗДІЛ 3

ВИЗНАЧЕННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЕФЕКТУ ЛІКУВАННЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ СТАНДАРТНОГО І ГІПОФРАКЦІЙНОГО РЕЖИМІВ ОПРОМІНЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ГЛІОБЛАСТОМОЮ

3.1. Аналіз загальної виживаності та виживаності без прогресування у пацієнтів з гліобластомою, які отримали ад'ювантну променеви терапію за стандартним режимом, гіпофракційним режимом або методом опромінення всього головного мозку

На першому етапі була проаналізована когорта 205 пацієнтів з вперше діагностованою патогістологічно верифікованою гліобластомою, стратифікована за режимом застосованої ПТ на три групи:

- група СПТ (стандартний режим) — 49 (23,9 %) пацієнтів (30 фракцій, РВД 2,0 Гр, СВД 60,0 Гр);
- група ГПТ (гіпофракційний режим) — 110 (53,7 %) пацієнтів (15 фракцій, РВД 3,5 Гр, СВД 52,5 Гр);
- група WBRT (опромінення всього головного мозку) — 46 (22,4 %) пацієнтів (5 фракцій, РВД 5,0 Гр, СВД 25,0 Гр).

Аналіз здійснювався відповідно до встановлених в роботі кінцевих точок дослідження.

Первинні кінцеві точки дослідження:

- ЗВ в загальній вибірці та окремо в групах СПТ, ГПТ, WBRT. При цьому ознака події визначалася як летальний випадок (смерть пацієнта). У всіх інших випадках подія інтерпретувалася як цензурована. Тобто, під цензурованою подією ми розуміємо подію останнього контакту з пацієнтом, коли він залишається живим.

Вторинні кінцеві точки дослідження:

- БПВ в загальній вибірці, окремо в групах СПТ і ГПТ. При цьому ознака події визначалася як випадок клініко-радіологічної прогресії гліобластоми. У всіх інших випадках подія інтерпретувалася як цензурована.

При цьому під цензурованою подією ми розуміємо подію останнього контакту з пацієнтом, коли він залишається живим за відсутності клініко-радіологічних ознак прогресії пухлини.

Також до цензурованих випадків ми відносили такі, коли контакт з пацієнтом був втраченим.

Тривалості періодів в ЗВ та БПВ визначалися як час від дати хірургічної операції до дати події.

Третинні кінцеві точки дослідження:

– співвідношення ризику смерті та ризику настання прогресії в досліджуваних групах залежно від застосованого режиму ПТ.

На момент останнього контакту в рамках дослідження (09.09.2021 — точка правого цензурування) в досліджуваній когорті 41 (20,0 %) пацієнт залишався живим, 164 (80,0 %) пацієнтів померли.

Основні характеристики пацієнтів. Середній вік пацієнтів в загальній вибірці складав 53,8 років (95 % ДІ 52,1 – 55,5). В групах окремо за показником середнього віку наймолодші пацієнти були в групі СПТ — 52,8 (95 % ДІ 49,6 – 55,8) років. Натомість середній вік пацієнтів груп ГПТ та WBRT був майже однаковим: в групі ГПТ — 54,0 (95 % ДІ 51,8 – 56,3) років; в групі WBRT — 54,4 (95 % ДІ 50,1 – 58,7) років.

Проведено аналіз розподілу в загальній вибірці, а також у групах окремо за стратифікацією відповідно до віку 60 років (до 60 років та 60 і старше років), який показав переважання пацієнтів віком до 60 років в усіх досліджуваних групах.

В загальній вибірці, групах ГПТ та WBRT переважали жінки: відповідно в цих групах налічувалось 114 (55,6 %), 62 (30,2 %) та 28 (13,7 %) жінок (частоти наведено щодо кількості спостережень в загальній вибірці) та 91 (44,4 %), 48 (23,4 %) та 18 (8,8 %) чоловіків.

В групі СПТ кількість жінок і чоловіків була майже однаковою: 24 (11,7 %) жінок та 25 (12,2 %) чоловіків.

За радикальністю хірургічного лікування в усіх групах дослідження, окрім групи опромінення всього головного мозку, переважали випадки, коли гліобластома була видалена радикально («тотально» (по перифокальній зоні) чи субтотально). Натомість група WBRT містила лише випадки часткової резекції первинної пухлини або СТБ.

Деталізація розподілу за об'ємом хірургічного лікування, а також за іншими клінічними характеристиками (стать, вік, локалізація пухлини, функціональний статус за шкалою Карновського, хіміотерапевтичне лікування) в загальній вибірці та у групах СПТ, ГПТ і WBRT окремо представлена в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Основні характеристики пацієнтів, n (%)

Характеристика	Група			Загальна вибірка n=205 (100,0)
	СПТ n=49 (23,9)	ГПТ n=110 (53,7)	опромінення всього головного мозку n=46 (22,4)	
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Стать:				
чоловіки	25 (12,2)	48 (23,4)	18 (8,8)	91 (44,4)
жінки	24 (11,7)	62 (30,2)	28 (13,7)	114 (55,6)
Об'єм хірургічної резекції первинної пухлини:				
- «тотально» (по перифокальній зоні)	23 (11,2)	59 (28,8)	0 (0,0)	82 (40,0)
- субтотально				
- частково	11 (5,4)	12 (5,8)	0 (0,0)	23 (11,2)
- стереотаксична	10 (4,9)	29 (14,2)	30 (14,6)	69 (33,7)
біопсія	5 (2,4)	10 (4,9)	16 (7,8)	31 (15,1)
Вік, років:				
- < 60	33 (16,1)	73 (35,6)	29 (14,2)	135 (65,9)
- ≥60	16 (7,8)	37 (18,1)	17 (8,3)	70 (34,2)
Локалізація пухлини				
- лобарна	32 (15,6)	76 (37,1)	5 (2,4)	113 (55,1)
- з медіанним поширенням	17 (8,2)	34 (16,6)	11 (5,4)	62 (30,2)
- мультифокальний процес	0 (0,0)	0 (0,0)	30 (14,6)	30 (14,6)

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5
Функціональний статус за шкалою Карновського, балів:				
– 90	13 (6,4)	33 (16,1)	0 (0,0)	46 (22,4)
– 80	24 (11,7)	46 (22,4)	2 (1)	72 (35,1)
– 70	11 (5,4)	22 (10,7)	17 (8,3)	50 (24,4)
– 60	1 (0,5)	9 (4,4)	27 (13,2)	37 (18,1)
Хімієтерапія:				
– не проводилась	5 (2,4)	10 (4,9)	20 (9,8)	35 (17,1)
– проводилась:	44 (21,4)	100 (48,8)	26 (12,7)	170 (82,9)
темозоломід	38 (18,5)	87 (42,4)	16 (7,8)	141 (68,8)
PCV	6 (2,9)	13 (6,4)	10 (4,9)	29 (14,1)

Примітка: розподіл представлено за абсолютними числами і частотами у відсотках, розрахованих щодо загальної кількості випадків у вибірці.

Окремо слід зазначити, що оскільки переважна частина вибірки, що досліджується, відноситься до періоду, який передував широкому впровадженню в клінічну практику молекулярно-генетичних досліджень (перш за все, щодо визначення статусу метилювання промотору гена O⁶-метилгуанін-ДНК-метилтрансферази (*MGMT*), мутації гена ізоцитратдегідрогенази (*IDH*), коделеції 1p/19q), ми маємо обмежені відомості щодо розподілу пацієнтів відповідно до вищезазначених характеристик.

При цьому слід враховувати, що такі молекулярно-генетичні маркери як коделеція 1p/19q та мутаційний статус гена *IDH*, які попередньо розглядались як суттєвий прогностичний фактор, у класифікації 2016 р. вважаються саме характерною ознакою для того чи іншого підтипу гліоми, а не як такі, що пов'язані з певним прогностичним впливом в межах окремого підтипу (Weller et al., 2021).

Тому ми наводимо дані щодо розподілу пацієнтів відповідно до статусу метилювання промотору гена *MGMT*, але з огляду на суттєву обмеженість таких даних цей показник не враховувався при статистичних обрахунках. Серед дослідженої вибірки дані щодо статусу метилювання промотору гена *MGMT* відсутні більш ніж у половині спостережень — 106 (51,7 %) випадків;

у 46 (22,4 %) пацієнтів було відсутнє метилювання промотору гена *MGMT*; у 53 (25,9 %) пацієнтів промотор гена *MGMT* був метильованим. В групах СПТ, ГПТ та WBRT дані щодо статусу метилювання промотору гена *MGMT* були відсутніми в більшості спостережень: 33 (16,1 %), 44 (21,5 %) і 29 (14,1 %) відповідно. Метильований промотор гена *MGMT* мав місце у 8 (3,9 %) пацієнтів групи СПТ, 43 (21 %) пацієнтів групи ГПТ та 7 (3,4 %) пацієнтів групи WBRT. Неметильований промотор гена *MGMT* був визначений у 8 (3,9 %) пацієнтів групи СПТ, 23 (11,2 %) пацієнтів групи ГПТ та 10 (4,9 %) пацієнтів групи WBRT.

3.1.1. Аналіз загальної виживаності. В групі СПТ при медіані часу спостереження 24,4 місяці медіана ЗВ склала 15,0 (95 % ДІ 14,1–17,1) міс. В групі ГПТ при медіані часу спостереження 22,3 місяці медіана ЗВ склала 16,5 (95 % ДІ 14,1–18,8) міс. Медіана ЗВ для групи WBRT склала 8,7 (95 % ДІ 7,5–9,5) міс. Треба зазначити, що медіана часу спостереження для цієї групи не досягається за час нецензурованих спостережень.

Медіана ЗВ для загальної вибірки склала 14,1 (95 % ДІ 12,8–15,5) міс. Медіана спостереження для об'єднаної групи СПТ і ГПТ склала 23,8 міс. Цей показник був розрахований без врахування групи WBRT, оскільки включення такої групи спотворює цей показник для всієї вибірки. Розрахунки за χ^2 -тестом показали наявність статистично значущої різниці між показниками ЗВ в групах СПТ та ГПТ vs. WBRT групи ($\text{Chi-square}=41,31794$; $\text{df}=2$; $p=0,00000$), що графічно продемонстровано на рисунку 3.1.

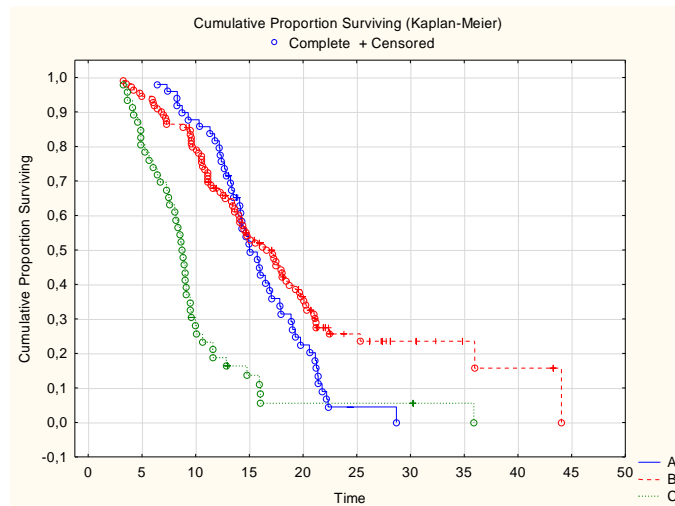


Рис. 3.1. Криві Каплана-Майєра ЗВ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 205 пацієнтів з гліобластомою в групах стандартного режиму опромінення (А), ГПТ (В) та опромінення всього головного мозку (С)

Аналіз за логарифмічним ранговим тестом з поправкою Бонферроні не зафіксував статистично значущої різниці між показниками ЗВ в групах СПТ та ГПТ ($p \geq 0,017 = 0,07$). На рисунку 3.2 наведено відповідні криві Каплана-Майєра, що графічно демонструють розподіл за ЗВ у групах СПТ і ГПТ. Слід звернути увагу на перетин цих кривих в точці, близькій до медіани, а також відзначити чітку тенденцію до збільшення ЗВ у групі ГПТ на етапі спостереження після досягнення медіани.

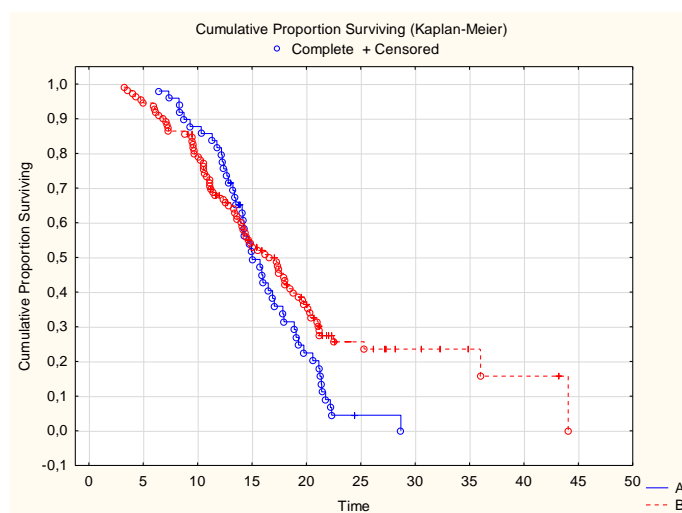


Рис. 3.2. Криві Каплана-Майєра ЗВ (в міс.) для ретроспективного аналізу пацієнтів з гліобластомою в групі стандартного режиму опромінення (А) та гіпофракційного режиму опромінення (В)

Таким чином, результати цього дослідження продемонстрували, що статистичну гіпотезу H_0 щодо ЗВ в групах опромінення всього головного мозку та групах гіпофракційного і стандартного режимів ПТ слід відхилити (χ^2 -тест; $p=0,00000$ для ЗВ).

Водночас підтверджено гіпотезу H_0 щодо відсутності різниці у розподілі ЗВ в групах СПТ і ГПТ при розрахунку статистичної значущості з поправкою Бонферроні (див. розрахунки вище).

Варто наголосити, що до результатів такого аналізу за log-rank тестом слід ставитись критично, враховуючи перетин відповідних кривих Каплана-Майєра в точці, близькій до медіани. Як зазначалось вище, перетин кривих ЗВ досліджуваних груп вказує на те, що група СПТ має більш сприятливу ЗВ на початковому етапі спостереження та менш сприятливу ЗВ після досягнення медіани. Водночас, за формою відповідних кривих Каплана-Майєра простежується чітка тенденція до збільшення виживаності у групі ГПТ на етапі спостереження після досягнення медіани, порівняно з усіма іншими групами дослідження. Тест log-rank найімовірніше виявить різницю між групами, коли ризик події постійно вищий для однієї групи, ніж для іншої. При цьому навряд чи можна виявити різницю при перетині кривих виживаності, як це спостерігається в групах СПТ і ГПТ (Bland & Altman, 2004). Тобто, якщо коефіцієнт ризику є постійним у часі, тест log-rank є найпотужнішим тестом. Хоча непостійний коефіцієнт ризику сам по собі не робить цей тест недійсним. В цьому випадку широко вживаний тест log-rank лише не є оптимальним з точки зору потужності. Це означає, що можуть існувати альтернативні методи аналізу, які можуть бути кращими (Ananthakrishnan et al., 2021).

Таким чином, отримані результати були розцінені нами як такі, що не виключають відхилення гіпотези H_0 щодо порівняння розподілу показників виживаності в групах СПТ і ГПТ за допомогою більш потужних методів статистичного аналізу. З клінічної точки зору ми висуваємо гіпотезу щодо наявності певних комбінацій клінічних факторів, вплив яких може по різному відобразитись у виживаності в групах СПТ і ГПТ, як було зафіксовано в цьому

дослідженні. З метою перевірки цієї гіпотези спочатку ми переходимо до розгляду більш прецизійного показника виживаності — КСВ. Для КСВ будемо вважати, що групи СПТ і ГПТ можуть розрізнятися за своїми характеристиками, які здатні впливати на потенційну виживаність, наприклад, це пацієнт-асоційовані фактори: стать, вік, функціональний статус та показники, асоційовані з лікуванням — радикальність хірургічної резекції, хіміотерапія тощо. Групи СПТ і ГПТ також можуть мати різну базову виживаність, але це не обмежує застосування моделі пропорційних ризиків Кокса, якщо стратифікувати вибірку за ознакою групи (СПТ vs. ГПТ). Стратифікована модель пропорційних ризиків Кокса дозволяє дослідити мультिवаріантний вплив певних факторів на виживаність, виділивши коваріати, для яких може бути зареєстрований статистично значущий вплив на КСВ. Після відбору статистично значущих коваріат наближенням Вейбулла визначаються безперервні базові криві виживаності груп СПТ і ГПТ та здійснюється кластеризація за значеннями обраних коваріат, що дозволяє розглядати групи як однорідні в межах однієї страти (кластера). Отримані таким чином криві виживаності груп СПТ і ГПТ порівнюються за критерієм Колмогорова-Смірнова, що і дозволяє остаточно відхилити або прийняти гіпотезу H_0 окремо в кожній страті. Такий підхід є доцільним з огляду на обмеження чисельності когорти, щодо якої проводяться статистичні оцінки.

Необхідно наголосити, що ці обмеження мають суттєвий вплив на методологію багатьох онкологічних досліджень, присвячених новоутворенням, які не є широко поширеними в загальній популяції, зокрема, гліобластомі. В такому випадку формування багаточисленних груп спостереження в осяжному часі не є реалістичним, що має суттєвий обмежувачий вплив на потужність статистичних методів і відповідно рівень доказовості отриманих результатів.

3.1.2. Аналіз виживаності без прогресування. За результатами статистичних розрахунків в групі СПТ медіана БПВ склала 9,0 (95 % ДІ 9,0–10,0) міс. В групі ГПТ медіана БПВ склала 9,0 (95 % ДІ 8,0–10,0) міс. Медіана БПВ

для групи WBRT була суттєво меншою і склала 5,1 (95 % ДІ 4,0–6,0) міс. Відповідні дані графічно продемонстровано на рисунку 3.3. Для загальної вибірки медіана БПВ склала 8,8 (95 % ДІ 7,0–9,0) міс.

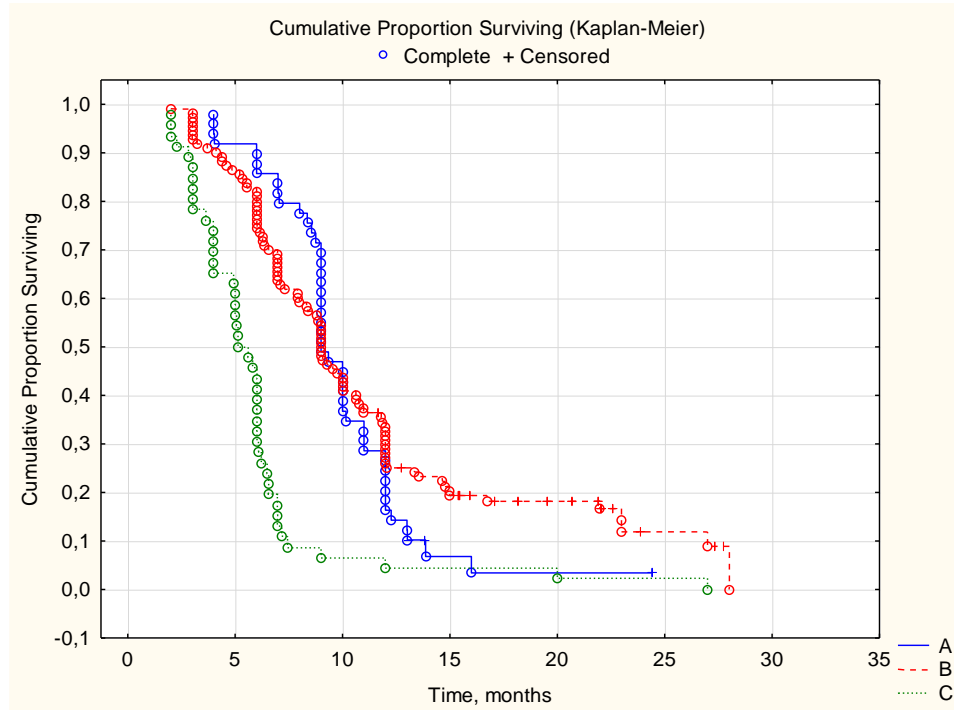


Рис. 3.3. Криві Каплана-Майєра БПВ (в міс.) для ретроспективного аналізу в групах стандартного режиму опромінення (А), гіпофракційного режиму (В) та опромінення всього головного мозку (С)

Аналіз показав наявність статистично значущої різниці за часом до настання прогресії між групою WBRT та групами СПТ і ГПТ (Chi-square=42,13263; df=2; $p=0,00000$) (рис. 3.3). Натомість для БПВ, аналогічно до показника ЗВ, окреме порівняння груп СПТ і ГПТ не зафіксувало статистичної різниці (log-rank test $p=0,43$), з урахуванням вказаних вище зауважень щодо log-rank тесту та корекції рівня статистичної значущості за Бонферроні.

В таблиці 3.2 наведено результати статистичних розрахунків щодо розподілу показників виживаності в досліджуваних групах.

Розподіл показників виживаності в групах дослідження

Показник	Група СПТ (n=49)	Група ГПТ (n=110)	p-value	Група WBRT (n=46)	p-value	Загальна вибірка (n=205)
Медіана ЗВ, міс.	15,0 (95 % ДІ 14,1–17,1)	16,5 (95 % ДІ 14,1–18,8)	0,07*	8,7 (95 % ДІ 7,5–9,5)	0,00000**	14,1 (95 % ДІ 12,8–15,5)
Медіана БПВ, міс.	9,0 (95 % ДІ 9,0–10,0)	9,0 (95 % ДІ 8,0–10,0)	0,43*	5,1 (95 % ДІ 4,0–6,0)	0,00000**	8,8 (95 % ДІ 7,0–9,0)
Медіана часу спостереження, міс.	24,4	22,3				23,8 ***

Примітки:

* – для груп СПТ і ГПТ за log-rank тестом (згідно з поправкою Бонферроні встановлений рівень критичної значущості p -value =0,017);

** – для групи WBRT vs. груп СПТ і ГПТ за χ^2 -тестом;

*** – для об'єднаної групи СПТ та ГПТ, без групи WBRT (пояснення див. вище).

Як продемонстровано в таблиці 3.2, ЗВ та БПВ пацієнтів, які були опромінені за допомогою WBRT, порівняно з пацієнтами груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення, розрізняються з відповідним рівнем статистичної значущості ($p=0,00000$) за χ^2 -тестом. Водночас, попарне порівняння груп СПТ і ГПТ за log-rank тестом, враховуючи поправку Бонферроні, не зареєструвало статистично значущої різниці у розподілі ЗВ та БПВ в цих групах ($p \geq 0,017$). Але при інтерпретації результатів статистичного аналізу слід враховувати зауваження щодо потужності log-rank тесту, описані вище, оскільки має місце перетин кривих Каплана-Майєра груп СПТ і ГПТ в точці, близькій до медіани.

3.1.3. Аналіз співвідношення ризику смерті та ризику настання прогресії залежно від режиму променевого лікування. Аналіз співвідношення ризику (HR) смерті та ризику настання прогресії залежно від режиму опромінення продемонстрував наступне. У пацієнтів групи WBRT ризик смерті виявився вищим у 2,5 раза (HR 2,5; 95 % ДІ 1,45–4,46) порівняно з групою СПТ та в 3,5 раза (HR 3,5; 95 % ДІ 2,09–5,88) вищим порівняно з пацієнтами групи ГПТ.

Водночас, ризик настання прогресії для пацієнтів групи WBRT виявився в 2,8 раза вищим (HR 2,78; 95 % ДІ 1,63–4,74) порівняно з групою СПТ та в 3,1 раза вищим (HR 3,12; 95 % ДІ 1,91–5,10) порівняно з групою ГПТ.

3.1.4. Променева токсичність та безпечність застосованих режимів опромінення. Протягом періоду спостереження в усіх трьох групах спостереження (СПТ, ГПТ, WBRT) не було зареєстровано жодного випадку тяжкої променевої токсичності ≥ 3 ступеня за CTCAE v.5 (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) (*Protocol Development, n.d.*)), що супроводжується симптоматикою, при якій пацієнт потребує ушпиталення та інтенсивної терапії, або променевих ускладнень, які загрожують життю пацієнта.

В жодному з випадків ПТ не призвела до розвитку симптомного стероїд-резистентного набряку головного мозку.

Всі пацієнти, які увійшли до дослідження, не перервали курсу променевого лікування в зв'язку з розвитком променевої токсичності.

Місцеві (еритема та алопеція в зоні опромінення) та загальні променеві реакції (слабкість, сонливість, головний біль) були незначно або помірно вираженими, контрольованими призначенням симптоматичної або/та стероїдної терапії. При призначенні стероїдів з метою мінімізації побічних ефектів застосовувалось загальне правило, аби стероїди застосовувались в якомога меншій дозі впродовж якомога короткого проміжку часу.

Схема терапії супроводу протягом курсу опромінення та її корекція в післяпроменевому періоді призначалась променевим терапевтом в кожному

випадку індивідуально, з урахуванням сукупності клініко-лабораторно-нейровізуалізаційних даних.

Таким чином, з наведеного вище слідує наступне:

1. Медіани ЗВ у пацієнтів групи СПТ, ГПТ, WBRT склали 15,0 (95 % ДІ 14,1–17,1) міс.; 16,5 (95 % ДІ 14,1–18,8) міс.; 8,7 (95 % ДІ 7,5–9,5) міс. відповідно. Медіана ЗВ для загальної вибірки (для всіх трьох груп разом) склала 14,1 (95 % ДІ 12,8–15,5) міс. Зареєстровано статистично значущу різницю у ЗВ в групах СПТ та ГПТ vs. групи WBRT ($p=0,00000$). Натомість не було зафіксовано статистично значущої різниці у розподілі ЗВ в групах СПТ і ГПТ при їх попарномпорівняно ($p=0,07$) за log-rank тестом, з урахуванням поправки Бонферроні.

2. За медіаною часу до настання прогресії групи СПТ та ГПТ статистично не розрізняються ($p=0,43$): СПТ — 9,0 (95 % ДІ 9,0–10,0) міс.; ГПТ — 9,0 (95 % ДІ 8,0–10,0) міс. Медіана БПВ для групи WBRT є суттєво меншою — 5,1 (95 % ДІ 4,0–6,0) міс., із зареєстрованою статистично значущою різницею при порівнянні груп СПТ і ГПТ з групою WBRT ($p=0,00000$).

3. Ризик смерті для пацієнтів, яким проводили опромінення всього головного мозку, порівняно з групою СПТ, виявився у 2,5 раза вищим (HR 2,5; 95 % ДІ 1,45–4,46) та у 3,5 раза вищим, ніж у групі ГПТ (HR 3,5; 95 % ДІ 2,09–5,88).

4. Ризик настання прогресії для пацієнтів групи WBRT виявився в 2,8 раза вищим (HR 2,78; 95 % ДІ 1,63–4,74) порівняно з групою стандартного фракціонування та в 3,1 раза вищим (HR 3,12; 95 % ДІ, 1,91–5,10) порівняно з групою ГПТ.

5. Криві ЗВ та БПВ в групах СПТ та ГПТ перетинаються, що призводить до суттєвого зменшення потужності log-rank тесту, тому за таких умов до результатів перевірки гіпотези H_0 слід підходити з обережністю. Наявність ефекту перетину кривих виживаності в групах СПТ та ГПТ може бути наслідком неоднорідності груп та потребує інших методів дослідження.

3.2. Аналіз канцер-специфічної виживаності пацієнтів з гліобластомою в групах стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Отримані результати першого етапу аналізу виживаності пацієнтів з гліобластомою відповідно до застосованого режиму опромінення чітко продемонстрували перевагу у використанні стандартного та гіпофракційного режимів ПТ проти опромінення всього головного мозку. Водночас, статистичний аналіз не зафіксував різниці у ЗВ та БПВ між групами СПТ і ГПТ, хоча на відповідних кривих Каплана-Майєра груп наявний перетин в точці, близькій до медіани, з перевагою у виживаності групи ГПТ після досягнення медіани. Саме це спонукало нас до подальшого аналізу розподілу виживаності в групах СПТ і ГПТ за допомогою більш прецизійного показника — КСВ.

З цією метою з описаної вище вибірки 205 пацієнтів з вперше діагностованою гліобластомою для ретроспективного аналізу була виділена когорта 159 пацієнтів, які опромінювались за стандартним та гіпофракційним режимами (за описаним вище дозовим режимом):

- група СПТ — 49 (30,8 %) пацієнтів;
- група ГПТ — 110 (69,2 %) пацієнтів.

Первинні кінцеві точки дослідження:

– КСВ в загальній когорті, а також окремо в групах СПТ і ГПТ. При цьому ознака події визначалася як летальний випадок лише за умови смерті пацієнта від причини, безпосередньо пов'язаною з гліобластомою. У всіх інших випадках подія інтерпретувалася як цензурована, включно з такими випадками, коли контакт з пацієнтом був втраченим, або смерть пацієнта не була безпосередньо пов'язаною з пухлиною.

Вторинні кінцеві точки дослідження:

– БПВ в загальній вибірці, а також окремо в групах СПТ і ГПТ. При цьому ознака події визначалася як випадок клініко-радіологічної прогресії гліобластоми. У всіх інших випадках подія інтерпретувалася як цензурована. При цьому під цензурованою подією ми розуміємо подію останнього контакту з пацієнтом, коли він залишається живим за умови відсутності клініко-

радіологічних ознак прогресії пухлини, або випадки, коли контакт з пацієнтом був втраченим.

Тривалості періодів в КСВ та БПВ визначалися як час від дати хірургічної операції до дати події.

На момент останнього контакту в рамках дослідження (09.09.2021 — точка правого цензурування) поміж 159 пацієнтів загальної вибірки 46 (28,9 %) пацієнтів залишалося живими, 113 (71,1 %) пацієнтів померли. Серед 49 пацієнтів групи СПТ налічувалось 44 (89,8 %) випадки настання події (смерті) та 5 (10,2 %) цензурованих випадків. Серед 110 пацієнтів групи ГПТ було 69 (62,9 %) випадків настання події (смерті) та 41 (37,3 %) цензурований випадок.

За БПВ серед пацієнтів загальної вибірки ($n=159$; група СПТ і ГПТ разом) кількість подій (прогресія пухлини) склала 140 (88,1 %) випадків, кількість цензурованих спостережень — 19 (11,9 %) випадків.

В групі ГПТ кількість подій (прогресія пухлини) склала 94 (85,5 %), кількість цензурованих спостережень — 16 (14,6 %) випадків.

В групі СПТ кількість подій (прогресія пухлини) склала 46 (93,9 %), кількість цензурованих спостережень — 3 (6,1 %) випадки.

3.2.1. Описова статистика і перевірка на однорідність розподілу в загальній вибірці, групах стандартного і гіпофракційного режимів опромінення.

Віковий розподіл. Середній вік в загальній вибірці склав 53,6 (95 % ДІ 51,8–55,4) роки. Середній вік пацієнтів групи СПТ склав 52,8 (95 % ДІ 49,6–55,8) років; групи ГПТ — 54,0 (95 % ДІ 49,0–58,0) років. Після перевірки однорідності розподілу за віком у групах СПТ і ГПТ за непараметричним тестом Манна-Уїтні слід прийняти гіпотезу H_0 ($p=0,56$) про однорідність груп СПТ і ГПТ за віком.

Аналіз вікового розподілу у розрізі статі показав, що середній вік жінок в цій когорті загалом ($n=73$) є незначно вищим, ніж середній вік чоловіків: для

жінок — 54,4 (95 % ДІ 51,7–57,1) років; для чоловіків (n=86) — 52,9 (95 % ДІ 50,4–55,4) років.

В групі СПТ середній вік жінок (n=24) помітно вищий, ніж середній вік чоловіків, і складає 55,8 (95 % ДІ 51,4–60,2) років. При цьому середній вік чоловіків (n=25) в групі СПТ становить 49,7 (95 % ДІ 45,1–54,4) років.

В групі ГПТ середній вік жінок (n=48) незначно нижчий, ніж відповідний показник у чоловіків: для жінок — 53,7 (95 % ДІ 50,2–57,3) років, для чоловіків (n=62) — 54,2 (95 % ДІ 51,1–57,2) років. На рисунку 3.4 графічно продемонстровано віковий розподіл у групах СПТ і ГПТ у розрізі статі.

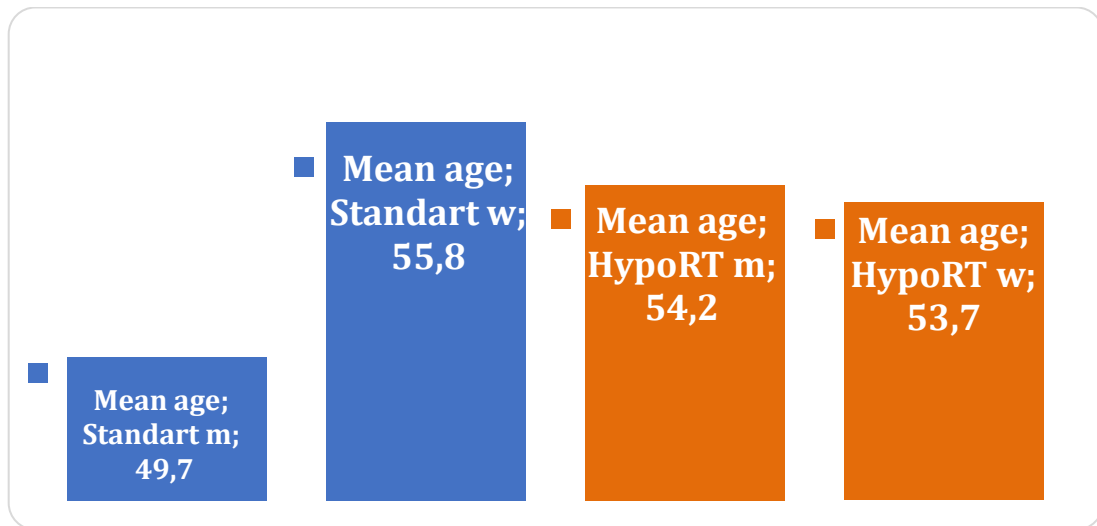


Рис. 3.4. Віковий розподіл за показником середнього віку (Mean age) в групах стандартного (RT Group: Standart; синім) та гіпофракційного (RT Group: HypoRT; жовтогарячим) режимів опромінення у розрізі статі (m — чоловіки; w — жінки)

За результатами перевірки однорідності щодо вікового розподілу у розрізі статі в групах СПТ і ГПТ за непараметричним тестом Манна-Уїтні слід прийняти гіпотезу H_0 з відповідним рівнем статистичної значущості $p > 0,05$ ($p = 0,077278$ для чоловіків і $p = 0,485499$ для жінок).

Проведено аналіз щодо розподілу в досліджуваних групах відповідно стратифікаційної точки вік 60 років (до 60 років vs. 60 років і старше). Відповідно

в загальній вибірці переважають пацієнти віком до 60 років — 106 (66,7 %) випадків, 53 (33,3 %) належать віковій групі 60 років і старше. В групі СПТ кількість пацієнтів віком до 60 років — 33 (67,4 %); 60 років і старше — 16 (32,6 %). Аналогічно в групі ГПТ кількість пацієнтів до 60 років — 73 (66,4 %), віком 60 років і старше — 37 (33,6 %).

Розподіл за спостережуваними частотами в групах СПТ і ГПТ, а також в загальній вибірці при стратифікації за віком 60 років представлено в таблиці 3.3. Наведені нижче таблиці щодо даних дескриптивної статистики досліджуваної вибірки пацієнтів представлені в оригінальному неадаптованому вигляді, відповідно до використаного програмного забезпечення.

Таблиця 3.3

**Частоти, що спостерігаються, при стратифікації за віком 60 років
загальної вибірки, груп СПТ і ГПТ**

RT_Group	2-Way Summary Table: Observed Frequencies Whole		
	Age_Group <60	Age_Group 60+	Row Totals
Standart	33	16	49
Column, %	31,13	30,19	
Row, %	67,35	32,65	
Total, %	20,75	10,06	30,82
НуроRT	73	37	110
Column, %	68,87	69,81	
Row, %	66,36	33,64	
Total, %	45,91	23,27	69,18
Totals	106	53	159
Total, %	66,67	33,33	100,00

В таблиці 3.4 представлено очікувані частоти стратифікаційного вікового розподілу (<60 років vs. 60 років і старше) в загальній вибірці та в групах СПТ і ГПТ.

**Очікувані частоти в загальній вибірці, групах СПТ і ГПТ при
стратифікації за віком 60 років**

RT_Group	2-Way Summary Table: Expected Frequencies		
	Age_Group <60	Age_Group 60+	Row Totals
Standart	32,6667	16,33333	49,0000
НуроRT	73,3333	36,66667	110,0000
Totals	106,0000	53,00000	159,0000

В таблиці 3.5 наведено результати розрахунків різниці між спостережуваними та очікуваними частотами у загальній вибірці та у групах СПТ та ГПТ за вищезазначеним стратифікаційним поділом когорти.

Таблиця 3.5

**Різниця між частотами, що спостерігаються, та очікуваними
частотами в загальній вибірці, групах СПТ і ГПТ при стратифікації за
віком 60 років**

RT_Group	2-Way Summary Table: Observed minus Expected Frequencies (DATA 18-11-22 new 18-04-23)		
	Age_Group <60	Age_Group 60+	Row Totals
Standart	0,333333	-0,333333	0,00
НуроRT	-0,333333	0,333333	0,00
Totals	0,000000	0,000000	0,00

Стратифікований за віком 60 років розподіл частот в групах СПТ та ГПТ проаналізовано на однорідність (гіпотеза H_0) за допомогою χ^2 тесту (Pearson Chi-square; M-L Chi-square). Порівняння визначеного в роботі рівня статистичної значущості $p > 0,05$ з результатами розрахунків ($df=1$; $p=0,90334$; $p=0,90324$) дозволяє прийняти нульову гіпотезу щодо однорідності груп за віком.

Розподіл за статтю. Серед 159 (100 %) пацієнтів загальної вибірки незначно переважають чоловіки — 86 (54,1 %) пацієнтів; жінок — 73 (45,9 %). В групі СПТ кількість чоловіків і жінок є практично однаковою — 24 (49 %) чоловіків та 25 (51 %) жінок. В групі ГПТ переважають чоловіки — 62 (56,4 %) пацієнта, відповідно жінок — 48 (43,6 %) (табл. 3.6–3.8). Видно, що частка чоловіків (54,1 %) у загальній вибірці дещо вища за частку жінок (45,9 %), за рахунок переважання частки чоловіків в групі ГПТ (56,4 %) порівняно із групою СПТ (49 %). Розподіл частот за статтю в групах СПТ та ГПТ порівнювали, застосовуючи χ^2 тест (Pearson Chi-square; M-L Chi-square) — відповідно $df=1$; $p=0,38828$; $p=0,38871$, що дозволяє прийняти нульову гіпотезу щодо відмінності частот за статтю в групах, що порівнюються.

Таблиця 3.6

Частоти, що спостерігаються, при розподілі за статтю в загальній вибірці, групах СПТ і ГПТ

RT_Group	2-Way Summary Table: Observed Frequencies		
	Gender 1	Gender 2	Row Totals
Standart	24	25	49
Column, %	27,91	34,25	
Row, %	48,98	51,02	
Total, %	15,09	15,72	30,82
НуроRT	62	48	110
Column, %	72,09	65,75	
Row, %	56,36	43,64	
Total, %	38,99	30,19	69,18
Totals	86	73	159
Total, %	54,09	45,91	100,0

Примітка: Gender 1 — чоловіки. Gender 2 — жінки.

Таблиця 3.7

**Очікувані частоти при розподілі за статтю в загальній вибірці,
групах СПТ і ГПТ**

RT_Group	2-Way Summary Table: Expected Frequencies (DATA 18-11-22 new 18-04-23)		
	Gender 1	Gender 2	Row Totals
Standart	26,50314	22,49686	49,0000
НуроРТ	59,49686	50,50314	110,0000
Totals	86,00000	73,00000	159,0000

Примітка: Gender 1 — чоловіки. Gender 2 — жінки.

Таблиця 3.8

**Різниця між частотами, що спостерігаються, та очікуваними
частотами в загальній вибірці, групах СПТ і ГПТ при стратифікації за
статтю**

RT_Group	2-Way Summary Table: Observed minus Expected Frequencies (DATA 18-11-22 new 18-04-23)		
	Gender 1	Gender 2	Row Totals
Standart	-2,50314	2,50314	0,00
НуроРТ	2,50314	-2,50314	0,00
Totals	0,00000	0,00000	0,00

Примітка: Gender 1 — чоловіки. Gender 2 — жінки.

Розподіл за радикальністю хірургічного лікування. Розподіл вибірки за об'ємом хірургічної резекції гліобластоми продемонстрував наступне. В загальній когорті у більшій частині пацієнтів хірургічне втручання з видалення гліобластоми виконано в радикальному об'ємі («тотальне», по перифокальній зоні або субтотальне видалення) — 105 (66 %) випадків. Натомість у 54 (34 %) пацієнтів проведено часткове (парціальне) видалення пухлини або СТБ.

Аналогічно до загальної когорти, окремий аналіз груп СПТ і ГПТ продемонстрував переважання випадків, коли хірургічна резекція гліобластоми проведена в радикальному об'ємі. В групі СПТ радикальне хірургічне втручання перенесли 34 (69,4 %) пацієнта; відповідно часткове (парціальне) видалення пухлини або СТБ були проведені в 15 (30,6 %) випадках. В групі ГПТ 71 (64,6 %) пацієнт переніс субтотальне або «тотальне» видалення гліобластоми. Відповідно, у 39 (35,4 %) пацієнтів групи ГПТ виконано нерадикальне хірургічне втручання або проведено СТБ.

Розподіл пацієнтів в когорті дослідження щодо радикальності хірургічного лікування («тотальне» + субтотальне видалення (TS) vs. часткова резекція пухлини + СТБ (PB) представлено в таблиці 3.9–3.11.

Таблиця 3.9

Частоти, що спостерігаються, при розподілі за радикальністю хірургічного лікування в загальній вибірці, групах СПТ і ГПТ

RT_Group	2-Way Summary Table: Observed Frequencies		
	Resection_Group PB	Resection_Group TS	Row Totals
Standart	15	34	49
Column, %	27,78	32,38	
Row, %	30,61	69,39	
Total, %	9,43	21,38	30,82
ГуроRT	39	71	110
Column, %	72,22	67,62	
Row, %	35,45	64,55	
Total, %	24,53	44,65	69,18
Totals	54	105	159
Total, %	33,96	66,04	100,0

Примітки:

TS — «тотальне» + субтотальне видалення;

PB — часткова резекція пухлини + СТБ.

Таблиця 3.10

Очікувані частоти при розподілі за радикальністю хірургічного лікування в загальній вибірці, групах СПТ і ГПТ

RT_Group	2-Way Summary Table: Expected Frequencies (DATA 18-11-22 new 18-04-23)		
	Resection_Group PB	Resection_Group TS	Row Totals
Standart	16,64151	32,3585	49,0000
НуроРТ	37,35849	72,6415	110,0000
Totals	54,00000	105,0000	159,0000

Примітки:

TS — «тотальне» + субтотальне видалення;

PB — часткова резекція пухлини + СТБ.

Таблиця 3.11

Різниця між частотами, що спостерігаються, та очікуваними частотами в загальній вибірці, групах СПТ і ГПТ при стратифікації за радикальністю хірургічного лікування

RT_Group	2-Way Summary Table: Observed minus Expected Frequencies (DATA 18-11-22 new 18-04-23)		
	Resection_Group PB	Resection_Group TS	Row Totals
Standart	-1,64151	1,64151	0,00
НуроРТ	1,64151	-1,64151	0,00
Totals	0,00000	0,00000	0,00

Примітки:

TS — «тотальне» + субтотальне видалення;

PB — часткова резекція пухлини + СТБ.

Однорідність груп щодо радикальності проведеного хірургічного лікування (гіпотеза H_0) перевірена за допомогою χ^2 тесту (Pearson Chi-square; M-L Chi-square). Отримані результати ($df=1$; $p=0,55163$; $p=0,54968$) дозволяють прийняти нульову гіпотезу.

Розподіл за хіміотерапевтичним лікуванням. Відповідно до ад'ювантного хіміотерапевтичного лікування пацієнти розподілялись наступним чином.

В загальній вибірці, групах СПТ і ГПТ частка пацієнтів, які отримували алкілюючу хімієтерапію темозоломідом, була найбільшою: 125 (78,6 %) пацієнтів загальної вибірки, 38 (77,6 %) пацієнтів групи СПТ, 87 (79,1 %) пацієнтів групи ГПТ. Водночас пацієнти, які отримували PCV хімієтерапію, були представлені суттєво меншою частиною когорти: 19 (12 %) пацієнтів загалом, групи СПТ і ГПТ — 6 (12,2 %) та 13 (11,8 %) пацієнтів відповідно.

Взагалі не проводилась хімієтерапія, тобто в ад'ювантному лікуванні застосовувалась лише ПТ в монорежимі, у суттєво меншій частині пацієнтів: 15 (9,4 %) пацієнтів загальної когорти, у 5 (10,2 %) пацієнтів групи СПТ та у 10 (9,1 %) групи ГПТ. Відповідний частотний розподіл представлено в таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

Частоти, що спостерігаються, в загальній вибірці, групах СПТ і ГПТ при розподілі за хімієтерапевтичним лікуванням

RT_Group	2-Way Summary Table: Observed Frequencies			
	Chemotherapy_Group TMZ	Chemotherapy_Group No	Chemotherapy_Group PCV	Row Totals
Standart	38	5	6	49
Column, %	30,4	33,33	31,58	
Row, %	77,55	10,2	12,24	
Total, %	23,9	3,14	3,77	30,82
HypoRT	87	10	13	110
Column, %	69,6	66,67	68,42	
Row, %	79,09	9,09	11,82	
Total, %	54,72	6,29	8,18	69,18
Totals	125	15	19	159
Total, %	78,62	9,43	11,95	100,0

Очікувані частоти за розподілом когорти відповідно до хіміотерапевтичного лікування, а також розрахунки різниці між спостережуваними та очікуваними частотами розподілу когорти за вищезазначеною ознакою наведено в таблицях 3.13 і 3.14 відповідно.

Таблиця 3.13

Очікувані частоти при розподілі в загальній вибірці, групах СПТ і ГПТ за хіміотерапевтичним лікуванням

RT_Group	2-Way Summary Table: Expected Frequencies			
	Chemotherapy_Group TMZ	Chemotherapy_Group No	Chemotherapy_Group PCV	Row Totals
Standart	38,5220	4,62264	5,85535	49,0000
НуроРТ	86,4780	10,37736	13,14465	110,0000
Totals	125,0000	15,00000	19,00000	159,0000

Таблиця 3.14

Різниця між спостережуваними та очікуваними частотами розподілу в загальній вибірці, групах СПТ і ГПТ за хіміотерапевтичним лікуванням

RT_Group	2-Way Summary Table: Observed minus Expected Frequencies			
	Chemotherapy_Group TMZ	Chemotherapy_Group No	Chemotherapy_Group PCV	Row Totals
Standart	-0,522013	0,377358	0,144654	0,00
НуроРТ	0,522013	-0,377358	-0,144654	0,00
Totals	0,000000	0,000000	0,000000	0,00

Статистичний аналіз за допомогою χ^2 тесту (Pearson Chi-square; M-L Chi-square) не зафіксував статистичної значущості відмінності досліджуваних груп СПТ і ГПТ $p > 0,05$ ($df=1$; $p=0,97049$; $p=0,97079$) за наявним хіміотерапевтичним лікуванням.

Розподіл за локалізацією пухлини. У всіх випадках, що досліджувались, пухлина на етапі вперше діагностованої гліобластоми була обмежена супратенторіальними відділами головного мозку. При цьому відповідно до залучення в пухлинний процес медіанних структур головного мозку когорта розподілялась на випадки суто лобарної локалізації (без поширення медіанно) та випадки з поширенням на медіанні структури головного мозку. Розподіл за такою ознакою продемонстрував, що серед усіх пацієнтів загальної вибірки, окремо в групах СПТ і ГПТ превалювали випадки лобарної локалізації пухлини: 108 (67,9 %), 32 (65,3 %) і 76 (69,1 %) пацієнтів відповідно. Натомість поширення пухлини на медіанні структури головного мозку спостерігалось у 51 (32,1 %) пацієнта загальної когорти, 17 (34,7 %) пацієнтів групи СПТ та 34 (30,9 %) пацієнтів групи ГПТ.

Частотний розподіл когорти дослідження за ознакою локалізації пухлини (лобарна vs. поширення на медіанні структури головного мозку) представлено в таблиці 3.15.

Таблиця 3.15

Частоти, що спостерігаються, при розподілі загальної вибірки, груп СПТ і ГПТ за локалізацією гліобластоми

RT_Group	2-Way Summary Table: Observed Frequencies		
	PTL 0	PTL 1	Row Totals
Standart	32	17	49
Column,	29,63	33,33	
Row,	65,31	34,69	
Total,	20,13	10,69	30,82
HypoRT	76	34	110
Column,	70,37	66,67	
Row,	69,09	30,91	
Total,	47,8	21,38	69,18
Totals	108	51	159
Total,	67,92	32,08	100,0

Примітки:

0 — лобарна локалізація;

1 — поширення на медіанні структури головного мозку.

Розрахунки очікуваних частот за розподілом когорти відповідно до поширення гліобластоми на медіанні структури головного мозку чи лобарної локалізації пухлини представлено в таблиці 3.16.

Таблиця 3.16

Очікувані частоти при розподілі за локалізацією пухлини

RT_Group	2-Way Summary Table: Expected Frequencies		
	PTL 0	PTL 1	Row Totals
Standart	33,2830	15,71698	49,0000
НуроRT	74,7170	35,28302	110,0000
Totals	108,0000	51,00000	159,0000

Примітки:

0 — лобарна локалізація;

1 — поширення на медіанні структури головного мозку.

Розрахунки різниці між спостережуваними та очікуваними частотами розподілу когорти за вищезазначеною ознакою наведено в таблиці 3.17.

Таблиця 3.17

**Різниця між спостережуваними та очікуваними частотами
при розподілі за локалізацією пухлини**

RT_Group	2-Way Summary Table: Observed minus Expected Frequencies		
	PTL 0	PTL 1	Row Totals
Standart	-1,28302	1,28302	0,00
НуроRT	1,28302	-1,28302	0,00
Totals	0,00000	0,00000	0,00

Примітка: 0 — лобарна локалізація; 1 — поширення на медіанні структури головного мозку.

Однорідність груп СПТ та ГПТ за локалізацією гліобластоми (лобарна локалізація vs. поширення на медіанні структури) перевірена за допомогою χ^2 тесту (Pearson Chi-square; M-L Chi-square). Відповідні розрахунки не зафіксували

статистичної значущої різниці $p > 0,05$ ($df=1$; $p=0,63685$; $p=0,63810$) між групами дослідження.

Розподіл відповідно до функціонального статусу. Розподіл когорти за функціональним статусом перед початком курсу опромінення щодо стратифікаційної точки, яка відповідає 70 балам за шкалою Карновського (≤ 70 vs. > 70) виявив перевагу у кількості пацієнтів з високим (> 70 балів) функціональним статусом (80–90 балів за шкалою Карновського): 116 (73 %) пацієнтів загалом, 37 (75,5 %) пацієнтів групи СПТ, 79 (71,8 %) пацієнтів групи ГПТ. Натомість низький функціональний статус за шкалою Карновського (≤ 70 балів) був відмічений у меншій частині когорти: 43 (27 %) пацієнта загальної вибірки, 12 (24,5 %) пацієнтів групи СПТ, 31 (28,2 %) пацієнт групи ГПТ.

В таблиці 3.18 представлено розрахунки частот розподілу за функціональним статусом відповідно до стратифікаційної точки 70 балів шкали Карновського.

Таблиця 3.18

Частоти, що спостерігаються, при розподілі загальної вибірки, груп СПТ і ГПТ за функціональним статусом шкали Карновського

RT_Group	2-Way Summary Table: Observed Frequencies		
	KPS_Group ≤ 70	KPS_Group > 70	Row Totals
Standart	12	37	49
Column, %	27,91	31,9	
Row, %	24,49	75,51	
Total, %	7,55	23,27	30,82
НуроRT	31	79	110
Column, %	72,09	68,1	
Row, %	28,18	71,82	
Total, %	19,5	49,69	69,18
Totals	43	116	159
Total %	27,04	72,96	100,0

Розрахунки очікуваних частот, а також різниці між спостережуваними та очікуваними частотами розподілу когорти за функціональним статусом щодо стратифікаційної точки 70 балів шкали Карновського наведено в таблицях 3.19 і 3.20 відповідно.

Таблиця 3.19

Очікувані частоти при розподілі загальної вибірки, груп СПТ і ГПТ за функціональним статусом шкали Карновського

RT_Group	2-Way Summary Table: Expected Frequencies		
	KPS_Group <=70	KPS_Group >70	Row Totals
Standart	13,25157	35,7484	49,0000
ГуроRT	29,74843	80,2516	110,0000
Totals	43,00000	116,0000	159,0000

Таблиця 3.20

Різниця між спостережуваними та очікуваними частотами при розподілі загальної вибірки, груп СПТ і ГПТ за функціональним статусом шкали Карновського

RT_Group	2-Way Summary Table: Observed minus Expected Frequencies		
	KPS_Group <=70	KPS_Group >70	Row Totals
Standart	-1,25157	1,25157	0,00
ГуроRT	1,25157	-1,25157	0,00
Totals	0,00000	0,00000	0,00

Однорідність груп СПТ та ГПТ відповідно до функціонального статусу щодо стратифікаційної точки 70 балів шкали Карновського (гіпотеза H_0) проаналізовано за χ^2 тестом (Pearson Chi-square; M-L Chi-square). В результаті можна зробити висновок про те, що вказану нульову гіпотезу слід прийняти зі статистичною значущістю, встановленою в роботі $p > 0,05$ ($df=1$; $p=0,62843$; $p=0,62639$).

Розподіл за об'ємом мішені опромінення. Середній об'єм мішені опромінення PTV (Planning Tumor Volume) в загальній когорті становить 101,9 (95 % ДІ 96,4–107,5) см³; в групі СПТ — 98,1 (92,7–103,4) см³, в групі ГПТ — 103,6 (95 % ДІ 96,6–112,0) см³.

Для перевірки однорідності груп СПТ і ГПТ за об'ємом PTV (гіпотеза Н₀) застосовано непараметричний тест Манна-Уїтні. За цим критерієм слід прийняти гіпотезу Н₀ ($p=0,707744$) з відповідним рівнем статистичної значущості $p>0,05$.

Середній об'єм PTV серед жінок в загальній когорті є несуттєво менший, аніж у чоловіків: відповідно для жінок — 100,4 (95 % ДІ 93,9–106,9) см³; для чоловіків — 103,2 (95 % ДІ 94,4–112,0) см³. При цьому в групі СПТ середній об'єм PTV серед жінок становить 100,4 (95 % ДІ 90,9–110,0) см³, серед чоловіків — 95,6 (95 % ДІ 89,2–102,1) см³. В групі ГПТ цей показник серед жінок складає 100,4 (95 % ДІ 91,6–109,2) см³, серед чоловіків — 106,2 (95 % ДІ 94,2–118,2) см³.

За результатами перевірки однорідності груп СПТ і ГПТ за об'ємом мішені опромінення у розрізі статі за непараметричним тестом Манна-Уїтні слід прийняти Н₀ гіпотезу ($p=0,583152$ для чоловіків і $p=0,916675$ для жінок) з відповідним рівнем статистичної значущості $p>0,05$.

Розподіл за статусом метилювання промотору гена MGMT пухлини. Дані щодо статусу метилювання промотору гена MGMT пухлини були відсутніми в більшості спостережень групи СПТ — 33 (67,4 %) випадки та в значній кількості спостережень — 44 (40 %) пацієнта в групі ГПТ. У 8 (16,3 %) пацієнтів групи СПТ і 43 (39,1 %) пацієнтів групи ГПТ промотор гена MGMT пухлини був метильованим. Натомість у 8 (16,3 %) пацієнтів групи СПТ і 23 (20,9 %) пацієнтів групи ГПТ промотор гена MGMT пухлини був неметильованим.

Статистичний тест на однорідність досліджуваних груп не проводився, у зв'язку з обмеженою кількістю відповідних спостережень. У подальшому в дослідження цей показник не був включений з тих самих причин.

У підсумку слід зазначити, що аналіз даних описової статистики дозволяють за встановленим в роботі рівнем статистичної значущості $p=0,05$ прийняти статистичну гіпотезу Н₀ щодо однорідності груп СПТ і ГПТ за такими

клінічними факторами як стать, вік, радикальність хірургічного лікування, функціональний статус за шкалою Карновського перед початком променевого лікування, хіміотерапія, локалізація пухлини, об'єм мішені опромінення (приймається Н0 гіпотеза для всіх параметрів вибірки, що аналізувались відповідними статистичними тестами).

3.2.2. Результати аналізу канцер-специфічної виживаності в загальній вибірці, групах стандартного і гіпофракційного режимів опромінення. В групі СПТ при медіані тривалості спостереження 24,4 (95 % ДІ 23,1–25,3) міс. медіана КСВ становила 15,7 (95 % ДІ 14,1–17,8) міс.

В групі ГПТ при медіані тривалості спостереження 22,3 (95 % ДІ 21,3–27,2) міс. медіана КСВ склала 17,5 (95 % ДІ 14,6–19,7) міс.

В загальній вибірці при медіані тривалості спостереження 23,8 (95 % ДІ 21,9–27,3) міс. медіана КСВ становила 16,6 (95 % ДІ 14,7–18,0) міс.

Криві Каплана-Майера з 95 % ДІ КСВ груп ГПТ і СПТ продемонстровано на рисунку 3.5.

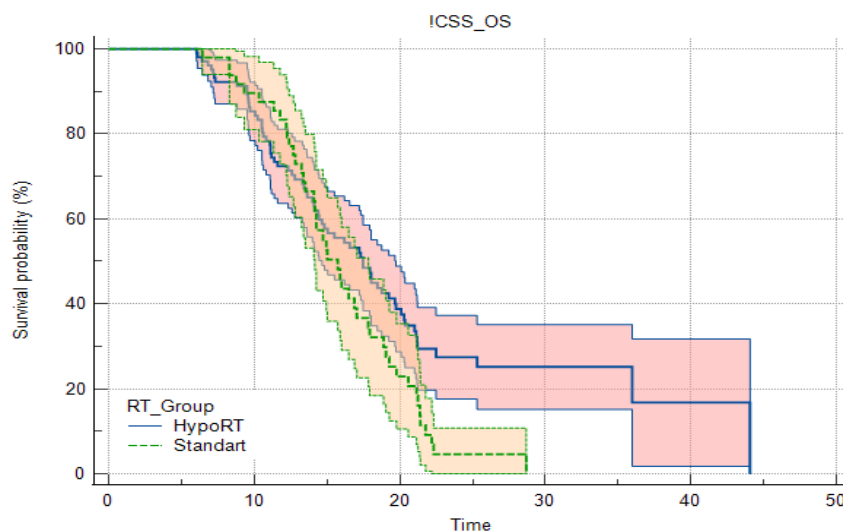


Рис. 3.5. Криві Каплана-Майера КСВ (в міс.) з 95 % ДІ для ретроспективного аналізу 159 пацієнтів з гліобластою в групі стандартного режиму опромінення (n=49; Standart) та гіпофракційного режиму опромінення (n=110; HypoRT)

Криві Каплана-Майєра КСВ груп ГПТ і СПТ, аналогічно до кривих Каплана-Майєра ЗВ цих груп, мають перетин, з яким пов'язані вищезазначені особливості інтерпретації log-rank статистики. При цьому log-rank тест з урахуванням застережень щодо його використання не зафіксував статистично значущої різниці у КСВ пацієнтів груп ГПТ і СПТ ($p=0,07$).

Водночас, аналогічно до ЗВ, відмічається чітка тенденція щодо кращої виживаності в групі гіпофракційного режиму опромінення в період спостереження після досягнення медіани.

Аналіз БПВ в об'єднаній вибірці пацієнтів груп СПТ і ГПТ показав, що медіана БПВ становить 9,0 (95 % ДІ 9,0–10,0) міс.

Розрахунки щодо БПВ окремо в групах СПТ і ГПТ, наведені вище, не зафіксували статистично значущої різниці у БПВ пацієнтів груп ГПТ і СПТ за log-rank статистикою ($p=0,43$) з урахуванням застережень щодо його використання.

Криві Каплана-Майєра БПВ з 95 % ДІ груп СПТ і ГПТ демонструє рисунок 3.6.

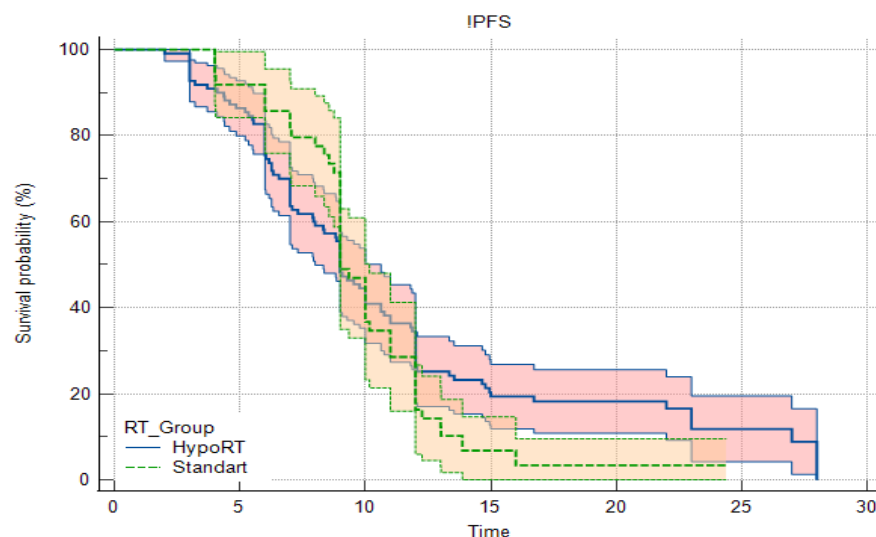


Рис. 3.6. Криві Каплана-Майєра БПВ (в міс.) для ретроспективного аналізу пацієнтів з гліобlastомою в групі стандартного режиму опромінення (n=49, Standart) та гіпофракційного режиму опромінення (n=110, HypoRT)

Наступним етапом перевірки нашого клінічного припущення щодо існування ДЕЛ при застосуванні гіпофракційного і стандартного режимів опромінення, пов'язаного з впливом певних предикторних змінних, було проведення аналізу КСВ і БПВ в когорті пацієнтів, стратифікованій за віком ≥ 60 років. Оскільки саме похилий вік вважається одним з найбільш значущих негативних прогностичних факторів як для суцільної сукупності онкологічних захворювань, так і суто гліобластоми.

3.3. Аналіз виживаності пацієнтів з гліобластомою вікової групи ≥ 60 років

В цей ретроспективний аналіз з генеральної сукупності 205 пацієнтів з патогістологічно підтвердженим діагнозом гліобластоми було залучено 53 пацієнти вікової групи ≥ 60 років (надалі ГБп), які були опромінені за стандартним або гіпофракційним режимом.

Відповідно, 53 (100 %) пацієнта цієї вибірки розподілено на дві групи за режимом ПТ:

- група СПТ (стандартний режим, РВД 2,0 Гр, 30 фракцій, СВД 60,0 Гр) — 16 (30,2 %) пацієнтів;
- група ГПТ (гіпофракційний режим, РВД 3,5 Гр, 15 фракцій, СВД 52,5 Гр) — 37 (69,8 %) пацієнтів.

Первинні кінцеві точки дослідження:

- КСВ в загальній вибірці, а також окремо в групах СПТ і ГПТ у віковій групі ≥ 60 років.

Вторинні кінцеві точки дослідження:

- БПВ в загальній вибірці, а також окремо в групах СПТ і ГПТ у віковій групі ≥ 60 років.

Визначення ознаки події та ознаки цензурованих випадків для КСВ та БПВ, для вибірки вікової групи ≥ 60 років, дійсні наведеним вище.

Тривалості періодів в КСВ та БПВ визначалися як час від дати хірургічної операції до дати події.

На момент останнього контакту в рамках дослідження (09.09.2021 – точка правого цензурування):

– 53 пацієнта загальної вибірки: 42 (79,3 %) випадки настання події (смерть від причини, безпосередньо пов'язаної з гліобластою); 11 (20,8 %) — цензуровані випадки;

– 37 пацієнтів ГПТ: 27 (73 %) — випадки настання події (смерті від причини, безпосередньо пов'язаної з гліобластою); 10 (27 %) — цензуровані випадки;

– 16 пацієнтів групи СПТ: 15 (93,8 %) — випадки настання події (смерті від причини, безпосередньо пов'язаної з гліобластою); 1 (6,3 %) — цензуровані випадки.

3.3.1. Описова статистика, перевірка однорідності розподілу в загальній вибірці, групах стандартного і гіпофракційного режимів опромінення пацієнтів з гліобластою у віковій групі ≥ 60 років. Клінічні характеристики пацієнтів та відповідні статистичні тести однорідності загальної вибірки 53 ГБп пацієнтів, а також окремо для груп СПТ і ГПТ наведено в таблиці 3.21.

Таблиця 3.21

**Клінічні характеристики пацієнтів вікової групи ≥ 60 років
з перевіркою однорідності, n (%)**

Клінічні характеристики	Загальна вибірка n=53 (100,0)	Група СПТ n=16 (30,2)	Група ГПТ n=37 (69,8)	p-value
1	2	3	4	5
Середній вік (95 % ДІ), років	66,0 (64,8–67,3)	65,1 (63,4–66,7)	66,5 (64,7–68,2)	p=0,55 Mann-Whitney U
Стать:				p=0,09 Pearson Chi-square
– чоловіки	26 (49,1)	5 (31,3)	21 (56,8)	
– жінки	27 (50,9)	11 (68,7)	16 (43,2)	

Продовження таблиці 3.21

1	2	3	4	5
Об'єм хірургічної резекції: – радикальна резекція («тотально» + субтотально) – нерадикальна резекція – (частково + СТБ)	36 (67,9) 17 (32,1)	12 (75) 4 (25)	24 (64,9) 13 (35,1)	$p=0,47$ Pearson Chi-square
Функціональний статус за шкалою Карновського, балів: – ≤ 70 – > 70	14 (26,4) 39 (73,6)	2 (12,5) 14 (87,5)	12 (32,4) 25 (67,6)	$p=0,13$ Pearson Chi-square
Хіміотерапія: – темозоломід – РСV – не було	42 (79,2) 8 (15,1) 3 (5,7)	14 (87,5) 1 (6,25) 1 (6,25)	28 (75,7) 7 (18,9) 2 (5,4)	$p=0,5$ Pearson Chi-square
Локалізація пухлини: – лобарна – з розповсюдженням на медіанні структури	40 (75,5) 13 (24,5)	13 (81,3) 3 (18,7)	27 (73) 10 (27)	$p=0,52$ Pearson Chi-square
Середній об'єм РТВ, см ³ (95 % ДІ)	105,6 (96,3– 115,0)	101,8 (92,2– 111,4)	107,3 (94,3– 120,3)	$p=0,91$ Mann-Whitney U

Як видно з таблиці 3.21, в загальній вибірці кількість жінок і чоловіків була майже однаковою: 26 (49,1 %) чоловіків і 27 (50,9 %) жінок.

Натомість в групі СПТ переважали жінки: 5 (31,3 %) чоловіків і 11 (68,7 %) жінок, але в групі ГПТ кількість чоловіків була дещо більшою: 21 (56,8 %) чоловік і 16 (43,2 %) жінок. Однорідність груп СПТ та ГПТ за статтю у ГБп пацієнтів досліджували, застосовуючи χ^2 тест Pearson Chi-square (df=1; $p=0,09$).

Середній вік загальної вибірки ГБп пацієнтів склав 66,0 (95 % ДІ 64,8–67,3) років; в групі СПТ — 65,1 (95 % ДІ 63,4–66,7) років; в групі ГПТ (n=37) — 66,5 (95 % ДІ 64,7–68,2) років. Гіпотеза H_0 щодо однорідності груп СПТ та ГПТ за віком ГБп пацієнтів перевірялася за допомогою непараметричного тесту Манна-Уїтні ($p=0,55$).

Як в цій досліджуваній когорті загалом, так і групах СПТ і ГПТ окремо переважали ГБп пацієнти, яким було проведено радикальне хірургічне лікування. Натомість меншу частку в усіх групах склали ГБп пацієнти з частковим видаленням пухлини або СТБ (найбільше — 13 (35,1 %) випадків в групі ГПТ) (табл. 3.21). Перевірка Н0 гіпотези щодо однорідності груп СПТ та ГПТ за радикальністю хірургічного втручання за χ^2 тестом дозволяє прийняти цю гіпотезу з відповідним рівнем статистичної значущості ($df=1$; $p=0,47>0,05$).

В когорті ГБп переважають пацієнти, у яких функціональний статус за шкалою Карновського перед початком ПТ є вищим, ніж 70 балів. Частка таких пацієнтів була найбільшою в групі СПТ — 14 (87,5 %) спостережень.

Залучення у пухлинний процес медіанних структур головного мозку спостерігалось в меншій кількості спостережень в усіх групах, при цьому найбільше таких випадків було в групі ГПТ (10 пацієнтів (27 %)).

Алкілююча хіміотерапія темозоломідом проводилась переважній більшості пацієнтів цієї когорти, з перевагою частки таких спостережень в групі СПТ — 14 (87,5 %) пацієнтів, натомість в групі ГПТ така хіміотерапія застосовувалась у 28 (75,7 %) пацієнтів.

Середній об'єм мішені опромінення був незначно більшим в групі ГПТ — 107,3 (95 % ДІ 94,3–120,3) см³ vs. 101,8 (95 % ДІ 92,2–111,4) см³ в групі СПТ.

Результати розрахунків дозволяють також з рівнем статистичної значущості $p=0,05$ прийняти статистичну гіпотезу Н0 щодо однорідності груп, що досліджуються, за такими клінічними факторами: функціональний статус за шкалою Карновського перед початком променевого лікування, хіміотерапія, локалізація пухлини, об'єм мішені опромінення (див. результати тестування в таблиці вище).

3.3.2. Аналіз канцер-специфічної виживаності у віковій групі ≥ 60 років. При медіані спостереження 21,9 міс. (95 % ДІ 20,7–32,3) медіана КСВ в загальній вибірці склала 15,0 (95 % ДІ 13,3–17,3) міс.

Дванадцятимісячна виживаність в загальній вибірці склала 66 %, 18-місячна виживаність — 31 %.

В групі ГПТ медіана КСВ склала 14,7 (95 % ДІ 10,5–18,5) міс.; в групі СПТ — 15,0 (95 % ДІ 12,4–19,3) міс.

Результати цих розрахунків графічно продемонстровано на рисунках 3.7 та 3.8.

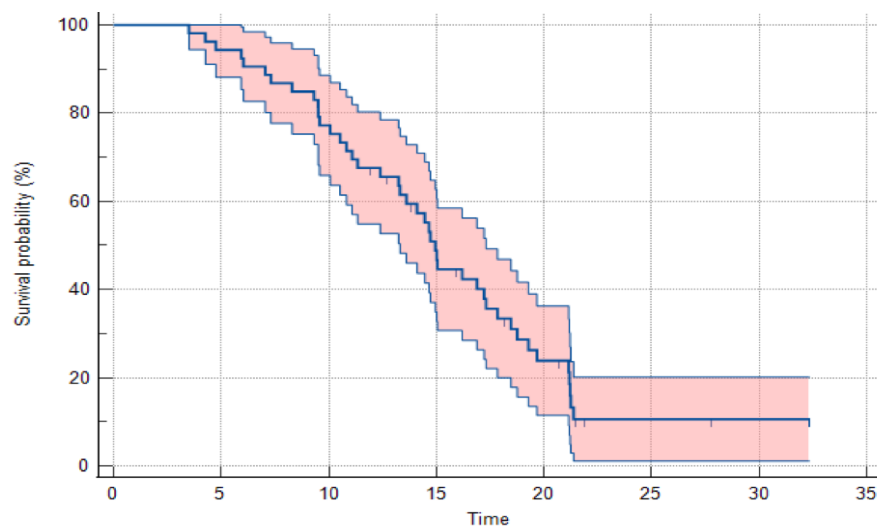


Рис. 3.7. Крива Каплана-Майєра КСВ (в міс.) з 95 % ДІ для загальної вибірки (n=53) пацієнтів з гліобластомою віком ≥ 60 років

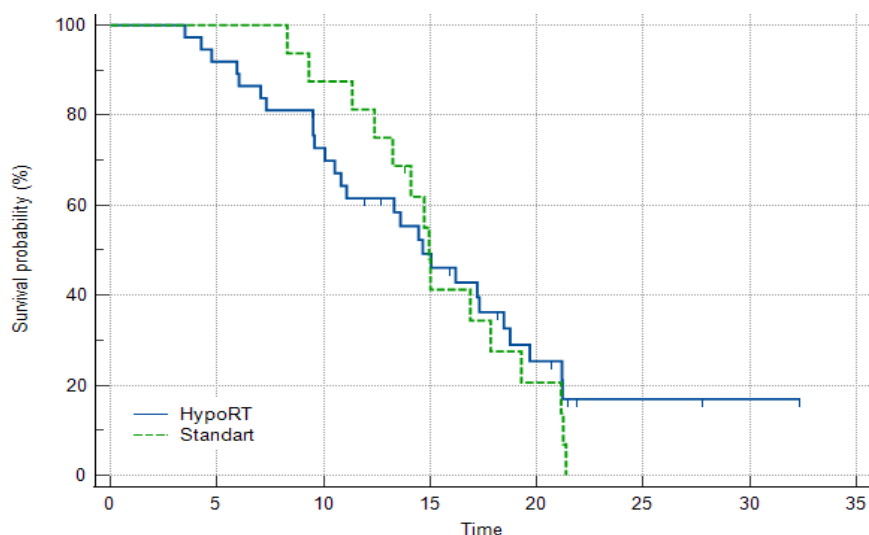


Рис. 3.8. Криві Каплана-Майєра КСВ (в міс.) для груп гіпофракційного режиму опромінення (HypoRT, n=37) та стандартного режиму опромінення (Standart, n=16) пацієнтів з гліобластомою віком ≥ 60 років

Як продемонстровано на рисунку 3.8, криві Каплана-Майєра КСВ груп ГПТ та СПТ перетинаються в точці, близької до медіани, яку можна вважати стратифікаційною точкою періоду КСВ з точністю до 1 міс.

Аналогічний ефект перетину кривих виживаності спостерігався на загальних вибірках груп ГПТ та СПТ, що досліджуються в роботі.

Тому для перевірки статистичної відмінності КСВ груп СПТ та ГПТ розглянемо виживаність до та після цієї стратифікаційної точки, для порівняння окремих паралельних ділянок кривих Каплана-Майєра, що відповідає припущенням про пропорційність ризиків на цій ділянці. Відповідно, ця точка була оцінена за графіками КСВ, які представлені вище, та відповідала 15 міс. спостереження. Це значення є математичним округленням до цілого міс. відповідних медіан виживаності для груп ГПТ та СПТ.

Розрахунки за log-rank тестом показали, що в період виживаності до точки стратифікації 15 міс. групи ГПТ та СПТ статистично не розрізняються ($p=0,0588$). Водночас, статистично значуща різниця у виживаності в групах ГПТ та СПТ не була зафіксована і після точки стратифікації 15 міс. ($p=0,2009$). Результати цих розрахунків графічно продемонстровано на рисунках 3.9, 3.10.

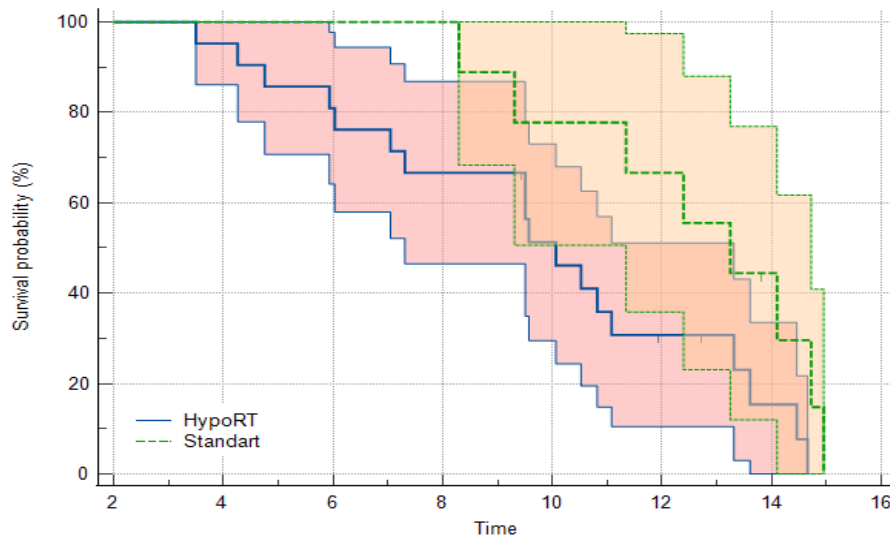


Рис. 3.9. Крива Каплана-Майєра КСВ (в міс.) з 95 % ДІ для груп гіпофракційного режиму опромінення (HypoRT, $n=37$) та стандартного режиму опромінення (Standart, $n=16$) пацієнтів з гліобластомою віком ≥ 60 років для періоду виживаності до точки стратифікації 15 міс.

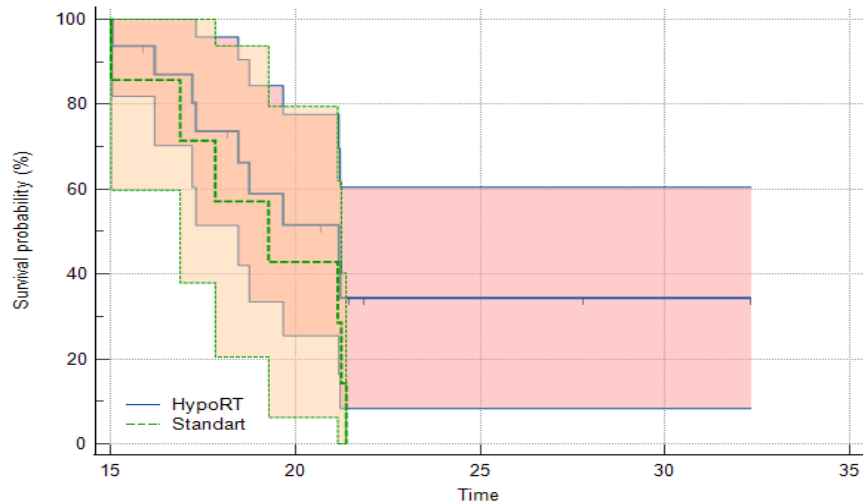


Рис. 3.10. Криві Каплана-Майєра КСВ (в міс.) з 95 % ДІ для груп гіпофракційного режиму опромінення (HypoRT, n=37) та стандартного режиму опромінення (Standart, n=16) пацієнтів з гліобластою віком ≥ 60 років для періоду виживаності після точки стратифікації 15 міс.

3.3.3. Аналіз виживаності без прогресування у пацієнтів з гліобластою вікової групи ≥ 60 років. В загальній вибірці медіана БПВ склала 9,0 (95 % ДІ 8,0–10,6) міс.; в групі ГПТ — 9,0 (95 % ДІ 7,0–11,9) міс.; в групі СПТ — 9,0 (95 % ДІ 8,0–11,0) міс. Результати цього аналізу графічно продемонстровано на рисунках 3.11, 3.12.

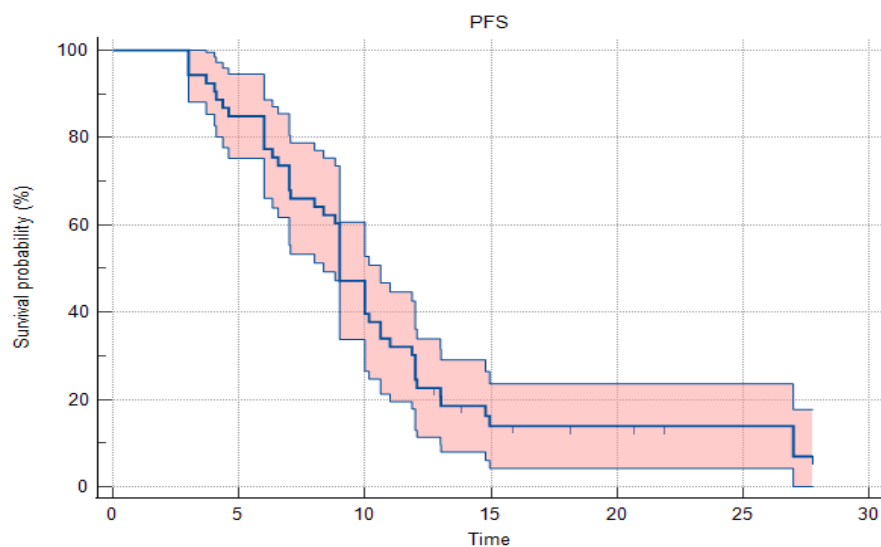


Рис. 3.11. Крива Каплана-Майєра БПВ (в міс.) з 95 % ДІ для загальної вибірки (n=53) пацієнтів з гліобластою віком ≥ 60 років

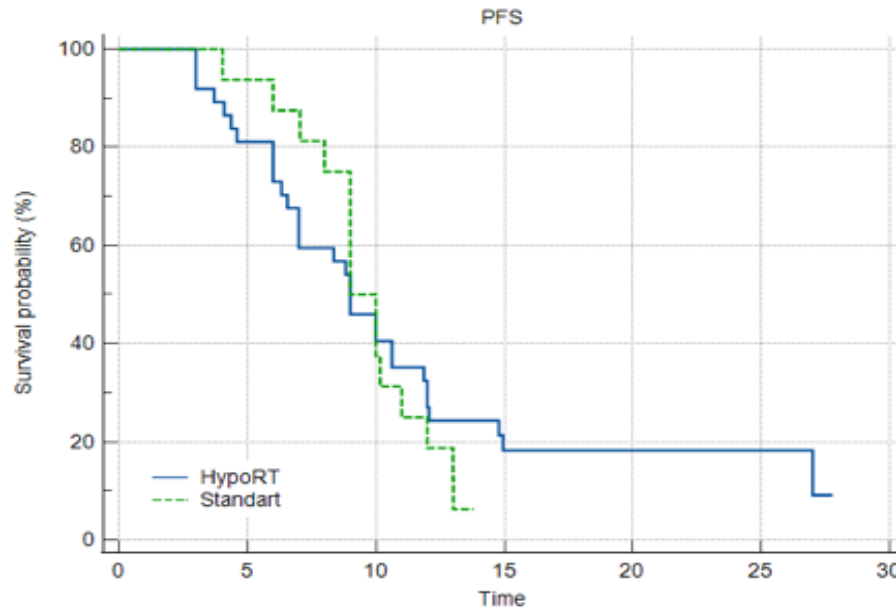


Рис. 3.12. Криві Каплана-Майєра БПВ (в міс.) для груп гіпофракційного режиму опромінення (HypoRT, n=37) та стандартного режиму опромінення (Standart, n=16) пацієнтів з гліобластою віком ≥ 60 років

Для показника БПВ в групах було застосовано аналогічний метод стратифікації.

За кривими виживаності груп на повному терміні спостереження спочатку було визначено стратифікаційну точку, яка оцінена за графіками виживаності та відповідала 9 міс. Відповідно було порівняно БПВ в групах до та після точки стратифікації: БПВ < 9 міс. та БПВ ≥ 9 міс.

Аналіз за log-rank тестом зафіксував відсутність статистичної різниці між групами ГПТ та СПТ в період БПВ як до точки стратифікації ($p=0,0653$), так і після точки стратифікації ($p=0,0722$), що продемонстровано на рисунках 3.13, 3.14.

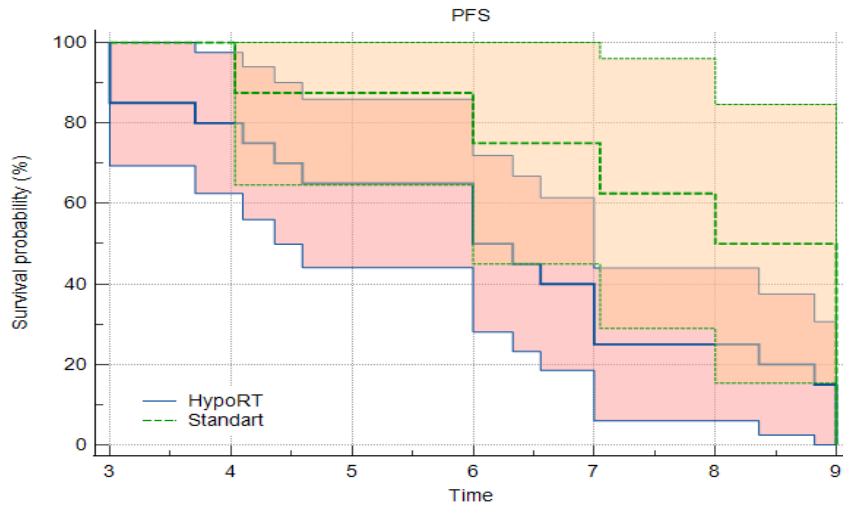


Рис. 3.13. Криві Каплана-Майера БПВ (в міс.) з 95 % ДІ для груп гіпофракційного режиму опромінення (HypoRT, n=37) та стандартного режиму опромінення (Standart, n=16) пацієнтів з гліобластою віком ≥ 60 років для періоду виживаності до точки стратифікації 9 міс.

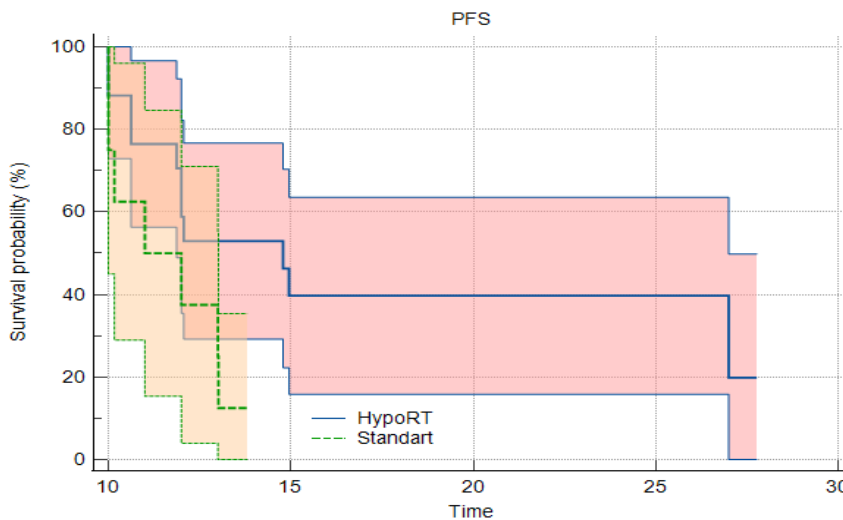


Рис. 3.14. Криві Каплана-Майера БПВ (в міс.) з 95 % ДІ для груп гіпофракційного режиму опромінення (HypoRT, n=37) та стандартного режиму опромінення (Standart, n=16) пацієнтів з гліобластою віком ≥ 60 років для періоду виживаності після точки стратифікації 9 міс.

Таким чином, розрахунки не зафіксували статистично значущої різниці за КСВ як до точки стратифікації 15 міс. (log-rank тест $p=0,0588$) в групах СПТ і ГПТ у пацієнтів вікової групи ≥ 60 років, так і після цієї точки стратифікації (log-rank тест $p=0,2009$).

При цьому аналогічні результати було отримано щодо БПВ у віковій групі ≥ 60 років: до точки стратифікації 9 міс. за log-rank тестом $p=0,0653$; після точки стратифікації 9 міс. за log-rank тестом $p=0,0722$.

Враховуючи дані, отримані при аналізі паралельних відрізків кривих Каплана-Майєра КСВ (відповідно точці перетину кривих) при стратифікації за віком ≥ 60 років груп СПТ і ГПТ, наступним етапом дослідження, який відповідає вищезазначеній логіці вивчення ДЕЛ, є застосування стратифікованої моделі пропорційних ризиків Кокса, однієї з найбільш популярних моделей для аналізу виживаності. Ця модель дозволяє дослідити мультиваріантний вплив певних клінічних факторів на виживаність, виділивши коваріати, які спроможні статистично значуще впливати на КСВ в групах СПТ і ГПТ.

Оскільки вищенаведені результати фіксують деяку тенденцію щодо покращення виживаності в групі ГПТ після досягнення точки перетину кривих виживаності, ми з обережністю розцінили таку властивість як можливість існування ДЕЛ. Проте факт перетину кривих виживаності не дозволяє на цьому етапі дослідження зробити щодо цього остаточний висновок.

Тому надалі запропоновано здійснити аналіз виживаності залежно від застосованого режиму опромінення за допомогою виділення значущих закономірностей впливу певних клінічних факторів (коваріат), які впливають на базовий ризик, який може бути різним для досліджуваних груп.

Базовий ризик відповідає випадку, коли значення всіх коваріат дорівнюють нулю. Концепція базового ризику притаманна моделі пропорційних ризиків Кокса, у якій вплив коваріат розглядається не в абсолютному вимірі, а у відносному — відповідно до того ризику, який прийнятий за базовий. Для цього використовується показник коефіцієнта небезпеки HR, що показує наскільки зросте/знизиться частота подій в одиницю часу при змінні коваріати на одиницю.

3.4. Аналіз факторів, що впливають на канцер-специфічну виживаність за напівпараметричною регресійною моделлю пропорційних ризиків Кокса

Для аналізу впливу клінічних факторів на КСВ групи гіпофракційного та стандартного режимів опромінення розглядалися як такі, що можуть мати різний базовий ризик. Тобто розглядалася стратифікована за ознакою групи модель пропорційних ризиків Кокса, з наступними коваріатами (змінними): вік; стать; радикальність хірургічної резекції гліобластоми; хіміотерапевтичне лікування темозоломідом; функціональний статус за шкалою Карновського.

Таблиця 3.22

Розрахунки перевірки статистичної значущості вибраних клінічних факторів як коваріат в моделі Кокса

	Gender	Resection _Group	Chemothera py_Group	Chemothera py_ Group	Age_ Group	KPS_ Group
Level of Effect	1	PB	TMZ	No	<60	≤70
Parameter Estimate	0,24972	0,42640	-1,24485	0,77992	-0,31348	0,52239
Standard Error	0,103925	0,134255	0,179906	0,242421	0,106699	0,145466
Chi-square	5,77375	10,08728	47,87912	10,35033	8,63184	12,89617
P value	0,016267	0,001493	0,000000	0,001295	0,003303	0,000329
95 % Lower CL	0,04603	0,16327	-1,59746	0,30478	-0,52261	0,23728
95 % Upper CL	0,453407	0,689534	-0,892245	1,255053	0,104355	0,807493
HR	1,647791	2,346204	0,180904	2,370230	0,534212	2,842747
95 % HR Lower CL	1,096427	1,386150	0,096499	1,593810	0,351616	1,607300
95 % HR Upper CL	2,476420	3,971197	0,339133	3,161839	0,811630	5,027816

Примітки: Gender 1 — чоловіки; Resection Group PB — часткове видалення гліобластоми + стереотаксична біопсія; Chemotherapy Group TMZ — хіміотерапія темозоломідом; Chemotherapy Group No — відсутність хіміотерапії; Age Group <60 — вікова група молодше 60 років; KPS Group ≤70 — функціональний статус за шкалою Карновського ≤70 балів.

Побудована модель Кокса, яка є за визначенням напівпараметричною регресійною моделлю оцінювання пропорційних ризиків, використовується для розрахунку впливу різних регресійних змінних на ризики (небезпеку), яким досліджуваний об'єкт піддається в момент часу t . Також ця модель використовується для оцінки вірогідності виживання за будь-який час $T=t$. В дослідженні модель Кокса стратифікується залежно від обраного режиму опромінення, за групами СПТ та ГПТ, що означає використання припущення про співпадіння регресійних коефіцієнтів моделі для досліджуваних груп та для загальної вибірки.

Для обґрунтування можливості застосування моделі Кокса було здійснено перевірку моделі на прийнятність гіпотези про пропорційність ризиків за допомогою аналізу залишків Шенфельда. Також було досліджено адекватність стратифікації моделі за групами СПТ і ГПТ за допомогою тесту Chi-square (χ^2) щодо різниці статистики показників правдоподібності відповідних моделей.

Перевірка припущення гіпотези щодо пропорційності ризиків за допомогою аналізу залишків Шенфельда та дослідження щодо адекватності стратифікації моделі Кокса за групами СПТ та ГПТ наведена в додатку А. Результати аналізу засвідчили статистичну прийнятність та адекватність стратифікованої моделі Кокса, яка побудована в роботі.

3.4.1. Застосування стратифікованої моделі Кокса — модельний розрахунок. Статистичні розрахунки, що наведені в таблиці 3.22, зареєстрували наявність статистично значущого впливу на КСВ всіх досліджених коваріат. За розрахованим показником HR ризик смерті (частота летальних випадків в одиницю часу) при нерадикальній резекції гліобластоми збільшується у 2,4 раза ($p=0,001493$; HR 2,4; 95 % ДІ 1,4–4,0) стосовно застосування тотального або субтотального видалення пухлини за інших рівних умов.

Найбільш суттєво, у 2,8 раза, збільшує ризик смерті низький (≤ 70 балів) функціональний статус за шкалою Карновського ($p=0,000329$; HR 2,8; 95 %

ДІ 1,6–5,0) перед початком променевого лікування щодо пацієнтів з функціональним статусом > 70 балів за інших рівних умов.

Водночас, для пацієнтів чоловічої статі ризик смерті виявився в 1,7 раза вищий ($p=0,016267$; HR 1,7; 95 % ДІ 1,1–2,5), ніж для жінок за інших рівних умов.

Натомість якщо пацієнт отримував хімієтерапію, то ризик смерті знижується на 82 % ($p=0,000000$; HR 0,18; 95 % ДІ 0,1–0,3) щодо тих пацієнтів, які не отримували хімієтерапії за інших рівних умов.

У пацієнтів, молодших за 60 років, ризик смерті був на 47 % нижчим ($p=0,003303$; HR 0,53; 95 % ДІ 0,4–0,8), аніж у пацієнтів 60 років і старше за інших рівних умов.

Таким чином, розрахунки за регресійною непараметричною моделлю пропорційних ризиків Кокса показали наявність статистично значущого впливу на КСВ таких факторів як функціональний статус за шкалою Карновського, ступінь радикальності хірургічного лікування, хімієтерапія темозоломідом, стать, вік.

Вплив виділених за моделлю Кокса факторів на виживаність в групах ГПТ і СПТ був досліджений для їх значень, які найбільш сприятливі для зменшення ризику:

- стать = жінка;
- вікова група <60 років;
- група за радикальністю хірургічного лікування = TS («тотальне» або субтотальне видалення гліобластоми);
- ХТ група = TMZ (хімієтерапія темозоломідом);
- група відповідно бала шкали Карновського « >70 » балів на початок ПТ).

Розрахунковим чином за побудованою моделлю Кокса виявлено, що через 12 міс. спостереження в групі СПТ залишаються живими більше на 4 % пацієнтів. Через 15 міс. спостереження відсоток пацієнтів, які залишаються живими, є приблизно однаковим (84 % в групі СПТ і 85 % в групі ГПТ). Проте далі різниця у виживаності між групами ГПТ і СПТ стає помітною: через 18 міс.

спостереження на 8 % вища в групі ГПТ; через 22 місяці кількість живих пацієнтів в групі ГПТ перевищує на 27 % відповідний показник групи СПТ. Ці дані представлено в таблиці 3.23.

Таблиця 3.23

Частка пацієнтів, що залишаються живими, в групах СПТ і ГПТ в різні періоди спостереження

Термін спостереження, міс.	Група СПТ		Група ГПТ	
	% пацієнтів, що залишаються живими	95 % ДІ	% пацієнтів, що залишаються живими	95 % ДІ
12	97	94–100	93	89–97
15	84	75–93	85	78–93
18	69	52–81	77	67–87
20	56	39–73	70	59–82
22		18–46	59	45–74

Слід звернути увагу, що отримані результати також вказують на наявність перетину кривих виживаності, незважаючи на виділення коваріат впливу на ризик.

Проте за допомогою побудованої моделі Кокса можна здійснити повний перебір всіх можливих значень коваріат моделі для отримання 48 кластерів, які будуть не тільки однорідними відносно виділеного впливу на ризик виживаності, а й моделювати відповідні властивості первинної вибірки щодо цього ризику.

Це дозволить остаточно перевірити гіпотезу H_0 щодо наявності ДЕЛ при застосуванні гіпофракційного та стандартного режимів ПТ у пацієнтів з гліобластомою. Для цього потрібно буде порівняти виживаність в групах СПТ та ГПТ окремо в кожному кластері, який за визначенням буде однорідним за такими характеристиками:

- вік;
- стать;
- радикальність хірургічного лікування;
- вид хімієтерапевтичного лікування або його відсутність;
- функціональний статус за шкалою Карновського.

Для здійснення такого аналізу спочатку слід знайти ефективне наближення до базових кривих виживаності окремо для груп СПТ і ГПТ, що відкриє можливість розрахунковим способом знайти криві виживаності, які в групах СПТ і ГПТ моделюють той ризик, що притаманний кожному із 48 однорідних кластерів.

Надалі порівняння кривих виживаності груп СПТ і ГПТ в рамках кожного кластера можна буде здійснити за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова, оскільки криві виживаності по суті є відповідними функціями розподілу ймовірностей.

Запропонований підхід описується нижче, починаючи з апроксимації базових кривих виживаності для груп СПТ і ГПТ функцією Вейбулла.

3.5. Перевірка гіпотези H_0 щодо диференційованого ефекту лікування за мультикластерними стратифікаційними вибірками

3.5.1. Апроксимація Вейбулла базових функцій ризику. Апроксимація базових кривих виживаності для груп СПТ і ГПТ здійснювалася функцією Вейбулла з параметрами c та b .

Окремо для кожної групи ці параметри оцінювалися регресійним методом (алгоритм Левенберга–Марквардта або метод демпфованих найменших квадратів). Результати оцінювання апроксимації показані в таблицях 3.24, 3.25.

Таблиця 3.24

**Результати регресійної оцінки параметрів функції Вейбулла
для групи СПТ**

Parameters	Model is: $v2=c*\log(v1/b)$ (Stat_DataSet 21-04-23)					
	Dep. Var. : Survival Std					
Level of confidence: 95.0 % (alpha=0.050)						
	Estimate	Standard error	t-value df = 31	p-value	Lo. Conf Limit	Up. Conf Limit
c	5,41689	0,128793	42,0588	0,00	5,15422	5,67957
b	14,07881	0,086517	162,7294	0,00	13,90235	14,25526

Таблиця 3.25

**Результати регресійної оцінки параметрів функції Вейбулла
для групи ГПТ**

Parameters	Model is: $v4=c*\log(v3/b)$ (Stat_DataSet 21-04-23)					
	Dep. Var. : Survival Hipo					
Level of confidence: 95,0 % (alpha=0.050)						
	Estimate	Standard error	t-value df = 51	p-value	Lo. Conf Limit	Up. Conf Limit
c	4,06188	0,098495	41,2392	0,00	3,86414	4,25961
b	13,72863	0,116963	117,3763	0,00	13,49382	13,96345

Наведені результати регресійної оцінки параметрів функції Вейбулла свідчать про їх статистичну значущість ($p=0,00$) для обох груп.

Наближення Вейбулла для апроксимації базових кривих виживаності демонструють також високий прогностичний рівень, про що свідчать високі значення коефіцієнта детермінації R^2 (Corrected for the Mean), який є мірою залежності варіації залежної змінної від варіації незалежних змінних та вказує, наскільки отримані спостереження підтверджують модель. Відповідно, для групи СПТ $R^2=0,9828$; для групи ГПТ $R^2=0,9701$.

3.5.2. Мультикластерний розподіл за коваріатами моделі Кокса при стратифікації вибірки відповідно до режиму опромінення. Відповідно до визначених за регресійною напівпараметричною моделлю пропорційних ризиків Кокса п'яти статистично значущих коваріат (вік, стать, радикальність хірургічної резекції, хімієтерапія, функціональний статус) методом перебору сформовано всі 48 можливих варіантів кластеризації, що досліджуються з метою визначення ДЕЛ залежно від застосованого режиму опромінення (стандартний vs. гіпофракційний) (табл. 3.26).

Таблиця 3.26

Кластери, які досліджуються щодо диференційованого ефекту лікування

№ варіанта	Статистично значущі коваріати за моделлю Кокса				
	Стать *	Радикальність хірургічної резекції**	Варіант хімієтерапії****	Вік****	Функціональний статус*****
1	2	3	4	5	6
1	2	PB	TMZ	<60	≤70
2	1	PB	TMZ	<60	≤70
3	2	TS	TMZ	<60	≤70
4	1	TS	TMZ	<60	≤70
5	2	PB	PCV	<60	≤70
6	1	PB	PCV	<60	≤70
7	2	TS	PCV	<60	≤70
8	1	TS	PCV	<60	≤70
9	2	PB	No	<60	≤70
10	1	PB	No	<60	≤70
11	2	TS	No	<60	≤70
12	1	TS	No	<60	≤70
13	2	PB	TMZ	60+	≤70
14	1	PB	TMZ	60+	≤70
15	2	TS	TMZ	60+	≤70
16	1	TS	TMZ	60+	≤70
17	2	PB	PCV	60+	≤70
18	1	PB	PCV	60+	≤70

Продовження таблиці 3.26

1	2	3	4	5	6
19	2	TS	PCV	60+	≤70
20	1	TS	PCV	60+	≤70
21	2	PB	No	60+	≤70
22	1	PB	No	60+	≤70
23	2	TS	No	60+	≤70
24	1	TS	No	60+	≤70
25	2	PB	TMZ	<60	>70
26	1	PB	TMZ	<60	>70
27	2	TS	TMZ	<60	>70
28	1	TS	TMZ	<60	>70
29	2	PB	PCV	<60	>70
30	1	PB	PCV	<60	>70
31	2	TS	PCV	<60	>70
32	1	TS	PCV	<60	>70
33	2	PB	No	<60	>70
34	1	PB	No	<60	>70
35	2	TS	No	<60	>70
36	1	TS	No	<60	>70
37	2	PB	TMZ	60+	>70
38	1	PB	TMZ	60+	>70
39	2	TS	TMZ	60+	>70
40	1	TS	TMZ	60+	>70
41	2	PB	PCV	60+	>70
42	1	PB	PCV	60+	>70
43	2	TS	PCV	60+	>70
44	1	TS	PCV	60+	>70
45	2	PB	No	60+	>70
46	1	PB	No	60+	>70
47	2	TS	No	60+	>70
48	1	TS	No	60+	>70

Примітки:

* 1 — чоловік; 2 — жінка;

** TS — «тотальне» + субтотальне видалення; PB — часткове видалення + СТБ; *** TMZ — ХТ темозоломідом; PCV — PCV ХТ; No — ХТ не проводилась;

**** 60+ і <60 — вікові групи за стратифікаційною віковою точкою 60 років;

***** >70 і ≤70 — групи за функціональним статусом шкали Карновського, стратифіковані відповідно до 70 балів.

3.5.3. Порівняльна оцінка виживаності в групах, що досліджуються, в кожному однорідному кластері. Як було зазначено, остаточна перевірка гіпотези H_0 щодо ДЕЛ при застосуванні гіпофракційного та стандартного режиму ПТ у пацієнтів з гліобластомою виконується за таким алгоритмом:

– інтерпольовані функцією Вейбулла криві базових функцій КСВ груп СПТ та ГПТ використовуються для розрахунку кривих виживаності (S_g) в кожному однорідному кластері за формулою моделі Кокса:

$$S_g = S_{bg} \exp(\sum_i \beta_i k_i) \quad (3.1)$$

де g – ознака групи СПТ або ГПТ, S_{bg} — інтерпольовані функцією Вейбулла криві базових функцій КСВ груп СПТ та ГПТ, β_i — регресійні коефіцієнти, що оцінені в моделі Кокса, k_i — відповідні значення коваріат або 1 або 0, залежно від вибраного кластера;

– отримані розподіли в групах СПТ та ГПТ в кожному кластері порівнюються за допомогою критерія Колмогорова-Смірнова.

Нижче представлено інтерпольовані криві КСВ Вейбулла груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення для трьох клінічних варіантів, щодо яких слід відхилити H_0 гіпотезу про відсутність різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ ($p < 0,05$), представлених кластерами № 10, 21 та 22. Тобто, пацієнти групи стандартного режиму опромінення цих змодельованих однорідних кластерів мають статистично значущу перевагу в КСВ над пацієнтами групи ГПТ.

Натомість результати статистичної перевірки щодо кластерів, для яких слід прийняти статистичну гіпотезу про відсутність різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ ($p \geq 0,05$), продемонстровано в додатку Б. Варто зауважити, що такі кластери складають переважну більшість (45 з 48) від загальної кількості досліджених варіантів. Відповідно, підгруповий аналіз з визначенням

диференційованого ефекту лікування щодо КСВ в групах стандартного та гіпофракційного режиму опромінення пацієнтів з гліобластою засвідчив співставність (за принципом Non-Inferiority) цих режимів для більшості проаналізованих клінічних варіантів (підгруп).

Кластер № 10: чоловік; вік <60 років; нерадикальне видалення пухлини; хімієтерапія не проводилась; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,04$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ відхилено (рис. 3.1).

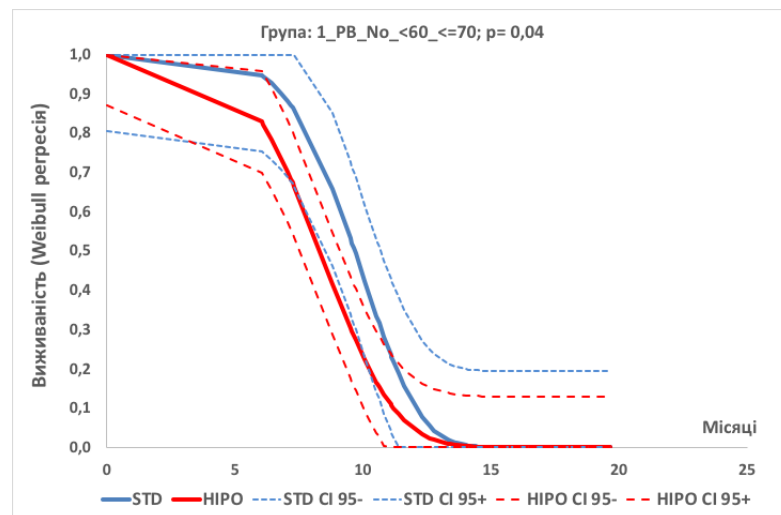


Рис. 3.15. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 10 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 21: жінка; вік ≥ 60 років; нерадикальне видалення пухлини; хімієтерапія не проводилась; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,03$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ відхилено (рис. 3.2).

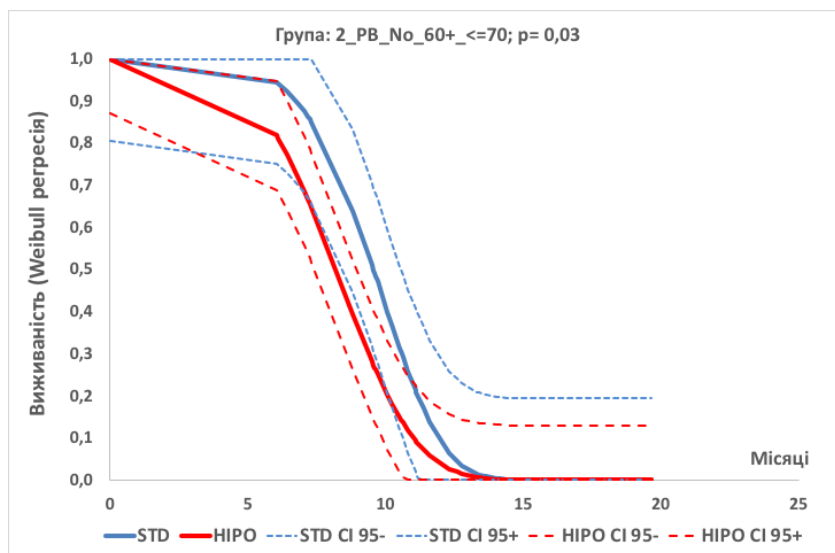


Рис. 3.16. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 21 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 22: чоловік; вік ≥ 60 років; нерадикальне видалення пухлини; хімієтерапія не проводилась; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,02$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ відхилено (рис. 3.3).

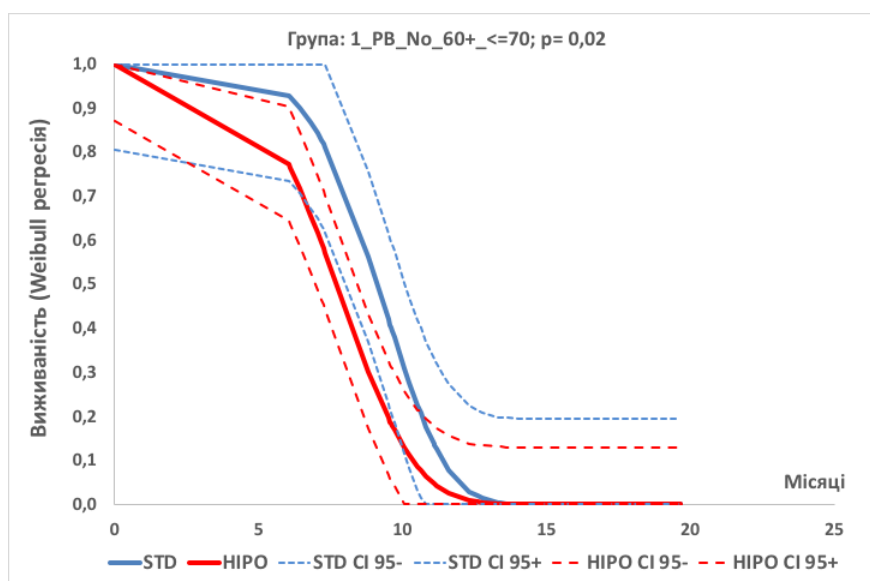


Рис. 3.17. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 22 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Результати перевірки статистичної гіпотези щодо відсутності різниці в КСВ між групами СПТ і ГПТ за критерієм Колмогорова-Смірнова, узагальнені в таблиці 3.27.

Таблиця 3.27

Значення p -value* для тесту Колмогорова-Смірнова при базових функціях ризику, різних для груп СПТ і ГПТ, інтерпольованих функцією Вейбулла

Вік	Стать	Чоловік				Жінка			
	Функціональний статус за шкалою Карновського	≤70		>70		≤70		>70	
	Радикальність хірургічного лікування**	PB	TS	PB	TS	PB	TS	PB	TS
<60	Хіміотерапія темозоломідом	0,98 1	0,97 6	0,94 6	0,70 6	0,997	0,86 7	0,80 4	0,63 5
	Хіміотерапія PCV	0,27 1	0,55 0	0,62 2	0,89 6	0,423	0,73 4	0,79 9	0,97 4
	Хіміотерапія не проводилась	0,03 9	0,12 4	0,15 6	0,37 0	0,085	0,21 9	0,26 8	0,54 4
≥60	Хіміотерапія темозоломідом	0,88 8	0,99 3	0,99 7	0,89 2	0,971	0,98 7	0,96 8	0,73 7
	Хіміотерапія PCV	0,13 7	0,33 5	0,39 5	0,70 6	0,240	0,50 4	0,57 4	0,86 5
	Хіміотерапія не проводилась	0,01 9	0,05 5	0,07 5	0,20 1	0,033	0,10 8	0,13 4	0,33 0

Примітки:

* при значенні p -value > 0,05 для тесту Колмогорова-Смірнова групи СПТ і ГПТ належать одному розподілу;

** радикальність хірургічного лікування: PB — часткова хірургічна резекція + СТБ; TS — «тотальне» + субтотальне видалення пухлини.

Як продемонстровано в таблиці 3.27, з 48 можливих варіантів лише в трьох варіантах комбінації коваріат (варіанти № 10, 21, 22) H_0 гіпотезу про відсутність різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ відхилено. Для усіх інших 45 клінічних

варіантів вибірки H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято.

Відповідно, статистично значуща різниця за показником КСВ в групах СПТ і ГПТ, з перевагою для групи СПТ, зафіксована при наступних клінічних варіантах:

– чоловік; вік <60 років; нерадикальне видалення пухлини; хіміотерапія не проводилась; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів ($p=0,039$);

– чоловік; вік ≥ 60 років; нерадикальне видалення пухлини; хіміотерапія не проводилась; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів ($p=0,019$);

– жінка; вік ≥ 60 років; нерадикальне видалення пухлини; хіміотерапія не проводилась; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів ($p=0,033$).

Звертає увагу те, що всі такі випадки об'єднувало нерадикальне видалення вперше діагностованої гліобластоми, відсутність хіміотерапії та низький функціональний статус на початку проведення ПТ.

Відповідно до нейроонкологічних настанов, що відображають сучасний доказовий консенсус, такі клінічні фактори асоційовані з негативним прогнозом для пацієнтів з гліобластомою, щодо яких рекомендується застосовувати саме гіпофракційні підходи.

Оскільки наведені результати можуть бути залежними від точності апроксимації базових кривих виживаності, був проведений відповідний порівняльний аналіз.

Для цього замість досить точної апроксимації Вейбулла використана проста лінійна інтерполяція між суміжними точками базових кривих виживаності в групах, що досліджуються. Звичайно, лінійна інтерполяція буде відображати всі випадкові викиди (відхилення), тому може вважатися більш «грубою» оцінкою, ніж апроксимація за Вейбуллом.

Узагальнені результати покластерного оцінювання зведені в таблиці 3.28, що представлена нижче.

Таблиця 3.28

Значення p -value* для тесту Колмогорова-Смірнова при базових функціях ризику, різних для груп СПТ і ГПТ, лінійно інтерпольованих

Вік	Стать	Чоловік				Жінка			
	Функціональний статус за шкалою Карновського	≤70		>70		≤70		>70	
	Радикальність хірургічного лікування**	PB	TS	PB	TS	PB	TS	PB	TS
<60	Хіміотерапія темозоломідом	0,05 4	0,27 3	0,26 0	0,22 0	0,16 3	0,26 1	0,25 9	0,22 3
	Хіміотерапія PCV	0,00 0	0,00 0	0,00 1	0,01 0	0,00 0	0,00 2	0,00 3	0,04 2
	Хіміотерапія не проводилась	0,00 1	0,00 0	0,00 0	0,00 0	0,00 0	0,00 0	0,00 0	0,00 0
≥60	Хіміотерапія темозоломідом	0,00 9	0,09 2	0,13 9	0,25 9	0,03 9	0,24 3	0,26 7	0,23 0
	Хіміотерапія PCV	0,00 0	0,00 0	0,00 0	0,00 1	0,00 0	0,00 0	0,00 0	0,00 7
	Хіміотерапія не проводилась	0,00 0	0,00 0	0,00 0	0,00 0	0,00 1	0,00 0	0,00 0	0,00 0

Примітки:

* при значенні p -value $\geq 0,05$ для тесту Колмогорова-Смірнова групи СПТ і ГПТ належать одному розподілу;

** радикальність хірургічного лікування: PB — часткова хірургічна резекція + СТБ; TS — «тотальне» + субтотальне видалення пухлини.

З таблиць 3.27 і 3.28 видно, що кількість кластерів, значення p -value тесту Колмогорова-Смірнова для яких складає $\geq 0,05$ (тобто за такої комбінації коваріат групи СПТ і ГПТ належать одному розподілу), відрізняється при інтерполяції функцією Вейбулла та лінійній інтерполяції. Тому за результатами порівняльного аналізу ми можемо констатувати, що найменш сумнівними щодо

відсутності статистичної різниці у КСВ в групах СПТ і ГПТ є такі варіанти, які узгоджуються за обома аналітичними підходами.

Логіка інтерпретації отриманих результатів статистичних розрахунків відповідає принципу консерватизму, що передбачає рішення, які мінімізують ризик упередженості щодо визначених ДЕЛ як складової підгрупового аналізу. Тому, лише тоді, коли гіпотеза H_0 приймається одночасно за обома аналітичними підходами, ми будемо вважати статистичну різницю у КСВ в групах СПТ і ГПТ не зареєстрованою.

У підсумку, відповідно до результатів статистичного аналізу, до найменш сумнівних (за критерієм Колмогорова-Смірнова $p \geq 0,05$ як при інтерполяції функцією Вейбулла, так і при лінійній інтерполяції) щодо відсутності статистично значущої різниці у КСВ в групах СПТ і ГПТ слід вважати наступні клінічні варіанти:

– всі випадки, коли пацієнт (пацієнтка) був (була) молодшим (молодшою) 60 років та отримував (отримувала) хімієтерапію темозоломідом, незалежно від статі, радикальності хірургічного лікування та функціонального статусу за шкалою Карновського перед початком променевого лікування;

– всі випадки, коли пацієнт або пацієнтка належали віковій групі 60 років і старше та отримував (отримувала) хімієтерапію, за виключенням тих варіантів, коли нерадикальне видалення пухлини поєднувалось з низьким, ≤ 70 балів функціональний статусом за шкалою Карновського перед початком променевого лікування.

Висновки до розділу 3:

1. Вживаність у групі СПТ порівняно з групою ГПТ переважала лише в трьох досліджених кластерах (кластер № 10: чоловік віком < 60 років; кластер № 21: жінка віком ≥ 60 років; кластер № 22: чоловік віком ≥ 60 років) за наявності таких факторів: нерадикальна резекція первинної пухлини, відсутність хімієтерапії та статус Карновського перед початком ПТ ≤ 70 балів.

2. У більшості досліджуваних клінічних сценаріїв (45 з 48 кластерів) не було зафіксовано статистично значущої різниці при порівнянні інтерпольованих кривих Вейбулла КСВ груп СПТ і ГПТ за критерієм Колмогорова-Смірнова ($p \geq 0,05$).

3. Встановлено, що статистична різниця у КСВ між групами СПТ і ГПТ відсутня у всіх випадках, коли пацієнт (пацієнтка) був (була) старшим (старшою) 60 років та отримував (отримувала) алкілюючу хімієтерапію, за виключенням випадків низького функціонального статусу за шкалою Карновського (≤ 70 балів) та нерадикального видалення гліобластоми. Зафіксовано відсутність різниці між групами СПТ і ГПТ щодо розподілу КСВ у всіх випадках, коли пацієнт (пацієнтка) був (була) молодшим (молодшою) 60 років та отримував (отримувала) алкілюючу хімієтерапію, незалежно від функціонального статусу, радикальності хірургічного втручання та статі.

4. Запропонований в роботі новий підхід мультикластерного моделювання дозволив дослідити ДЕЛ у гетерогенній та відносно невеликій вибірці пацієнтів з гліобластомою залежно від застосованого режиму ад'ювантної ПТ (гіпофракційний vs. стандартний). Цей оригінальний аналітичний підхід може бути врахований при розробці дизайну майбутніх масштабних проспективних досліджень, спрямованих на визначення підгруп пацієнтів з гліобластомою, які будуть мати найбільшу користь від застосування певних персоналізованих стратегій лікування.

Результати розділу викладено в наступних публікаціях:

1. Glavatskyi, O. Ya., Zemskova, O. V., Khmelnytskyi, H. V., Kardash, K. A., Shuba, I. M., & Stuley, V. A. (2020). Temozolomide in glioblastoma treatment: 15-year clinical experience and analysis of its efficacy. *Experimental oncology*, 42(2), 148–156. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-2.14503>.

2. Земскова, О. В., Главацький, О. Я., Грязов, А. Б., Стулей, В. А., Старенький, В. П., & Закрутько, А. О. (2023). Вживаність після гіпофракційної променевої терапії пацієнтів похилого віку з гліобластомою. *Український радіологічний та онкологічний журнал* 31(3), 255–270. <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2023.255-270>.
3. Земскова, О. В., Главацький, О. Я., Грязов, А. Б., Стулей, В. А., & Старенький, В. П. (2023). Фактори, що впливають на вживаність пацієнтів з гліобластомою, опромінених за стандартним та гіпофракційним режимами. *Український радіологічний та онкологічний журнал*, 31(4), 362–377. <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2023.362-377>.
4. Zemskova, O., Yu, N. Y., Trillenberg, P., Bonsanto, M. M., Leppert, J., & Rades, D. (2023). Identification of Patients With Glioblastoma Who May Benefit from Hypofractionated Radiotherapy. *Anticancer research*, 43(6), 2725–2732. <https://doi.org/10.21873/anticanres.16439>.
5. Zemskova, O., Yu, N. Y., Löser, A., Leppert, J., & Rades, D. (2024). Evaluation of Five Prognostic Scores in Patients Receiving Chemoradiation for Primary Glioblastoma Multiforme. *In vivo (Athens, Greece)*, 38(4), 1806–1813. <https://doi.org/10.21873/invivo.13632>.
6. Грязов, А. Б., Главацький, О. Ю., Чувашова, О. Ю., Земскова, О. В., Андрійченко, О. Г., Кручок, І. В., Грязов, А. А., Спасіченко, І. П., Хмельницький, Г. В., Шуба, І. М., & Стулей, В. А. (2023). Гіпофракційна променева терапія у пацієнтів з гліобластомою: перший досвід в Україні та перспективи. *Український нейрохірургічний журнал*, 29 (1), 38–47. <https://doi.org/10.25305/unj.270580>.

РОЗДІЛ 4

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З ГЛІОБЛАСТОМОЮ ПІСЛЯ ГІПОФРАКЦІЙНОЇ ТА СТАНДАРТНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

В сучасній онкологічній практиці подовження виживаності пацієнта без збереження його ЯЖ не може вважатись успішним лікуванням (Shrestha et al., 2019; Valitsky et al., 2024). Тому оцінка ЯЖ пацієнтів з пухлинами ЦНС привертає увагу багатьох дослідників, оскільки визнається важливим критерієм для прийняття клінічних рішень щодо ефективності того чи іншого виду лікування (Coomans et al., 2022; Pięczyńska et al., 2023).

Гіпофракційні режими опромінення демонструють порівнянні за виживаністю та променевою токсичністю результати, проте вплив на ЯЖ при їх застосуванні залишається недостатньо вивченим. Порівняння різних режимів опромінення за оцінкою впливу на ЯЖ дозволяє обрати найбільш оптимальні схеми ПТ, за умови відсутності значущої різниці у виживаності та токсичності методів, що порівнюються. Тому включення ЯЖ в кінцеві точки досліджень та опанування аналітичних інструментів для коректної оцінки ЯЖ є нагальною потребою в сучасних клінічних випробуваннях, присвячених оптимізації променевого лікування нейроонкологічних пацієнтів.

Такі міркування спонукали нас проаналізувати описану вище вибірку 159 пацієнтів з гліобластомою щодо впливу застосованих режимів ПТ (стандартний (n=49) vs. гіпофракційний (n=110) на ЯЖ в післяпроменевому періоді. ЯЖ оцінювалась за допомогою опитувальника ЯЖ EORTC QLQ-C30 v. 3.0 тричі послідовно при контрольних оглядах, відповідно до плану спостереження через 3, 6 та 12 міс. після завершення ПТ за наступними параметрами опитувальника: шкала ГСЗ, домен втоми, домен безсоння.

Описова статистика, яка характеризує цю вибірку дослідження, яка об'єднує групи СПТ і ГПТ, представлена у розділі 3 (див. «Описова статистика і перевірка на однорідність розподілу в загальній вибірці, групах СПТ та ГПТ»).

4.1. Результати статистичного аналізу щодо впливу на якість життя стандартного та гіпофракційного режимів опромінення

Протягом післяпроменевого періоду спостереження загальна кількість проведених опитувань щодо ЯЖ за шкалою ГСЗ і доменами шкал симптомів безсоння та втоми склала 239, з яких у групі СПТ — 85 опитувань, у групі ГПТ — 154 опитування. Зокрема, при першому опитуванні (через 3 місяці після завершення ПТ) в групі СПТ було опитано 34 (69,4 %) пацієнта, в групі ГПТ — 74 (67,3 %) пацієнта; при другому опитуванні (через 6 міс. після ПТ) в групі СПТ — 30 (61,2 %) пацієнтів, в групі ГПТ — 48 (43,6 %) пацієнтів; при третьому опитуванні (через 12 міс. після ПТ) в групі СПТ — 21 (42,9 %) пацієнт, в групі ГПТ — 32 (29,1 %) пацієнта.

4.1.1. Внутрішньогруповий аналіз. На першому етапі статистичного аналізу ЯЖ в когорті, що досліджується, була оцінена окремо в групах СПТ і ГПТ (внутрішньогруповий аналіз). Тобто, окремо розглядалися дані, отримані в групах СПТ і ГПТ при трьох послідовних опитуваннях за шкалою ГСЗ та доменами безсоння і втоми за EORTC QLQ-C30. Відповідно до результатів статистичних розрахунків за критерієм Фрідмана слід відхилити гіпотезу H_0 щодо трьох послідовних опитувань, які репрезентують ГСЗ за EORTC QLQ-C30 у пацієнтів групи СПТ: Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ANOVA Chi Sqr. ($N=21$, $df=2$) = 20,57143; $p=0,00003$; Coeff. of Concordance = 0,48980; Aver. rank $r=0,46429$.

Водночас, результати аналогічного статистичного аналізу для групи ГПТ також дозволяють відхилити гіпотезу H_0 щодо трьох послідовних опитувань, які репрезентують ГСЗ за EORTC QLQ-C30: Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ANOVA Chi Sqr. ($N=32$, $df=2$) = 39,03529; $p=0,00000$; Coeff. of Concordance = 0,60993 Aver. rank $r=0,59734$.

Результати проведеного вище статистичного аналізу ГСЗ за EORTC QLQ-C30 щодо трьох послідовних опитувань пацієнтів групи СПТ та ГПТ проілюстровано (рис. 4.1) з розрахунком медіани результатів відповідного опитування.

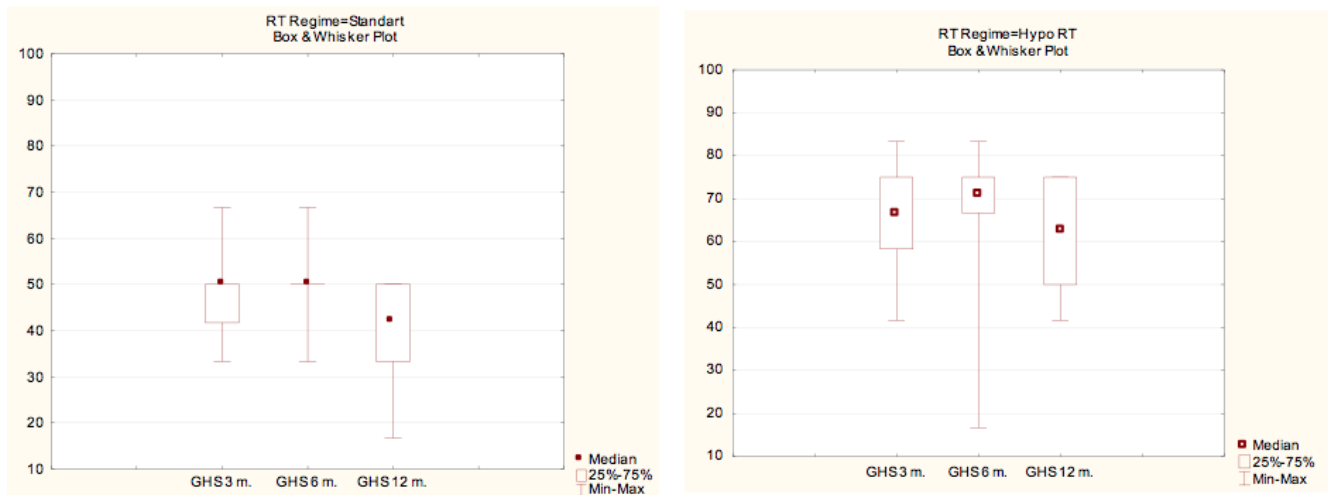


Рис. 4.1. Глобальний статус здоров'я (GHS) за EORTC QLQ-C30 в групі СПТ (RT Regime=Standart) і групі ГПТ (RT Regime=HypoRT) за результатами трьох послідовних опитувань (3, 6, 12 міс. після опромінення). Median — медіана, 25 %–75 % — інтерквартильний розмах, Min–Max — мінімальне і максимальне значення

За цими даними можна висунути припущення, що за результатами третього опитування ГСЗ як у групі СПТ, так і в групі ГПТ має тенденцію до погіршення як щодо попереднього опитування, так і до першого.

Результати тестування за критерієм Фрідмана гіпотези H_0 щодо трьох послідовних опитувань, які репрезентують симптоми за доменами EORTC QLQ-C30 втоми і безсоння, представлені нижче окремо для груп СПТ і ГПТ:

– СПТ:

1) втома: Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ANOVA Chi Sqr. (N=21, df=2) = 21,48485 $p=0,00002$; Coeff. of Concordance = 0,51154 Aver. rank $r=0,48712$;

2) безсоння: Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ANOVA Chi Sqr. (N=21, df=2) = 21,33333 $p=0,00002$; Coeff. of Concordance = 0,50794 Aver. rank $r=0,48333$;

– ГПТ:

1) втома: Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ANOVA Chi Sqr. (N=32, df=2) = 24,25243 $p=0,00001$; Coeff. of Concordance = 0,37894 Aver. rank $r=0,35891$;

2) безсоння: Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ANOVA Chi Sqr. (N=31, df=2) = 23,73171 $p=0,00001$; Coeff. of Concordance = 0,38277; Aver. rank $r=0,36220$.

Таким чином, за результатами наведених вище статистичних розрахунків гіпотеза H_0 щодо трьох послідовних опитувань про симптоми втоми і безсоння за EORTC QLQ-C30 відхиляється з відповідним рівнем статистичної значущості, прийнятим в цьому дослідженні.

Аналогічні результати розрахунку за симптомами втоми та безсоння за EORTC QLQ-C30 в групах СПТ та ГПТ також проілюстровано на рисунку 4.2.

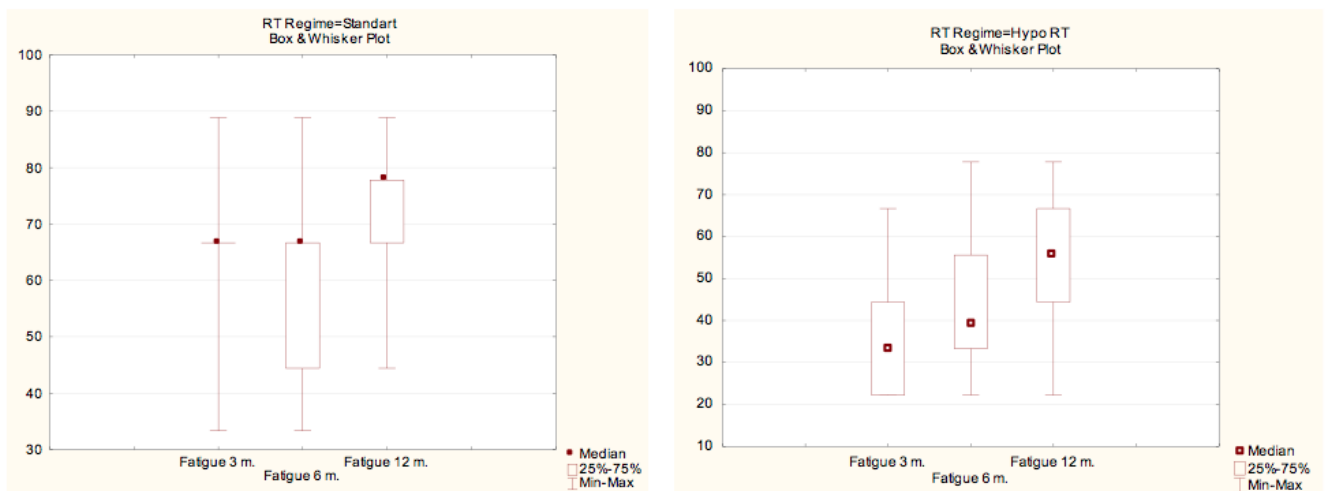


Рис. 4.2. Симптоми втоми (Fatigue) за EORTC QLQ-C30 в групі СПТ (RT Regime=Standart) і групі ГПТ (RT Regime=HypoRT) за результатами трьох послідовних опитувань (3, 6, 12 міс. після опромінення). Median — медіана, 25 %–75 % — інтерквартильний розмах, Min–Max — мінімальне і максимальне значення

Відповідно до результатів статистичного аналізу, через 12 міс. симптом втоми як у групі СПТ, так і в групі ГПТ має тенденцію до погіршення як щодо попереднього опитування, так і до результатів першого опитування. При цьому вбачається, що цей ефект розвивається стрімкіше в групі ГПТ, хоча через 12 міс. він ще не досягає рівня негативної оцінки, притаманного відповідному опитуванню в групі СПТ (55 балів vs. 78 балів).

На рисунку 4.3 для симптоматики безсоння також видно, що через 12 міс. результати опитування в групі СПТ практично повертаються до результатів першого опитування. Проте в групі ГПТ наявна тенденція до погіршення як щодо попереднього опитування, так і до результатів першого опитування. Проте так само, як і для симптому втоми, результат не досягає рівня негативної оцінки, притаманного відповідному опитуванню в групі СПТ (31 бал vs. 67 балів).

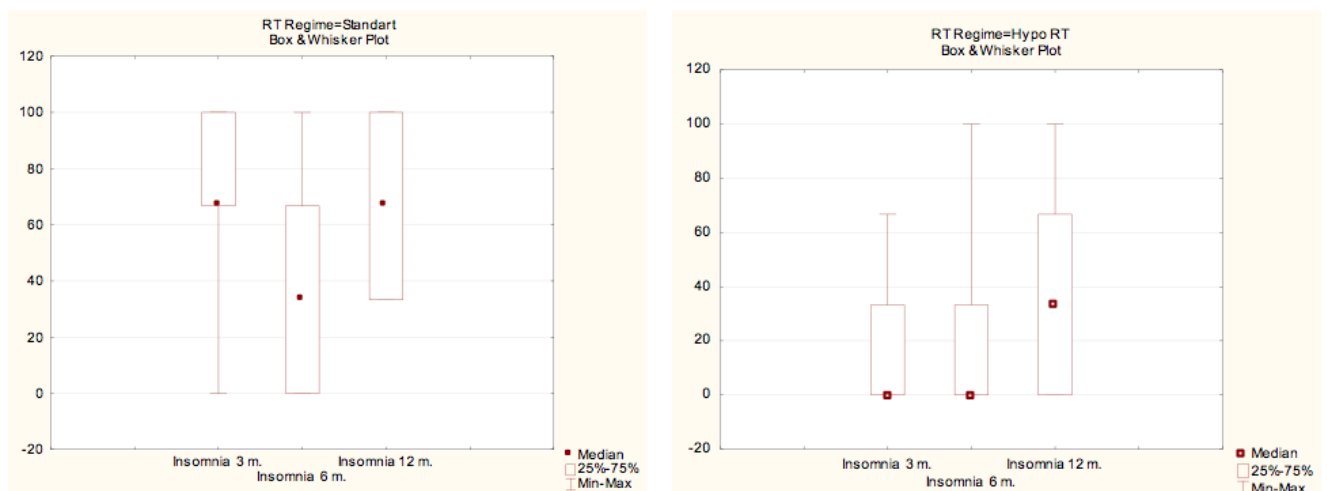


Рис. 4.3. Симптоми безсоння (Insomnia) за EORTC QLQ-C30 в групі СПТ (RT Regime=Standart) і групі ГПТ (RT Regime=Hypo RT) за результатами трьох послідовних опитувань (3, 6, 12 міс. після опромінення). Median — медіана, 25 %–75 % — інтерквартильний розмах, Min–Max — мінімальне і максимальне значення

У зв'язку з описаними вище припущеннями щодо змін медіан проаналізованих показників ЯЖ (рис. 4.1–4.3) важливо зазначити, що ці припущення можуть бути визнаними статистично значущими висновками відповідно до критичного рівня α , встановленого в роботі, в ході внутрішньогрупового аналізу за допомогою тесту Вілкоксона та міжгрупового порівняння груп СПТ і ГПТ U тестом Манна–Уїтні, як описано нижче.

Наступним етапом внутрішньогрупового дослідження параметрів ЯЖ в групах СПТ і ГПТ було проведення статистичного аналізу за допомогою тесту Вілкоксона для попарного порівняння результатів опитування першого vs. другого; другого vs. третього; першого vs. третього окремо в групах СПТ і ГПТ.

Результати цього статистичного аналізу представлено в таблиці 4.1

Таблиця 4.1

Значення p -value за тестом Вілкоксона попарного порівняння результатів опитувань, що репрезентують ЯЖ за EORTC QLQ-C30 в групах СПТ та ГПТ

Опитування	p -value					
	Група СПТ			Група ГПТ		
	ГСЗ	Безсоння	Втома	ГСЗ	Безсоння	Втома
Перше vs. другого опитування	0,363489	0,000733	0,204931	0,206604	0,116545	0,016813
Друге vs. третього опитування	0,000655	0,000673	0,000293	0,000027	0,000318	0,000041
Перше vs. третього опитування	0,004650	0,833936	0,017938	0,000078	0,000318	0,000294

Примітка: Для відхилення/прийняття гіпотези H_0 застосовано поправку Бонферроні з $\alpha=0,017$.

Порівняння результатів першого і другого опитування (3 vs. 6 міс.) продемонструвало наявність статистично значущої різниці в групі СПТ за доменом безсоння ($p=0,000733$); в групі ГПТ — за доменом втоми ($p=0,016813$).

При цьому за результатами статистичних розрахунків слід відхилити гіпотезу H_0 про відсутність статистично значущої різниці при порівнянні результатів другого і третього опитування для всіх досліджених категорій ЯЖ за EORTC QLQ-C30 (ГСЗ, безсоння і втома) як в групі СПТ, так і в групі ГПТ.

Таким чином, як в групі СПТ, так і в групі ГПТ ЯЖ при третьому оцінюванні порівняно з другим оцінюванням статистично значуще розрізняється для всіх досліджуваних параметрів (ГСЗ, безсоння, втома) згідно з критерієм знакових рангів Вілкоксона для пов'язаних вибірок з урахуванням корекції Бонферроні для множинних порівнянь.

При порівнянні результатів першого і третього опитування в групі ГПТ зафіксовано статистично значущу різницю за всіма досліджуваними параметрами ЯЖ: ГСЗ, втома, безсоння.

В групі СПТ перше і третє опитування статистично значуще відрізняли за ГСЗ ($p=0,004650$). Натомість в цій групі порівняння результатів першого і третього опитування за симптомами втоми продемонструвало рівень статистичної значущості $p\text{-value}=0,017938$, що наближається до критичного значення $\alpha=0,017$ для відхилення/прийняття гіпотези H_0 , враховуючи корекцію Бонферроні. Для безсоння розподіли першого і третього опитування в групі СПТ статистично значуще не розрізнялись ($p=0,833936$).

Отже, результати статистичних розрахунків за тестом Вілкоксона дозволяють зробити висновок про те, що найбільш значний прояв різниці спостерігався між другим і третім опитуваннями, при цьому в обох групах дослідження. Натомість найменш проявленою була різниця між першим і другим опитуваннями, при цьому статистично значуща різниця в групі СПТ була зафіксована тільки за доменом безсоння, а в групі ГПТ — тільки за доменом втоми.

Цікавими є результати порівняння першого і третього опитування, які свідчать про наявність статистично значущої різниці за всіма досліджуваними параметрами ЯЖ в групі ГПТ, як показано в таблиці 4.1.

Водночас, в групі СПТ результати порівняння першого і третього опитування не є подібними до результатів групи ГПТ: статистична різниця зафіксована щодо ГСЗ ($p=0,004650$); відсутня статистична різниця щодо безсоння ($p=0,833936$); за втомою зареєстрований рівень статистичної значущості ($p=0,017938$), що наближається до критичного значення $\alpha=0,017$ для відхилення/прийняття гіпотези H_0 , враховуючи корекцію Бонферроні.

Результати статистичного тестування, що наведені вище, також дозволяють підтвердити статистичну значущість припущень щодо внутрішньогрупового порівняння тенденцій показників ЯЖ, проілюстрованих на рисунку 4.1–4.3.

Вище були описані результати внутрішньогрупового дослідження та встановлена статистична значущість щодо відповідних результатів порівняння тенденцій показників ЯЖ у пацієнтів після ПТ.

4.1.2. Міжгруповий аналіз. Відповідно, наступним кроком дослідження є міжгруповий аналіз груп СПТ і ГПТ, який надає змогу за допомогою непараметричного U тесту Манна–Уїтні порівняти ЯЖ пацієнтів цих груп за відповідними термінами опитування. Тестування гіпотези H_0 за критерієм Манна–Уїтні також дозволить зробити висновки щодо статистичної значущості виявлених міжгрупових тенденцій показників ЯЖ, щодо яких були сформульовані відповідні припущення, описані вище.

Результати статистичних розрахунків щодо наявності статистично значущої різниці між групами СПТ і ГПТ за параметрами ЯЖ згідно EORTC QLQ-C30 (ГСЗ, втома, безсоння) на всіх трьох етапах опитування за U тестом Манна–Уїтні представлено в таблиці 4.2.

Результати розрахунку статистик U тесту Манна–Уїтні для порівняння ЯЖ згідно EORTC QLQ-C30 (шкала ГСЗ, домени втома та безсоння) між групами СПТ і ГПТ

Статистичні показники	ГСЗ			Втома			Безсоння		
	3 міс.	6 міс.	12 міс.	3 міс.	6 міс.	12 міс.	3 міс.	6 міс.	12 міс.
Rank Sum Група СПТ	715,5	602,5	275,5	2866,5	1516,5	783,5	2901,5	1419	736,5
Rank Sum Група ГПТ	5170,5	2478,5	1155,5	3128,5	1564,5	647,5	3093,5	1662	641,5
U	120,5	137,5	44,5	278,5	388,5	119,5	243,5	486	145,5
Z	-7,52	-5,98	-5,29	6,51	3,40	3,93	6,74	2,40	3,35
p-value	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,016	0,001
Z adjusted	-7,66	-6,14	-5,38	6,68	3,52	4,05	7,19	2,62	3,50
p-value	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,009	0,000
Valid N група ГПТ	34	30	21	34	30	21	34	30	21
Valid N група СПТ	74	48	32	74	48	32	74	48	31
2*1sided exact p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,016	0,001

Результати розрахунку статистик U тесту Манна–Уїтні для порівняння ЯЖ між групами СПТ і ГПТ продемонстрували статистично значущу різницю ($p < \alpha_{\text{крит}}$) між всіма дослідженими показниками ЯЖ (ГСЗ, втома та безсоння) на

всіх етапах опитування з критичним рівнем статистичної значущості, встановленої в цьому дослідженні.

Цей показник є непараметричною мірою перекриття між двома розподілами, який може приймати значення від 0 до 1. Обидва крайні значення представляють повне розділення розподілів, тоді як $\rho=0,5$ означає повне перекриття. Два розподіли, які суттєво відрізняються за U-критерієм Манна–Уїтні, а разом з тим, можуть мати майже ідентичні медіани («середній» пацієнт першої групи не розрізняється із «середнім» пацієнтом другої). Однак, якщо значення показника ρ у цьому випадку становить, наприклад, 0,7 на користь групи 1, то це відображає той факт, що пацієнти групи 1 всі разом превалюють над пацієнтами групи 2 загалом.

Цей метод було обрано для статистичного аналізу, оскільки він дозволяє оцінити значущість описаних вище припущень щодо тенденцій в показниках ЯЖ, що превалюють на кожному з етапів опитування.

Результати статистичних розрахунків щодо відмінності груп СПТ і ГПТ у досліджуваних параметрах ЯЖ на етапах опитування за показником ρ (непараметричної міри перекриття між двома розподілами) продемонстрували, що група ГПТ має кращі показники на всіх етапах опитування для всіх досліджуваних параметрів ЯЖ (ГСЗ, втома, безсоння).

Важливо підкреслити, що при інтерпретації цього результату врахована особливість визначення балів ЯЖ для шкали ГСЗ і доменів симптомів (втома і безсоння) відповідно. Так, що більш високим є бал за шкалою ГСЗ, то більш високим вважається рівень ЯЖ; натомість, що більш високим є бал за шкалою симптомів, то більш високим є рівень проявів клінічної симптоматики.

Результати статистичних розрахунків щодо відмінності груп СПТ і ГПТ у досліджуваних параметрах ЯЖ на етапах опитування за показником ρ представлено в таблиці 4.3.

**Відмінність груп СПТ і ГПТ за параметрами ЯЖ
на всіх етапах опитування за непараметричною мірою перекриття між
двома розподілами ρ**

Етапи опитування	Група			
	СПТ	ГПТ	СПТ	ГПТ
	показник		показник	
	US	UH	$\rho = RoS$	$\rho = RoH$
ГСЗ 3 міс.	120,5	2395,5	0,05	0,95
ГСЗ 6 міс.	137,5	1302,5	0,10	0,90
ГСЗ 12 міс.	44,5	627,5	0,07	0,93
Втома 3 міс.	2271,5	278,5	0,89	0,11
Втома 6 міс.	1051,5	388,5	0,73	0,27
Втома 12 міс.	552,5	119,5	0,82	0,18
Безсоння 3 міс.	2306,5	243,5	0,90	0,10
Безсоння 6 міс.	954	486	0,66	0,34
Безсоння 12 міс.	505,5	145,5	0,78	0,22

На рисунку 4.4 продемонстровано обговорені вище результати щодо порівняння груп СПТ та ГПТ за всіма параметрами ЯЖ, що досліджуються в роботі, для першого та останнього (третього) опитування (рис. 4.4–4.6).

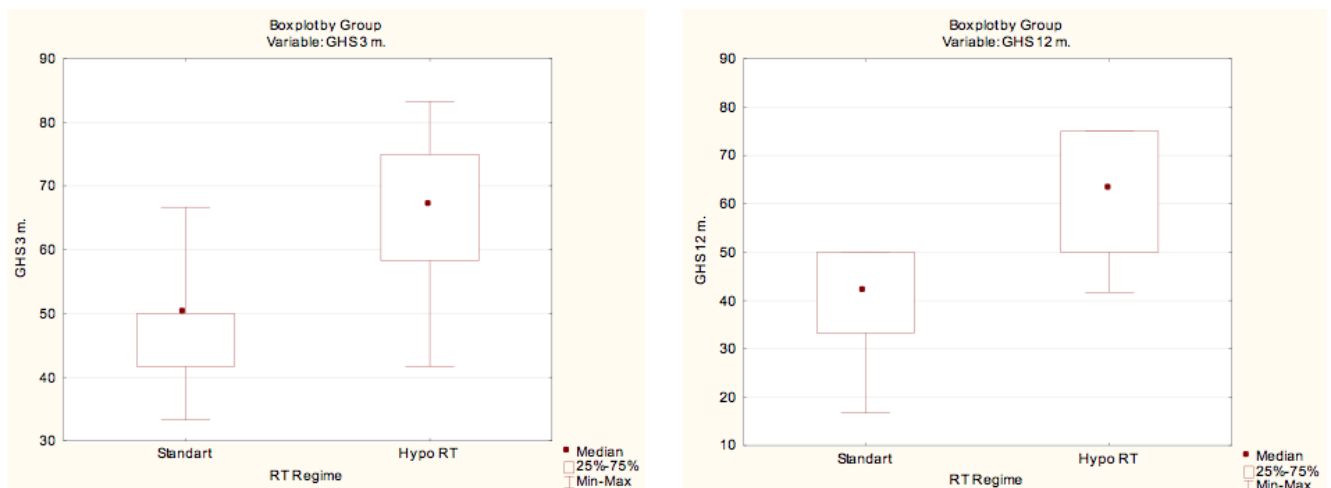


Рис 4.4. Глобальний статус здоров'я (GHS) при першому та останньому опитуваннях у групах стандартного (Standart) і гіпофракційного (HypoRT) режимів опромінення. Median — медіана. 25%–75% — інтерквартильний розмах. Min–Max — мінімальне і максимальне значення

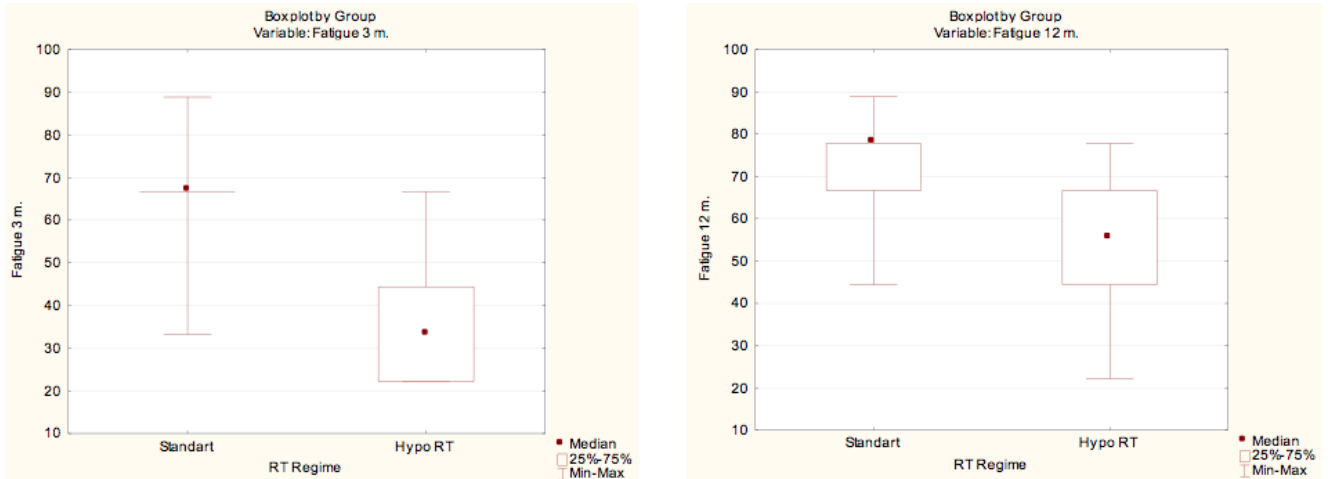


Рис 4.5. Симптоматика втоми (Fatigue) при першому та останньому опитуваннях в групах стандартного (Standart) і гіпофракційного (Hypo RT) режимів опромінення. Median — медіана. 25 %–75 % — інтерквартильний розмах. Min–Max — мінімальне і максимальне значення

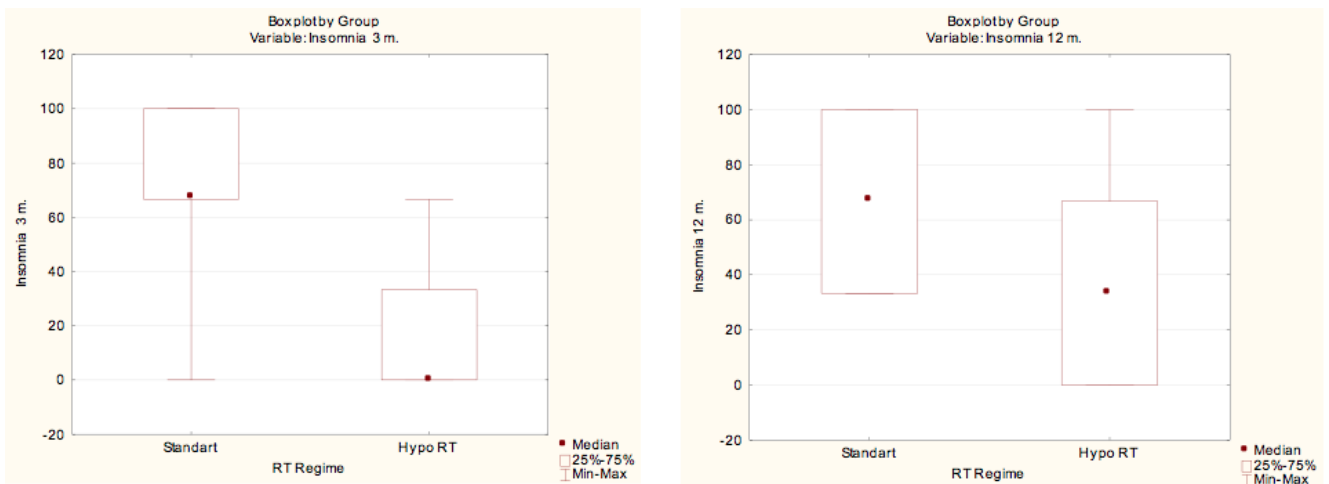


Рис 4.6. Симптоматика безсоння (Insomnia) при першому та останньому опитуваннях в групах стандартного (Standart) і гіпофракційного (Hypo RT) режимів опромінення. Median — медіана. 25 %–75 % — інтерквартильний розмах. Min–Max — мінімальне і максимальне значення

Отже, підсумовуючи отримані нами результати оцінки ЯЖ в післяпроменевому періоді в групах СПТ і ГПТ, можна вважати їх такими, що підтверджують доцільність більш широкого застосування гіпофракційних режимів ПТ у пацієнтів з гліобластою. Оскільки отримані дані не продемонстрували переваги СПТ над запропонованим в роботі гіпофракційним режимом опромінення за усіма дослідженими в роботі параметрами ЯЖ.

Висновки до розділу 4:

Запропонований гіпофракційний режим опромінення для пацієнтів з вперше діагностованою гліобластою (РВД 3,5 Гр, 15 фракцій, СВД 52,5 Гр) може розглядатись як прийнятна альтернатива СПТ в розрізі впливу на ЯЖ, враховуючи наступне:

1. В групі ГПТ при порівнянні останнього та першого опитувань (12 vs. 3 міс.) зареєстровано статистично значуще зниження рівня ЯЖ за всіма досліджуваними параметрами (шкала ГСЗ, домен втоми, домен безсоння).
2. В групі СПТ статистична різниця у ЯЖ між останнім та першим опитуваннями (12 vs. 3 міс.) зареєстрована за шкалою ГСЗ та доменом втоми.
3. При аналізі груп СПТ і ГПТ окремо встановлено, що найбільш помітне зниження ЯЖ в обох групах спостерігалось при порівнянні результатів третього та другого опитувань (12 vs. 6 міс.). При цьому статистично значуща різниця була зафіксована для всіх досліджуваних параметрів ЯЖ.
4. Найменш проявленою різниця у ЯЖ в обох групах виявилась при порівнянні другого і першого опитувань (6 vs. 3 міс.): в групі СПТ зафіксовано статистично значуще зниження ЯЖ за доменом безсоння, в групі ГПТ — за доменом втоми.
5. Аналіз ЯЖ за результатами трьох послідовних опитувань через 3, 6 та 12 міс. після ПТ за шкалою ГСЗ, доменами втоми та безсоння опитувальника EORTC QLQ-C30 продемонстрував зниження ЯЖ пацієнтів як у групі стандартного режиму опромінення, так і в групі гіпофракційного режиму опромінення. Водночас зареєстровано статистично значущу перевагу групи ГПТ

над групою СПТ за всіма досліджуваними параметрами ЯЖ при порівнянні результатів опитування в усіх трьох точках.

Результати розділу викладено в наступних публікаціях:

1. Грязов, А. Б., Главацький, О. Я., Чувашова, О. Ю., Кручок, І. В., Грязов, А. А., Старенький, В. П., Кулініч, Г. В., Гладких, Ф. В., & Земскова, О. В. (2023). Аспекти гіпофракціонування в сучасній радіаційній онкології. *Український радіологічний та онкологічний журнал*, 31(2), 206–229. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.206-229>.
2. Главацький, О. Я., Грязов, А. Б., Чувашова, О. Ю., Кручок, І. В., Хмельницький, Г. В., Старенький, В. П., Стулей, В. А., & Земскова, О. В. (2024). Аналіз якості життя пацієнтів з гліобластомою після ад'ювантної променевої терапії. *Український радіологічний та онкологічний журнал*, 32(2), 143–163. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.143-163>.

РОЗДІЛ 5

ВИЖИВАНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ З ПРОГРЕСІЄЮ ГЛІОБЛАСТОМИ, ЯКІ ОТРИМАЛИ ГІПОФРАКЦІЙНЕ ОПРОМІНЕННЯ В РАДІОХІРУРГІЧНОМУ РЕЖИМІ

Стандарти лікування пацієнтів з прогресією гліобластоми на сьогодні не визначені. При виборі лікувальної тактики в таких випадках виходять з характеру попередньої терапії, з урахуванням віку, функціональної спроможності, статусу метилювання промотору гена *MGMT* пухлини та типу пухлинної прогресії (Weller et al., 2021).

Радіохірургічне лікування розглядається як одна з ефективних опцій при прогресії гліобластоми, що може бути як складовою мультимодальної терапії, так і використовуватись в монорежимі. Сучасні стереотаксичні методики прецизійного опромінення, зокрема, СРХ, дозволяють з високою точністю охопити опроміненням цільову зону в щадному для прилеглої нормальної тканини головного мозку режимі, що особливо важливо при повторному променевому лікуванні у випадках локальної прогресії злоякісної гліоми (Bräutigam et al., 2019).

В ретроспективне дослідження залучено 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми, з метою проаналізувати виживаність пацієнтів, які отримали гіпофракційне опромінення в радіохірургічному режимі на лінійному прискорювачі «Trilogy» з приводу продовженого росту/рецидиву гліобластоми, та дослідити фактори, які впливають на виживаність в цій когорті.

На момент закінчення збору даних (09.09.2021) було зареєстровано 51 (75,0 %) випадок події (смерті) з причин, безпосередньо пов'язаних з гліобластоною, та 17 (25,0 %) цензурованих випадків.

5.1. Основні характеристики когорти дослідження

Середній вік 68 пацієнтів, які були радіохірургічно опромінені з приводу прогресії гліобластоми, становить 50,7 (18–81) років. В когорті дослідження

помірно переважають чоловіки — 37 (54,4 %); відповідно кількість жінок — 31 (45,6 %).

За віковими групами когорта була розподілена наступним чином:

<45 років — 24 (35,3 %) пацієнта;

≥45–59 років — 23 (33,8 %) пацієнта;

≥60 років — 21 (30,9 %) пацієнт.

За Shapiro-Wilk статистичним критерієм на відповідність нормальному закону ймовірностей розподіл в когорті за віком слід визнати нормальним ($p=0,15378$).

У 59 (86,8 %) пацієнтів діагноз прогресії (рецидиву/продовженого росту) гліобластоми був встановлений за сукупністю клініко-радіологічних ознак. При цьому в якості основного методу нейровізуалізації використовували МРТ з внутрішньовенним парамагнітним контрастуванням. Однак, враховуючи обмеження конвенційних методів нейровізуалізації при диференційній діагностиці прогресії та псевдопрогресії злоякісних гліом, діагностичний протокол при підозрі на прогресію гліобластоми доповнювали мультипараметричними методами (перфузійна мультиспіральна комп'ютерна томографія; перфузійна магнітно-резонансна томографія (МРТ); дифузно-тензорна МРТ; МР-спектроскопія) (Wang et al., 2016).

Перфузійним критерієм пухлинної прогресії вважали підвищення показників rCBV (relative Cerebral Blood Volume), rCBF (relative Cerebral Blood Flow) >1,5–2,0.

Поява вогнища патологічного накопичення парамагнетика на МРТ-зображеннях в межах зони видалення первинної гліобластоми (локальний рецидив/продовжений ріст), яке не було візуалізовано при попередньому обстеженні, або поява одного *de novo* вогнища чи >1 (за мультицентричним типом) *de novo* вогнищ накопичення парамагнетика(тобто поза межами зони перенесеного хірургічного втручання) вважались нейровізуалізаційною ознакою пухлинної прогресії за даними конвенційної МРТ.

В кожному випадку диференційна діагностика пухлинної прогресії та псевдопрогресії проводилась відповідно до критеріїв настанов RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) (Wen et al., 2010; Wen et al., 2017).

Діагноз прогресії пухлини за даними нейровізуалізації вважався достовірним лише за умови його підтвердження висновками щонайменше двох радіологів, які є досвідченими в нейрорадіологічній онкологічній діагностиці.

В усіх випадках остаточне рішення щодо діагнозу та подальшої лікувальної тактики приймалось мультидисциплінарним онкологічним консилиумом у складі нейрохірурга, онколога, радіолога та радіаційного онколога.

У значно меншій частині когорти (9 (13,2 %) пацієнтів) діагноз прогресії був підтверджений патогістологічно, після хірургічної резекції рецидивної/продовженого росту пухлини. При цьому у 5 з 9 пацієнтів було проведено субтотальне видалення рецидивної пухлини; у 4 з 9 пацієнтів — часткова резекція.

За типом рецидивування (прогресії) гліобластоми пацієнти розподілялись наступним чином. У більшості спостережень мав місце локальний рецидив в зоні первинної пухлини — 45 (66,2 %) пацієнтів. Решта пацієнтів мали прогресію *de novo* (за даними нейровізуалізації поза межами зони хірургічної резекції первинної пухлини та ПТ): одне *de novo* пухлинне вогнище — 10 (14,7 %) випадків; >1 *de novo* пухлини — 13 (19,1 %) випадків. Випадки, коли *de novo* пухлинних вогнищ було більше одного, розцінювались як мультицентричний тип прогресії. При цьому кількість *de novo* пухлин ≥ 4 розцінювалась як сумнівний критерій щодо доцільності СРХ.

За об'ємом резекції первинної гліобластоми пацієнти були розподілені наступним чином. В переважній більшості випадків була проведена радикальна резекція: «тотальне» (по перифокальній зоні) видалення — 54 (79,4 %) випадки; субтотальне видалення — 5 (7,4 %) випадків. Натомість у значно меншій частині пацієнтів було проведено хірургічне лікування первинної пухлини

в нерадикальному об'ємі: в 6 (8,8 %) випадках — часткове видалення та у 3 (4,4 %) випадках — СТБ.

Протокол лікування вперше діагностованої гліобластоми, окрім ощадливої та максимально можливої за об'ємом резекції, в 36 (52,9 %) з 68 випадків включав післяопераційну хіміє-променеви терапію за наступною схемою: ПТ в стандартному режимі (СВД 60,0 Гр, РВД 2,0 Гр, 30 фракцій) на тлі алкілюючої хімієтерапії (темозоломід, перорально один раз на день в дозі 75 мг/м²), з подальшим підтримуючим режимом хімієтерапії темозоломідом (добова доза 150–200 мг/м² 5 днів прийому за один 28-добовий цикл; до 6–12 циклів).

Тридцять два (47,1 %) пацієнта не отримували ад'ювантної хімієтерапії.

Слід зазначити, що досліджувана когорта була сформована з частини пацієнтів, які лікувались до перегляду класифікації пухлин ЦНС за ВООЗ від 2016 р.у та відповідно до широкого впровадження в клінічну практику даних щодо молекулярно-генетичних біомаркерів гліобластоми (*IDH* мутації, статусу метилювання *MGMT*) (Louis et al., 2016).

Відповідно, такі дані представлені у меншій кількості пацієнтів когорти — 14 (20,6 %) з 68 спостережень. В усіх цих випадках *IDH*-мутація була відсутньою (*IDH* wild type гліобластома); у 9 пацієнтів промотор гена *MGMT* пухлини був неметилюваним (unmeth*MGMT*); у 5 пацієнтів промотор гена *MGMT* пухлини був метилюваним (meth*MGMT*).

СРХ проводилось за умови функціонального статусу пацієнта, якщо він відповідав не менш ніж 60 балам шкали Карновського. При цьому ≤ 70 балів мали 35 (51,5 %) пацієнтів: 60 балів — 14 (20,6 %) пацієнтів; 70 балів — 21 (30,9 %) пацієнт. Натомість ≥ 80 балів мали 33 (48,5 %) пацієнтів: 80 балів — 22 (32,3 %) пацієнта; 90 балів — 11 (16,2 %) пацієнтів.

Основні характеристики когорти, що досліджується, представлено в таблиці 5.1.

Основні характеристики пацієнтів

Характеристики	Абсолютна кількість	Частка (%)/ Інтервал
Стать:		
– чоловіки	37	54,4
– жінки	31	45,6
Вік, років:		
– <45	24	35,3
– ≥45–59	23	33,8
– ≥60	21	30,9
Середній вік, років	50,7	18–81
Функціональний статус за шкалою Карновського перед СРХ, балів:		
– 90	11	16,2
– 80	22	32,3
– 70	21	30,9
– 60	14	20,6
Об'єм хірургічної резекції первинної пухлини:		
– «тотально» (по перифокальній зоні)	54	79,4
– субтотально	5	7,4
– частково	6	8,8
– стереотаксична біопсія	3	4,4
Тип прогресії пухлини:		
– локально	45	66,2
– <i>de novo</i> 1 вогнище	10	14,7
– <i>de novo</i> > 1 вогнища	13	19,1
Хірургічне видалення рецидивної пухлини:		
– проводилось	9	13,2
– не проводилось	59	86,8
Ад'ювантна хіміє-променева терапія	36	52,9
Ад'ювантна ПТ в монорежимі	32	47,1
Сумарна BED ₁₁ , Гр:		
– <110,0	30	44,1
– ≥110,0	35	72,9
Середня сумарна BED ₁₁ , Гр	110,2	81,8–153,4
BED ₁₁ СРХ, Гр:		
– <40,0	33	48,5
– ≥40,0	35	51,5
Середня BED ₁₁ СРХ, Гр	40,9	25,1–73,0
Кількість фракцій СРХ:		
– 1	41	60,3
– 3–5	27	39,7
Середній об'єм PTV, см ³	34,4	2,5–616,7

Опромінення рецидивної пухлини, або резидуальної частини рецидивної пухлини та післяопераційної зони (у випадку хірургічного втручання з приводу прогресії) проводилось на лінійному прискорювачі «Trilogy» (USA). Планування СРХ виконувалось на основі суміщених МРТ і МСКТ даних, за допомогою яких здійснювалось контурування мішені опромінення GTV, CTV та PTV. GTV включало рецидивну пухлину (прогресію) відповідно до візуальних меж накопичення парамагнетика та післяопераційну порожнину (у випадку резекції рецидивної пухлини). При цьому мішені CTV та GTV збігались. Мішень PTV включала в себе об'єм GTV/CTV та додатковий безпековий запас прилеглої мозкової речовини шириною до 4–7 мм, який визначався променевим терапевтом в кожному окремому випадку індивідуально, виходячи з міркувань необхідності забезпечення якомога більшої ощадливості щодо критичних структур головного мозку (стовбур, хіазма тощо) при максимально повному залученні до об'єму опромінення змін, що візуально відповідають ознакам пухлини.

Відповідно межі мішені опромінення визначались таким чином, аби якомога зменшити контакт між полем опромінення та критичними структурами головного мозку.

При виборі дозового режиму СРХ враховувались такі параметри: дозовий режим першого курсу опромінення, інтервал між першим курсом опромінення та СРХ, об'єм та локалізація мішені опромінення, сумарна BED₁₁ за всі курси опромінення, променеве навантаження на критичні структури головного мозку відповідно до розрахунку ймовірності ускладнення нормальних тканин (NTCP) (Marks et al., 2010).

Опромінення проводилось у положенні лежачи, з використанням індивідуальної термопластичної маски для іммобілізації.

Опромінення здійснювалось за допомогою комбінованої методики IMRT + MLC DynArc, основні переваги якої обговорені вище.

СРХ проводилось без одночасного застосування системної хіміотерапії. В якості терапії супроводу (за клінічної необхідності — симптоматичний набряк

мозку, епілептичні напади тощо) використовувались кортикостероїди з пероральними інгібіторами протонної помпи, антиконвульсанти, осмотичні діуретики.

Радіохірургічне лікування в переважній більшості спостережень — 41 (60,3 %) з 68 випадків проводилось за одну фракцію опромінення, з середньою передписаною дозою (ПД) для мішені PTV 15,5 (інтервал 12,0–20,0) Гр.

В 27 (39,7 %) випадках СРХ проводилась в ультрагіпофракційному режимі (3–5 фракцій), з середньою РВД для мішені PTV 7,0 (4,8–8,5) Гр та середньою СВД для мішені PTV 26,7 (19,5–42,0) Гр.

Середня BED₁₁ за всі курси опромінення склала 110,2 (81,8–153,4) Гр.

Середня BED₁₁ при СРХ склала 40,9 (25,1–73,0) Гр.

При цьому розподіл когорти відповідно до стратифікаційної точки BED₁₁ = 40,0 Гр при СРХ наступний: BED₁₁<40,0 Гр — 33 (48,5 %) пацієнта; BED₁₁≥40,0 Гр — 35 (51,5 %) пацієнтів.

Натомість сумарну BED₁₁<110,0 Гр отримало 30 (44,1 %) пацієнтів; BED₁₁≥110,0 Гр — 35 (72,9 %) пацієнтів.

Розподіл когорти за BED₁₁ при СРХ не може бути визнаним нормально розподіленим за Shapiro-Wilk критерієм ($p=0,01984$).

Водночас розподіл сумарної за всі курси опромінення BED₁₁ за Shapiro-Wilk критерієм в когорті слід визнати нормально розподіленим з відповідним рівнем статистичної значущості ($p=0,08581$).

Середній об'єм мішені опромінення PTV склав 34,4 см³ (2,5–616,7 см³).

5.2. Аналіз виживаності пацієнтів з прогресією гліобластомою після радіохірургічного лікування

В когорті 68 пацієнтів, які отримали радіохірургічне лікування з приводу прогресії гліобластоми, медіана КСВ становить 21,7 (95 % ДІ 16,4–43,1) міс. При цьому частка пацієнтів, що залишались живими через 12 міс., становить 0,91 (95 % ДІ 0,84–0,98); 18 міс. — 0,64 (95 % ДІ 0,52–0,75), 24 місяці — 0,48 (95 % ДІ 0,36–0,60). Таким чином, близько половини (48 %) пацієнтів в когорті,

що досліджується, досягли терміну дворічної виживаності, тобто прожили не менше 24 міс. після операції з видалення первинної гліобластоми (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Частка КСВ пацієнтів після радіохірургічного лікування з приводу прогресії гліобластоми за 24-місячний період спостереження

Місяць спостереження після СРХ	Частка виживаності	95 % ДІ	
4	0,985	0,956684	1
7	0,956	0,907072	1
12	0,912	0,843932	0,979124
18	0,638	0,521983	0,753843
24	0,480	0,358207	0,601995

Медіана ВПСРХ склала 9,3 міс. (95 % ДІ 5,6–22,7) міс. Для показника ВПСРХ частка 3-місячної виживаності склала 0,87 (95 % ДІ 0,79–0,95), частка 6-місячної виживаності — 0,72 (95 % ДІ 0,61–0,83), частка 12-місячної виживаності — 0,34 (95 % ДІ 0,22–0,46). Відповідно, більшість пацієнтів в когорті (72 %) прожили не менше 6 міс. після СРХ з приводу прогресії гліобластоми, а третина пацієнтів вибірки (34 %) прожила не менше одного р. після радіохірургічного лікування (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Частка виживаності після радіохірургічного лікування з приводу прогресії гліобластоми за 12-місячний період спостереження

Місяць спостереження після СРХ	Частка виживаності	95 % ДІ	
3	0,868	0,787	0,948
6	0,718	0,611	0,826
12	0,342	0,223	0,461

Криві Каплана-Майера КСВ та ВПСРХ, представлені на рисунках 5.1, 5.2 відповідно, графічно відображають вищезазначені результати аналізу виживаності.

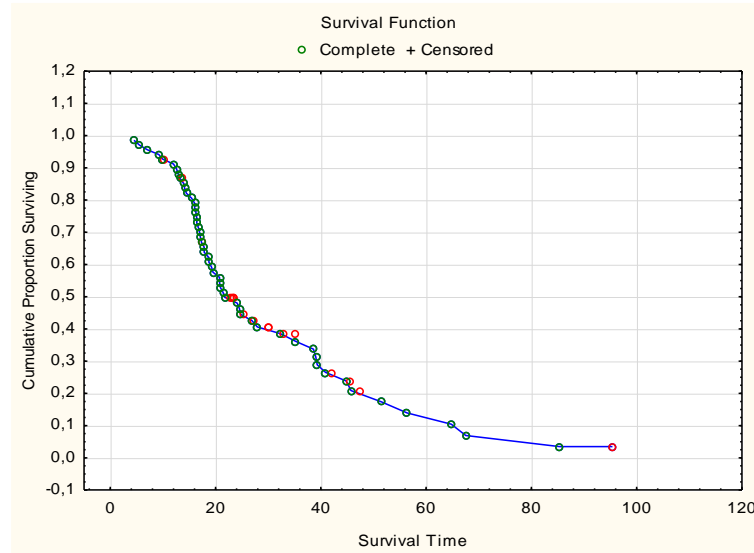


Рис. 5.1. Крива Каплана-Майера КСВ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми

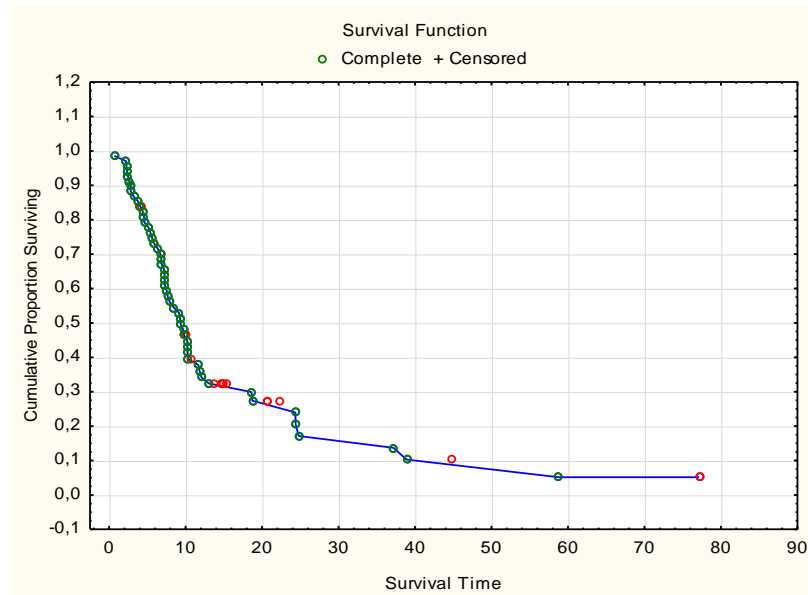


Рис. 5.2. Крива Каплана-Майера ВПСРХ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми

5.3. Аналіз факторів, що впливають на виживаність пацієнтів, які отримали радіохірургічне лікування з приводу прогресії гліобластоми

Для оцінки впливу незалежних змінних (коваріат) на ризики виживаності використовували χ^2 -тест, log-rank тест, Cox-Mantel тест, Gehan's Wilcoxon тест, Cox's F тест, Peto & Peto Wilcoxon тест (для порівняння кривих Каплана-Майєра виживаності для різних досліджуваних груп) та аналіз за регресійною напівпараметричною моделлю пропорційних ризиків Кокса.

Було проаналізовано наступні категоріальні та кількісні коваріати:

- вік;
- стать;
- функціональний статус за шкалою Карновського перед радіохірургічним лікуванням;
- тип рецидивування (прогресії);
- радикальність хірургічної резекції первинної пухлини;
- хімієтерапія;
- кількість фракцій СРХ;
- об'єм мішені опромінення при СРХ;
- BED₁₁ СРХ;
- сумарна за всі курси опромінення BED₁₁;
- термін між діагнозом первинної гліобластоми та СРХ при прогресії гліобластоми.

Ці фактори розглядалися нами як такі, що можуть мати потенційний вплив на показники виживаності, що спонукало до проведення статистичного аналізу.

Вплив віку на розподіл показників виживаності. Для вивчення розподілу показників виживаності було проведено стратифікацію досліджуваної когорти за такими віковими групами: <45 років; ≥45–59 років та ≥60 років та проведено статистичний аналіз впливу такої стратифікації на показники виживаності.

Розрахунки за χ^2 -тестом не продемонстрували статистично значущої різниці між показниками КСВ при стратифікації вибірки за вищенаведеними віковими стратами (df=2; p=0,21136), що графічно показано на рисунку 5.3

(відповідно до корекції Бонферроні розрахований рівень статистичної значущості відповідає $p=0,017$).

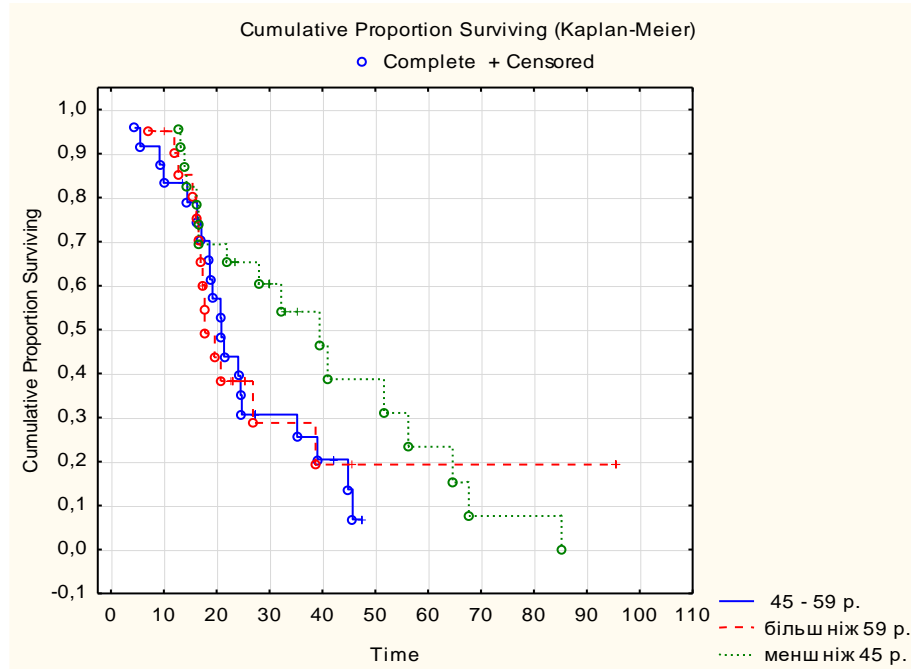


Рис. 5.3. Криві Каплана-Майєра КСВ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при стратифікації за віковими групами <45 років; ≥45–59 років та ≥60 років

При аналізі ВПСРХ в стратифікованих вікових групах <45 років; ≥45–59 років та ≥60 років, аналогічно до КСВ, розрахунки за χ^2 -тестом не зареєстрували статистично значущої різниці ($df=2$; $p=0,14868$), що продемонстровано на рисунку 5.4 (відповідно до корекції Бонферроні розрахований рівень статистичної значущості відповідає $p=0,017$).

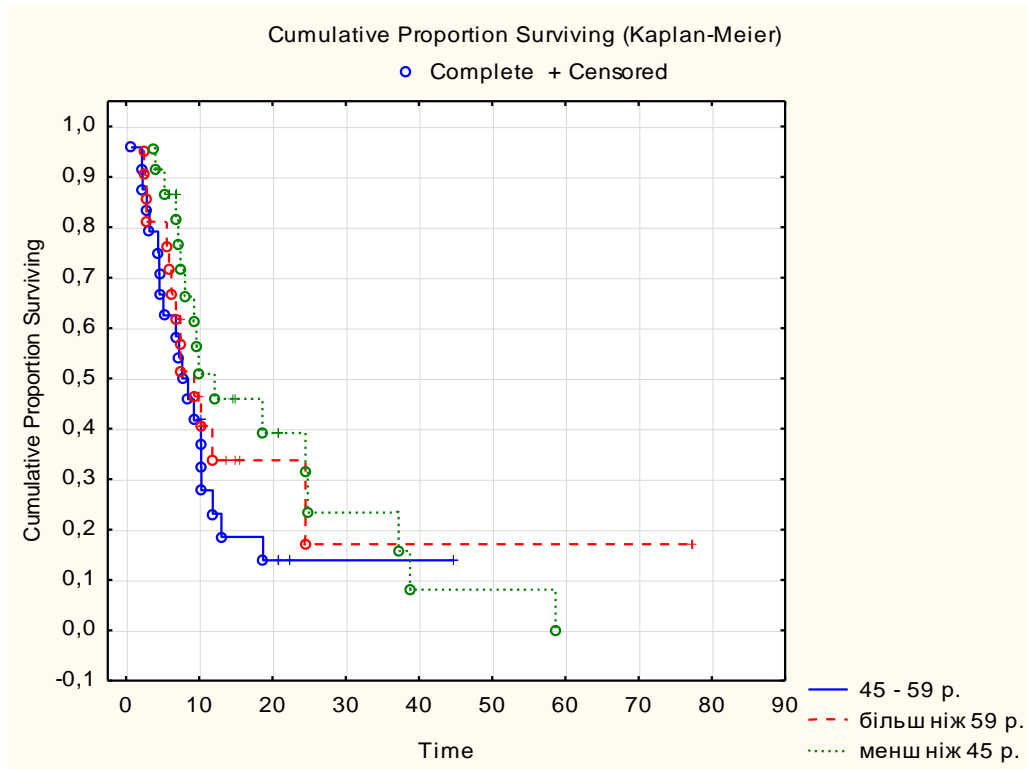


Рис. 5.4. Криві Каплана-Майера ВПСРХ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при стратифікації за віковими групами <45 років; ≥ 45 –59 років та ≥ 60 років

Звертає на себе увагу, що криві Каплана-Майера для наймолодшої (<45 років) з проаналізованих вікових груп як для розподілу за КСВ, так і за ВПСРХ, візуально відрізняються від тих, що відображають такий розподіл для двох старших вікових груп (рис. 5.3 та 5.4). Тому додатково було проаналізовано розподіл показників виживаності при бінарній стратифікації когорти відповідно віку 45 років (<45 років vs. ≥ 45 років). Результати такого аналізу щодо розподілу за КСВ та ВПСРХ продемонстровано відповідними кривими Каплана-Майера на рисунках 5.5, 5.6.

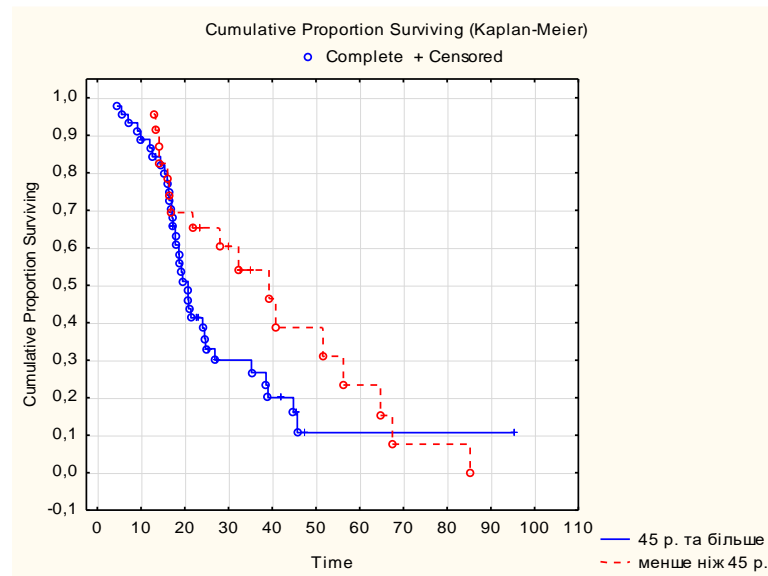


Рис. 5.5. Криві Каплана-Майера КСВ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при стратифікації за віковими групами <45 років та ≥ 45 років

Розрахунки за log-rank тестом не продемонстрували статистично значущої різниці в розподілі за КСВ пацієнтів молодше 45 років проти пацієнтів 45 років і більше ($p=0,08230$). Аналогічно, log-rank тест не зафіксував статистично значущої різниці в розподілі за ВПСРХ при стратифікації за віком 45 років ($p=0,21806$).

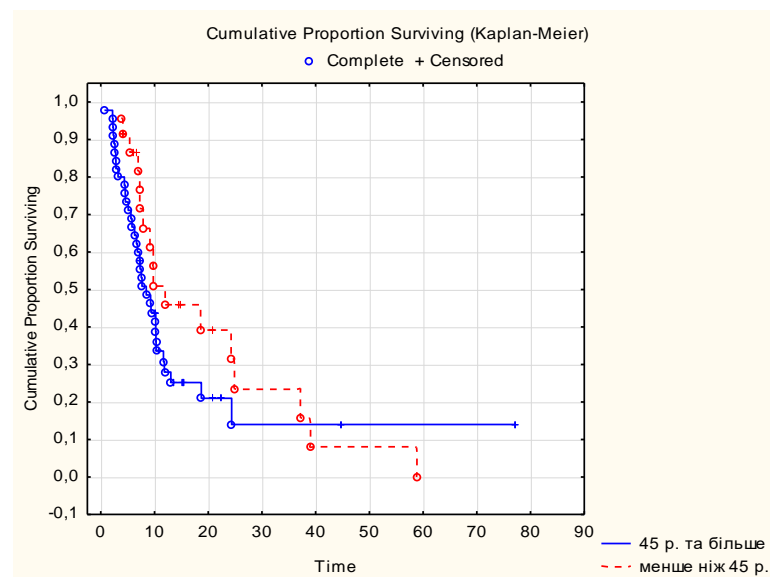


Рис. 5.6. Криві Каплана-Майера ВПСРХ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при стратифікації за віковими групами <45 років та ≥ 45 років

Вплив статі на розподіл показників виживаності. В досліджуваній когорті зафіксовано вплив статі пацієнта на його виживаність з рівнем статистичної значущості $p < 0,05$: для КСВ $p = 0,04799$ (Cox-Mantel тест); для ВПСРХ $p = 0,02168$ (Gehan's Wilcoxon тест).

Відповідно медіани КСВ дорівнювали 20 міс. у чоловіків проти 33 міс. у жінок, що спостерігалось і після СРХ з приводу прогресії гліобластоми: 7 міс. у чоловіків проти 10 міс. у жінок.

Результати цього статистичного аналізу графічно продемонстровано відповідними кривими Каплана-Майера (рис. 5.7, 5.8).

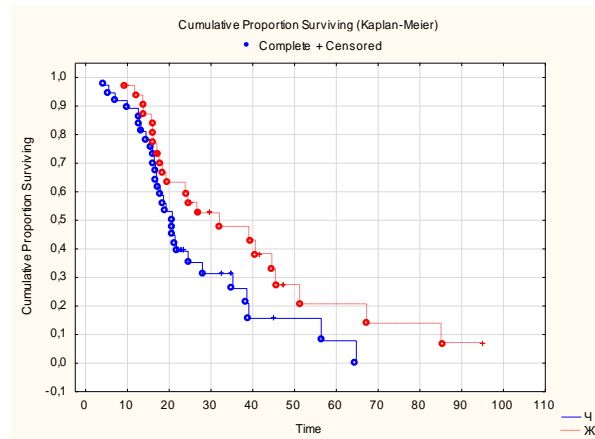


Рис. 5.7. Криві Каплана-Майера КСВ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при стратифікації за статтю (синім — чоловіки; червоним — жінки)

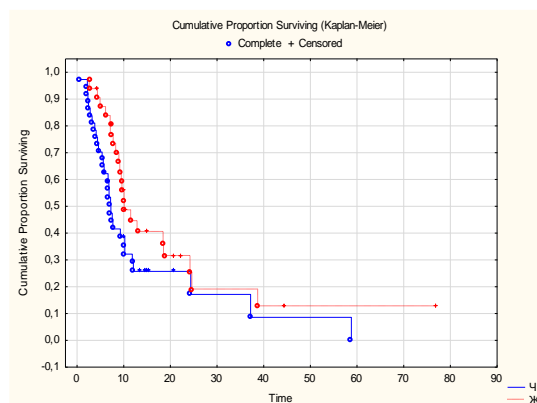


Рис. 5.8. Криві Каплана-Майера ВПСРХ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при стратифікації за статтю (синім — чоловіки; червоним — жінки)

Вплив функціонального статусу на розподіл показників виживаності.

Дослідження розподілу показників виживаності в стратах за функціональним статусом шкали Карновського продемонструвало наявність статистично значущого впливу цієї коваріати на КСВ та ВПСРХ (log-rank тест; $p < 0,0001$ для обох показників). При цьому медіана КСВ пацієнтів, які мали функціональний статус за шкалою Карновського 80–90 балів, суттєво (на 23 місяці) перевищувала такий показник у пацієнтів з функціональним статусом 60–70 балів. Відповідно, медіана КСВ для страти 80–90 балів за шкалою Карновського склала 40,9 (95 % ДІ 24,5–56,4) міс., водночас як медіана КСВ для страти 60–70 балів за шкалою Карновського склала 17,3 (95 % ДІ 14,098–20,754) міс. Криві Каплана-Майєра КСВ, представлені на рисунку 5.9, демонструють вищенаведені результати.

При цьому розрахований на груповому факторі показник HR склав 3,3 (95 % ДІ 1,9–5,9), що свідчить про те, що частота летальних випадків в одиницю часу в 3,3 раза вища у пацієнтів з функціональним статусом за шкалою Карновського 60–70 балів, порівняно з тими пацієнтами, які мають кращий функціональний стан (80–90 балів), за інших рівних умов.

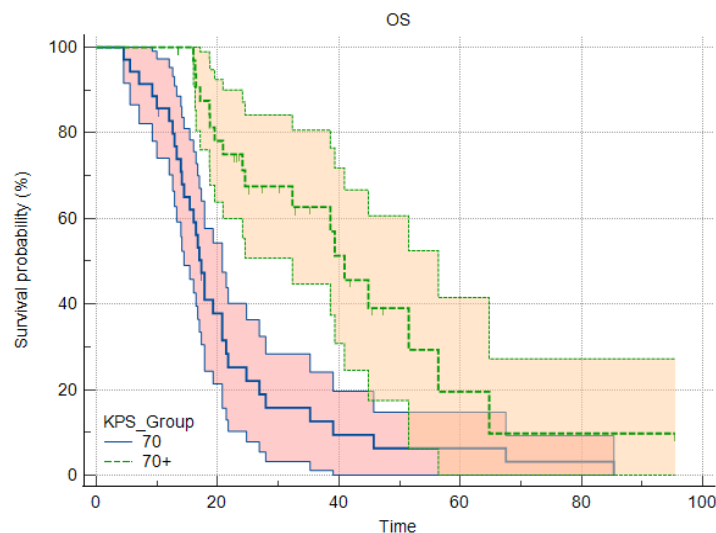


Рис. 5.9. Криві Каплана-Майєра КСВ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при стратифікації за функціональним статусом шкали Карновського (зеленим: 80–90 балів; синім: 60–70 балів)

Статистичний аналіз зафіксував значущий вплив функціонального статусу за шкалою Карновського (log-rank тест; $p < 0,0001$) на розподіл ВПСРХ з приводу прогресії гліобластоми. При цьому медіани ВПСРХ в стратах при бінарній стратифікації за функціональним статусом шкали Карновського 80–90 балів vs. 60–70 балів суттєво розрізнялись: відповідно 24,4 (95 % ДІ 11,8–37,2) міс. проти 6,7 (95 % ДІ 4,6–7,3) (рис. 5.10).

Розрахунки показника HR, проведені на груповому факторі, показали, що частота смертей після СРХ в одиницю часу суттєво (в 10,3 раза) вища за умови, якщо функціональний статус пацієнта відповідає 60–70 балам шкали Карновського, порівняно з випадками, коли функціональний стан кращий і відповідає 80–90 балам (HR=10,3; 95 % ДІ 5,2–20,3).

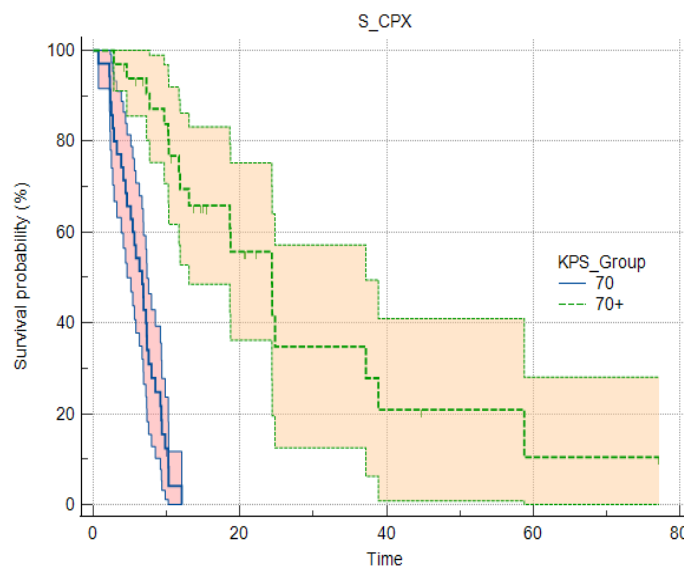


Рис. 5.10. Криві Каплана-Майєра ВПСРХ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при стратифікації за функціональним статусом шкали Карновського (зеленим: 80–90 балів; синім: 60–70 балів)

Вплив типу прогресії пухлини на показники виживаності. Для аналізу розподілу виживаності за типом прогресії гліобластоми нами було проведено стратифікацію когорти за наступними коваріатами:

- локальний рецидив (прогресія пухлини в зоні хірургічного втручання з приводу первинної пухлини);
- одне *de novo* вогнище прогресії (поза межами зони хірургічного втручання з приводу первинної пухлини);
- >1 *de novo* вогнищ прогресії (мультифокальний тип прогресії).

Розрахунки за χ^2 -тестом не зареєстрували статистично значущого впливу (з поправкою Бонферроні розрахованого рівня статистичної значущості $p=0,017$) на розподіл за показниками виживаності в стратах відповідно до типу рецидивування як для КСВ ($df=2$; $p=0,27279$), так і для ВПСРХ ($df=2$; $p=0,2293$). Результати такого аналізу графічно представлено на рисунках 5.11, 5.12.

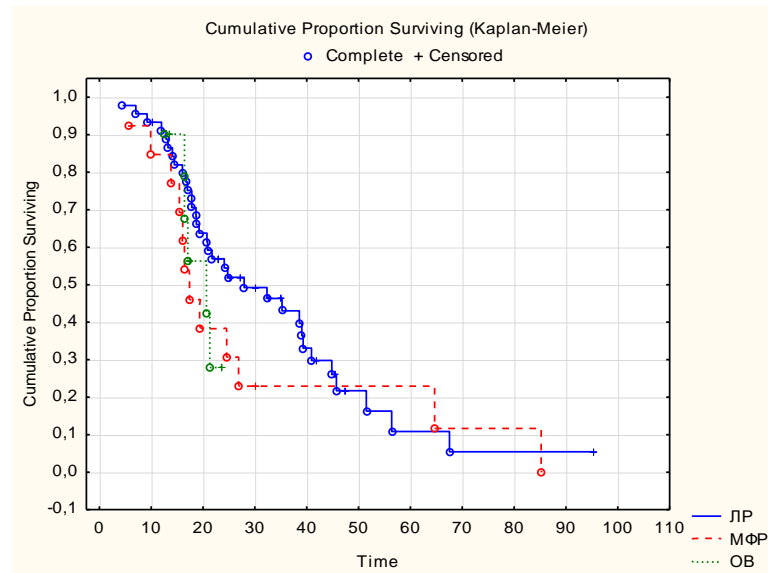


Рис. 5.11. Криві Каплана-Майєра КСВ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при стратифікації за типом рецидивування (синім: ЛР — локальний рецидив; зеленим: ОВ — одна *de novo* пухлина; червоним: МФР — >1 *de novo* пухлин)

Як видно з рисунка 5.11, криві Каплана-Майєра КСВ для страт мультифокального типу прогресії (>1 *de novo* пухлин) та однієї *de novo* пухлини значно наближаються одна до одної та майже прилягають. Відповідно, ці дві групи було окремо перевірено на відмінність у виживаності, що продемонстровано на рисунку 5.12. Не було зафіксовано статистичної значущості в розподілі КСВ за цими стратами (log-rank тест; $p=0,60409$).

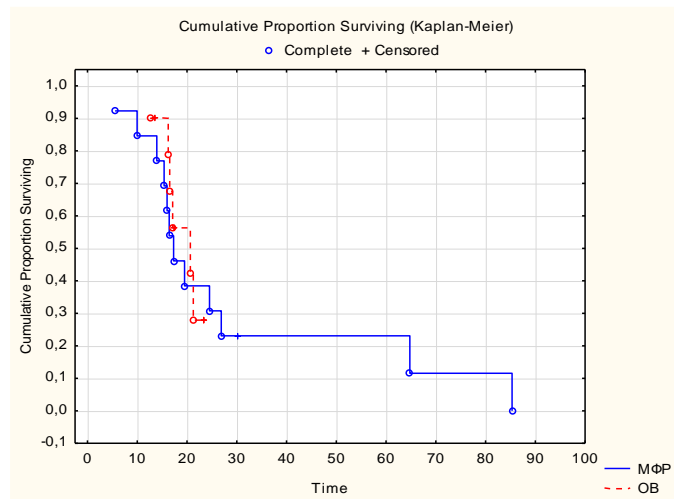


Рис. 5.12. Криві Каплана-Майєра КСВ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми окремо в групах однієї *de novo* пухлини (червоним, (OB) та >1 *de novo* пухлинних вогнищ (синім, (MΦP)

При аналізі впливу стратифікації за типом прогресії гліобластоми на виживаність після радіохірургічного опромінення рецидивної пухлини отримано результати, співставні з аналізом КСВ. Встановлено, що тип рецидивування статистично значуще не впливає на ВПСРХ (χ^2 -тест; $df=2$; $p=0,22930$), що демонструє рисунок 5.13.

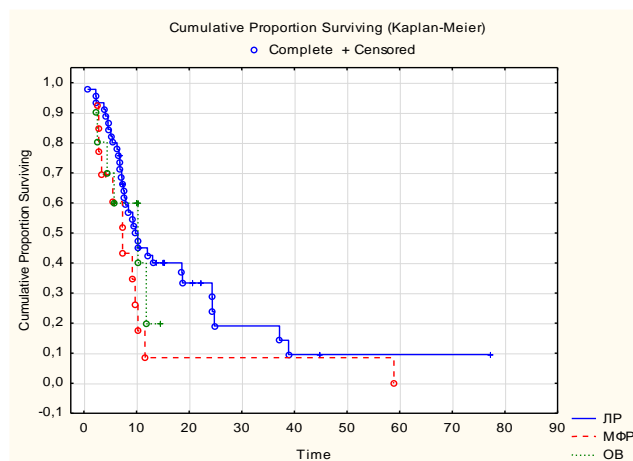


Рис. 5.13. Криві Каплана-Майєра виживаності після радіохірургічного опромінення (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з гліобластомою при стратифікації за типом прогресії (синім: локальний рецидив (LP); зеленим: солітарна *de novo* пухлина (OB); червоним: >1 *de novo* пухлинних вогнищ (MΦP)

Аналогічно до КСВ, аналіз розподілу за ВПСРХ у тих пацієнтів, які мали *de novo* прогресію гліобластоми (тобто поза межами зони хірургічного втручання первинної пухлини), не виявив статистично значущої різниці між виживаністю після СРХ пацієнтів з солітарною *de novo* пухлиною та пацієнтів, які мали >1 *de novo* пухлинного вогнища (log-rank тест; $p=0,51670$) (рис. 5.14).

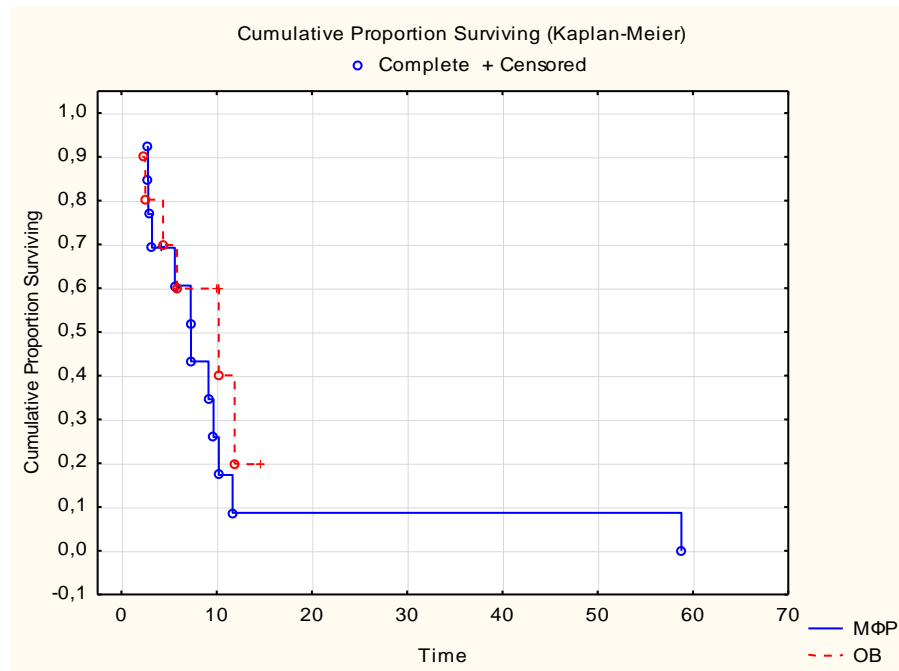


Рис. 5.14. Криві Каплана-Майєра ВПСРХ (в міс.) з приводу прогресії гліобластоми для ретроспективного аналізу окремо в групах солітарної *de novo* пухлини (червоним, (ОВ) та >1 *de novo* пухлинних вогнищ (синім, (МФР)

В подальшому було перевірено отримані результати за допомогою інших статистичних тестів, для чого досліджувана вибірка була розбита на дві групи: група пацієнтів з локальним рецидивом пухлини та група пацієнтів, яка об'єднувала всі випадки *de novo* прогресії (ОВ та МФР). Жоден з використаних статистичних тестів не дозволив зареєструвати відмінності у розподілі КСВ в досліджуваній вибірці за такої бінарної стратифікації: $p=0,19761$ за Cox's F тестом; $p=0,12173$ за Gehan's Wilcoxon тестом; $p=0,20415$ за log-rank тестом;

$p=0,17797$ за Cox-Mantel тестом; $p=0,13853$ за Peto & Peto Wilcoxon тестом. Таким чином, в досліджуваній вибірці КСВ пацієнтів з локальним рецидивом/продовженим ростом гліобластоми не відрізняється від КСВ пацієнтів, у яких прогресія гліобластоми розвинулася поза межами зони первинної пухлини, як за наявності лише однієї *de novo* пухлин, так і у випадках мультифокальної прогресії (рис. 5.15).

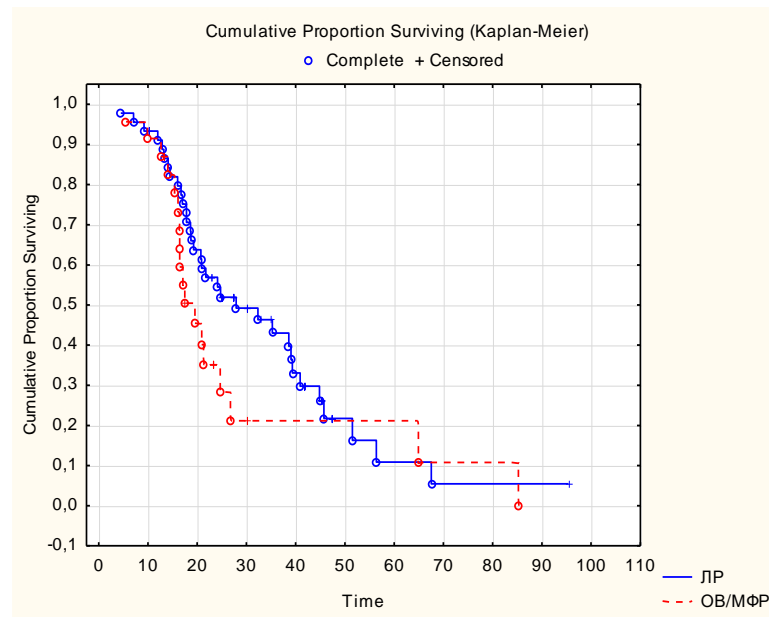


Рис. 5.15. Криві Каплана-Майєра КСВ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при бінарній стратифікації за типом рецидивування: група локального рецидивування (синім, (ЛР) проти об'єднаної групи всіх випадків прогресії *de novo* (червоним (ОВ/МФР)

Водночас, гіпотеза щодо відсутності статистичної різниці в розподілі ВПСРХ залежно від типу рецидивування гліобластоми при бінарній стратифікації на групу пацієнтів, що мають локальний рецидив, та групу пацієнтів, що об'єднує всі випадки прогресії *de novo*, була підтверджена результатами статистичних розрахунків за допомогою Cox's F тесту ($p=0,20435$), Gehan's Wilcoxon тесту ($p=0,12055$) та log-rank тесту ($p=0,14231$). Відсутність статистично значущої різниці в розподілі за ВПСРХ за такими стратами продемонстрована відповідними кривими Каплана-Майєра на рисунку 5.16.

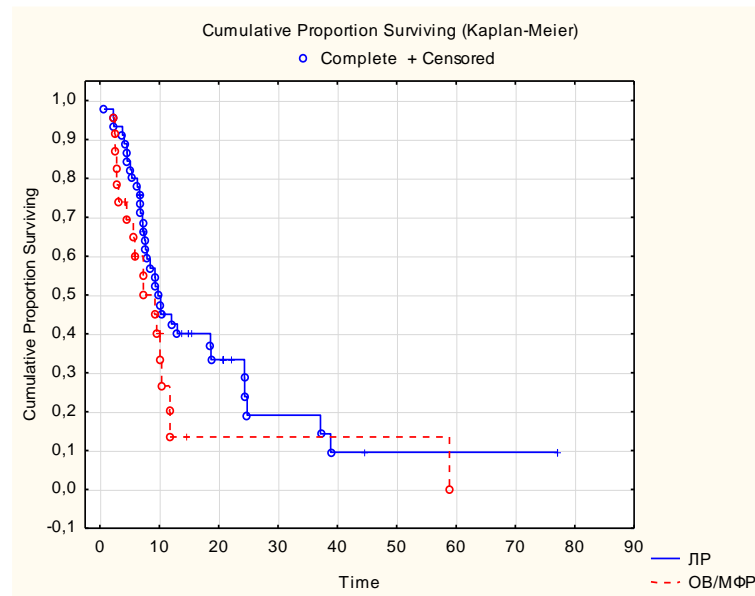


Рис. 5.16. Криві Каплана-Майєра ВПСРХ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при бінарній стратифікації за типом рецидивування: група локального рецидивування (синім, (ЛР) проти об'єднаної групи всіх випадків прогресії *de novo* (червоним, (ОВ/МФР)

Вплив радикальності хірургічного лікування первинної пухлини на розподіл показників виживаності. Аналіз впливу радикальності хірургічного лікування первинної пухлини на розподіл показників КСВ та ВПСРХ у пацієнтів, яким з приводу прогресії гліобластоми було проведено СРХ, продемонстрував наступне. Зареєстровано статистично значущий вплив радикальності хірургічного лікування первинної пухлини на КСВ та ВПСРХ ($p=0,00934$ та $p=0,01592$ відповідно), з медіанами для КСВ 16 міс. за умови нерадикальної резекції (після часткового видалення та СТБ) та 28 міс. для радикально прооперованих пацієнтів (після «тотального» чи субтотального видалення гліобластоми). Ці дані продемонстровано відповідними кривими Каплана-Майєра на рисунках 5.17, 5.18.

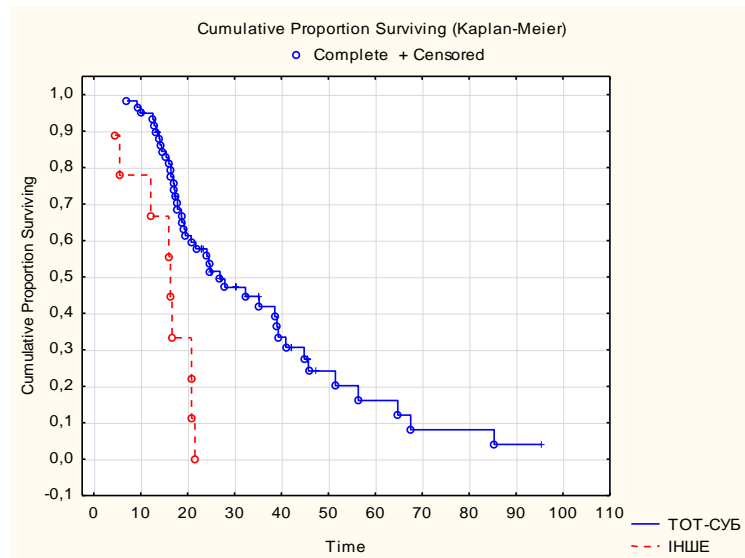


Рис. 5.17. Криві Каплана-Майера КСВ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при стратифікації за радикальністю хірургічного лікування первинної пухлини: червоним — випадки парціального видалення та стереотаксичної біопсії; синім — випадки «тотального» та субтотального видалення

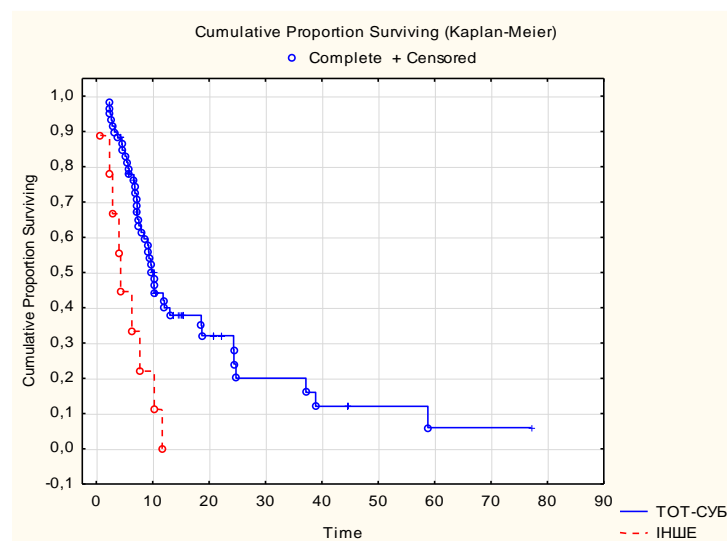


Рис. 5.18. Криві Каплана-Майера ВПСРХ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при бінарній стратифікації за радикальністю хірургічного лікування первинної пухлини: червоним — випадки часткового видалення та стереотаксичної біопсії; синім — випадки «тотального» та субтотального видалення

Вплив змінних, пов'язаних з променевою лікуванням, на розподіл показників виживаності. Статистичні розрахунки не зафіксували значущого впливу кількості фракцій СРХ (1 фракція vs. >1 фракцій) на розподіл в когорті за КСВ та ВПСРХ. За log-rank тестом КСВ і ВПСРХ пацієнтів, у яких радіохірургія виконувалась за одну фракцію, не розрізнялись від КСВ пацієнтів, яким СРХ проводилась за 3–5 фракцій (для КСВ $p=0,46798$ та для ВПСРХ $p=0,26846$). Криві Каплана-Майера КСВ і ВПСРХ при бінарній стратифікації когорти за кількістю фракцій СРХ представлено на рисунках 5.19, 5.20.

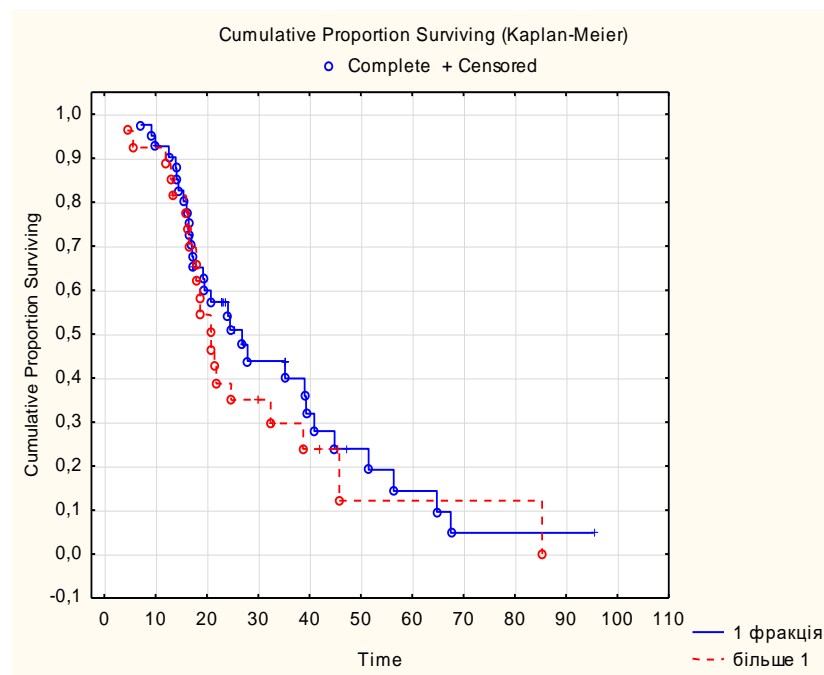


Рис. 5.19. Криві Каплана-Майера КСВ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при бінарній стратифікації (1 фракція vs. >1 фракцій) за кількістю фракцій радіохірургічного опромінення: синім — 1 фракція; червоним — >1 фракції

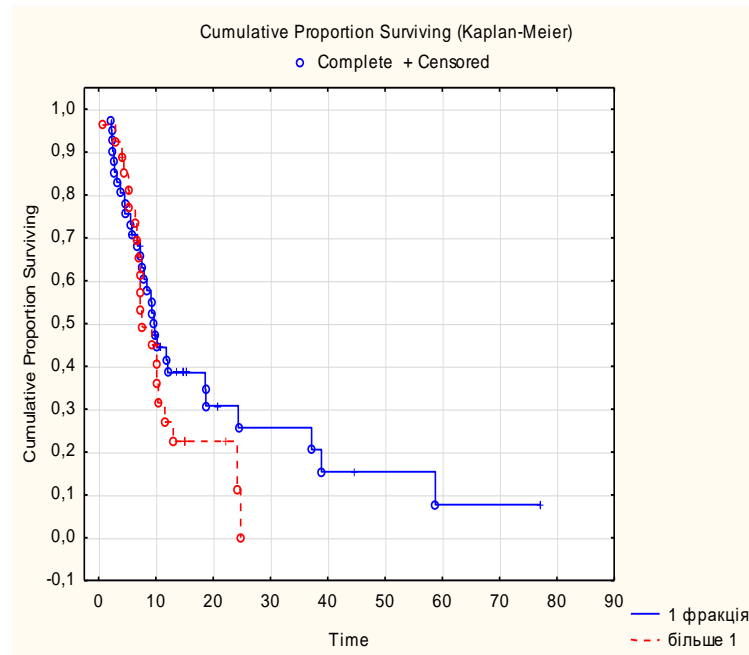


Рис. 5.20. Криві Каплана-Майєра ВПСРХ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при бінарній стратифікації (1 фракція vs. >1 фракції) за кількістю фракцій радіохірургічного опромінення: синім — 1 фракція; червоним — >1 фракції

Для вивчення впливу дозового розподілу та об'єму мішені опромінення на показники виживаності було застосовано log-rank тест (при бінарній стратифікації) та регресійний аналіз за допомогою напівпараметричної моделі пропорційних ризиків Кокса.

При аналізі впливу сумарної BED_{11} , тобто суми BED_{11} при ПТ вперше діагностованої гліобластоми та при СРХ з приводу прогресії гліобластоми, когорта була стратифікована відповідно до сумарної $BED_{11}=110$ Гр: <110 Гр vs. ≥ 110 Гр. За такої стратифікації log-rank тест не виявив статистично значущої різниці в розподілі за КСВ ($p=0,32656$) Результати цього аналізу продемонстровано на рисунку 5.21.

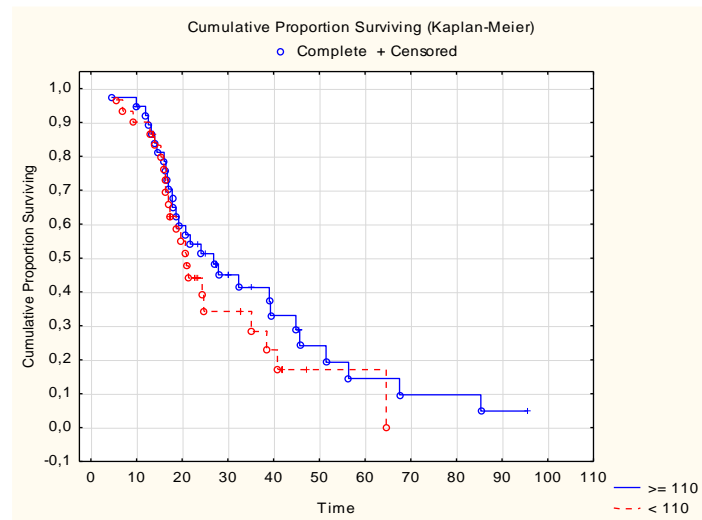


Рис. 5.21. Криві Каплана-Майера КСВ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при бінарній стратифікації (<110 Гр vs. ≥ 110 Гр) за сумарною VED_{11} : синім — ≥ 110 Гр; червоним — <110 Гр

При цьому при стратифікації когорти за біологічно ефективною дозою СРХ з приводу прогресії гліобластоми $VED_{11}=40$ Гр (<40 Гр vs. ≥ 40 Гр) також не було зафіксовано статистично значущого впливу цієї коваріати на розподіл за ВПСРХ (log-rank тест $p=0,26170$). Результати цього аналізу продемонстровано відповідними кривими Каплана-Майера ВПСРХ на рисунку 5.22.

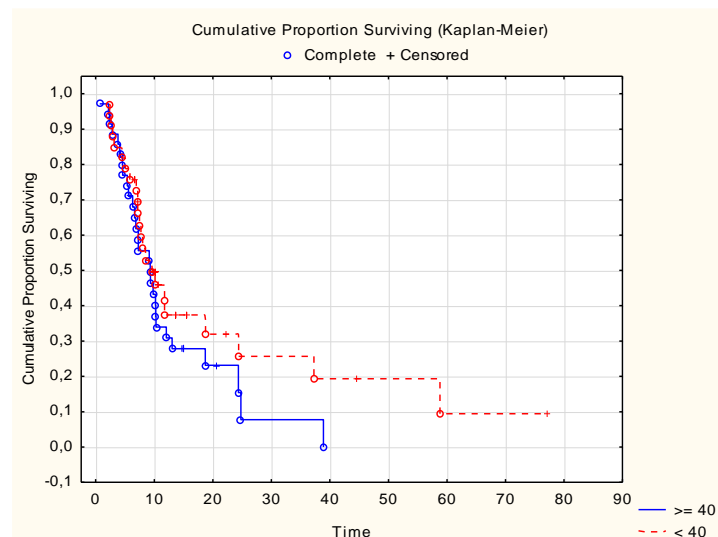


Рис. 5.22. Криві Каплана-Майера ВПСРХ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при бінарній стратифікації (<40 Гр vs. ≥ 40 Гр) за VED_{11} СРХ: синім — ≥ 40 Гр; червоним — <40 Гр

При цьому розрахунки за допомогою регресійної напівпараметричної моделі Кокса також не підтвердили статистично значущого впливу на КСВ і ВПСРХ сумарної BED_{11} за всі курси опромінення разом ($p=0,232151$) та дози при СРХ ($p=0,983818$).

Водночас додатковий аналіз впливу сумарної BED_{11} на виживаність за допомогою моделі Кокса за такими коваріатами як сумарна $BED_{11} \leq 85$ Гр, сумарна $BED_{11}=110$ Гр та сумарна $BED_{11} \geq 145$ Гр дозволив зафіксувати значущу різницю у КСВ ($p=0,030891$; HR 0,98 95 % ДІ 0,96–1,0): найкращу КСВ мали пацієнти з сумарною $BED_{11} \geq 145$ Гр і більше, найгіршу — при $BED_{11} \leq 85$ Гр і менше. На рисунку 5.23 чітко видно різницю між відповідними кривими Каплана-Майєра.

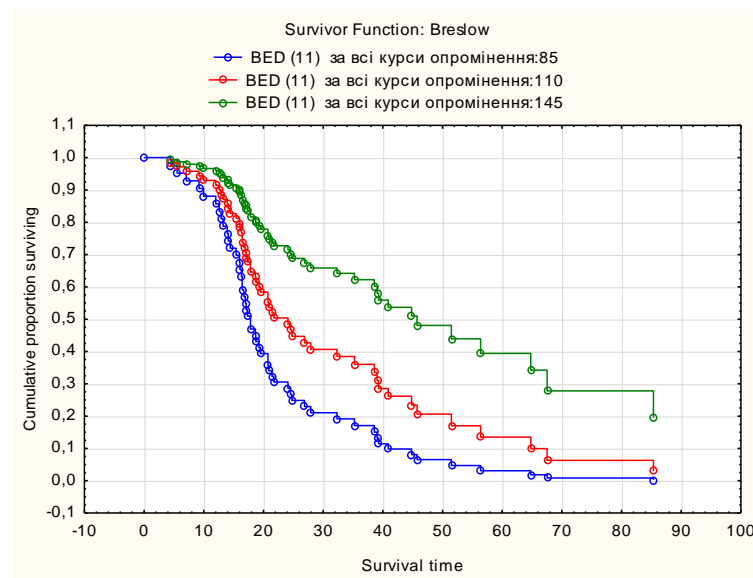


Рис. 5.23. Криві Каплана-Майєра КСВ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при стратифікації за сумарною біологічно-ефективною дозою: синім — $BED_{11} \leq 85$ Гр; червоним — $BED_{11}=110$ Гр; зеленим — $BED_{11} \geq 145$ Гр

Слід звернути увагу, що отриманий за статистичними розрахунками показник HR свідчить про невелику силу впливу цих коваріат на КСВ.

Сукупність результатів аналізу щодо впливу застосованих доз променевого лікування на розподіл виживаності в когорті можна розцінити як суперечливі, перш за все, щодо впливу сумарної біологічно-ефективної дози на КСВ. Варто звернути увагу на те, що статистично значущий вплив сумарної біологічно-ефективної дози, тобто за всі курси променевого лікування, був зареєстрований у пацієнтів, які отримали найвищу сумарну BED₁₁ (≥ 145 Гр). Можливо, саме ця доза у якості «дозового порогу» слугує своєрідним розподілом, після досягнення якого існує суттєва різниця в кумулятивних радіобіологічних ефектах, порівняно з меншими сумарними біологічно-ефективними дозами. Цей вкрай важливий, проте недостатньо вивчений аспект, є одним з відображень суттєвої прогалини між експериментальними радіобіологічними дослідженнями та клінічною ПТ. Крім того, не можна оминати увагою, що такі фактори як неоднорідність вибірки та обмежена кількість спостережень мають потенціальний вплив на результати статистичного аналізу.

Розрахунки за допомогою регресійної напівпараметричної моделі Кокса не виявили статистично значущого впливу на КСП і ВПСРХ об'єму мішені опромінення при радіохірургічному лікуванні: для КСВ $p=0,922106$; для ВПСРХ $p=0,764661$.

Розподіл показників виживаності при стратифікації відповідно до хімієтерапевтичного лікування. Зафіксовано позитивний вплив ад'ювантної алкілюючої хімієтерапії темозоломідом на виживаність пацієнтів, при цьому хімієтерапія була пов'язана з покращенням як КСВ, так і ВПСРХ (Cox's F тест $p=0,03538$ для КСВ та $p=0,02411$ для ВПСРХ). Результати статистичних розрахунків представлено на рисунках 5.24, 5.25 відповідними кривими Каплана-Майєра.

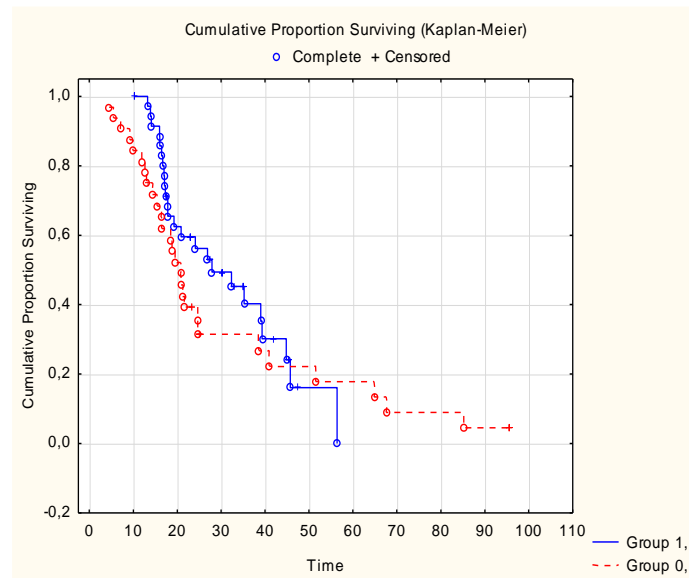


Рис. 5.24. Криві Каплана-Майєра КСВ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при бінарній стратифікації відповідно до ад'ювантної алкілуючої хімієтерапії: Group 1 — отримали хімієтерапію (синім); Group 0 — не отримали хімієтерапії (червоним)

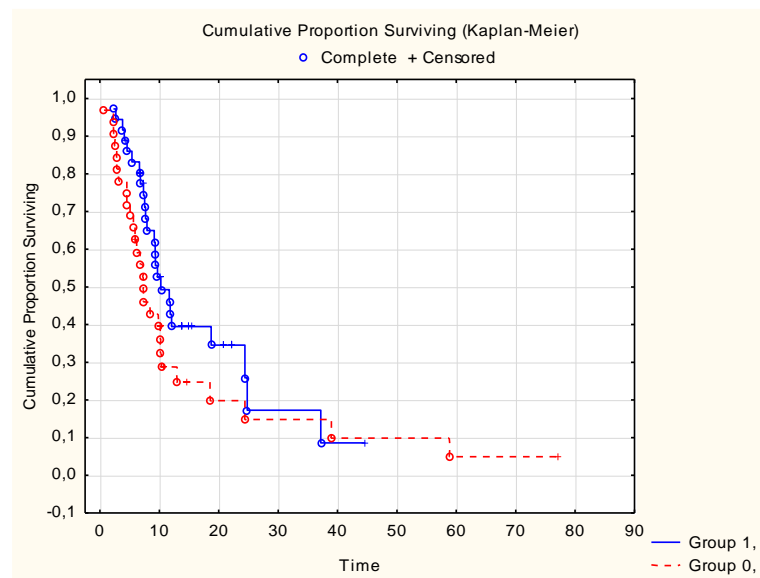


Рис. 5.25. Криві Каплана-Майєра ВПСРХ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при бінарній стратифікації відповідно до ад'ювантної алкілуючої хімієтерапії: Group 1 — отримали хімієтерапію (синім); Group 0 — не отримали хімієтерапії (червоним)

Розподіл показників виживаності при стратифікації за хірургічним видаленням рецидивної пухлини. Статистичний аналіз за log-rank тестом не зафіксував значущого впливу хірургічного видалення рецидивної пухлини на виживаність після СРХ ($p=0,56657$), але встановлено такий вплив на КСВ ($p=0,02105$). На рисунках 5.26, 5.27 представлено відповідні криві Каплана-Майера КСВ та ВПСРХ.

Такі дані ми трактуємо як суперечливі, що можуть бути відображенням неоднорідності досліджуваної когорти щодо розподілу відповідно до хірургічного видалення рецидивної пухлини (9 пацієнтів після хірургічного видалення рецидивної пухлини vs. 59 пацієнтів без такого).

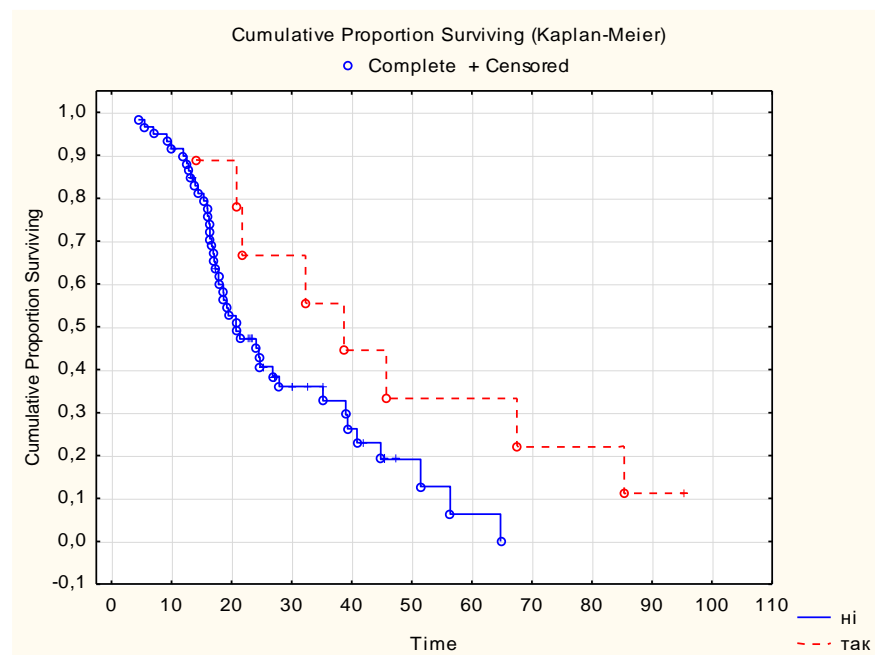


Рис. 5.26. Криві Каплана-Майера КСВ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при бінарній стратифікації відповідно до хірургічного видалення рецидивної пухлини: синім — не проведено резекції рецидивної пухлини; червоним — проведено резекцію рецидивної пухлини

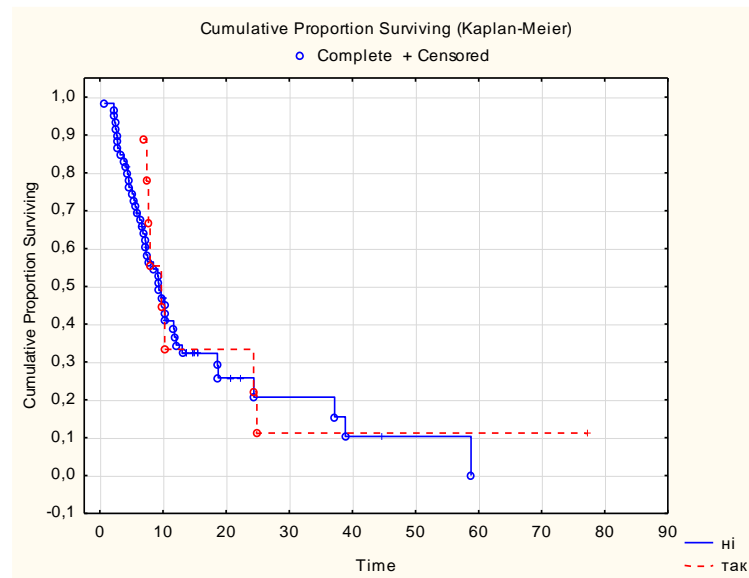


Рис. 5.27. Криві Каплана-Майєра ВПСРХ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при бінарній стратифікації відповідно до хірургічного видалення рецидивної пухлини: синім — не проведено резекції рецидивної пухлини; червоним — проведено резекцію рецидивної пухлини

Вплив часу до настання прогресії на показники виживаності. Аналіз виживаності при стратифікації когорти залежно від часу до настання прогресії гліобластоми продемонстрував наявність статистично значущого впливу такої стратифікації на розподіл за КСВ, проте не зафіксував відмінності у ВПСРХ. З графіка для КСВ, представленого на рисунку 5.28, видно, що медіани виживаності груп з різним часом до рецидиву/прогресії розрізняються та складають 17 міс., 22 місяці та 45 міс. — для груп < 10 міс., від 10 до 20 міс. та >20 міс. до настання прогресії відповідно. При цьому криві Каплана-Майєра КСВ для цих груп демонструють статистично значущу відмінність за χ^2 -тестом ($df=2$; $p=0,00008$) (з поправкою Бонферроні критичного рівня статистичної значущості $p=0,017$).

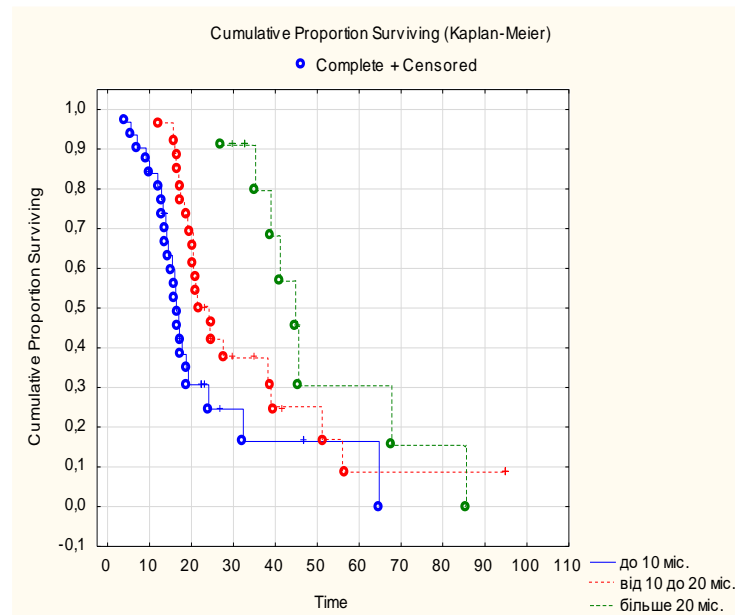


Рис. 5.28. Криві Каплана-Майера КСВ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при стратифікації залежно від часу до прогресування: синім — до 10 міс., червоним — від 10 до 20 міс.; зеленим — більше 20 міс.

Проте медіани ВПСРХ для тих самих груп (з різним часом до прогресування) вже статистично не розрізняються за log-rank тестом ($p=0,70568$) та складають 9,5 міс. (рис. 5.29).

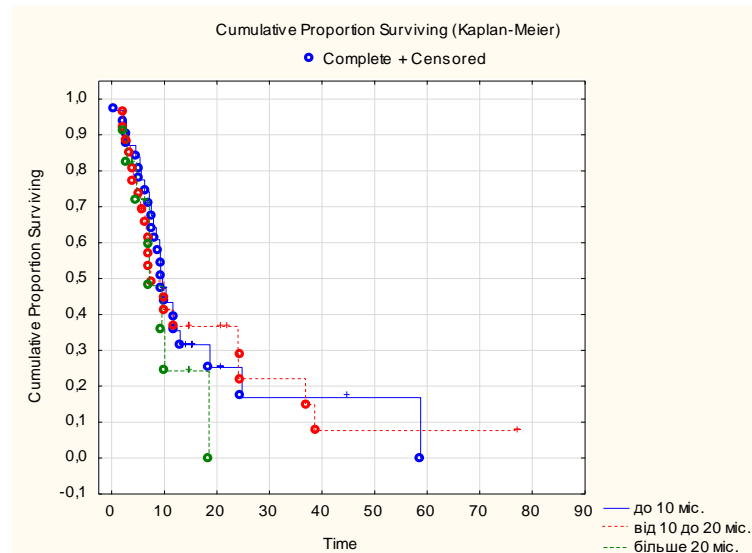


Рис. 5.29. Криві Каплана-Майера ВПСРХ (в міс.) для ретроспективного аналізу когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми при стратифікації залежно від часу до прогресування: синім — до 10 міс., червоним — від 10 до 20 міс.; зеленим — більше 20 міс.

Безпечність та променева токсичність радіохірургічного лікування при прогресії гліобластоми. Схема терапії супроводу в ранньому післяпроменевому періоді після СРХ обиралась променевим терапевтом в кожному окремому випадку індивідуально, за необхідності включала стероїди (дексаметазон), до призначення яких застосовувалось загальне правило, аби стероїди застосовувались в якомога меншій дозі впродовж якомога коротшого проміжку часу (з метою зменшення негативних побічних ефектів стероїдної терапії).

В досліджуваній групі протягом періоду спостереження не відзначалось побічних реакцій 3–5 ступеня токсичності за СТСАЕ v5.0, пов'язаних з радіохірургічним лікуванням.

В жодному з випадків радіохірургічне опромінення не було пов'язано із розвитком ускладнень, що потребують ушпиталення та нейрохірургічних втручань, зокрема, гідроцефалії, внутрішньомозкового крововиливу, симптомного променевого набряку, резистентного до стероїдної терапії.

У підсумку варто наголосити, що радіохірургічне опромінення рецидиву/продовженого росту гліобластоми призводить до подовження виживаності після прогресування пухлини, при прийнятному рівні променевої токсичності. Втім, зміни, що відбуваються у біології рецидивної злоякісної гліоми після повторного опромінення, вочевидь можуть нівелювати потенційний вплив на виживаність тих факторів, що мали предиктивну цінність до повторного опромінення. Це міркування має бути доповнено застереженнями щодо впливу неоднорідності вибірки, й відповідно, впливу на базовий ризик, а також необхідності збільшення об'єму вибірки, що збільшить потужність статистичного аналізу при подальших дослідженнях.

Висновки до розділу 5:

1. Медіана КСВ у пацієнтів з гліобластоною, яким проводилось радіохірургічне лікування з приводу рецидиву (прогресії), склала 21,7 міс. (95 % ДІ 16,4–43,1). Медіана ВПСРХ склала 9,3 місяці (95 % ДІ 5,6–22,7).

2. Більшість пацієнтів (72 %) прожили не менше 6 міс. після СРХ з приводу прогресії гліобластоми, при цьому майже в половині (48 %) спостережень пацієнти прожили не менше 2 років після хірургічного втручання з приводу первинної гліобластоми.

3. Наступні фактори продемонстрували статистично значущий вплив на КСВ та ВПСРХ: радикальність видалення первинної гліобластоми; стать; хімієтерапія темозоломідом.

4. Термін між первинним діагнозом гліобластоми та СРХ з приводу прогресії гліобластоми впливає на КСВ, проте не впливає на ВПСРХ.

5. Сумарна біологічно-ефективна доза за всі курси опромінення статистично значуще впливає на розподіл за КСВ: найкращу виживаність мають пацієнти з сумарною $VED_{11} \geq 145$ Гр, найгіршу – при $VED_{11} \leq 85$ Гр.

6. Вік пацієнта, кількість фракцій, доза та об'єм мішені при СРХ не продемонстрували статистично значущого впливу на КСВ та ВПСРХ.

7. Не зафіксовано статистично значущого впливу хірургічного видалення рецидивної пухлини на ВПСРХ, хоча зареєстровано такий вплив на КСВ.

8. КСВ і ВПСРХ пацієнтів з локальним рецидивом/прогресією гліобластоми статистично не відрізняється від виживаності пацієнтів, у яких пухлинна прогресія розвинулася поза межами зони первинної пухлини, як за наявності одного вогнища *de novo*, так і у випадках мультифокальної прогресії.

9. Статистичний аналіз при бінарній стратифікації вибірки за функціональним статусом шкали Карновського (80–90 vs. 60–70 балів) продемонстрував вищі показники КСВ та ВПСРХ у пацієнтів з кращим функціональним статусом.

Результати розділу викладено в наступних публікаціях:

1. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Хмельницький, Г. В., Кардаш, К. А., Шуба, І. М., Лило, В. В., Чувашова, О. Ю., Грязов, А. Б., Стулей, В. А., & Козаренко, Т. М. (2021). Сучасний стан проблеми

антиангіогенної терапії в нейроонкології та власний досвід її використання при радіохірургічному лікуванні рецидивних гліобластом. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 27(1), 34–43. <https://doi.org/10.25305/unj.223479>.

2. Glavatskyi, O. Y., Griazov, A. B., Chuvashova, O. Y., Kruchok, I. V., Griazov, A. A., Khmelnytskyi, H. V., Shuba, I. M., Stuley, V. A., & Zemskova, O. V. (2022). Radiosurgical treatment of recurrent glioblastoma and prognostic factors affecting treatment outcomes. *Experimental oncology*, 44(4), 307–313. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-4.18920>.

3. Грязов, А. Б., Земскова, О. В., & Грязов, А. А. (2022). Етапність стереотаксичної радіохірургії в лікуванні рецидивних гліобластом. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 28(2), 46–53. <https://doi.org/10.25305/unj.257785>.

4. Griazov, A., Glavatskyi, O., Zemskova, O., Gryazov, A., Chuvashova, O., Khmelnytskyi, H., Shuba, I., Kruchok, I., Shevelov, M., Stuley, V. (2022). Survival after stereotactic radiosurgery of recurrent glioblastomas in patients with radical resection of primary tumor. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 128(1), 57–73. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(128\).2022.57-73](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(128).2022.57-73).

РОЗДІЛ 6

ДЕНДРИТНО-КЛІТИННА ВАКЦИНАЦІЯ ЯК СКЛАДОВА КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГЛІОБЛАСТОМОЮ

На сьогодні остаточно скасовано концепцію щодо імунної привілейованості ЦНС та чітко продемонстровано, що злоякісні гліоми здатні відповідати на імуноопосередкований вплив (Han & Kim, 2022). Сучасна імунотерапія об'єднує широкий спектр різноспрямованих підходів, серед яких одним з найбільш перспективних є ДКВ, враховуючи ключову регуляторну роль ДК у формуванні імунної протипухлинної відповіді та потенціальну прецизійність їх ефекту (Agosti et al., 2023; Zhao et al., 2024). Переваги у виживаності при безпечності використання для пацієнтів з гліобластомою при додаванні до стандартного лікування аутологічної ДКВ, навантаженої пухлинним лізатом, продемонстровано результатами фази III проспективного рандомізованого мультицентрового дослідження, оприлюдненими Liao L. M. et al. в 2023 році (Liao et al., 2023).

В наше дослідження, присвячене вивченню впливу ДКВ на виживаність пацієнтів з гліобластомою, проспективно було залучено 24 пацієнта з вперше діагностованою гліобластомою, які отримували комплексне лікування в ІНХ.

З 24 (100 %) пацієнтів, залучених у дослідження, на момент припинення збору даних (01 березня 2023 р.) 18 (75 %) пацієнтів померли, 6 (25 %) залишилися живими.

6.1. Основні характеристики пацієнтів, які отримували дендритно-клітинну вакцину

Досліджувана вибірка 24 (100 %) пацієнтів складалась з 14 (58,3 %) чоловіків та 10 (41,7 %) жінок, середній вік — 52,3 роки (інтервал 31–70). Більшість пацієнтів були молодшими 60 років — 17 (70,8 %) випадків.

В дослідження були включені лише пацієнти з патоморфологічною верифікацією діагнозу гліобластоми 4 ступеня за WHO, без мутації гена

ізоцитратдегідрогенази *IDH1* і *IDH2* (*IDH-wild type*) за даними імуногістохімічного дослідження. За даними молекулярного дослідження щодо статусу метилювання промотору гена *MGMT* пухлини розподіл пацієнтів у вибірці однаковий: метильований промотор гена *MGMT* пухлини — 12 (50 %) пацієнтів; неметильований промотор гена *MGMT* пухлини — 12 (50 %) пацієнтів.

У більшості частини досліджуваної когорти — 16 (66,7 %) пацієнтів, хірургічне видалення пухлини було проведено в радикальному об'ємі (видалення по перифокальній зоні («тотально») або субтотальне видалення).

В таблиці 6.1 представлено основні характеристики пацієнтів, які отримували ДКВ.

Таблиця 6.1

Загальна характеристика пацієнтів, які отримували ДКВ

Клінічний фактор	Кількість випадків	Частка (%)
Стать:		
– жінки	10	41,7
– чоловіки	14	58,3
Вік, років:		
– <60	17	70,8
– ≥60	7	29,2
Об'єм резекції гліобластоми:		
– видалення по перифокальній зоні + субтотальне видалення	16	66,7
– часткове видалення	8	33,3
Патогістологічний діагноз гліобластома 4 ступеня за WHO	24	100,0
<i>IDH</i> wild-type гліобластома	24	100,0
Статус метилювання промотору гена <i>MGMT</i> пухлини:		
– метильований	12	50,0
– неметильований	12	50,0
Функціональний статус за шкалою Карновського перед ДКВ, балів:		
– 70	8	33,3
– 80	11	45,8
– 90	5	20,9
Ад'ювантна темозоломід-хімієтерапія (підтримуючий режим)	24	100,0
Ад'ювантна ПТ + конкомітантна темозоломід-хімієтерапія	24	100,0

6.2. Аналіз виживаності пацієнтів з гліобластою при додаванні дендритно-клітинної вакцинації до комплексного лікування

Аналіз виживаності пацієнтів з гліобластою, які у складі комплексного ад'ювантного лікування отримували імунотерапію на основі аутологічних ДК, продемонстрував наступне.

При медіані спостереження 31,3 (95 % ДІ 22,7–36,5) міс. медіана ЗВ (розрахована від дати хірургічного втручання) склала 24,8 (95 % ДІ,18,7–26,4) міс.

Частка пацієнтів, що отримували ДКВ та залишались живими через 18 міс. після проведення хірургічного втручання з видалення вперше діагностованої гліобластоми, склала 78 %.

Через 24 місяці після резекції первинної пухлини частка живих пацієнтів склала 52 %. Тобто, більша частина пацієнтів досліджуваної когорти, у яких ад'ювантну терапію було доповнено імунотерапією на основі аутологічних ДК, залишались живими щонайменше 2 роки після хірургічної резекції пухлини.

Медіана виживаності після початку ДКВ склала 19,7 (95 % ДІ 15,8–21,9) міс.

Нижче наведено відповідні криві виживаності Каплана-Майєра (рис. 6.1, рис. 6.2).

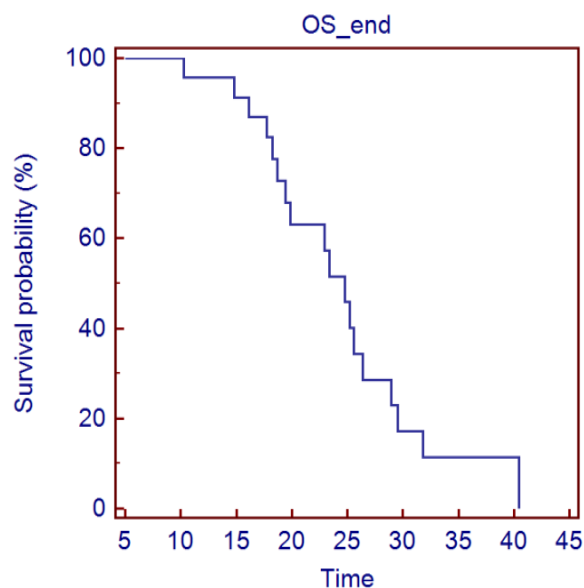


Рис. 6.1. Крива Каплана-Майєра ЗВ (в міс.) 24 пацієнтів з гліобластою при додаванні до ад'ювантного лікування ДКВ

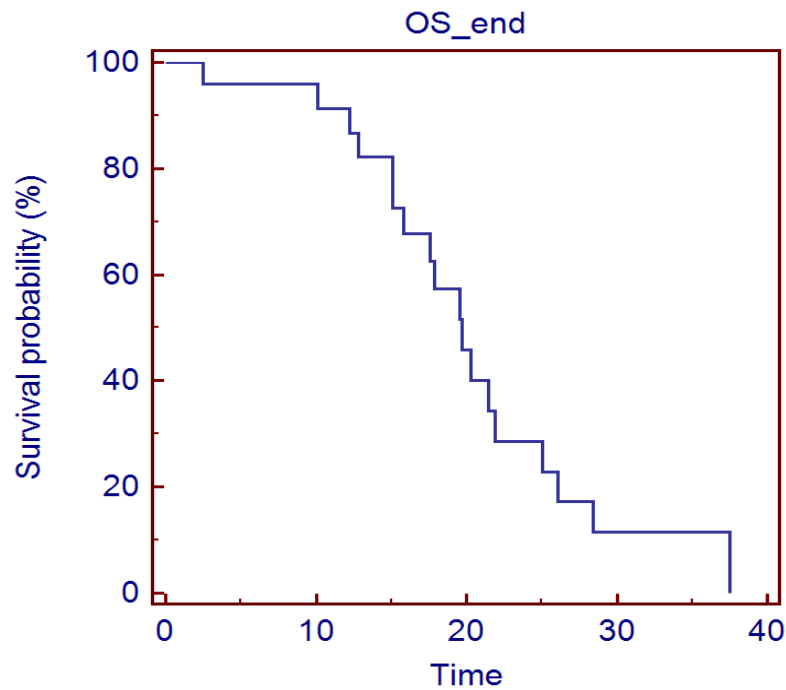


Рис. 6.2. Крива Каплана-Майєра ЗВ (в міс.) 24 пацієнтів з гліобластою після початку ДКВ

Розрахунки за log-rank тестом продемонстрували, що статистично значуще вища ЗВ пацієнтів досліджуваної когорти асоціювалась з наступними факторами (коваріатами): радикальне видалення гліобластоми ($p < 0,0001$); метильований промотор гена *MGMT* пухлини ($p < 0,0001$); висока функціональна спроможність пацієнта на початок ДКВ ($p < 0,0001$). Натомість такі фактори як вік (≥ 60 років vs. < 60 років) та стать не продемонстрували статистично значущого впливу на ЗВ ($p = 0,5583$ і $p = 0,4215$ відповідно).

Результати розрахунків щодо статистично значущих відмінностей ЗВ при стратифікації досліджуваної когорти відповідно до вищезазначених коваріат представлено в таблиці 6.2.

Взаємозв'язок виживаності пацієнтів та факторів, що досліджувались

Фактор	Медіана ЗВ (міс.)	95 % ДІ	<i>p</i> -Value (log-rank test)
Стать:			
- чоловіки	28,4	19,4–26,4	0,4215
- жінки	23,4	23,0–29,5	
Вік, років:			
- ≥60	25,6	23,0–29,5	0,5583
- <60	24,8	18,7–28,9	
Радикальність хірургічного видалення первинної пухлини:			
- радикальна резекція	26,4	24,8–31,8	<0,0001
- часткова резекція	18,2	14,8–19,4	
Функціональний статус за шкалою Карновського, перед вакцинацією, балів:			
- 70	17,7	10,3–18,2	<0,0001
- 80	25,2	19,4–31,8	
- 90	28,9	19,9–29,5	
Метилування промотору гена <i>MGMT</i> пухлини:			
- метильований	27,7	25,2–31,8	<0,0001
- неметильований	18,2	16,2–19,9	

Криві виживаності, представлені на рисунках 6.3–6.7, демонструють порівняння виживаності пацієнтів, які отримували ДКВ, залежно від факторів, що досліджувалися.

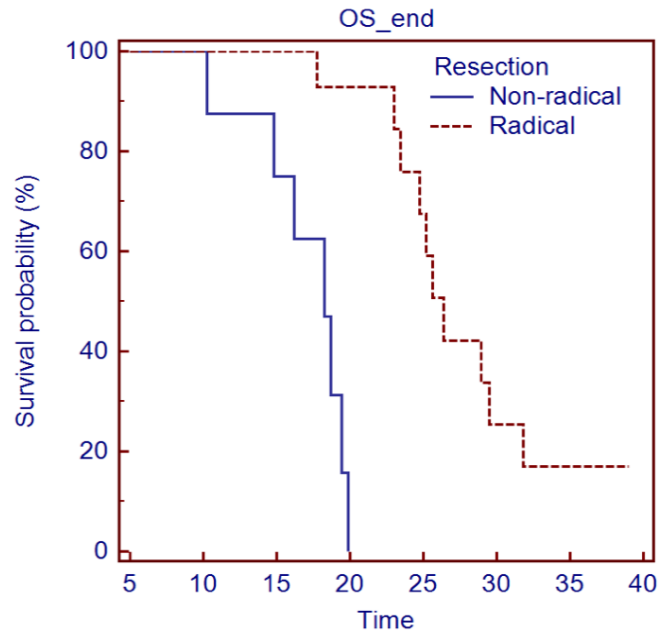


Рис. 6.3. Криві Каплана-Майєра ЗВ (в міс.) 24 пацієнтів з гліобластомою, які отримували ДКВ, залежно від радикальності хірургічного втручання

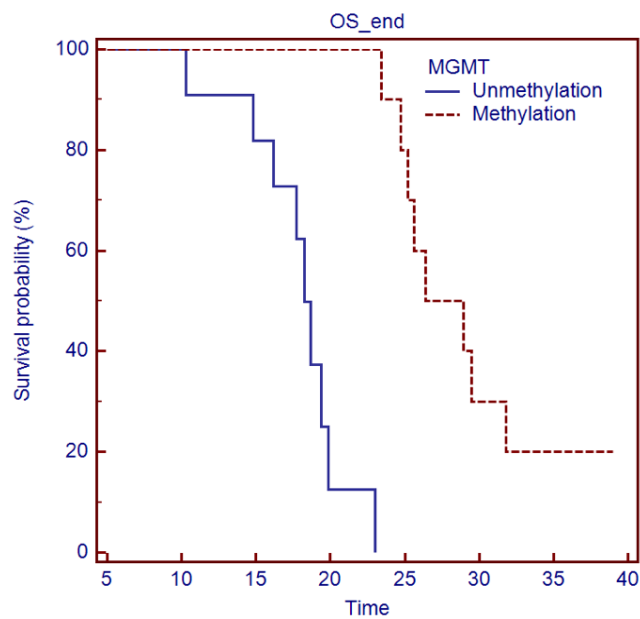


Рис. 6.4. Криві Каплана-Майєра ЗВ (в міс.) 24 пацієнтів з гліобластомою, які отримували ДКВ, залежно від статусу метилювання промотору гена *MGMT*

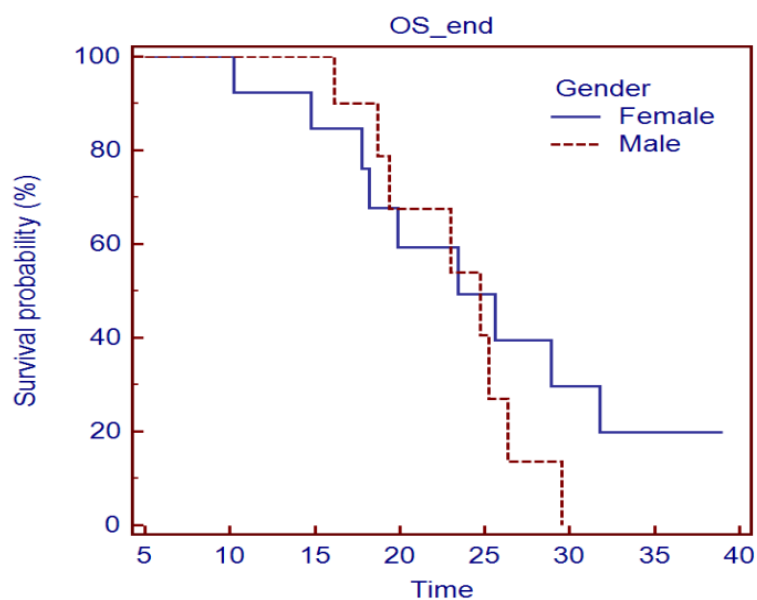


Рис. 6.5. Криві Каплана-Майєра ЗВ (в міс.) 24 пацієнтів з гліобластомою, які отримували ДКВ, залежно від статі

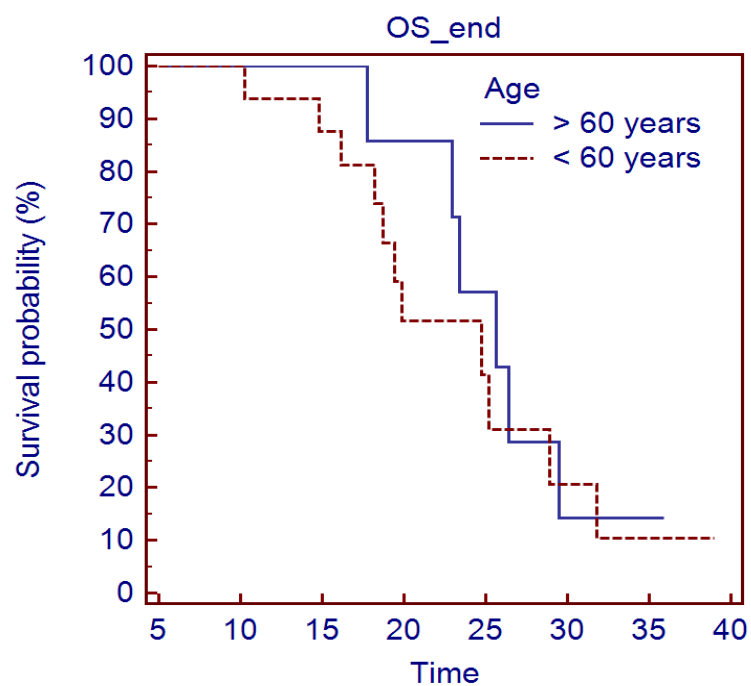


Рис. 6.6. Криві Каплана-Майєра ЗВ (в міс.) 24 пацієнтів з гліобластомою, які отримували ДКВ, залежно від розподілу за віком

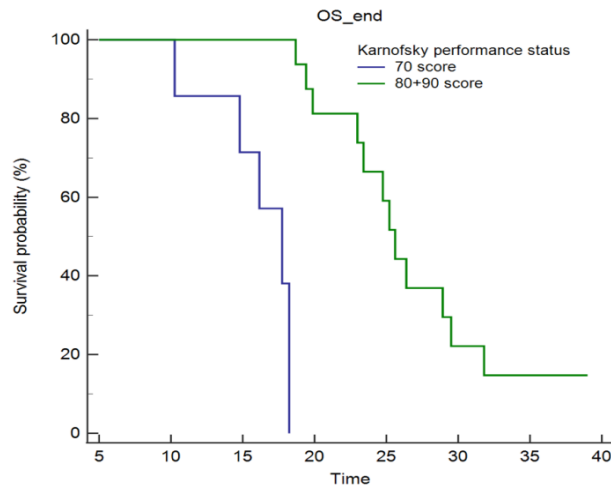


Рис. 6.7. Криві Каплана-Майєра ЗВ (в міс.) 24 пацієнтів з гліобластою, які отримували ДКВ, залежно від функціональної спроможності за шкалою Карновського

6.2.1. Оцінка співвідношення ризиків, що впливають на виживаність, при додаванні ДКВ до комплексного лікування пацієнтів з гліобластою. Ризик смерті HR пацієнтів, у яких ДКВ проводили після радикальної резекції гліобластоми, виявився на 83 % менший, ніж у випадках, коли ДКВ проводили пацієнтам з частковим видаленням пухлини ($p < 0,0001$; $HR = 0,17$; 95 % ДІ 0,04–0,8), за інших рівних умов.

Ризик смерті HR пацієнтів з метильованим промотором гена *MGMT* пухлини, які отримували ДКВ, на 84 % менший, ніж у випадках, коли ДКВ проводили у пацієнтів з неметильованим промотором гена *MGMT* пухлини ($p < 0,0001$; $HR = 0,16$; 95 % ДІ 0,06–0,6), за інших рівних умов.

Отримані при статистичних розрахунках значення коефіцієнтів ризику HR для інших факторів, що аналізувались, не дозволили коректно оцінити їх вплив на ризик смерті пацієнтів досліджуваної вибірки. Причиною цього ми вважаємо обмежений об'єм вибірки. За умови продовження дослідження зі збільшенням вибірки пацієнтів, які отримують ДКВ, потужність статистичного аналізу очікувано зросте.

Таким чином, за результатами дослідження можна виділити асоційовані з позитивним прогнозом фактори при застосуванні ДКВ у пацієнтів

з гліобластою. Проведений однофакторний аналіз та оцінка співвідношення ризиків засвідчили, що підгрупи, які складаються з радикально прооперованих пацієнтів, за умови їх високої функціональної спроможності, а також метильованого промотору гена *MGMT* пухлини, слід вважати прогностично найбільш сприятливими.

Медіана ЗВ пацієнтів, які перенесли радикальне видалення гліобластоми та отримували ДКВ, на 8,2 міс. перевищує медіану ЗВ пацієнтів, у яких пухлина була видалена частково (26,4 vs. 18,2 міс.). Це співвідноситься зі зменшенням ризику смерті в одиницю часу за інших рівних умов за показником співвідношення ризиків HR на 83 % за умови виконання резекції пухлини в радикальному об'ємі.

При цьому в досліджуваній когорті чітко продемонстрована перевага за медіаною ЗВ для пацієнтів з метильованим промотором гена *MGMT* пухлини порівняно з неметильованим промотором гена *MGMT* — збільшення на 9,5 міс (27,7 vs. 18,2 міс.); при зменшенні ризику смерті в одиницю часу за показником HR на 84 % за умови наявності у пацієнта метильованого гена *MGMT* пухлини. Слід зазначити, що, в першу чергу, це пояснюється позитивною відповіддю таких пацієнтів на хімієтерапію темозоломідом.

Водночас, вищезазначені фактори багаторазово підтвердили свій вплив на виживаність у масштабних клінічних випробуваннях та визначаються як прогностичні та предиктивні провідними міжнародними настановами, що регламентують медичну допомогу при гліомах (EANO, ASCO, NCCN) (Weller et al., 2021).

Варто звернути увагу, що в нашому дослідженні вік не продемонстрував статистично значущого впливу на виживаність пацієнтів з гліобластою, які отримували ДКВ. При стратифікації когорти за віковим розподілом відповідно до віку 60 років медіана ЗВ у більш старшій віковій групі (≥ 60 років) на 0,8 міс. перевищує медіану ЗВ пацієнтів, які є молодшими 60 років. Статистична різниця за розподілом виживаності при стратифікації вибірки за віком (≥ 60 років vs. < 60 років) відсутня ($p=0,6$).

Наші дані узгоджуються з вищезазначеним знаковим дослідженням, що демонструє перевагу додавання аутологічної ДКВ, навантаженої пухлинним лізатом, до стандартної терапії пацієнтів з гліобластомою за результатами 3-ї фази мультицентрового рандомізованого клінічного випробування.

Це дослідження, окрім позитивного впливу додавання ДКВ на виживаність пацієнтів загальної вибірки, засвідчило збільшення шансів на виживаність для підгруп, які традиційно вважаються прогностично несприятливими, зокрема, пацієнтів з гліобластомою похилого віку.

Отримані нами результати щодо відсутності статистично значущих відмінностей у виживаності між підгрупами пацієнтів ≥ 60 років і < 60 років збігаються з відповідними результатами, отриманими у вище обговореному випробуванні Liao L.M. et al., яке нещодавно продемонструвало довгоочікуваний прогрес в лікуванні пацієнтів з гліобластомою за рахунок застосування ДКВ (Liao et al., 2023).

Слід звернути увагу, що *post-hoc* підгруповий аналіз свідчить про те, що специфічна активна імунотерапія із застосуванням аутологічних ДК має спроможність до суттєвого збільшення шансів на виживаність й щодо найбільш песимістичних з точки прогнозу пацієнтів з гліобластомою.

Цей обнадійливий клінічний аспект заслуговує окремої уваги та потребує подальшого вивчення на великих за обсягом вибірках та окремих підгрупах пацієнтів із злоякісними гліомами, які є менш чутливими до стандартного лікування та мають найбільш несприятливий прогноз.

6.2.2. Безпечність та побічні явища при застосуванні ДКВ. ДКВ у складі комплексної ад'ювантної терапії пацієнтів з гліобластомою продемонструвала безпечність використання та низький профіль токсичності.

Побічні явища оцінювались за комплексною мультимодальною системою класифікації для звітування про гострі та пізні наслідки лікування раку CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0)

https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf

У жодного з 24 пацієнтів ДКВ не була пов'язана з серйозними побічними явищами або небажаними ефектами, що призвели б до значного погіршення самопочуття пацієнтів за рахунок розвитку токсичних реакцій, вимагали госпіталізації чи спричинили смерть.

Не було зареєстровано жодного випадку побічних явищ у вигляді алергічних або аутоімунних розладів, регіонарної лімфаденопатії, місцевих шкірних реакцій, пов'язаних із застосуванням ДКВ.

Побічні явища, пов'язані з введенням ДКВ, у вигляді транзиторної гіпертермічної реакції через 1–6 год після ін'єкції, що усували за допомогою жарознижувальних засобів, спостерігались у 4 (16,7 %) з 24 пацієнтів.

6.3. Імунологічні маркери ефективності дендритно-клітинної вакцинотерапії пацієнтів з гліобластомою

Окрім аналізу виживаності пацієнтів з гліобластомою при додаванні ДКВ до комплексного ад'ювантного лікування, відповідно до визначених у роботі первинних кінцевих точок, нами було проведено дослідження щодо визначення імунологічних маркерів клінічної ефективності ДКВ. Для цього проводилось дослідження змін популяційного і субпопуляційного складу ЛПК пацієнтів з гліобластомою перед та під час застосування ДКВ, а також визначалась наявність взаємозв'язку між такими і виживаністю.

Імуноterapia, як засіб лікування онкологічних захворювань, базується на передумові, що активація власної імунної системи пацієнта певним чином спрямовується проти самої пухлини та власне механізмів, що підтримують онкогенез.

Загальним завданням імунотерапії є індукція ефективної імунної відповіді проти злоякісних пухлин, зокрема, гліобластоми. В мононуклеарах периферичної крові (МНПК) пацієнтів з гліобластомою значно знижена здатність диференціюватись у зрілі ДК, а також пригнічуються гени, залучені

у зв'язування Т-клітинного рецептора, активацію та внутрішньоклітинну передачу сигналу (Lin et al., 2024).

Втрата здатності до експресії молекул HLA, головного комплексу гітосумісності (MHC) та компонентів механізму процесингу антигенів є однією з патогенетичних ланок розвитку онкологічних захворювань. При гліомах головного мозку, особливо злоякісних, відбувається часткова або повна втрата експресії антигенів I та/або II класу HLA, зниження експресії транспортних молекул LMP2, TAP1 та β 2-мікроглобуліну, результатом чого є зниження експресії антигенів HLA на клітинній мембрані пухлинних клітин. Натомість клітини гліобластоми, а також клітини мікроглії/макрофагів, що інфільтрують пухлину, експресують неklasичні молекули HLA-G та HLA-E з імуномодулювальною дією. Клітинами гліом продукується IL-10, який чинить імуносупресивну дію на формування локального імунітету за рахунок зниження експресії антигенів MHC II класу (DR) на моноцитах; інгібіції Т-клітинної проліферації і цитолітичної активності. Зниження рівня експресії антигенів II класу MHC є однією з причин відсутності протипухлинної активності CD4⁺Т-лімфоцитів та механізмом, за рахунок якого гліома здатна вислизати з-під контролю імунної системи (Leone et al., 2013; Wang et al., 2022; Takei et al., 2023; Reis et al., 2024).

Для посилення ефективності клітинної імунотерапії гліом необхідно зробити клітини цих пухлин більш чутливими для цитолізу цитотоксичними імуноцитами, а для цього — уможливити їх адекватне розпізнавання. Застосування ДКВ покликане підвищити ефективність розпізнавання пухлинних клітин за рахунок більш ефективної презентації антигенів та, відповідно, має приводити до підвищення специфічної протипухлинної цитотоксичної активності імуноцитів, що забезпечує більш ефективну імунну відповідь проти клітин гліобластоми, дозволяючи поліпшити контроль за пухлиною та подовжити тривалість життя пацієнтів. Вважають, що майбутнє імунотерапії гліом головного мозку полягає в комбінації активної вакцинації та інгібіції імунних контрольних точок (Agosti et al., 2023).

Відповідно, імуномоніторинг є дуже важливим для об'єктивізації формування пухлиноспецифічної імунної відповіді та встановлення наявності взаємозв'язку між індукованою імунотерапевтичним впливом імунною відповіддю та клінічними результатами.

Незважаючи на сучасний суттєвий прогрес у розробці методів аналізу даних, отриманих при імуномоніторингу, дотепер досить важко встановити значущі кореляції між викликаною терапією імунною реакцією та клінічними результатами. Відсутність такої кореляції може відображати як суто методологічні обмеження імунологічних досліджень, так і/або пост-терапевтичну відсутність протипухлинної відповіді.

Тому цей етап нашого дослідження присвячений пошуку саме таких біомаркерів, які могли би бути використані в якості надійних критеріїв прогнозування клінічної відповіді на ДКВ. З цією метою на різних етапах імунотерапії було проведено дослідження популяційного і субпопуляційного складу ЛПК із визначенням їх фенотипових характеристик, що включало визначення експресії маркерів клітинної приналежності, маркерів диференціювання та активації лімфоцитів.

6.3.1. Дослідження змін у популяції ЛПК на різних етапах ДКВ пацієнтів з гліобластомою. За результатами дослідження встановлено, що кількість $CD3^+$ -лімфоцитів перед початком проведення ДКВ-імунотерапії була нижчою (рис. 6.8.Б), аніж відповідні показники ПЗЛ (червона лінія). Натомість кількість $CD20^+$ -лімфоцитів незначно перевищувала нормативні значення (рис. 6.8.А). На тлі проведення ДКВ у пацієнтів досліджуваної вибірки спостерігалась тенденція до нормалізації кількості Т- та В-лімфоцитів.

Результати статистичного аналізу за тестом Фрідмана (Friedman test), який є непараметричним аналогом дисперсійного аналізу повторних вимірювань ANOVA, що використовувався для перевірки H_0 гіпотези щодо відсутності статистичної різниці в кількісних змінах в популяції Т-лімфоцитів периферичної крові на різних етапах ДКВ 24 пацієнтів з гліобластомою, наведено на рис. 6.8.

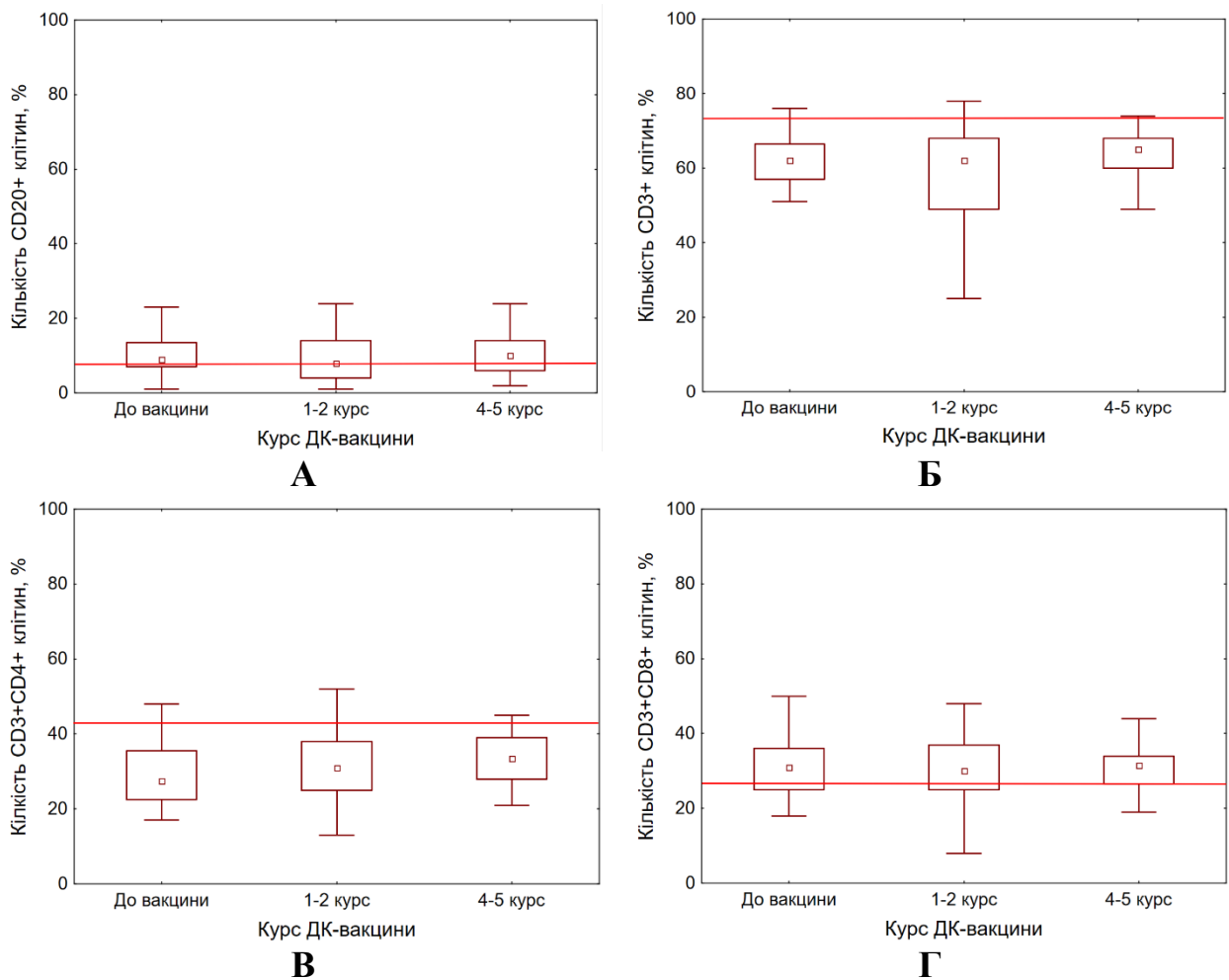


Рис. 6.8. Зміни у популяції Т-лімфоцитів периферичної крові у вибірці 24 пацієнтів з гліобластою на різних етапах ДКВ: а) відносна кількість В-лімфоцитів; б) відносна кількість Т-лімфоцитів; в) відносна кількість Т-хелперів; г) відносна кількість цитотоксичних Т-лімфоцитів. Дані представлені у вигляді медіани та 25 %–75 % квартилів. Показники ПЗЛ позначено червоною лінією

Дослідження кількісних змін у субпопуляції CD4⁺-лімфоцитів пацієнтів з гліобластою показало (рис. 6.8 В), що на початку проведення ДКВ їх кількість була статистично значуще нижчою показників ПЗЛ та становила $28,57 \pm 1,58$ % vs. $43,40 \pm 1,60$ % ($p=0,02$). На кожному наступному етапі проведення ДКВ спостерігалось збільшення їх відносної кількості, а на 4–5 введенні ДКВ вони становили $34,00 \pm 1,50$ %, статистично значуще перевищуючи початкові показники ($p=0,04$).

Натомість ми визначили, що проведення ДКВ значно не вплинуло на відносну кількість $CD8^+$ -лімфоцитів у периферичній крові пацієнтів. Цей показник майже не змінювався на всіх етапах проведення імунотерапії та становив $31,53 \pm 1,74$ % до початку ДКВ і $32,47 \pm 1,72$ % на заключних етапах ($p=0,7$). Однак, слід зауважити, що кількість $CD8^+$ -лімфоцитів перевищувала нормативні значення на всіх етапах проведення ДКВ (рис. 6.8), тобто кількісні показники цитотоксичних Т-лімфоцитів у пацієнтів з гліобластою не зазнавали порушення.

Було проведено дослідження стану природної ланки імунітету, а саме у субпопуляціях НКК із фенотипом $CD3^+16^+56^+$ та НКТК із фенотипом $CD3^+16^+56^+$, які відіграють провідну роль у протипухлинному імунітеті. Результати аналізу представлені на рисунку 6.9.

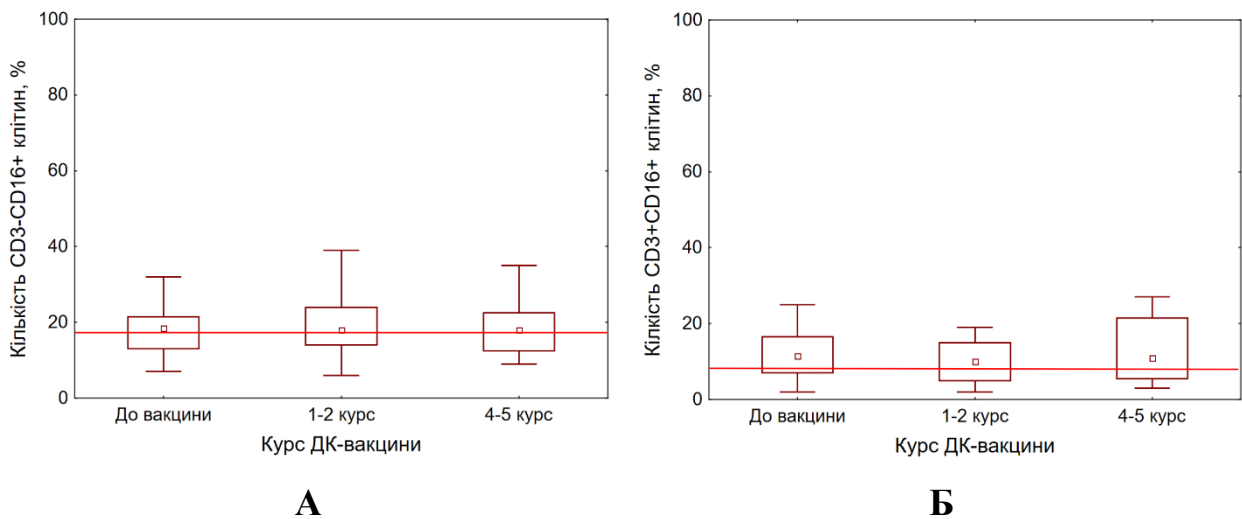


Рис. 6.9. Зміни у субпопуляціях НКК та НКТК периферичної крові у вибірці 24 пацієнтів з гліобластою на різних етапах ДКВ: а) відносна кількість НКК; б) відносна кількість НКТК. Дані представлені у вигляді медіани та 25 %-75 % кватилів

За результатами дослідження встановлено, що проведення ДКВ значно не вплинуло на кількісні зміни у субпопуляціях цих лімфоцитів. Проведення ДКВ сприяло деякому підвищенню кількості НКТК до $12,63 \pm 1,97$ % в кінцевому етапі проведення імунотерапії, проте ці зміни не продемонстрували статистичної значущості ($p=0,08$).

Наступним етапом нашої роботи була оцінка кількісних змін серед субпопуляцій активованих лімфоцитів, результати представлені на рисунку 6.10.

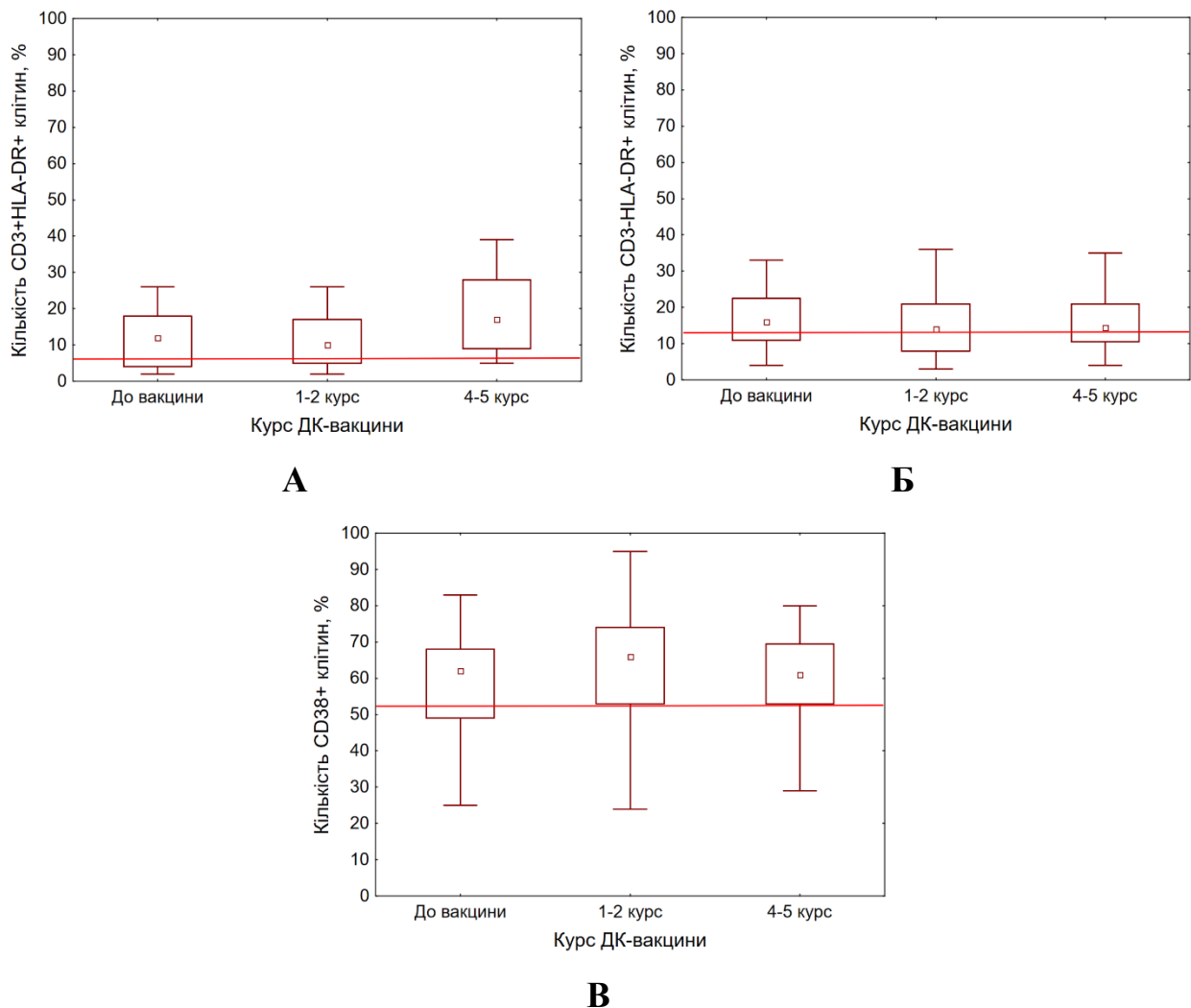


Рис. 6.10. Зміни у субпопуляціях активованих ЛПК у вибірці 24 пацієнтів з гліобластою на різних етапах ДКВ: а) відносна кількість активованих Т-лімфоцитів; б) відносна кількість активованих НКК-лімфоцитів; в) відносна кількість CD38+ клітин. Дані представлені у вигляді медіани та 25 %–75 % кватилів

Відомо, що субпопуляція лімфоцитів з фенотипом CD3⁺HLA-DR⁺ відносяться до активованих Т-лімфоцитів, тоді як клітини із фенотипом CD3⁻HLA-DR⁺ – до В- та активованих НКК-лімфоцитів. Результати наших досліджень показали, що кількість активованих Т-лімфоцитів у пацієнтів на всіх етапах проведення імунотерапії статистично значуще перевищувала відповідні

значення ПЗЛ ($p < 0,05$). Так, до початку проведення ДКВ кількість клітин із фенотипом $CD3^+HLA-DR^+$ була у 2,2 раза вищою, аніж у ПЗЛ, та становила $11,66 \pm 1,42$ % vs. $5,20 \pm 1,20$ % відповідно. Під час проведення ДКВ ми спостерігали подальше збільшення кількості цих клітин до $19,06 \pm 2,38$ % на заключних етапах курсу імунотерапії, що підтверджено з відповідним рівнем статистичної значущості ($p = 0,03$).

Аналіз змін у субпопуляції активованих клітин із фенотипом $CD3^+HLA-DR^+$ показав, що до початку ДКВ їх значення статистично значуще перевищували показники ПЗЛ: $17,60 \pm 1,74$ % vs. $12,0 \pm 1,93$ % ($p = 0,02$). На тлі проведення ДКВ спостерігалась нормалізація відносної кількості $CD3^+HLA-DR^+$ -лімфоцитів до $15,40 \pm 1,81$ %.

До активованих лімфоцитів також відносяться лімфоцити, що експресують маркер CD38. Проведення ДКВ-імунотерапії сприяло незначному збільшенню кількості $CD38^+$ -лімфоцитів після 1–2 введення ДКВ та їх нормалізації на заключному етапі ДКВ.

На даний час відомо, що супресорні клітини мієлоїдного походження (MDSC, myeloid-derived suppressor cells) з фенотипом $HLA-DR^-11b^+33^+$ відіграють ключову роль у розвитку пухлин. Наші результати показали, що перед початком ДКВ кількість MDSC в периферичній крові пацієнтів з гліобластомою була суттєво (у 3,6 раза) більше показників ПЗЛ та становила $41,55 \pm 5,81$ % vs. $11,0 \pm 1,50$ % відповідно (рис. 6.11.б). Проведення ДКВ сприяло статистично значущому зниженню кількості MDSC на кожному наступному етапі імунотерапії ДКВ ($p = 0,004$). Так, після 4–5 введення ДКВ відносна кількість MDSC у периферичній крові пацієнтів становила $14,94 \pm 3,75$ %.

Нами не було виявлено впливу ДКВ на відносну кількість Т-рег клітин. Так, перед початком імунотерапії їх кількість становила $7,72 \pm 1,60$ %, а на заключному етапі (4–5 введення) — $6,51 \pm 1,82$ % ($p = 0,08$). Також слід зазначити, що ці значення відповідали показникам ПЗЛ.

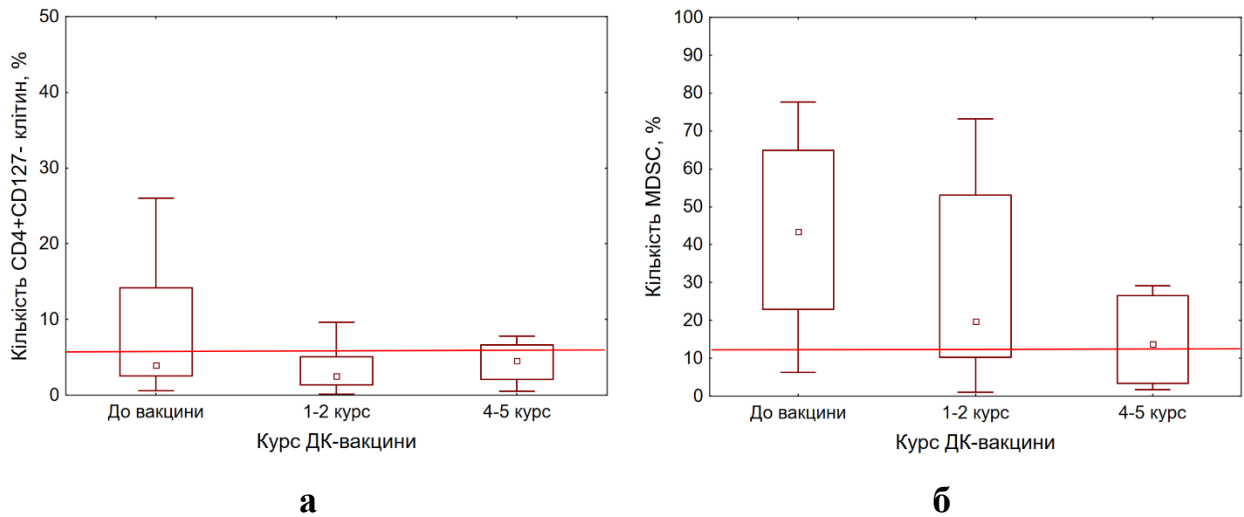


Рис. 6.11. Зміни у субпопуляціях супресорних клітин у вибірці 24 пацієнтів з гліобластою на різних етапах ДКВ: а) відносна кількість лімфодних Т-супресорів; б) відносна кількість супресорів мієлоїдного походження. Дані представлені у вигляді медіани (25 та 75 % кватилів)

6.3.2. Дослідження зв'язку між імунологічними показниками та виживаністю пацієнтів з гліобластою, які отримували ДКВ. Наступний етап дослідження проведений з метою визначення зв'язку між проаналізованими вище імунологічними показниками та виживаністю пацієнтів з гліобластою, які отримували ДКВ у складі комплексного ад'ювантного лікування.

За даними ROC-аналізу встановлено, що достатньою чутливістю (>75 %) та специфічністю (>65 %) серед усіх проаналізованих імунологічних маркерів володіє тільки один показник, а саме кількість НКТК (CD3⁺16⁺56⁺-лімфоцити).

Площа під кривою операційних характеристик перед початком ДКВ AUC = 0,81 (95 % ДІ 0,61–0,93) та після 4–5 введення ДКВ AUC=0,87 (95 % ДІ 0,65–0,98) свідчить про сильний зв'язок між відносною кількістю НКТК та ризиком смерті.

При виборі оптимального (за Youden Index) порогу прийняття рішення (ризик померти, якщо перед ДКВ відносна кількість НКТК в периферичній крові складає ≤ 9 %) чутливість моделі становить 76,9 % (95 % ДІ 46,2 %–95,0 %),

специфічність — 85,7 % (95 % ДІ 57,2 %–98,2 %), прогностична значущість позитивної величини — 83,3 %, прогностична значущість негативної величини — 80 %.

Аналогічно, через 4–5 введень ДКВ оптимальне порогове значення відносної кількості НКТК щодо ризику смерті складає ≤ 13 %. При цьому чутливість моделі становить 84,6 % (95 % ДІ 54,6 %–98,1 %), специфічність — 85,7 % (95 % ДІ 42,1 %–99,6 %), прогностична значущість позитивної величини — 91,7 %, прогностична значущість негативної величини — 96,3 %.

Тобто, за результатами статистичного аналізу показник НКТК в периферичній крові пацієнтів з гліобластою в якості імунологічного маркера ефективності ДКВ продемонстрував достатню чутливість та специфічність як перед початком ДКВ ($Se=76,9$ %; $Sp=85,7$ %; $p=0,0006$; $AUC=0,81$), так і на етапі 4–5 введень ДКВ ($Se=84,6$ %; $Sp=85,7$ %; $p=0,001$; $AUC=0,87$).

На рисунках 6.12, 6.13 наведено криві операційних характеристик моделі прогнозування ризику смерті за показником відносної кількості НКТК в периферичній крові пацієнтів з гліобластою, які отримували ДКВ.

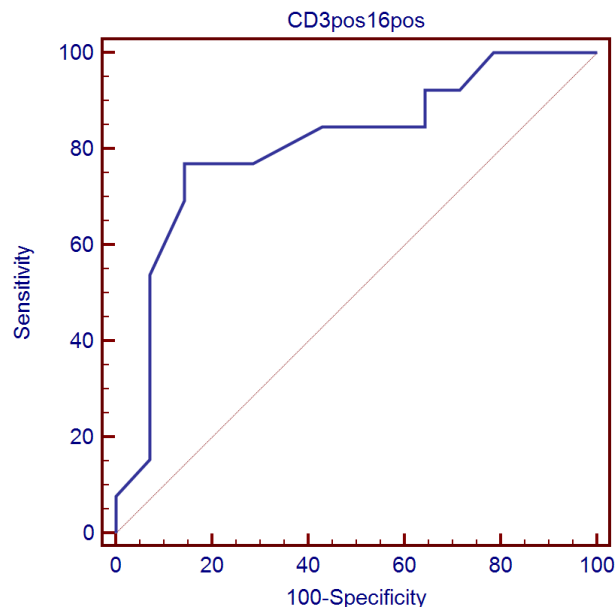


Рис. 6.12. ROC-крива моделі прогнозування ризику смерті у вибірці 24 пацієнтів з гліобластою за рівнем НКТК перед початком введення ДКВ

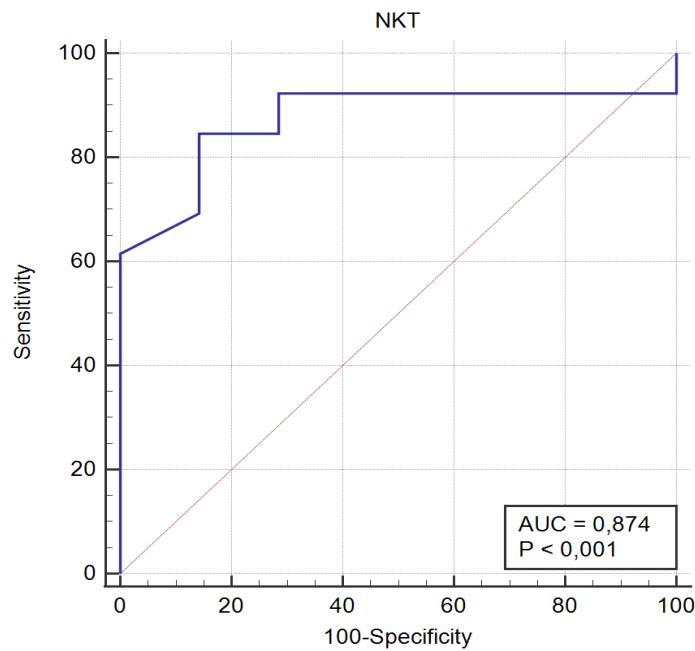


Рис. 6.13. ROC-крива моделі прогнозування ризику смерті у вибірці 24 пацієнтів з гліобластою за рівнем НКТК через 4–5 введень ДКВ

Таким чином, визначення кількісних змін субпопуляції НКТК в периферичній крові пацієнтів з гліобластою при застосуванні ДКВ дає змогу прогнозувати ефективність імунотерапії з 77–85 % чутливістю та 86 % специфічністю.

Результати виживаності пацієнтів з гліобластою, які отримували ДКВ у складі комплексного ад'ювантного лікування, залежно від розрахованих порогових значень НКТК в периферичній крові, представлені на рисунку 6.14.

Встановлено, якщо перед початком ДКВ частка НКТК в периферичній крові пацієнтів складала менше 9 %, то в подальшому ці пацієнти менш ефективно відповідали на лікування порівняно з пацієнтами, у яких частка НКТК перевищувала 9 % ($p=0,01$). Відповідно медіана ЗВ пацієнтів, які на початку ДКВ мали <9 % НКТК у периферичній крові, становила 11 міс. Натомість серед пацієнтів досліджуваної вибірки, які мали частку НКТК >9 % у периферичній крові на початок імунотерапії, медіана ЗВ не була досягнута.

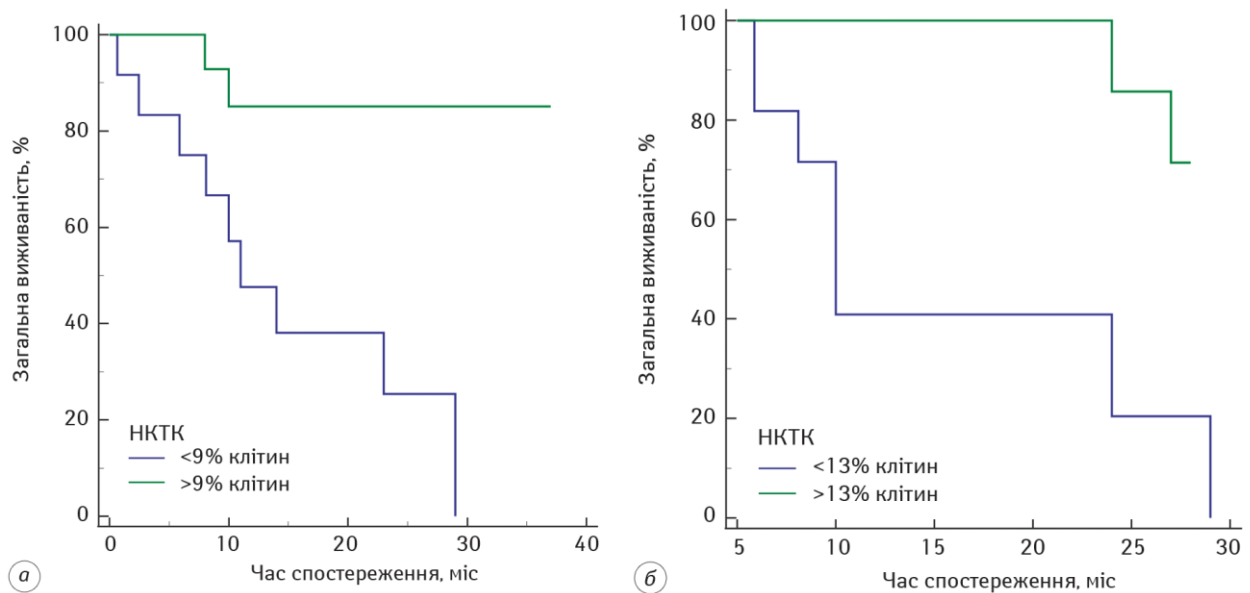


Рис. 6.14. Загальна виживаність 24 пацієнтів з гліобластомою, які отримували ДКВ у складі комплексного лікування, залежно від порогових значень НКТК в периферичній крові; а) для порогового значення НКТК $\leq 9\%$ перед початком застосування ДКВ; б) для порогового значення НКТК $\leq 13\%$ після проведення 4–5 курсів ДКВ

Схожі дані отримано при аналізі кількості НКТК у периферичній крові пацієнтів після 4–5 введень ДКВ, тобто на останніх етапах першого курсу імунотерапії. Виявлено, що пацієнти, які мали $>13\%$ НКТК у периферичній крові на 4–5 введенні ДКВ, мали кращу відповідь на лікування, ніж пацієнти з часткою НКТК, нижчою за 13% з відповідним рівнем статистичної значущості ($p=0,009$). При цьому медіана ЗВ пацієнтів з рівнем НКТК $<13\%$ у периферичній крові після 4–5 введень ДКВ становила 10 міс. Для пацієнтів досліджуваної вибірки, у яких частка НКТК після 4–5 введень ДКВ в периферичній крові перевищувала 13% , медіана ЗВ не була досягнута.

Таким чином, наші результати свідчать про те, що відносна кількість НКТК із фенотипом $CD3^+16^+56^+$ у периферичній крові пацієнтів з гліобластомою може бути використана в якості імунологічного маркера ефективності лікування на етапах ДКВ.

Висновки до розділу 6:

1. Медіана ЗВ пацієнтів з гліобластомою при додаванні ДКВ до комплексного ад'ювантного лікування склала 24,8 (95 % ДІ 18,7–26,4) міс. Медіана виживаності після початку ДКВ склала 19,7 (95 % ДІ 15,8–21,9) міс.
2. При додаванні ДКВ до комплексної ад'ювантної терапії більше половини пацієнтів (52 %) залишались живими щонайменше 2 роки після хірургічної резекції гліобластоми.
3. ДКВ у складі комплексної ад'ювантної терапії пацієнтів з гліобластомою продемонструвала безпечність використання та низький профіль токсичності. Побічні явища, пов'язані з введенням ДКВ у вигляді транзиторної гіпертермічної реакції, спостерігались у 4 (16,7 %) випадках.
4. При застосуванні ДКВ у пацієнтів з гліобластомою вища ЗВ асоціювалась з радикальним видаленням пухлини, метильованим промотором гена *MGMT* пухлини та високою (80–90 балів за шкалою Карновського) функціональною спроможністю перед ДКВ. Натомість вік на момент встановлення діагнозу (≥ 60 років *vs.* < 60 років) та стать не продемонстрували статистично значущого впливу на ЗВ.
5. Ризик смерті пацієнтів, які отримували ДКВ та яким було проведено радикальне видалення гліобластоми, на 83 % менший, ніж у випадках, коли ДКВ проводили пацієнтам з частковим видаленням пухлини за інших рівних умов.
6. Ризик смерті пацієнтів з гліобластомою з метильованим промотором гена *MGMT* пухлини, які отримували ДКВ, на 84 % менший, ніж у випадках, коли ДКВ проводилась пацієнтам з неметильованим промотором гена *MGMT* пухлини за інших рівних умов.
7. Дані імуномоніторингу демонструють спроможність ДКВ щодо нормалізуючого впливу на показники Т- та В-лімфоцитів у пацієнтів з гліобластомою. ДКВ сприяло статистично значущому зниженню кількості супресорних клітин мієлоїдного походження з фенотипом HLA-DR⁺11b⁺33⁺, що відіграють ключову роль у розвитку пухлин.

8. Відносна кількість НКТК із фенотипом CD3⁺16⁺56⁺ у периферичній крові може бути використана в якості імунологічного маркера ефективності ДКВ на етапах імунотерапії пацієнтів з гліобластою. Пороговими значеннями для оцінки прогнозування ризику смерті та прогнозу виживаності є НКТК ≤ 9 % перед початком застосування ДКВ та НКТК ≤ 13 % після проведення 4–5 введень ДКВ.

Результати розділу викладено в наступних публікаціях:

1. Храновська, Н. М., Скачкова, О. В., Горбач, О. І., Жукова, В. М., Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Хмельницький, Г. В., & Шуба, І. М. (2019). Перший досвід використання імунотерапії на основі дендритних клітин в комплексному лікуванні хворих на гліобластоми в Україні. *Клінічна онкологія*, 9(2), 80–85. DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.38.22510.
2. Skachkova, O. V., Gorbach, O. I., Khranovska, N. M., Glavatskyi, O. Ya., Khmelnytskyi, H. V., Shuba, I. M., Shevelov, M. M., Zemskova, O. V. (2021). Immune monitoring of dendritic cell-based cancer vaccine in glioblastoma patients. *World of medicine and biology*, 77(3), 152–157. DOI: 10.26724/2079-8334-2021-3-77-152-157.
3. Glavatskyi, O., Khranovska, N., Skachkova, O., Gorbach, O., Khmelnytskyi, H., Shuba, I., Pedachenko, Ye., Zemskova, O. (2023). Dendritic cells in glioblastoma treatment: a modern view of the problem and own experience. *Experimental Oncology*, 45(3), 282–296. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2023.03.282>.
4. Скачкова, О. В., Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Горбач, О. І., Храновська, Н. М., Хмельницький, Г. В., & Шуба, І. М. (2024). Імунологічні маркери ефективності дендритноклітинної вакцинотерапії у хворих з гліобластою. *Клінічна онкологія*, 14(1), 24–31. DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.53-1.32005.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ДАНИХ МЕТОДУ КОМЕТНОГО ЕЛЕКТРОФОРЕЗУ В НЕЙТРАЛЬНИХ УМОВАХ ЩОДО ОЦІНКИ РЕАКЦІЇ ГЕНОМУ НА *IN VITRO* ПРОМЕНЕВЕ НАВАНТАЖЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ГЛЮБЛАСТОМОЮ

З моменту використання іонізуючого випромінювання як методу терапії з метою позбавлення злоякісних клітин потенціалу до поділу стало зрозуміло, що реакція людини на опромінення характеризується значною індивідуальною варіабельністю (Foray et al., 2012). За умови використання сучасного високотехнологічного обладнання, реалізація підходів персоніфікації променевого лікування є цілком реальною. Але для цього необхідним є коректне врахування індивідуальної відповіді як здорових тканин пацієнта, так і самої пухлини, на опромінення (Sisodiya, 2021; Iyer et al., 2023; Scott et al., 2023; Liu et al., 2024). Втім, дотепер клініцистам бракує надійного та зручного інструментарію прогнозування індивідуальної радіаційно-індукованої відповіді та променевої токсичності (Foray et al., 2016; Vinnikov et al., 2020).

Оскільки геномна нестабільність є універсальним наслідком радіаційного впливу, методи оцінки радіаційно-індукованої генотоксичності представляють окремий інтерес для сучасних біомоніторингових досліджень (Foray et al., 2016), (Collins et al., 2023; Divekar et al., 2024). Технологія кометного електрофорезу окремих клітин, як один з найбільш інформативних методів оцінки нестабільності геному, має суттєвий потенціал щодо визначення індивідуальної відповіді онкологічних пацієнтів на променеве навантаження, що і спонукало нас до проведення даного дослідження.

7.1. Обґрунтування вибору аналітичного підходу до оцінки даних методу кометного електрофорезу в нейтральних умовах

Аналітичні методи дослідження спираються на результати автоматизованого вимірювання TailDNAPercent та TailMoment та передбачають

дослідження дискретних розподілів відповідних показників, які, зазвичай, зводяться дослідниками лише до розрахунків перших двох моментів виявлених емпіричних розподілів TailDNAPercent та TailMoment — математичного сподівання та середньоквадратичного відхилення. Проте відомо, що повноцінно описати розподіл вказаним вище способом можна лише, якщо досліджуваний розподіл з певним рівнем статистичної значущості узгоджується із законом нормального розподілу Гауса. Далі буде показано, що гіпотеза узгодженості із законом нормального розподілу Гауса для TailDNAPercent та TailMoment має бути відхилена відносно всіх досліджуваних в роботі груп.

Важливо зазначити, що навіть якщо уявити, що існує певний розподіл показника непошкодженої ДНК («еталонний» зразок), визначити ступінь відхилення від нього конкретного емпіричного розподілу відповідного показника в результаті кометного електрофорезу стандартними статистичними тестами неможливо, хоча тести можуть зареєструвати певну неузгодженість із встановленим рівнем статистичної значущості.

В цьому полягає додаткова складність інтерпретації результатів кометного електрофорезу, окрім неповного врахування закону розподілів показників, що характеризують пошкодження ДНК.

Окрім обмежених аналітичних методів наразі застосовуються *візуальні методи інтерпретації* результатів кометного електрофорезу, як видно з дослідження, оприлюдненого в Оксфордському академічному виданні у вересні 2023 р. (Møller et al., 2023). Загалом деякі автори наголошують, що інтерпретація показників виявленого процесу пошкодження ДНК є проблематичною та останнім часом глибоко не обговорювалася (Bankoglu et al., 2021).

Таким чином, завдання полягає в пошуку такого аналітичного інструменту, за допомогою якого можна більш повно враховувати закони розподілів показників TailDNAPercent/TailMoment, а не тільки використовувати їх два перші моменти. Такий інструмент також має бути спроможним вимірювати наскільки сильно розподіли TailDNAPercent/TailMoment

відрізняються від еталонних, що дозволить визначити ступінь пошкодження геному під впливом різних мутагенів, хвороб та в результаті формування радіоадаптивної відповіді при лікуванні онкологічних захворювань (Anderson et al. 2019; Azqueta et al. 2020).

Умовні позначення, що використовуються в розрахунках:

- показники TailDNAPercent та TailMoment розглядаються для групи порівняння ПЗЛ та для групи пацієнтів з гліобластомою, що позначається як control та patient відповідно. Для цих груп використовуються також позначки 000 та 999 відповідно, якщо розглядаються інші показники, притаманні вказаним групам;

- 0 та 1 — позначки груп та окремих пацієнтів до опромінювання (=0) та після опромінювання (=1) відповідно, наприклад, 0_control_TailDNAPercent та 1_control_TailDNAPercent означає контрольну групу до та після опромінювання;

- xxx-y — така маска коду використовується для кодування сенсу показників, що досліджуються в роботі, та означає або показник групи (xxx=000 — група порівняння або xxx=999 — група пацієнтів) або пацієнта з номером N (xxx=N). Позначка «y» означає в кодах «до опромінювання» (y=0) або «після опромінювання» (y=1);

- E — ознака впливу на відповідну відстань між двома розподілами показників TailDNAPercent/TailMoment різниці в середніх значеннях двох вимірювальних показників;

- Std — ознака впливу на відповідну відстань між двома розподілами показників TailDNAPercent/TailMoment різниці в середньоквадратичних відхиленнях двох вимірювальних показників;

- Form — ознака впливу на відповідну відстань між двома розподілами показників TailDNAPercent/TailMoment різниці у формах цих розподілів;

- X_Y_ — код кластера (Class), де X є номером кластера 1 рівня, а Y відповідно 2 рівня, Y=0, якщо на другому рівні кластеризація не може бути здійснена;

– * — позначка, що означає або TailDNAPercent або TailDNAPercent залежно від контексту.

Контрольний розподіл показників TailDNAPercent/TailMoment для здорових осіб позначається як control або кодом 000.

Загальний розподіл TailDNAPercent/TailMoment, що характеризує всю вибірку (групу) пацієнтів, позначається як patient або кодом 999.

Позначками 0 та 1 виділяються групові розподіли показників та розподіли показників окремих пацієнтів до опромінювання (=0) та після опромінювання (=1) відповідно, наприклад, 0_control_TailDNAPercent та 1_control_TailDNAPercent означає контрольну групу до та після опромінювання.

Описова статистика показників. В роботі досліджувалися розподіли TailDNAPercent та TailMoment для кожного окремого пацієнта з вибірки, узагальнений розподіл всієї групи пацієнтів, а також загальний розподіл відносно ПЗЛ.

Описові статистики вказаних показників для узагальнених розподілів щодо груп control (000) та patient (999) наведені в таблиці 7.1.

Таблиця 7.1

**Описові статистики для узагальнених розподілів
TailDNAPercent та TailMoment в групах дослідження**

Variable	Descriptive Statistics					
	Valid N	Mean	Confidence 95,000 %	Confidence 95,000 %	Median	Std.Dev.
0_control_TailDNAPercent	1135	15,98942	15,47400	16,50484	14,68203	8,85012
1_control_TailDNAPercent	1135	18,68504	18,03741	19,33268	16,17649	11,12029
0_control_TailMoment	1135	7,11616	6,59500	7,63732	4,94984	8,94862
1_control_TailMoment	1135	9,67980	8,93237	10,42723	5,91266	12,83389
0_patient_TailDNAPercent	10148	15,72602	15,51527	15,93678	13,55071	10,83208
1_patient_TailDNAPercent	10148	17,42315	17,19607	17,65023	15,18057	11,67143
0_patient_TailMoment	10148	7,97561	7,74181	8,20942	4,43333	12,01681
1_patient_TailMoment	10148	9,17088	8,90586	9,43590	5,06295	13,62139

Результати перевірки тестами Колмогорова–Смірнова та Lilliefors спростовують гіпотезу узгодженості із законом нормального розподілу Гауса для всіх досліджуваних нами розподілів TailDNAPercent та TailMoment.

7.2. Аналітичні методи, використані для оцінки реакції геному на *in vitro* опромінення

Для порівняльного аналізу розподілів показників TailDNAPercent та TailMoment, виявлених в результаті DNA-comet assay в групах, що досліджуються, використовуються стандартні методи непараметричної статистики, оскільки, як показано вище, відповідні розподіли не є узгодженими з нормальним розподілом:

- Sign Test та Wilcoxon Matched Pairs Test з метою порівняння груп до та після опромінювання, оскільки вони залежні;
- Kolmogorov-Smirnov Test та Mann-Whitney U Test з метою порівняння розподілів в групі пацієнтів з гліобластомою з групою порівняння відповідно до та після опромінювання.

Результати порівняльного аналізу наведені нижче.

Ми використовуємо відстань Вассерштайна (Wikipedia contributors, 2024) (Wasserstein Distance, надалі — WD) для більш повного врахування законів розподілів показників TailDNAPercent і TailMoment в групі пацієнтів та в групі порівняння з метою вимірювання їх ступеня відмінності, що характеризує в них різну відповідь на іонізуюче випромінювання *in vitro*.

На відміну від вказаних вище тестів, що констатують наявність статистично значущої відмінності між різними розподілами, відстань Вассерштайна — це метрика, яка показує наскільки сильно розподіли відрізняються один від одного (відстань між однаковими розподілами = 0). Метрика Вассерштайна активно використовується в задачах штучного інтелекту, останнім часом в обчислювальній біології, наприклад, з метою виявлення клінічно значущих ознак в даних цитометрії (Mukherjee et al., 2022).

Ми також проводимо кластерний аналіз за допомогою показника Вассерштайна з метою вивчення сили радіоадаптивної відповіді, яка вимірюється емпіричними розподілами показників TailDNAPercent/TailMoment, які, в свою чергу, характеризують відповідні реакції геному.

7.2.1. Особливі елементи дизайну дослідження. Нами вводяться до розгляду спеціальні поняття (показники) індивідуальної відповіді на іонізуюче випромінювання (зміни в геномі ЛПК після *in vitro* опромінення), щодо яких в роботі досліджуються способи оцінки та відповідна інтерпретація результатів. Для цього використовується спеціальне позначення *DNAWD* (*DNA-comet assay Wasserstein Distance-WD*) з метою відокремлення цих показників індивідуальної відповіді геному на опромінення від тих, що традиційно використовуються:

1. *Квазі-норма DNAWD радіоадаптивної відповіді* (далі — *kNormWD*) — зміни в геномі клітин відносно здорової особи в результаті їх опромінювання та такі, що виміряні відстанню Вассерштайна (*WD*) між зареєстрованими кометним електрофорезом розподілами TailDNAPercent та TailMoment до та після опромінювання.

Це поняття позначено саме як квазі-норма, оскільки вибірка ПЗЛ не може бути протестована на наявність проявів аномально високих рівнів радіочутливості, оскільки такий тест унеможлиблює формування будь-якої вибірки до опромінювання. Таким чином певні вибірки ПЗЛ теоретично можуть випадково включити дуже чутливих до опромінювання піддослідних, що може призводити до зсуву результатів в бік завищення норми. Вплив цього може бути мінімізовано жорстким відбором ПЗЛ шляхом ретельного дослідження кожного анамнезу щодо ускладнень минулих радіологічних процедур, а також застосуванням великих вибірок відносно здорових осіб, з яких аналітичним способом були видалені викиди даних.

2. *Локальна DNAWD радіоадаптивна відповідь* (далі — *LocWD*) — зміни в геномі клітин особи з підтвердженим онкологічним діагнозом в результаті їх опромінювання та такі, що виміряні відстанню Вассерштайна

(WD) між зареєстрованими кометним електрофорезом розподілами TailDNAPercent та TailMoment до та після опромінювання без врахування вже наявних змін у геномі, зафіксованих безпосередньо перед процедурою опромінювання.

Оскільки WD вимірює відстань між двома розподілами TailDNAPercent та TailMoment кометний аналіз клітин особи з підтвердженим онкологічним діагнозом ще до променевого навантаження може показувати вже наявні («накопичені») зміни геному, наприклад, в результаті сеансів хіміотерапії тощо. Тобто відстань між геномом практично здорової людини не враховується описаним вище показником, що названий тут локальною DNAWD радіоадаптивною відповіддю.

3. *DNAWD радіоадаптивна відповідь* (далі — *AWD*) — зміни в геномі клітин особи з підтвердженим онкологічним діагнозом в результаті їх опромінювання та такі, що виміряні відстанню Вассерштайна (WD) між зареєстрованими кометним електрофорезом розподілами TailDNAPercent та TailMoment до та після опромінювання із врахуванням наявних змін у геномі, зафіксованих безпосередньо перед процедурою опромінювання.

Цей показник враховує первинну відстань Вассерштайна між геномом пацієнта до *in vitro* опромінення (з можливими накопиченими змінами) та геномом неопромінених лімфоцитів ПЗЛ.

4. *Накопичена DNAWD радіоадаптивна відповідь* (далі — *CumWD*) — зміни, що утворилися до опромінювання в геномі клітин особи з підтвердженим онкологічним діагнозом, та такі, що виміряні відстанню Вассерштайна (WD) між розподілами TailDNAPercent та TailMoment пацієнта та ПЗЛ.

5. *Дельта DNAWD радіоадаптивної відповіді* (далі — *DeltaWD*) — зміни, що утворилися після опромінювання в геномі клітин особи з підтвердженим онкологічним діагнозом, та такі, що виміряні відстанню Вассерштайна (WD) між розподілами TailDNAPercent та TailMoment пацієнта та ПЗЛ після опромінювання її лімфоцитів.

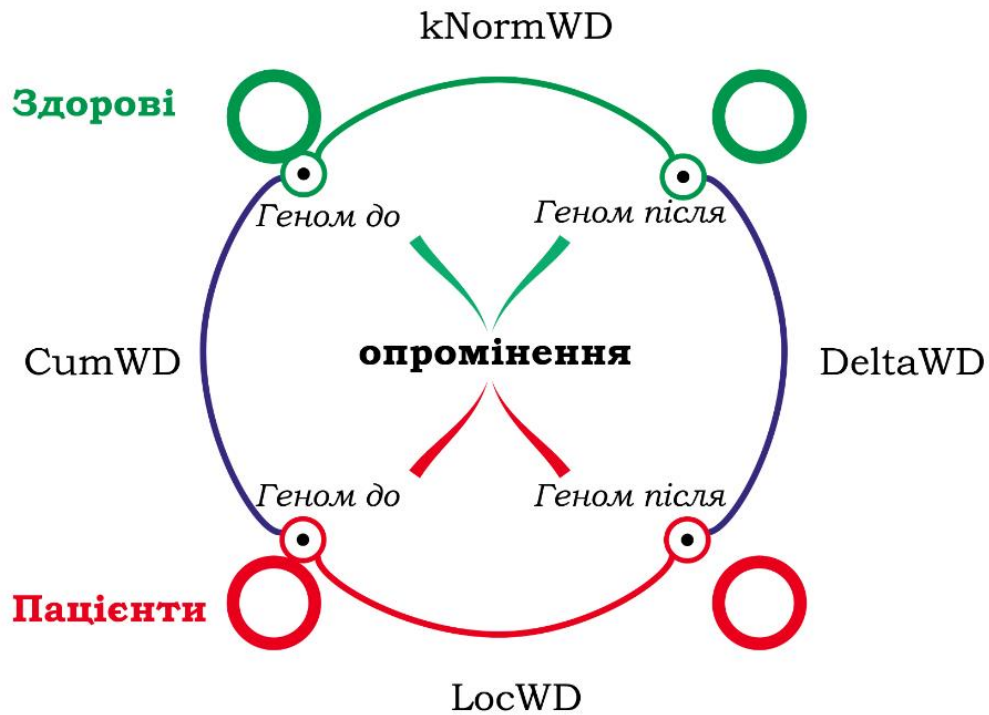


Рис. 7.1. Схема взаємозв'язку спеціальних понять, використаних для оцінки відповіді геному на *in vitro* опромінення за даними кометного електрофорезу в нейтральних умовах

Можна показати, що WD задовольняє всім аксіомам метрики на просторі Вассерштайна, що складається з усіх борелівських імовірнісних мір, що мають кінцевий m -й момент. Крім того, збіжність відносно WD еквівалентна звичайній слабкій збіжності мір плюс збіжність перших m -х моментів (Clement & Desch, 2007).

З цього безпосередньо випливає, що AWD (*DNAWD*, реакція геному на опромінення) є арифметичною сумою:

$$AWD = CumWD + LocWD \quad (7.1)$$

Тобто загальна *DNAWD* радіоадаптивна відповідь геному пацієнта складається з накопичених змін в його геномі та змін, що є наслідком *in vitro*

опромінення в ході цього дослідження. При цьому використання відстані Вассерштайна дозволяє оцінювати такий майбутній вплив на геном до здійснення нового сеансу опромінювання простою сумою ефектів (накопиченого та того, що може статися внаслідок нового опромінювання).

7.3. Результати внутрішньогрупового та міжгрупового тестування даних кометного електрофорезу, отриманих до та після *in vitro* опромінення

*Результати внутрішньогрупового тестування даних кометного електрофорезу, отриманих до та після *in vitro* опромінення.* Тестуємо гіпотезу H_0 щодо відсутності різниці у даних, отриманих до та після *in vitro* опромінення в параметрах геному TailDNAPercent та TailMoment за допомогою Sign Test та Wilcoxon Matched Pairs Test (табл. 7.2, 7.3).

Таблиця 7.2

Результати тестування гіпотези H_0 щодо параметрів TailDNAPercent та TailMoment

Pair of Variables	No. of Non-ties	Percent $v < V$	Z	p-value
0_control_TailDNAPercent & 1_control_TailDNAPercent	1135	56,12335	4,096200	0,000042
0_control_TailMoment & 1_control_TailMoment	1135	56,82819	4,571122	0,000005
0_patient_TailDNAPercent & 1_patient_TailDNAPercent	10148	54,29641	8,646253	0,000000
0_patient_TailMoment & 1_patient_TailMoment	10148	52,24675	4,516699	0,000006

Таблиця 7.3

Результати тестування гіпотези H_0 щодо параметрів TailDNAPercent та TailMoment за Wilcoxon Matched Pairs Test

Pair of Variables	Valid N	T	Z	p-value
0_control_TailDNAPercent & 1_control_TailDNAPercent	1135	255272,0	6,071910	0,000000
0_control_TailMoment & 1_control_TailMoment	1135	257049,0	5,911032	0,000000
0_patient_TailDNAPercent & 1_patient_TailDNAPercent	10148	22461648	11,13534	0,000000
0_patient_TailMoment & 1_patient_TailMoment	10148	23708130	6,911831	0,000000

Як видно з розрахункових даних, представлені результати тестування не дозволяють прийняти гіпотезу H_0 , тому маємо визнати існування статистично значущої різниці між відповідними параметрами геному TailDNAPercent та TailMoment до та після *in vitro* опромінення при внутрішньогруповому тестуванні.

Результати міжгрупового тестування даних кометного електрофорезу, отриманих до та після in vitro опромінення. Тестуємо гіпотезу H_0 щодо відсутності різниці в параметрах геному TailDNAPercent та TailMoment між групою порівняння ПЗЛ (control) та групою пацієнтів з гліобластомою (patient) відповідно до та після *in vitro* опромінення за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова та U тесту Манна-Уїтні, оскільки групи незалежні (табл. 7.4 та 7.5).

Таблиця 7.4

Результати тестування гіпотези H_0 щодо параметрів TailDNAPercent та TailMoment між групами дослідження до та після *in vitro* опромінення за тестом Колмогорова-Смірнова

	Max Neg Differnc	Max Pos Differnc	<i>p</i> -value	Mean control	Mean patient	Std.Dev. control	Std.Dev. patient	Valid N patient	Valid N control
0_Percent	-0,035913	0,095836	< 0.001	15,98942	15,72602	8,850115	10,83208	10148	1135
0_Moment	-0,041350	0,063475	<0.001	7,116161	7,975615	8,948618	12,01681	10148	1135
1_Percent	-0,003010	0,097248	< 0.001	18,68504	17,42315	11,12029	11,67143	10148	1135
1_Moment	-0,008152	0,091762	< 0.001	9,679801	9,170880	12,83389	13,62139	10148	1135

Представлені результати тестування не дозволяють прийняти гіпотезу H_0 про узгодженість розподілів TailDNAPercent та TailMoment, що порівнюються, тому маємо визнати існування статистично значущої різниці між відповідними розподілами параметрів геному TailDNAPercent і TailMoment між групами control та patient окремо до та після *in vitro* опромінення.

**Результати тестування гіпотези H_0 щодо параметрів
TailDNAPercent та TailMoment між групами дослідження
за U тестом Манна-Уїтні**

	Rank Sum control	Rank Sum patient	U	Z	p-value	Z adjusted	Valid N control	Valid N patient	p-value
0_Percent	6813804	56844882	5348856	3,940907	0,000081	3,940907	1135	10148	0,000081
1_Percent	6911406	56747280	5251254	4,878749	0,000001	4,878749	1135	10148	0,000001
1_Moment	6926153	56732533	5236507	5,020450	0,000001	5,02045	1135	10148	0,000001

Представлені результати тестування не дозволяють прийняти гіпотезу H_0 про відсутність різниці параметрів TailDNAPercent та TailMoment між групами, тому маємо визнати існування статистично значущої різниці між групами порівняння (control) та досліджуваних пацієнтів з гліобластомою (patient) окремо до та після *in vitro* опромінення ($p < 0,05$).

7.4. Описовий аналіз та проста класифікація геномної реакції на *in vitro* променеве навантаження при кометному електрофорезі в нейтральних умовах

Розрахунки вказаних вище показників (наведені в «*Особливі елементи дизайну дослідження*») для розподілів TailDNAPercent та TailMoment наведені нижче, де також кольором ілюстровані зв'язки, що описуються відповідними показниками (табл. 7.6 та 7.7).

Розподіл показників TailDNAPercent

Показник	Відстань	Control (000)		Patient (999)	
		0	1	0	1
<i>kNormWD</i>	3,38				
<i>CumWD</i>	2,08				
<i>LocWD</i>	1,87				
<i>AWD</i>	3,95				
<i>DeltaWD</i>	1,29				

Розподіл показників TailMoment

Показник	Відстань	Control (000)		Patient (999)	
		0	1	0	1
<i>kNormWD</i>	4,42				
<i>CumWD</i>	3,30				
<i>LocWD</i>	2,20				
<i>AWD</i>	5,5				
<i>DeltaWD</i>	1,25				

Як описано вище, вплив *in vitro* опромінювання в групі пацієнтів описується показником *AWD*, а відповідний вплив на геном контрольної групи – *kNormWD*.

Оскільки *WD* задовольняє всім аксіомам метрики на просторі Вассерштайна, можна визначити, наскільки сумарний вплив ΔAWD негативних факторів з попередніми пошкодженнями геному *CumWD* впливає на геном пацієнтів з гліобластою щодо реакції геному ПЗЛ (тобто гіпотетично без пошкоджень геному):

$$\Delta_1 = AWD - kNormWD \quad (7.2)$$

Ця величина показує загальну відстань від геному здорової людини. З іншого боку, відповідна оцінка Δ_2 може бути отримана через показник *DeltaWD*, додавши до нього накопичені зміни геному *CumWD*:

$$\Delta_2 = DeltaWD + CumWD \quad (7.3)$$

Ця величина показує, наскільки сильно в результаті *in vitro* опромінення спотворюється геном пацієнта відносно гіпотетичного здорового стану.

В результаті викликані *in vitro* опроміненням узагальнені зміни геному пацієнтів з гліобластою в досліджуваній вибірці, з урахуванням накопичених змін в їх геномах відносно до групи порівняння ПЗЛ, можуть бути оцінені наступним чином (табл. 7.8).

Розрахунок загальногрупових післяпроменевих змін у геномі пацієнтів з гліобластомою відносно контрольної групи

Δ	j/i	1	2
TailDNAPercent	1	0,57	3,37
TailMoment	2	1,08	4,55

Оскільки вище представлені загальногрупові характеристики, на наступному етапі оцінки індивідуальної відповіді на *in vitro* променеве навантаження за такими даними можна порівнювати відповідні показники кожного окремого пацієнта та відповідно інтерпретувати отриманий результат.

Загальне сумарне відхилення можна інтерпретувати як узагальнений показник прогнозного змінення в геномі в результаті майбутнього опромінення:

$$\Delta = \sum_{i,j} \Delta_{ij} = 9,57 \quad (7.4)$$

де Δ_{ij} розраховані в таблиці вище в цілому для досліджуваної групи пацієнтів з гліобластомою відносно групи порівняння ПЗЛ.

Розрахунки інтегрованого показника Δ для досліджуваної групи пацієнтів з гліобластомою (n=85) продемонстрували, що його середнє значення Mean складає 39,2 (95 % ДІ 34,8–43,6), медіана – 35,5 (18,7–65,5). Виходячи з цих статистик та із врахуванням розрахованого групового значення $\Delta = 9,57$, можна запропонувати таку класифікацію рівня змін в геномі пацієнтів з гліобластомою, спричинених *in vitro* променевим навантаженням (табл. 7.9).

Таблиця 7.9

Розподіл вибірки за рівнем післяпроменевого змін у геномі залежно від інтегрованого показника Δ

Умова	Рівень змін геному
$\Delta < 9,57$	Варіант норми
$9,57 \leq \Delta < 18,72$	Очікуваний
$18,72 \leq \Delta < 34,8$	Середній
$34,8 \leq \Delta < 43,6$	Високий
$43,6 \leq \Delta$	Небезпечний

Нижче наведений розподіл усіх пацієнтів досліджуваної вибірки за вказаними вище ознаками (табл. 7.10).

Таблиця 7.10

Розподіл пацієнтів вибірки за рівнем післяпроменевого змін у геномі за даними кометного електрофорезу

Пацієнт	Percent Del 1	Percent Del 2	Moment Del 1	Moment Del 2	Delta	Рівень змін геному
104_	0,72	4,75	0,41	5,79	11,67	Очікуваний
066_	0,49	4,27	0,45	7,39	12,60	Очікуваний
111_	1,14	3,85	0,15	7,81	12,95	Очікуваний
079_	2,24	3,41	1,44	6,52	13,60	Очікуваний
140_	2,69	4,62	0,35	7,67	15,33	Очікуваний
065_	1,60	5,88	1,04	8,47	16,99	Очікуваний
085_	1,26	5,56	1,99	8,30	17,10	Очікуваний
007_	2,16	4,95	4,01	6,81	17,93	Очікуваний
113_	0,70	3,92	6,13	7,97	18,72	Середній
055_	3,85	5,21	2,49	7,61	19,15	Середній
069_	1,67	4,46	3,76	9,99	19,88	Середній
059_	0,08	6,51	3,27	11,12	20,98	Середній
130_	3,89	6,69	2,73	7,87	21,18	Середній
002_	7,03	8,44	0,56	5,58	21,61	Середній
073_	2,41	9,26	3,26	7,24	22,17	Середній
086_	4,81	6,67	3,66	7,07	22,21	Середній
058_	2,76	5,28	6,49	8,35	22,87	Середній
077_	4,78	6,05	4,54	7,63	23,00	Середній

Продовження табл. 7.10

Пацієнт	Percent Del 1	Percent Del 2	Moment Del 1	Moment Del 2	Delta	Рівень змін геному
095_	4,78	9,06	0,24	9,49	23,57	Середній
028_	3,23	6,69	4,80	9,21	23,94	Середній
094_	2,81	9,47	1,08	10,68	24,04	Середній
072_	4,22	7,39	5,57	7,67	24,86	Середній
108_	2,14	11,04	1,10	11,43	25,71	Середній
004_	9,69	7,11	2,12	6,92	25,83	Середній
112_	6,74	9,21	3,21	7,37	26,52	Середній
060_	5,92	6,09	5,15	10,68	27,85	Середній
136_	4,48	13,05	0,94	9,45	27,91	Середній
021_	3,32	11,01	4,79	9,12	28,24	Середній
114_	6,43	10,76	5,58	6,89	29,66	Середній
099_	4,87	4,74	8,99	11,13	29,73	Середній
043_	5,40	10,28	5,70	8,48	29,86	Середній
074_	3,57	14,87	3,06	8,41	29,92	Середній
011_	4,67	9,18	4,64	11,85	30,35	Середній
096_	2,04	8,14	10,01	10,55	30,74	Середній
062_	5,46	9,85	3,28	12,66	31,25	Середній
144_	5,28	8,01	8,53	9,94	31,77	Середній
097_	7,64	8,49	7,05	9,10	32,27	Середній
019_	8,60	9,45	4,92	10,34	33,30	Середній
014_	8,60	6,39	10,79	7,54	33,33	Середній
102_	6,90	10,73	4,10	12,35	34,08	Середній
127_	7,22	9,88	8,50	8,91	34,51	Середній
020_	9,27	6,88	10,90	7,97	35,02	Високий
035_	5,91	8,03	9,04	12,50	35,47	Високий
109_	5,79	7,62	11,17	11,05	35,62	Високий
013_	5,15	9,23	8,49	12,85	35,72	Високий
056_	5,42	10,49	7,39	12,74	36,05	Високий
001_	10,85	9,94	6,26	9,22	36,28	Високий
023_	4,73	15,77	2,11	14,27	36,89	Високий
016_	8,32	13,34	6,02	9,45	37,14	Високий
064_	11,11	10,06	6,89	9,41	37,46	Високий
037_	7,55	9,80	9,00	12,56	38,92	Високий
081_	6,41	11,50	6,53	14,78	39,23	Високий
032_	8,34	9,99	10,53	11,63	40,49	Високий
106_	5,57	13,79	4,07	17,26	40,68	Високий
041_	6,09	8,69	13,72	12,69	41,19	Високий
044_	10,42	12,79	6,01	12,70	41,92	Високий
122_	5,27	9,67	12,78	15,30	43,02	Високий
010_	6,60	15,57	7,92	14,27	44,37	Небезпечний

Пацієнт	Percent Del 1	Percent Del 2	Moment Del 1	Moment Del 2	Delta	Рівень змін геному
018_	8,90	6,11	16,84	12,98	44,83	Небезпечний
098_	7,66	8,37	13,04	15,78	44,85	Небезпечний
105_	9,03	14,61	4,98	16,25	44,87	Небезпечний
101_	7,18	10,03	11,24	16,60	45,04	Небезпечний
110_	7,66	16,61	4,20	17,88	46,35	Небезпечний
005_	6,05	12,26	10,20	17,87	46,38	Небезпечний
143_	9,14	11,66	11,33	14,95	47,09	Небезпечний
012_	6,15	17,54	4,86	20,14	48,71	Небезпечний
008_	7,69	21,11	4,84	16,41	50,04	Небезпечний
100_	8,16	15,88	11,57	16,65	52,25	Небезпечний
137_	13,38	14,76	6,81	17,76	52,70	Небезпечний
117_	9,29	8,75	16,22	19,82	54,08	Небезпечний
050_	14,65	12,48	15,67	11,32	54,12	Небезпечний
022_	7,01	18,69	9,74	18,85	54,29	Небезпечний
009_	14,21	13,71	17,60	14,34	59,86	Небезпечний
030_	9,14	15,27	19,57	17,64	61,61	Небезпечний
078_	7,59	14,98	16,75	25,28	64,60	Небезпечний
090_	13,39	11,90	19,23	20,90	65,43	Небезпечний
124_	14,69	11,61	21,53	17,69	65,52	Небезпечний
093_	16,48	11,72	22,62	17,12	67,93	Небезпечний
063_	10,60	17,76	15,14	25,45	68,94	Небезпечний
076_	9,91	16,88	14,99	28,01	69,79	Небезпечний
119_	8,19	13,88	20,23	30,05	72,35	Небезпечний
006_	7,48	13,04	28,04	29,55	78,11	Небезпечний
046_	25,57	19,28	21,08	17,25	83,18	Небезпечний
123_	15,84	19,28	25,67	46,95	107,7	Небезпечний
045_	32,88	27,99	35,86	30,12	126,9	Небезпечний

7.5. Кластеризація даних кометного електрофорезу в нейтральних умовах

Отримані на попередніх етапах оцінки розрахункові дані дозволяють застосувати підхід кластеризації, з метою визначення підгруп пацієнтів з гліобластомою відповідно до зафіксованих кометним електрофорезом післяпроменевиx змін у геномі.

Кластеризація, або кластерний аналіз — це статистична процедура, задача якої полягає в розбитті вибірки об'єктів на підмножини, що не перетинаються і називаються кластерами. Кожен кластер має складатися зі схожих об'єктів, а об'єкти різних кластерів мають істотно відрізнятися один від одного. Задача кластеризації відноситься до статистичної обробки, а також до широкого класу задач навчання без вчителя. Ще її можна описати через задачу класифікації. До найбільш популярних методів кластеризації відносять метод *k*-середніх та ієрархічний метод.

Метод *k*-середніх є широко використовуваним методом кластеризації, який прагне мінімізувати середню квадратичну відстань між точками в одному кластері.

Перевагою методу *k*-середніх є те, що він більш зручний для кластеризації великої кількості спостережень, ніж, наприклад, метод ієрархічного кластерного аналізу, де дендограми швидко стають перевантаженими і мають тенденцію втрачати наочність. Із недоліків методу можна відзначити те, що він чутливий до викидів, які можуть викривити середнє значення, та той факт, що кількість кластерів (що і являє тут собою *k*) має бути визначена спеціалістом заздалегідь. http://csc.knu.ua/media/study/asp/mod_probl_inf_tech_sys_analysis_ivohin/lecture/lec11.pdf

На першому рівні методом *k*-means кластеризуємо дані про пацієнтів на однорідні в певному сенсі сегменти, використовуючи два критерії однорідності, які є відстанями Вассерштайна:

1. Критерій 1 (DW_{*000-0}) — відстань між групою порівняння 000 до опромінення та кожним пацієнтом до опромінення окремо, а також загальною вибіркою пацієнтів до опромінення, що кодується за правилами вище як 999_0. Цей критерій вимірює, наскільки сильно відрізнялися показники геному TailDNAPercent/TailMoment пацієнтів від певної норми відносно здорової людини до *in vitro* опромінення. Тобто цей критерій є накопиченою DNAWD радіоадаптивною відповіддю, що характеризує рівень первинного накопичення пошкоджень геному у пацієнтів CumWD, що склався до *in vitro* опромінення.

2. Критерій 2 (DW*_01) — відстань між розподілами TailDNAPercent/TailMoment до та після *in vitro* опромінення групи порівняння 000, узагальненої вибірки пацієнтів 999, а також кожного окремого пацієнта. Цей критерій вимірює, наскільки сильною виявилася пошкоджуюча дія *in vitro* опромінення ЛПК на показники геному TailDNAPercent/TailMoment. Тобто цей критерій є локальною DNAWD післяпроменевою відповіддю, що кількісно характеризує ступінь LocWD пошкоджень геному в результаті *in vitro* опромінення.

Перша вказана відстань CumWD характеризує накопичену величину аномалій до опромінювання, а друга LocWD — вплив опромінення. Таким чином створюються більш однорідні групи відносно двох вказаних критеріїв, наприклад, група „мала концентрація CumWD аномалій до *in vitro* опромінювання + малий вплив LocWD після опромінення”.

Відповідні кластери (Class) позначаються як Class DW000-DW01. Так, наприклад, можна зробити висновок про DNAWD післяпроменевою (радіоадаптивну) відповідь певної групи пацієнтів як варіанта норми, якщо в результаті ця група пацієнтів буде кластеризована до сегмента, що включає відстань Вассерштайна LocWD групи порівняння ПЗЛ.

В цьому випадку маємо реакцію геному таких пацієнтів, що узгоджується з реакцією на опромінення геному здорової особи. Звичайно, таких груп може бути декілька тому, що вони можуть додатково розрізнятися за рівнями первинного накопичення пошкоджень CumWD, що описується першим критерієм DW*_000-0.

Результати кластеризації наведені нижче для показників TailDNAPercent/TailMoment окремо (табл. 7.11). Зазначимо, що нижче вказується загальна кількість 87 пацієнтів, що складається з 85 пацієнтів групи 999 (пацієнти з гліобластомою) + 2 «умовних пацієнта» — група 000 та 999 в цілому.

**Результати двовимірної кластеризації вибірки за показником
TailDNAPercent**

Cluster	Centroids for k-means clustering (Статистика чутливість_base DBaseCLC ver 1) Number of clusters: 4 Total number of training cases: 87			
	DW_Percent_000-0	DW_Percent_01	Number of cases	Percentage (%)
1	2,497225	3,91436	34	39,08046
2	7,943234	24,65793	2	2,29885
3	5,061502	6,31395	28	32,18391
4	8,185256	4,36348	23	26,43678

Результати кластеризації за показником TailDNAPercent свідчать про приналежність груп 000 та 999 до кластера 1. Тому можна вважати, що всі інші пацієнти цього кластера мають реакції свого геному на *in vitro* опромінення схожі з усередненими ознаками цих груп.

Видно також аномально високу реакцію на *in vitro* опромінення у 2 пацієнтів, що може свідчити про гіперчутливість їх геному до дії іонізуючого випромінювання. Цей кластер малонаселений пацієнтами, але він залишається таким, що характеризує гіперчутливість на фоні досить високого рівня накопичення пошкоджень геному ще до *in vitro* опромінення.

Відповідний розподіл пацієнтів за кластерами показаний на рисунку 7.2.

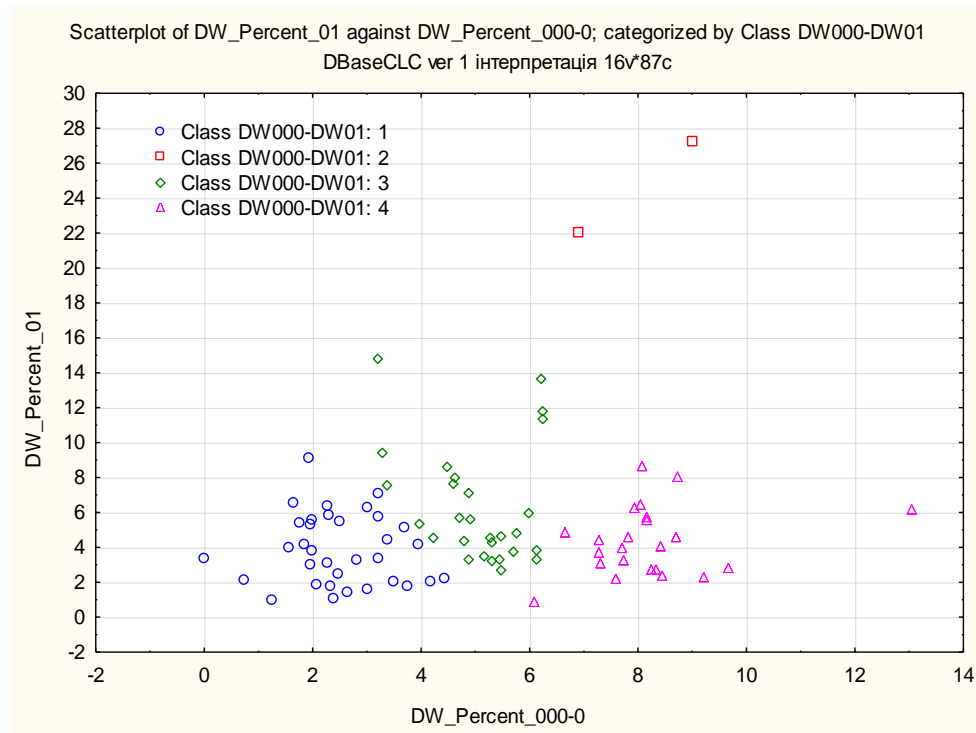


Рис. 7.2. Кластерний розподіл досліджуваної вибірки щодо індивідуальної відповіді на променеве навантаження за показником TailDNAPercent кометного електрофорезу

Інтерпретація результатів полягає в тому, що пацієнтів можна класифікувати за рівнями зростання чутливості щодо DNAWD радіоадаптивної відповіді. Так при помірному рівні накопичених змін геному (до $\text{CumWD} \approx 5,1$) чутливість зростає, проте при відносно великих CumWD чутливість знижується (див. кластер 4).

Аналогічно проведено кластеризацію пацієнтів вибірки за показником TailMoment (табл. 7.12).

Результати двовимірної кластеризації вибірки за показником TailMoment

Cluster	Centroids for k-means clustering (Статистика чутливість_base DBaseCLC ver 1) Number of clusters: 4 Total number of training cases: 87			
	DW_Moment_000-0	DW_Moment_01	Number of cases	Percentage (%)
1	4,29085	4,64565	60	68,96552
2	7,87661	32,40542	1	1,14943
3	4,77143	13,69432	13	14,94253
4	14,21977	7,68707	13	14,94253

Аналогічні тенденції демонструють розподіли показників TailMoment, проте 1 кластер включає майже 70 % пацієнтів, з чого можна зробити висновок, що показник TailMoment є менш чутливим до відображення післяпроменевих змін в геномі (рис. 7.3).

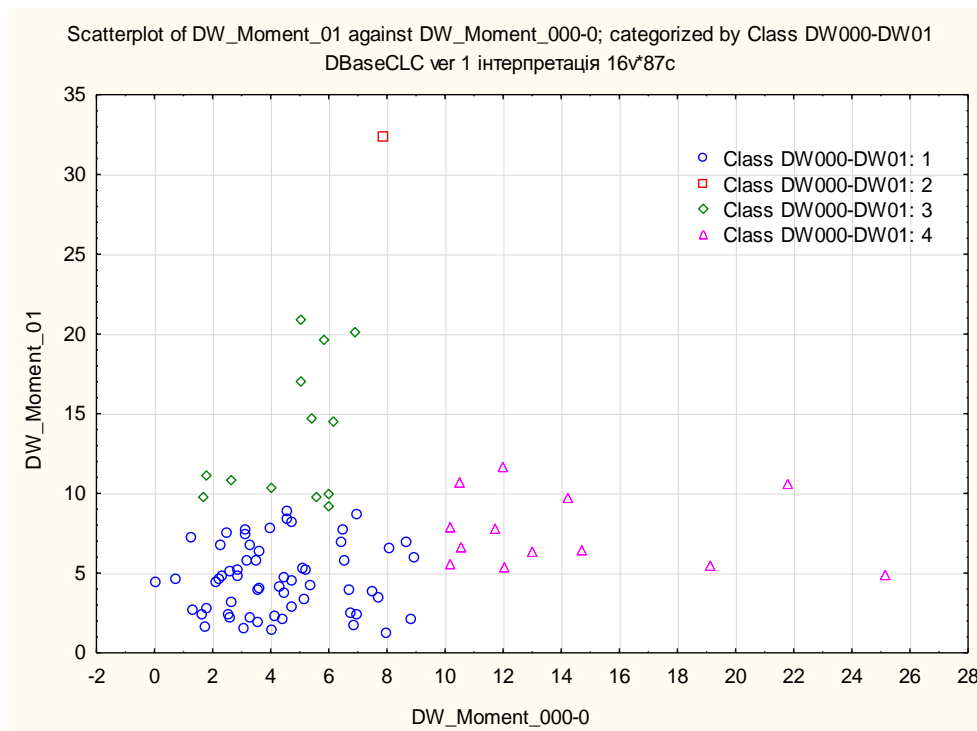


Рис. 7.3. Кластерний розподіл досліджуваної вибірки щодо індивідуальної відповіді на променеве навантаження за показником TailMoment кометного електрофорезу

Порівняємо групу ПЗЛ після *in vitro* опромінення 000-1 з даними пацієнтів групи 999 після *in vitro* опромінення та з загальними розподілами параметрів TailDNAPercent/TailMoment вибірки 999 в цілому. Методом k-means спочатку кластеризуємо дані за відстанню Вассерштайна *DeltaWD* як критерієм DW_Percent_01 (000 vs*) селекції пацієнтів в „однорідні” сегменти (кластери). Кластеризація одновимірна, на відміну від попередньої, яка була двовимірною за рахунок необхідності врахування накопичених геномних змін у пацієнтів групи 999. Результати проведених розрахунків наведені нижче (табл. 7.13).

Таблиця 7.13

**Результати одновимірної кластеризації вибірки за показником
TailDNAPercent**

Cluster	Centroids for k-means clustering (Статистика чутливість_base DBaseCLC ver 1) Number of clusters: 4 Total number of training cases: 87		
	DW_Percent_01 (000 vs *)	Number of cases	Percentage(%)
1	2,68368	38	43,67816
2	18,99423	1	1,14943
3	10,20580	14	16,09195
4	5,84559	34	39,08046

Нижче наведені середні з ДІ для кожного кластера відповідно до одновимірної кластеризації за показником TailDNAPercent (рис. 7.4).

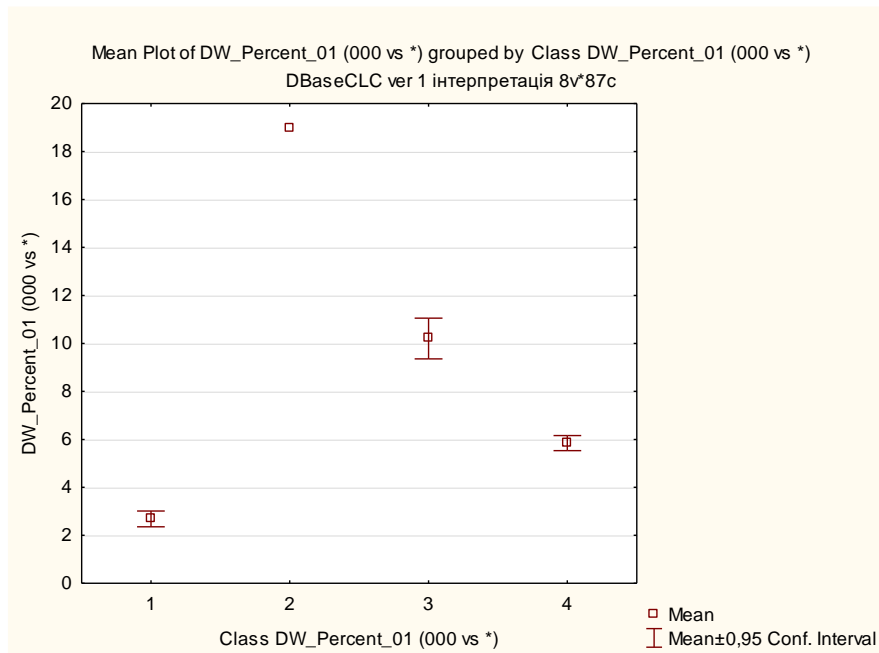


Рис. 7.4. Середні з довірчими інтервалами для кожного кластера при одновимірній кластеризації вибірки за показником TailDNAPercent

З рисунка видно аномально високу реакцію пацієнта кластера 2, що також може свідчити про його гіперчутливість до іонізуючого випромінювання. Інтерпретація результатів полягає в тому, що пацієнтів можна класифікувати за рівнями зростання чутливості щодо DNAWD радіоадаптивної відповіді в порядку збільшення величини *DeltaWD* (1 кластер — 4 кластер — 3 кластер).

Результати одновимірної кластеризації вибірки за показником TailMoment представлено в таблиці 7.14.

Таблиця 7.14

**Результати одновимірної кластеризації вибірки
за показником TailMoment**

Cluster	Centroids for k-means clustering (Статистика чутливість_base DBaseCLC ver 1) Number of clusters: 4 Total number of training cases: 87		
	DW_Moment_01 (000 vs *)	Number of cases	Percentage (%)
1	3,12406	25	28,73563
2	6,13213	33	37,93103
3	22,02645	2	2,29885
4	10,79555	27	31,03448

Нижче наведені середні з ДІ для кожного кластера при одновимірній кластеризації за показником TailMoment (рис. 7.5).

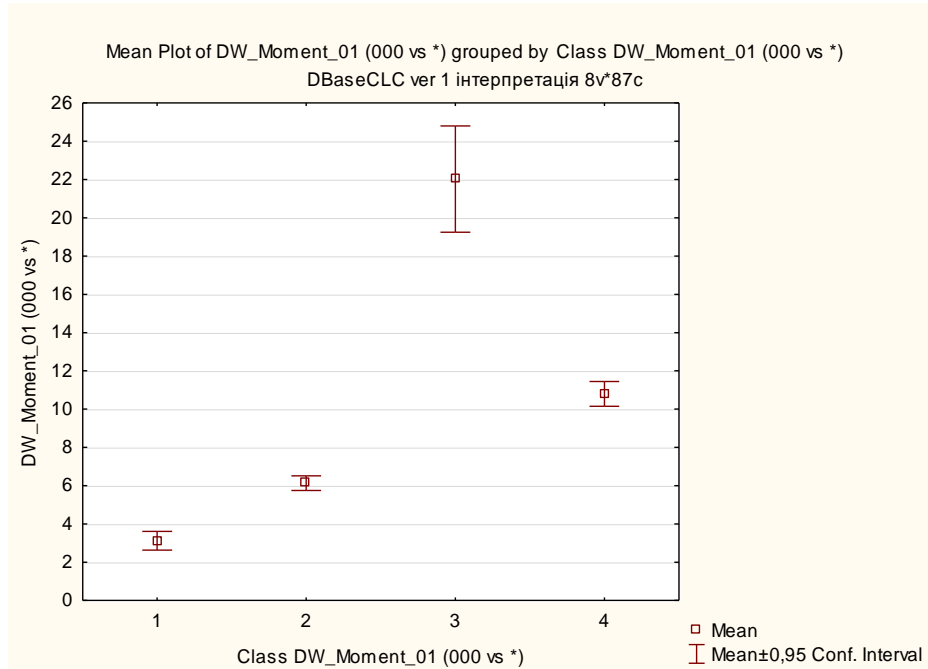


Рис. 7.5. Середні з довірчими інтервалами для кожного кластера при одновимірній кластеризації вибірки за показником TailMoment

Як видно, спостерігається аномально висока реакція двох пацієнтів кластера 3, що може свідчити про наявну гіперчутливість до іонізуючого випромінювання. Інтерпретація результатів полягає в тому, що пацієнтів можна класифікувати за рівнями зростання чутливості щодо DNAWD радіоадаптивної відповіді в порядку збільшення величини *DeltaWD* (1 кластер — 2 кластер — 4 кластер).

В результаті проведеної кластеризації кожен пацієнт отримує ознаку приналежності до певного сегмента (кластера), що характеризує геном пацієнта під впливом накопичених змін та реакції на *in vitro* опромінення ЛПК за даними кометного електрофорезу (табл. 7.15).

Таблиця 7.15

Узагальнені результати кластерного аналізу вибірки пацієнтів з гліобластомою за даними кометного електрофорезу в нейтральних умовах

IDD	Percent Cum-LocWD	Moment Cum-LocWD	Percent_01 (000 vs *)	Moment_01 (000 vs *)
000_	1	1	1	1
999_	1	1	1	1
001_	4	1	1	1
007_	1	1	1	1
002_	3	1	1	1
004_	3	1	1	2
011_	1	1	4	4
014_	3	3	1	1
013_	3	1	1	2
016_	4	1	4	1
018_	3	4	1	1
021_	1	1	4	2
019_	3	1	1	2
020_	3	3	1	1
005_	3	1	4	4
028_	1	1	1	1
032_	4	1	1	1
041_	3	4	1	1
035_	1	3	4	4
055_	1	1	1	2
030_	4	4	4	1
058_	1	1	1	2
008_	4	1	3	4
059_	1	1	1	2
060_	3	1	1	2
064_	4	1	1	1
065_	1	1	1	2
010_	3	1	3	2
066_	1	1	1	2
069_	1	1	1	2
077_	1	1	1	1
073_	1	1	4	1
079_	1	1	1	1
081_	4	1	1	2
085_	1	1	1	1
012_	3	1	3	4

Продовження таблиці 7.15

IDD	Percent Cum- LocWD	Moment Cum-LocWD	Percent_01 (000 vs *)	Moment_01 (000 vs *)
090_	4	4	1	4
095_	3	1	1	2
062_	1	1	4	4
098_	4	4	1	1
099_	1	1	1	2
104_	1	1	1	1
086_	1	1	4	1
109_	3	1	1	1
111_	1	1	1	2
112_	3	1	1	1
113_	1	1	1	2
127_	3	1	1	1
140_	1	1	1	2
143_	4	4	1	2
045_	2	2	2	3
114_	3	1	4	1
072_	1	1	4	2
022_	4	1	3	4
023_	3	1	3	4
006_	4	4	4	2
046_	2	3	3	4
050_	3	3	3	2
037_	3	1	4	2
063_	4	4	3	4
043_	3	1	4	2
074_	4	1	3	2
044_	4	1	4	2
076_	4	4	3	4
100_	4	3	3	4
094_	1	1	4	2
106_	1	1	3	4
096_	1	3	4	2
110_	4	1	3	4
097_	1	3	4	2
136_	1	1	3	4
056_	3	1	4	4
009_	3	3	4	4
102_	1	1	4	4
108_	1	1	4	2
130_	1	1	4	2

Продовження таблиці 7.15

IDD	Percent Cum-LocWD	Moment Cum-LocWD	Percent_01 (000 vs *)	Moment_01 (000 vs *)
144_	1	3	4	2
122_	3	4	4	2
078_	4	4	4	4
093_	3	3	4	4
101_	3	1	4	4
123_	4	4	4	3
105_	4	1	4	4
137_	4	1	4	4
117_	3	3	4	4
119_	4	4	4	4
124_	3	3	4	4

З наведених вище даних пацієнтів за класами можна визначити окрему групу (кластер), що відображає пацієнтів з варіантом визначеної в роботі норми щодо впливу іонізуючого випромінювання на їх геном. Такі пацієнти мають попадати в кластер 1 за всіма ознаками, як показано нижче (табл. 7.16).

Таблиця 7.16

Пацієнти окремої кластерної групи, які відповідають варіанту «нормального» впливу іонізуючого випромінювання на геном за даними кометного електрофорезу в нейтральних умовах

IDD	Percent Cum-LocWD	Moment Cum-LocWD	Percent_01 (000 vs *)	Moment_01 (000 vs *)
000_	1	1	1	1
999_	1	1	1	1
007_	1	1	1	1
028_	1	1	1	1
077_	1	1	1	1
079_	1	1	1	1
085_	1	1	1	1
104_	1	1	1	1

За попереднім способом класифікації, яка використовує інтегрований показник, ці самі пацієнти отримують таку оцінку (табл. 7.17).

Таблиця 7.17

Розрахунки за інтегрованим показником для окремої кластерної групи варіанта «нормального» впливу іонізуючого випромінювання на геном за даними кометного електрофорезу в нейтральних умовах

Пацієнт	Percent Del 1	Percent Del 2	Moment Del 1	Moment Del 2	Delta	Рівень змін геному
104_	0,72	4,75	0,41	5,79	11,67	Очікуваний
079_	2,24	3,41	1,44	6,52	13,60	Очікуваний
085_	1,26	5,56	1,99	8,30	17,10	Очікуваний
007_	2,16	4,95	4,01	6,81	17,93	Очікуваний
077_	4,78	6,05	4,54	7,63	23,00	Середній
028_	3,23	6,69	4,80	9,21	23,94	Середній

Відповідно за кластерним методом класифікації до випадків гіперчутливості віднесено 3 пацієнтів (табл. 7.18).

Таблиця 7.18

Пацієнти окремої кластерної групи, які відповідають варіанта гіперчутливості щодо впливу іонізуючого випромінювання на геном за даними кометного електрофорезу в нейтральних умовах

IDD	Percent Cum-LocWD	Moment Cum-LocWD	Percent_01 (000 vs *)	Moment_01 (000 vs *)
045_	2	2	2	3
046_	2	3	3	4
123_	4	4	4	3

За попереднім способом класифікації, де використовується інтегрований показник, ці ж пацієнти отримують таку оцінку.

Таблиця 7.19

**Розрахунки за інтегрованим показником для окремої кластерної групи
варіанта гіперчутливості щодо впливу іонізуючого випромінювання на
геном за даними кометного електрофорезу**

Пацієнт	Percent Del 1	Percent Del 2	Moment Del 1	Moment Del 2	Delta	Рівень змін геному
046_	25,57	19,28	21,08	17,25	83,18	Небезпечний
123_	15,84	19,28	25,67	46,95	107,75	Небезпечний
045_	32,88	27,99	35,86	30,12	126,86	Небезпечний

В результаті проведеного аналізу можна констатувати, що обидві системи класифікації пацієнтів практично співпадають для варіантів норми та у випадку наявної гіперчутливості. При цьому кластерний аналіз виявив всіх пацієнтів з гіперчутливістю (046, 123, 045), які в системі класифікації за інтегрованим показником Δ мають його максимальні значення. Зазначимо також, що більш точна система кластерної класифікації дозволяє уточнити (більш точно калібрувати) систему класифікації пацієнтів за інтегрованим показником Δ , спираючись на результати, наведені вище для пацієнта 028, що має граничне значення інтегрованого показника $\Delta = 23,9$. Враховуючи результати кластерного аналізу, калібрована шкала післяпроменевих змін у геномі за інтегрованим показником Δ при оцінці даних кометного електрофорезу може бути представлена наступним чином (табл. 7.20).

Таблиця 7.20

**Калібрована шкала рівня змін у геномі при оцінці даних кометного
електрофорезу за інтегрованим показником Δ**

Умова	Рівень змін геному
$\Delta < 9,57$	Варіант норми
$9,57 \leq \Delta \leq 23,9$	Очікуваний
$23,9 \leq \Delta \leq 34,8$	Середній
$34,8 \leq \Delta \leq 43,6$	Високий
$43,6 \leq \Delta$	Небезпечний

При цьому за принципом обережності ми утрималися від аналогічного калібрування в бік коригування показників Δ підвищеної чутливості, хоча така калібрація теоретично може виглядати наступним чином (табл. 7.21).

Таблиця 7.21

Калібрована шкала рівня змін у геномі при оцінці даних кометного електрофорезу за інтегрованим показником Δ з калібруванням рівня підвищеної чутливості

Умова	Рівень змін геному
$\Delta < 9,57$	Варіант норми
$9,57 \leq \Delta \leq 23,9$	Очікуваний
$23,9 \leq \Delta \leq 34,8$	Середній
$34,8 \leq \Delta \leq 83,18$	Високий
$83,18 \leq \Delta$	Небезпечний

Висновки до розділу 7:

1. Запропонований в роботі оригінальний аналітичний підхід за допомогою кластерного аналізу та метрики відстані Вассерштайна дозволив оцінити дані кометного електрофорезу в нейтральних умовах щодо радіаційно-індукованої генотоксичності пацієнтів з гліобластою за змінами показників TailDNAPercent та TailMoment до і після *in vitro* (1,0 Гр) опромінення лімфоцитів периферичної крові.

2. За результатами розрахунків інтегрованого показника Δ для групи пацієнтів з гліобластою було створено калібровану шкалу *in vitro* післяпроменевиx змін геному за даними кометного електрофорезу в нейтральних умовах відповідно до таких градацій: варіант норми, очікуваний, середній, високий, небезпечний.

3. Отримані в ході дослідження дані є підґрунтям для подальшого аналізу клінічної релевантності радіобіологічних досліджень та можуть слугувати для розробки індивідуалізованого променевого лікування.

Результати розділу викладено в наступних публікаціях:

1. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Хмельницький, Г. В., Шуба, І. М., Курінний, Д. А., & Демченко, О. М. (2019). Оцінка індивідуальної радіочутливості у нейроонкологічних хворих методом кометного електрофорезу. *Український радіологічний журнал*, 27(4), 250–255.

2. Zemskova, O. V., Kurinnyi, D. A., Rushkovsky, S. R., Demchenko, O. M., Romanenko, M. G., Glavatsky, O. Ya. & Klymenko, S. V. (2021). Development of Tumor-Induced Bystander Effect and Radiosensitivity in the Peripheral Blood Lymphocytes of Glioblastoma Patients with Different MGMT Gene Methylation Statuses in Tumor Cells. *Cytology and Genetics*, 55(2), 125–131. DOI: 10.3103/S0095452721020158.

3. Земскова, О. В., Главацький, О. Я., Курінний, Д. А., Демченко, О. М., & Рушковський, С. Р. (2020). Індивідуальні особливості радіаційно-індукованої геномної нестабільності у хворих на гліобластому. *Доповіді Національної академії наук України*, 4, 91–98. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2020.04.091>.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз отриманих результатів в цілому засвідчує доцільність застосування підходу гіпофракціонування задля оптимізації комплексного лікування пацієнтів з гліобластою.

Порівняно з менш тривалою гіпофракційною променевою терапією, багатотижневий стандартний режим опромінення є незручним та витратним. При цьому запропонований в роботі гіпофракційний режим ад'ювантного променевого лікування, скорочуючи вдвічі (з шести до трьох тижнів) тривалість опромінення, продемонстрував порівнянну зі стандартним режимом ефективність в межах більшості проаналізованих підгруп пацієнтів з гліобластою.

Модифікація променевого лікування шляхом впровадження прецизійного гіпофракційного опромінення пов'язана з ескалаційним підходом щодо дозового навантаження і, відповідно, потребує надійних інструментів прогнозування індивідуальної відповіді на дію іонізуючого випромінювання. Тому оцінка статусу пацієнта за *in vitro* радіаційно-індукованою генотоксичністю може бути важливим чинником при прийнятті рішень щодо персоніфікованого променевого лікування та передумовою мінімізації променевої токсичності.

Водночас, застосування аутологічної дендритно-клітинної вакцини із специфічним активним механізмом дії в комплексному лікуванні пацієнтів з гліобластою, формуючи прецизійну протипухлинну відповідь, суттєво підвищує шанси на виживаність, не збільшуючи токсичність мультимодальної терапії.

При деталізації результатів дисертаційної роботи за окремими розділами слід зазначити наступне.

Аналіз результатів, отриманих в дослідженні № 1 «Визначення диференційованого ефекту лікування при застосуванні стандартного

і гіпофракційного режимів опромінення у пацієнтів з гліобластомою», демонструє відсутність переваги у виживаності пацієнтів з гліобластомою при застосуванні стандартного режиму опромінення порівняно з гіпофракційним режимом, при відсутності проявів променевої токсичності 3–5 ступеня за СТСАЕ v.5 в обох групах спостереження.

Запропонований в роботі гіпофракційний режим ПТ (РВД 3,5 Гр, 15 фракцій, СВД 52,5 Гр), що триває три тижні за умови нормального перебігу, дозволяє вдвічі швидше завершити ад'ювантне променеве лікування, аніж при стандартному фракціонуванні.

Водночас, гіпофракційні підходи в цілому продемонстрували свій позитивний вплив на збільшення доступності онкологічної допомоги в масштабних когортних дослідженнях, особливо в тих країнах, що мають обмежену кількість високотехнологічних лінійних прискорювачів (Baumann et al., 2020; Kraus et al., 2022; Starling et al., 2024).

Цей аспект є особливо актуальним для системи охорони здоров'я України на сьогодні, враховуючи необхідність функціонування в умовах повномасштабної військової російської агресії.

Дані, отримані нами на перших етапах дослідження № 1, стали підґрунтям для більш поглибленого вивчення переваг застосованих режимів опромінення (стандартного над гіпофракційним або *vice versa*) в певних підгрупах пацієнтів. Для цього ми розробили новий аналітичний підхід, направлений на визначення ДЕЛ в рамках підгрупового аналізу.

Слід зауважити, що визначення ДЕЛ є важливою складовою оцінки результатів лікування за допомогою підгрупового аналізу, що використовується з метою визначення узгодженості ефекту лікування з різними характеристиками пацієнта.

Статистичним визначенням для опису ДЕЛ в підгрупах є взаємодія між лікуванням і змінною підгрупи. Підгруповий аналіз з визначенням ДЕЛ є складним та досить чутливим до формування гіпотези і побудови дизайну, тому вимагає від дослідників критичного ставлення до вибору методів статистичного

аналізу та необхідності застосування підходів, направлених на мінімізацію упередженості при інтерпретації отриманих результатів. При упередженому відборі підгруп, особливо в постфактум аналізах (*post-hoc* підгруповий аналіз) є ризик упереджених або оманливих висновків. Також досить важливим є забезпечення адекватного розміру вибірки для кожної підгрупи, щоб отримати значущі результати. Водночас, сьогодні відсутній уніфікований погляд щодо найбільш оптимальних аналітичних інструментів підгрупового аналізу.

Попри зазначені проблемні аспекти, дослідження з використанням методу підгрупового аналізу стають все актуальнішими, особливо в рамках контрольованих клінічних досліджень, оскільки в такий спосіб апріорні гіпотези щодо взаємозв'язку між результатами лікування та певними підгрупами пацієнтів набувають необхідного рівня доказовості. У свою чергу, такий аналіз створює підґрунтя для практичної реалізації концепції прецизійної медицини в сенсі адаптації вибору лікування до характеристик пацієнта, оскільки є інструментом об'єктивізації та набуття доказовості взаємозв'язку між ефектами лікування та індивідуальними характеристиками пацієнта (Desai et al., 2014; Sies et al., 2019; Wang et al., 2021; Scarborough & Scott, 2022; Wang et al., 2024).

Слід наголосити, що беззаперечною перевагою підгрупового аналізу є те, що за допомогою відібраних для аналізу ознак (характеристик) формуються певні профілі пацієнтів, потенційно найбільш придатних для персоналізованої цільової терапії. В такий спосіб апріорні гіпотези щодо взаємозв'язку між результатами лікування та певними підгрупами пацієнтів набувають необхідного рівня доказовості (Fingerhut et al., 2024).

Зрозуміло, що через епідеміологічні особливості гліобластоми, враховуючи відносно низьку поширеність цього виду онкозахворювання на популяційному рівні, формування масштабних когорт дослідження в осяжному часі не є реалістичним (Louis et al., 2021; Pinson et al., 2024).

Враховуючи вищезазначене, для перевірки нашої гіпотези щодо існування певного ДЕЛ залежно від того, який режим ад'ювантної ПТ застосовувався

у пацієнтів з гліобластою, ми розробили оригінальний підхід на основі мультикластерного моделювання однорідних вибірок зі збереженням статистичних властивостей первинної вибірки. В такий спосіб ми отримали можливість подолати обмеження, пов'язані з впливом гетерогенних та відносно невеликих за об'ємом вибірок на потужність статистичних тестів. Втім запропонований нами підхід має природні обмеження, обумовлені як припущеннями методу пропорційних ризиків Кокса, так і того чи іншого методу інтерполяції. Тому ми будували логіку інтерпретації отриманих результатів статистичних розрахунків за принципом консерватизму, що передбачає рішення, які мінімізують ризик упередженості щодо встановленого ДЕЛ в рамках підгрупового аналізу. Відповідно, лише тоді, коли гіпотеза H_0 приймалася одночасно за обома аналітичними підходами, використаними для визначення ДЕЛ в групах стандартного та гіпофракційного режимів ПТ (інтерполяція функцією Вейбулла та лінійна інтерполяція), ми вважали статистичну різницю щодо КСВ в групах СПТ і ГПТ не зареєстрованою.

Таким чином, ми встановили, що найменш сумнівними (за критерієм Колмогорова-Смірнова $p > 0,05$ як при інтерполяції функцією Вейбулла, так і при лінійній інтерполяції) щодо відсутності статистично значущої різниці у КСВ в групах СПТ і ГПТ слід вважати наступні клінічні варіанти:

- всі випадки, коли пацієнт є молодшим 60 років та отримує хімієтерапію темозоломідом, незалежно від статі, радикальності хірургічного лікування та функціонального статусу за шкалою Карновського перед ПТ;
- всі випадки, коли пацієнт або пацієнтка належать віковій групі 60 років і старше та отримує хімієтерапію, за виключенням тих варіантів, коли нерадикальне видалення пухлини поєднується з низьким функціональним статусом шкали Карновського (70 і менше балів) перед ПТ.

Тобто, за таких клінічних варіантів в досліджуваній вибірці не виявлено переваги застосування стандартного режиму ПТ порівняно з запропонованим в роботі гіпофракційним режимом, що дозволяє вдвічі скоротити термін

променевого лікування, при порівнянному рівні променевої токсичності та виживаності.

Аналізуючи отримані нами за допомогою підгрупового аналізу результати, що демонструють доцільність застосування гіпофракційного режиму ПТ не тільки щодо підгруп пацієнтів з найбільш негативним прогнозом (низька функціональна спроможність та/або похилий вік) відповідно до провідних нейроонкологічних настанов (NCCN, EANO), а й так званих *fit and young* пацієнтів з гліобластомою. Концептуально найближчою до нашого дослідження є нещодавно опублікована робота австралійських дослідників Chidley, P. та співавт., яка поєднує власні результати з мета-аналізом (Chidley et al., 2022).

Загалом слід визнати, що підгруповий аналіз стає більш вживаним в нейроонкологічних дослідженнях, але його результати не завжди є співставними з раніше набутим досвідом.

Відповідно, деякі існуючі догматичні міркування можуть втрачати свою домінуючу позицію та потребують критичного осмислення. При цьому слід підкреслити, що сьогодні в нейроонкології найбільш потужними драйверами трансформації діагностично-лікувальних підходів є останні перегляди класифікації гліом, з урахуванням молекулярних ознак (2016 та 2021 роки) (Louis et al., 2016; Louis et al., 2021).

Яскравим прикладом вищезазначеного є оприлюднені в 2022 р. результати *post-hoc* аналізу III фази рандомізованого мультицентрового дослідження CATNON, ініційованого Європейською організацією з досліджень та лікування раку (EORTC) (Tesileanu et al., 2022).

Із загальної вибірки 751 пацієнта з патогістологічно встановленим діагнозом гліоми 3 ступеня злоякисності ретроспективно було ідентифіковано 159 пацієнтів, які за молекулярними критеріями відповідали *IDH 1/2-wild-type* гліобластомі (наявність ампліфікації *EGFR*, та/або мутації промотору *TERT*, та/або ознаки 7+/10- (парна трисомія хромосоми 7 та втрата гетерозиготності хромосоми 10). Результати постфактумного підгрупового аналізу цієї когорти щодо впливу алкілюючої хімієтерапії (конкаррентна, ад'ювантна підтримуюча чи

обидва режими) не підтвердив переваги у виживаності (як ЗВ, так і БПВ) тих пацієнтів, які отримували хіміє-променеве лікування проти групи ПТ в монорежимі. Вкрай цікавими, проте досить суперечливими з точки зору існуючого на сьогодні консенсусу, ці результати виглядають ще й тому, що користь темозоломідом не була підтверджена в плечі з метильованим промотором гена *MGMT* пухлини. Проте ця підгрупа пацієнтів традиційно розглядається як така, що має суттєву перевагу від алкілюючої хімієтерапії (Hegi Monika E. et al., n.d.)

Інше рандомізоване дослідження, використовуючи *post-hoc* підгруповий аналіз, демонструє суттєву перевагу у виживаності від дотримання порогового 50 % комплаєнсу при комбінації терапії змінними електричними полями (TTFields) з хімієтерапією темозоломідом. Як і в нашій роботі, в підгруповому аналізі була використана модель пропорційних ризиків Кокса з метою визначення впливу незалежних факторів на ризики виживаності.

Отже, необхідність продовження досліджень, присвячених вивченню потенційної користі ГПТ у пацієнтів з гліобластомою, та важливість персоналізованих підходів до лікування є актуальною темою для багатьох сучасних дослідників, зокрема, провідних нейроонкологічних центрів США, Індії, Японії, Об'єднаного Королівства та Австралії (Ohno et al., 2019; Chidley et al., 2022; Zorman et al., 2022; Chatterjee et al., 2022; Beckham et al., 2024).

Оскільки саме сьогодні ми досягли найбільшого прогресу щодо розуміння патофізіології гліобластоми, зокрема, ролі стовбурових клітин гліоми, пухлинного мікрооточення, епігенетичних механізмів в активації пухлинного росту, формуванні терапевтичної резистентності та схильності до рецидивування, існують реальні шанси суттєво покращити прогноз для пацієнтів із злоякісними гліомами (Obrador et al., 2024).

Проте реалізація цієї амбітної мети за рахунок нових терапевтичних стратегій неможлива без чіткого розуміння, які переваги та обмеження їх застосування не тільки в загальній популяції пацієнтів, але й в межах певних підгруп. Тому продовження досліджень з підгрупового аналізу з визначенням

ДЕЛ є перспективним напрямом в сучасній нейроонкології, оскільки це дозволить підвищити рівень доказовості вже існуючих та інноваційних персоналізованих терапевтичних підходів, зокрема, модифікованих режимів ПТ.

Втім, продовження життя пацієнта без збереження ЯЖ сьогодні не вважається задовільним результатом лікування. Тому *дослідження № 2* дисертаційної роботи присвячене оцінці ЯЖ пацієнтів з гліобластомою в післяпроменевому періоді залежно від застосованого режиму опромінення.

Слід визнати, що до сьогодні в нейроонкологічній спільноті все ще залишається певна упередженість щодо важливості аспекту ЯЖ, перш за все, за рахунок сприйняття цієї метрики здоров'я пацієнта як занадто складної та аморфної для уніфікованого оцінювання. Тому істотно бракує публікацій, що висвітлюють вплив різних режимів опромінення, зокрема, гіпофракційних, на ЯЖ пацієнтів з гліомами головного мозку. Втім, нагальна необхідність таких досліджень широко обговорюється фахівцями (Shah et al., 2018; Trone et al., 2020; Lorimer et al., 2024).

Отримані нами результати свідчать про те, що запропонований в роботі режим ГПТ для пацієнтів з вперше діагностованою гліобластомою може розглядатись як прийнятна альтернатива СПТ в розрізі впливу на ЯЖ. Нами зареєстровано статистично значущу перевагу групи ГПТ над групою СПТ за всіма досліджуваними параметрами ЯЖ (за шкалою ГСЗ, доменами втоми та безсоння) опитувальника EORTC QLQ-C30 при порівнянні результатів трьох послідовних опитувань після ПТ (Günerhan et al., 2023).

Ми переконані, що в сучасній Україні такі дослідження повинні набути пріоритетного значення, враховуючи суттєвий негативний вплив повномасштабних військових дій на ментальне здоров'я нації (Chaban, 2023). Оскільки розробка та впровадження дієвих стратегій цілеспрямованого впливу адаптованої психо-емоційної підтримки як пацієнтів зі злоякісними гліомами, так і членів їх родин протягом усього перебігу хвороби дозволить певною мірою нівелювати її негативний вплив на популяційному рівні та зберегти індивідуальну ЯЖ. Особливо обнадійливим є те, що збереження ЯЖ пацієнтів та

членів їх родин, і відповідно зменшення медико-соціального тягаря нейроонкологічних захворювань буде внеском до успішної мобілізації психоемоційного ресурсу нації в період післявоєнного відновлення України.

Третє дослідження дисертаційної роботи присвячене радіохірургічному лікуванню пацієнтів з прогресією гліобластоми. В контексті модифікації режимів опромінення радіохірургічне лікування слід розглядати як так званий режим «ультрагіпофракціонування», тобто підведення дози іонізуючої радіації до мішені за допомогою найменшої кількості фракцій, в переважній більшості за один сеанс. В той час як лікування пацієнтів з вперше діагностованою гліобластомою є стандартизованим протягом багатьох років, оптимальна тактика при прогресії захворювання все ще залишається предметом дискусій (Rades et al., 2020; Yilmaz et al., 2024).

Результати нашого дослідження вибірки 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми, опромінених радіохірургічно (О. У. Glavatskyi et al., 2022), були включені до останнього системного огляду та мета-аналізу Nabibi, M. A. та співавт., присвяченого порівнянню результатів СРХ в монорежимі та комбінації СРХ з бевацизумабом (Nabibi et al., 2024).

Наші дані узгоджуються з результатами інших дослідників, представлених в цьому мета-аналізі: частка живих пацієнтів через 6 міс. після СРХ коливалась в межах 63–93 %; в нашому дослідженні — 72 % (95 % ДІ 62–82). За нашими даними, 34 % (95 % ДІ 22–46) пацієнтів залишались живими щонайменше 12 міс. після СРХ, водночас як в мета-аналізі цей показник коливається в межах 23–68 %. При цьому варто наголосити, що СРХ є неінвазивним методом лікуванням, не потребує госпіталізації і добре переноситься пацієнтами, оскільки має прийнятну променевою токсичність.

В нашому дослідженні медіана КСВ пацієнтів, які були радіохірургічно опромінені з приводу пухлинної прогресії, склала 21,7 (95 % ДІ 16,4–43,1) міс.; виживаність після СРХ — 9,3 (95 % ДІ 5,6–22,7) міс.

Серед переліку проаналізованих факторів наступні показники продемонстрували статистично значущий вплив на виживаність: радикальність

видалення первинної гліобластоми, стать, хімієтерапія темозоломідом, функціональний статус, тривалість терміну до настання прогресії, проведення хірургічного видалення рецидивної пухлини.

Слід наголосити, що майже в половині випадків (48 %) пацієнти, які отримали СРХ з приводу прогресії гліобластоми, залишались живими щонайменше 24 міс. після хірургічного втручання вперше діагностованої пухлини. Це досить переконливі результати на користь долучення СРХ до мультимодального лікування пацієнтів з гліобластомою на етапі прогресії, враховуючи, що медіана виживаності цих пацієнтів у багатьох сучасних дослідженнях не перевищує 12–18 міс. (Pan et al., 2015; Blakstad et al., 2024; Qin et al., 2024).

Ми вважаємо, що продовження досліджень, присвячених радіохірургічному лікуванню пацієнтів із злоякісними гліомами, є нагальною необхідністю, оскільки накопичення та аналіз цього досвіду дозволить коректніше оцінювати дозиметричні та радіобіологічні аспекти, пов'язані з повторним опроміненням. Адже сьогодні з'являються публікації, що демонструють досвід триразового опромінення однієї ділянки головного мозку у пацієнтів з прогресією гліобластоми, проте питання променевої токсичності, перш за все, щодо радіаційного некрозу та забезпечення толерантності здорових тканин, залишається відкритим (Minniti et al., 2021; Luo et al., 2023).

Втім, досвід, який ми отримали в цьому дослідженні, змушує окремо звернути увагу на те, що первинні біологічні властивості пухлини ймовірно відіграють пріоритетну роль щодо впливу на виживаність пацієнтів з прогресією гліобластоми.

Відповідно, успішність мультимодального лікування пацієнтів з гліобластомою пов'язана із залученням різних терапевтичних стратегій, які, окрім здатності до синергізму, враховують особливості біологічної поведінки злоякісних гліом.

Саме такий варіант терапевтичного впливу був продемонстрований в дослідженні № 4 «Дендритно-клітинна вакцинація як складова комплексного

лікування пацієнтів з гліобластою». Хоча аналіз цього дослідження базується на обмеженій кількості пацієнтів (24 випадки), ми розглядаємо отримані нами результати як одні з найбільш обнадійливих (Glavatskyi et al., 2023).

Початок нашого дослідження передувало оприлюдненню результатів фази III знакового мультицентрового клінічного випробування, що чітко продемонструвало позитивний вплив застосування ДКВ на виживаність пацієнтів з гліобластою при низькому рівні побічних явищ, зокрема, у тих пацієнтів, які є менш чутливими до стандартного лікування та мають найбільш несприятливий прогноз (Liau et al., 2023).

Наші результати підтвердили позитивний вплив додавання ДКВ на виживаність пацієнтів з гліобластою при безпечності її використання: медіана ЗВ склала 24,8 (95 % ДІ, 18,7–26,4) міс.; при цьому 78 % пацієнтів залишалися живими щонайменше 18 міс. після хірургічного видалення гліобластоми.

Крім того, ми провели дослідження щодо імуномоніторингу пацієнтів з гліобластою та встановили спроможність ДКВ здійснювати нормалізуючий вплив на показники Т- та В-лімфоцитів. Було з'ясовано, що відносна кількість НКТК із фенотипом $CD3^+16^+56^+$ у периферичній крові може бути використана в якості імунологічного маркера ефективності ДКВ на етапах імунотерапії пацієнтів з гліобластою. При цьому порогове значення НКТК $\leq 9\%$ слід використовувати для оцінки прогнозування ризику смерті та прогнозу виживаності перед початком застосування ДКВ; НКТК $\leq 13\%$ — після проведення 4–5 введень ДКВ.

Отже, отриманий натепер досвід (як світовий, так і наш) переконує, що імунотерапія має здатність підвищувати ендогенний протипухлинний імунітет та є одним з найбільш перспективних підходів в нейроонкології. Проте все ще залишається певний перелік важливих клінічних питань, перш за все, щодо послідовності та оптимальної схеми введення препаратів, а також визначення прогностичних факторів, які асоціюються з кращою виживаністю при застосуванні імунотерапії, відповіді на які дозволять досягти подальшого

прогресу в лікуванні однієї з найбільш агресивних пухлин людини, якою є гліобластома.

На сьогодні до основних перешкод підвищення ефективності ДКВ відносять імуносупресію, опосередковану пухлиною, а також недостатню функціональну активність генерованих *in vitro* ДК. До причин субоптимальних клінічних результатів застосування ДКВ відносять аспекти, пов'язані з підходами до введення ДК, а також джерелами їх генерування; мігруючою здатністю ДК до лімфатичних лімфовузлів; відбором антигену для активації CD8⁺, CD4⁺ Т-клітин; незначною інфільтрацією та низькою цитотоксичністю ДК, а також імуною дисфункцією на поширених стадіях онкозахворювань. Пухлини розвивають кілька механізмів, щоб уникнути імуного нагляду, такі як індукція ангіогенезу, залучення імуносупресивних клітин, підвищення регуляції деяких молекул з інгібіторною функцією в імунній системі, які колективно змінюють ефективність протипухлинних реакцій (Najafi & Mortezaee, 2023).

В якості актуальної стратегії поліпшення клінічних результатів розглядається комбінована імунотерапія, яка спрямована на формування стійкої та прецизійної протипухлинної відповіді (van Gulijk et al., 2018; Schirrmacher et al., 2024).

Вищезазначене чітко засвідчує, що ігнорування залучення імунотерапевтичних підходів до мультимодальної терапії пацієнтів із злоякісними гліомами не можна вважати прийнятним для сучасної нейроонкології. Тому продовження досліджень, присвячених вдосконаленню імунотерапії, перш за все, ДКВ в комплексному лікуванні пацієнтів з гліобластомою, при збільшенні обсягу вибірки та терміну спостереження, є нагальною необхідністю сучасного наукового пошуку.

Дослідження № 5 «Аналіз даних методу кометного електрофорезу в нейтральних умовах щодо оцінки реакції геному на *in vitro* променеве навантаження у пацієнтів з гліобластомою» є експериментальною частиною дисертаційної роботи, яку слід розглядати як спробу залучення радіобіологічних досліджень до рутинної клінічної практики. Ми вважаємо цей аналіз ініціальним

етапом подальших досліджень, що будуть спрямовані на вирішення вкрай амбітного завдання в рамках реалізації концепції прецизійної медицини – узгодження індивідуальної відповіді на іонізуюче випромінювання пацієнта з відповідними параметрами радіочутливості його пухлини, з метою визначення оптимального режиму індивідуалізованого променевого лікування.

Загальновідомо, що універсальним наслідком дії іонізуючого випромінювання є нестабільність геному за рахунок пошкодження ДНК (Anderson, 2019).

В свою чергу, технологія кометного електрофорезу вважається на сьогодні найбільш інформативною щодо оцінки структурних пошкоджень ДНК, універсальною як відносно генома водорості, так і ЛПК людини (Olive, 2009; Wang et al., 2013; Afanasieva & Sivolob, 2018).

Тому ми вважаємо, що цей метод є перспективним для клінічного біомоніторингу індукованої лікуванням генотоксичності, зокрема, при мультимодальній терапії пацієнтів із злоякісними гліомами.

Однією з найбільш складних проблем, з якими стикаються дослідники при використанні даних кометного електрофорезу, є відсутність уніфікованого підходу до аналізу отриманого великого масиву даних та параметризації результатів (Azqueta et al., 2019; Svyrydova et al., 2021; Matković et al., 2024).

Для вирішення цього завдання ми розробили оригінальний підхід до оцінки даних кометного електрофореза в нейтральних умовах, що ґрунтується на кластерному аналізі, з використанням метрики відстані Вассерштайна.

Ми проаналізували зміни показників TailDNAPercent та TailMoment, отриманих за допомогою кометного електрофорезу, до і після *in vitro* опромінення ЛПК. Кластерний аналіз за допомогою відстані Вассерштайна дозволив визначити наступні рівні змін у геномі відповідно до каліброваної шкали за інтегрованим показником Δ : варіант норми, очікуваний, середній, високий, небезпечний.

Як зазначено вище, ці дані є підґрунтям для подальшого аналізу клініко-радіобіологічної релевантності даних кометного електрофорезу у пацієнтів

з гліобластою. Ми пропонуємо створення загальної бази даних з використанням хмарних технологій, за принципом біобанкінгу, яка б накопичувала та аналізувала дані, отримані за допомогою кометного електрофорезу.

Водночас, така база даних могла би бути долученою до комплексної системи систематизованого програмованого зберігання зразків біологічних матеріалів людей та відповідної супутньої інформації, отриманої за допомогою сучасних методів дослідження, зокрема, повногеномного секвенування.

Варто додати, що дослідження на основі біобанкінгу віднедавна стали інтегральною частиною прецизійної медицини. Останнім часом кількість біобанків значно збільшилась, що дозволяє проводити більш масштабні дослідження з профілактики, діагностики та лікування різних захворювань. Найбільші біобанки світу знаходяться в США, Ісландії, Сполученому Королівстві, Австрії, Естонії, Китаї та Японії (Yaghoobi & Hosseini, 2023; Pankratov et al., 2024).

Враховуючи унікальний науково-практичний досвід українських фахівців в галузі радіобіології, отриманий при довготривалому аналізі результатів радіаційного впливу внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, розробка національних наукових проєктів з радіогеноміки та біобанкінгу, зокрема, щодо індивідуальної радіочутливості, є безсумнівною перспективою інтеграції України до світових лідерів прецизійної медицини.

В нещодавно опублікованому системному огляді Vleaney, C.W. та співавт. обговорюється питання клінічних біомаркерів радіочутливості пухлин та прогнозування перебігу променевого лікування з їх використанням (Vleaney et al., 2024).

Ми вважаємо, що ця публікація, втім, як і наше дослідження, заохочує фахове товариство до вкрай важливої та актуальної дискусії, присвяченої необхідності розробки персоналізованої ПТ, з врахуванням індивідуальної відповіді на іонізуюче випромінювання та особливостей пухлинної біології. Автори вказують на досить обмежену кількість досліджених на сьогодні

біомаркерів ПТ, поміж яких жодна з сигнатур радіочутливості не оцінювалась проспективно в фазі III випробувань та не є рекомендованою для рутинного використання в клінічних настановах. Дослідники вважають, що найперспективнішим показником радіочутливості залишається індекс радіочутливості RSI (Radiosensitivity Index), який використовується для розрахунку геномно скоригованої дози опромінення GARD (Genomic Adjusted Radiation Dose). Триває фаза II проспективного дослідження RSI/GARD на основі біомаркерів при потрійному негативному раку грудної залози. Результати цих випробувань з нетерпінням очікують в найближчі роки. Майбутня робота в цій галузі має бути зосереджена на: 1 — надійній біологічній перевірці; 2 — створенні біобанків разом із масштабними рандомізованими контрольованими дослідженнями ПТ з модифікацією дозових режимів (для демонстрації взаємодії між сигнатурою радіочутливості та дозою); 3 — валідації аналізу клінічної та економічної ефективності в рамках існуючої інфраструктури охорони здоров'я; 4 — інтеграції з біомаркерами інших детермінант відповіді на вплив іонізуючого випромінювання.

Тож ми вбачаємо у зазначених вище напрямках досліджень значний потенціал щодо оптимізації променевого лікування, майбутні здобутки яких зроблять вагомий внесок у подальший розвиток нейроонкології.

Закінчуючи обговорення результатів представленого нами дослідження, слід загострити увагу на наступному.

Оскільки ПТ належить до одного з основних видів лікування онкологічних пацієнтів, більш широке залучення режимів гіпофракційного опромінення пов'язують не тільки з суто клінічними перевагами, але й зі збільшенням доступності до онкологічної допомоги на популяційному рівні. Цей аспект детально був обговорений в огляді проблеми.

Відповідно, сьогодні, в умовах повномасштабної військової російської агресії, а також в майбутній довгоочікуваний період післявоєнної розбудови системи охорони здоров'я України, впровадження таких підходів як гіпофракційні режими опромінення належить до пріоритетних завдань.

Таким чином, узагальнюючи обговорене вище, можна зазначити, що у дисертаційній роботі теоретично обґрунтовано та представлено нове наукове вирішення актуальної для сучасної медицини, зокрема, променевої терапії, проблеми — оптимізації комплексного лікування пацієнтів з гліобластою шляхом впровадження гіпофракційної променевої терапії та застосування імунотерапевтичних технологій зі специфічним активним механізмом дії. Покращено виживаність та якість життя пацієнтів, підвищено рівень доказовості прецизійного мультимодального лікування, створено підґрунтя для розробки та впровадження радіобіологічно-релевантних підходів персоніфікованої променевої терапії, а також продемонстровано шляхи до збільшення доступності онкологічної допомоги на популяційному рівні за допомогою впровадження гіпофракційного променевого лікування.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та нове наукове вирішення актуальної для сучасної медицини, зокрема, променевої терапії, проблеми – оптимізації комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою шляхом застосування гіпофракційної променевої терапії та імунотерапії зі специфічним активним механізмом дії, що вдвічі скорочує тривалість променевого лікування, проте покращує виживаність та якість життя пацієнтів.

1. На підставі аналізу виживаності пацієнтів з гліобластомою доведено відсутність переваг стандартного режиму ад'ювантної променевої терапії над запропонованим гіпофракційним режимом (загальна виживаність – $p=0,07$; виживаність без прогресування – $p=0,4$), за відсутності випадків променевої токсичності 3–5 ступеня за СТСАЕ в групах дослідження.

2. Визначено, що стандартний та гіпофракційний режими опромінення підвищують загальну виживаність та виживаність без прогресування порівняно з опроміненням всього головного мозку. Медіана загальної виживаності для груп стандартного режиму опромінення становить 15,0 (95 % ДІ 14,1–17,1) міс.; гіпофракційного опромінення – 16,5 (95 % ДІ 14,1–18,8) міс.; опромінення всього головного мозку – 8,7 (95 % ДІ 7,5–9,5) міс. Аналогічно до загальної виживаності, за часом до настання прогресії медіана виживаності без прогресування для групи опромінення всього головного мозку є суттєво меншою – 5,1 (95 % ДІ 4,0–6,0) міс., аніж в групах стандартного та гіпофракційного режиму опромінення: СПТ – 9,0 (95 % ДІ 9,0–10,0) міс.; ГПТ – 9,0 (95 % ДІ 8,0–10,0) міс.

3. Встановлено відсутність статистичної різниці у канцер-специфічній виживаності в групах стандартного та гіпофракційного режиму опромінення, при медіані канцер-специфічної виживаності для групи гіпофракційного опромінення 17,5 (95 % ДІ 14,6–19,7) міс. vs. групи стандартного режиму опромінення – 15,7 (95 % ДІ 14,1–17,8) міс. Водночас, криві Каплана-Майєра для

канцер-специфічної виживаності груп стандартного та гіпофракційного режиму опромінення (аналогічно до відповідних кривих для загальної виживаності та виживаності без прогресування) мають перетин у точці, близькій до медіани, з чіткою тенденцією до збільшення виживаності в групі гіпофракційного опромінення після досягнення медіани.

4. Визначено, що наступні клінічні фактори статистично значуще впливають на канцер-специфічну виживаність пацієнтів груп стандартного та гіпофракційного режимів опромінення в моделі пропорційних ризиків Кокса: вік; стать; радикальність хірургічного втручання; хіміотерапевтичне лікування; функціональний статус за шкалою Карновського перед променевою лікуванням.

5. Доведено, що ризик смерті HR при нерадикальній резекції гліобластоми збільшується в 2,4 рази відносно радикальної. Найбільш суттєво, в 2,8 рази збільшує ризик смерті низький (≤ 70 балів) функціональний статус за шкалою Карновського перед початком променевої терапії. Для пацієнтів чоловічої статі ризик смерті HR в 1,7 рази вищий, аніж для жінок. Хіміотерапія знижує ризик смерті на 82 %. У пацієнтів, молодших за 60 років, ризик смерті на 47 % нижчий, аніж у пацієнтів 60 років і старше.

6. Дослідження канцер-специфічної виживаності за допомогою методу аналізу диференційованого ефекту лікування продемонструвало, що в більшості (45 з 48) досліджуваних клінічних варіантів відсутня статистично значуща різниця при порівнянні інтерпольованих кривих Вейбулла канцер-специфічної виживаності груп стандартного та гіпофракційного режимів опромінення за критерієм Колмогорова-Смірнова. Натомість пацієнти чоловіки незалежно від вікової групи та жінки віком 60 років і більше з такими клінічними характеристиками як нерадикальна резекція первинної пухлини, відсутність хіміотерапії та низький функціональний статус за шкалою Карновського перед початком опромінення (≤ 70 балів) мають перевагу від стандартного режиму опромінення.

7. Встановлено, що якість життя за результатами трьох послідовних опитувань через 3, 6 та 12 міс. після ад'ювантної променевої терапії за

опитувальником EORTC QLQ-C30 поступово знижувалась у пацієнтів груп стандартного та гіпофракційного режимів опромінення. Найбільш помітне зниження якості життя в обох групах спостерігалось при порівнянні результатів третього та другого опитувань (12 vs. 6 міс.). Встановлено перевагу групи гіпофракційного опромінення над групою стандартної променевої терапії за всіма досліджуваними параметрами якості життя при порівнянні результатів опитування в усіх трьох точках післяпроменевого періоду спостереження.

8. Визначено, що медіана виживаності після радіохірургічного лікування з приводу прогресії гліобластоми становить 9,3 (95 % ДІ 5,6–22,7) міс., при цьому більшість пацієнтів (72 %) прожили не менше 6 міс. після радіохірургії. У 48 % пацієнтів було досягнуто дворічний термін канцер-специфічної виживаності (від дати хірургічної резекції вперше діагностованої гліобластоми), при медіані канцер-специфічної виживаності – 21,7 міс.

9. Аналіз методом пропорційних ризиків Кокса зареєстрував статистично значущий вплив на канцер-специфічну виживаність та виживаність після радіохірургічного опромінення пацієнтів з прогресією гліобластоми, яким було застосовано стереотаксичну радіохірургію, наступних факторів: радикальність хірургічної резекції первинної пухлини; стать, хімієтерапія темозоломідом; вищий (80–90 vs. 60–70 балів) функціональний статус за шкалою Карновського. Сумарна біологічно-ефективна доза BED₁₁ за всі курси опромінення впливає на канцер-специфічну виживаність: найкращу виживаність мають пацієнти з сумарною BED₁₁ ≥145 Гр, найгіршу – при BED₁₁ ≤85 Гр. Вік, кількість фракцій, доза та об'єм мішені при радіохірургічному лікуванні не продемонстрували статистично значущого впливу на канцер-специфічну виживаність та виживаність після радіохірургії.

10. Дендритно-клітинна вакцинація у складі комплексного ад'ювантного лікування пацієнтів з гліобластомою продемонструвала ефективність та безпечність використання. Медіана загальної виживаності пацієнтів з гліобластомою, яким було застосовано дендритно-клітинну вакцину, становить 24,8 (95 % ДІ 18,7–26,4) міс.; медіана виживаності після початку

дендритно-клітинної вакцинації — 19,7 (95 % ДІ 15,8–21,9) міс. Більше половини пацієнтів (52 %), які отримували дендритно-клітинну вакцину, залишались живими щонайменше 2 роки після хірургічного лікування вперше діагностованої гліобластоми.

11. При застосуванні дендритно-клітинної вакцини в ад'ювантному лікуванні пацієнтів з гліобластомою вища загальна виживаність асоціювалась з такими показниками: радикальне видалення пухлини, метильований промотор гена MGMT пухлини та висока (80–90 балів за шкалою Карновського) функціональна спроможність перед застосуванням дендритно-клітинної вакцини.

12. Визначено порогові значення відносної кількості натуральних кілерних Т-клітин із фенотипом CD3+16+56+ (НКТК) у периферичній крові, які можуть бути використані при прогнозуванні виживаності в якості імунологічних маркерів ефективності лікування на етапах дендритно-клітинної вакцинації пацієнтів з гліобластомою: $\leq 9\%$ – перед початком застосування імунотерапії; $\leq 13\%$ – після 4–5 введень дендритно-клітинної вакцини.

13. За даними методу кометного електрофорезу в нейтральних умовах визначено ступінь *in vitro* радіаційно-індукованої генотоксичності в лімфоцитах периферичної крові пацієнтів з гліобластомою відповідно до каліброваної за розрахованим інтегрованим показником Δ шкали оцінки післяпроменевої змін геному: варіант норми, очікуваний, середній, високий, небезпечний. Отримані в ході дослідження дані є підґрунтям для подальшого аналізу клінічної релевантності радіобіологічних досліджень та можуть слугувати для розробки індивідуалізованого променевого лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

За результатами проведеного наукового дослідження з метою оптимізації комплексного лікування пацієнтів з гліобластою шляхом застосування гіпофракційної променевої терапії та імунотерапії зі специфічним активним механізмом дії, пропонується наступне.

1. Впровадити гіпофракційний режим ад'ювантної променевої терапії пацієнтів з гліобластою (сумарна вогнищева доза 52,5 Гр, підведена за 15 фракцій разовою вогнищевою дозою 3,5 Гр) в якості прийнятної альтернативи стандартному режиму опромінення (сумарна вогнищева доза 60,0 Гр, підведена за 30 фракцій разовою вогнищевою дозою 2,0 Гр), враховуючи співставність онкологічних результатів та профілю променевої токсичності обох режимів, а також позитивний вплив на якість життя гіпофракційного підходу. Запропонований гіпофракційний режим скорочує курс променевого лікування вдвічі (з шести до трьох тижнів), що пов'язано з наступними медико-соціальними перевагами: збільшенням комфорту пацієнтів та осіб, які ними опікуються, мінімізацією епідеміологічних ризиків, зменшенням навантаження на медичний персонал та оптимізацією використання ресурсів закладів охорони здоров'я, збільшенням доступності онкологічної допомоги на популяційному рівні.

2. Запровадити стереотаксичну радіохірургію (однофракційна або 3–5 фракцій опромінення як варіант режиму ультрагіпофракціонування) в якості терапевтичної модальності, направленої на досягнення локального контролю у пацієнтів з прогресією гліобластоми, з метою подовження їх життя, при забезпеченні прийняттого рівня променевої токсичності. При виборі дозового режиму стереотаксичної радіохірургії слід враховувати дозу, отриману при попередній променевій терапії, часовий проміжок, що сплинув після закінчення такої, та застосований системний вплив (хімієтерапія, таргетна терапія, імунотерапія). Задля подовження виживаності пацієнтів з прогресією гліобластоми дозовий режим радіохірургічного лікування слід обирати таким

чином, аби сумарна біологічно-ефективна доза BED₁₁ за всі курси опромінення дорівнювала або перевищувала 145 Гр.

3. Розробити ефективні терапевтичні заходи щодо збереження якості життя пацієнтів з гліобластомою, зокрема, нормалізації сну, зменшення втоми та підвищення функціональної спроможності, враховуючи очікуване зниження якості життя протягом післяпроменевого періоду.

4. Запровадити специфічну активну імунотерапію на основі дендритних клітин до комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою, оскільки цей метод імунотерапевтичного впливу дозволяє збільшити виживаність, має низький профіль токсичності та добре переноситься пацієнтами. Під час хірургічних резекцій вперше діагностованої гліобластоми рекомендовано проводити забір пухлинного матеріалу з метою виготовлення аутологічної дендритно-клітинної вакцини. Слід враховувати, що залучення в терапевтичний протокол дендритно-клітинної вакцинації пов'язане з позитивним впливом на результати лікування категорій пацієнтів з гліобластомою, які мають найбільш несприятливий прогноз (зокрема, похилого віку, з низькою функціональною спроможністю, при нерадикальному видаленні пухлини, з неметильованим промотором гена *MGMT* пухлини).

5. Впровадити наступний режим дендритно-клітинної імунотерапії пацієнтів з гліобластомою, враховуючи, що один завершений курс вакцинації має складатися з шести послідовних ін'єкцій, з введенням один раз на місяць при контролі імунологічних показників, з можливими повторними курсами імунотерапевтичного лікування (до 3–5 курсів) за умови дожиття пацієнта.

6. Впровадити імуномоніторинг пацієнтів з гліобластомою, які отримують дендритно-клітинну вакцину, використовуючи в якості біомаркера відповіді на імунотерапію показник відносної кількості натуральних кілерних Т-клітин із фенотипом CD3⁺16⁺56⁺ (НКТК) у периферичній крові. Перед початком застосування дендритно-клітинної вакцини пороговими значеннями для оцінки прогнозування ризику смерті та прогнозу виживаності доцільно використовувати показник відносної кількості натуральних кілерних Т-клітин

$\leq 9\%$; після проведення 4–5 введень дендритно-клітинної вакцинації – відносну кількість натуральних кілерних Т-клітин $\leq 13\%$.

7. Імплементувати методику кометного електрофорезу в нейтральних умовах з метою дослідження радіаційно-індукованої генотоксичності та оцінки відповіді геному на *in vitro* променеве навантаження пацієнтів з гліобластомою до підходів з прогнозування індивідуальної радіаційно-індукованої відповіді. Рекомендувати метод кометного електрофорезу в нейтральних умовах для включення в комплексний діагностичний протокол онкологічних пацієнтів в якості універсального інструменту визначення генотоксичного впливу (зокрема, в якості генотоксичного скринінгу) як щодо дії іонізуючого випромінювання, так і нерадіаційних чинників (хімієтерапевтичних агентів, таргетних препаратів тощо). Дані, отримані методом кометного електрофорезу, можуть бути використані для радіобіологічної стратифікації онкологічних пацієнтів за ступенем післяпроменевого пошкодження геному та розробки методів прогнозування індивідуальної відповіді на дію іонізуючого випромінювання при персоніфікованому променевому лікуванні.

8. Створити централізовану базу даних, отриманих при проведенні досліджень за допомогою кометного електрофорезу, з метою їх накопичення, аналізу та інтеграції до загальної інфраструктури біобанкінгу, використовуючи технології хмарних ресурсів з функціями зберігальних систем та обробки великих масивів даних. Це дозволить створити потужний аналітичний інструментарій для розробки персоніфікованих режимів променевого лікування за принципами доказової прецизійної медицини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Хмельницький, Г. В., Кардаш, К. А., Шуба, І. М., Лило, В. В., ..., Козаренко, Т. М. (2021). Сучасний стан проблеми антиангіогенної терапії в нейроонкології та власний досвід її використання при радіохірургічному лікуванні рецидивних гліобластом. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 27(1), 34–43. <https://doi.org/10.25305/unj.223479>.
2. Главацький, О., Грязов, А., Чувашова, О., Кручок, І., Хмельницький, Г., Старенький, ..., Земскова, О. (2024). Аналіз якості життя пацієнтів з гліобластомою після ад'ювантної променевої терапії. *Український радіологічний та онкологічний журнал*, 32(2), 143–163. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.143-163>.
3. Главацький, О.Я., Земскова, О.В., Хмельницький, Г.В., Шуба, І.М., Курінний, Д.А., & Демченко, О.М. (2019). Оцінка індивідуальної радіочутливості у нейроонкологічних хворих методом кометного електрофорезу. *Український радіологічний журнал*, 27(4), 250-255.
4. Горбач, О., Скачкова, О., Шимон, Д., Храновська, Н., Главацький, О., & Земскова, О. (2023). Асоціація поліморфізмів генів GSTP1(A313G), MTHFR (C677T) та IL-10 (C819T) із ризиком виникнення гліобластоми. *Український науково-медичний молодіжний журнал*, 139(2), 80–89. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(139\).2023.80-89](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(139).2023.80-89).
5. Грязов, А. Б., Земскова, О. В., & Грязов, А. А. (2022). Етапність стереотаксичної радіохірургії в лікуванні рецидивних гліобластом. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 28(2), 46–53. <https://doi.org/10.25305/unj.257785>.
6. Грязов, А., Главацький, О., Чувашова, О., Кручок, І., Грязов, А., Старенький, В., ..., Земскова, О. (2023). Аспекти гіпофракціонування в сучасній радіаційній онкології. *Український радіологічний та онкологічний журнал*, 31(2), 206-229. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.206-229>.

7. Грязов, А.Б., Главацький, О.Ю., Чувашова, О.Ю., Земскова, О.В., Андрійченко, О.Г., Кручок, І.В., ..., Стулей, В.А. (2023). Гіпофракційна променева терапія у пацієнтів з гліобластомою: перший досвід в Україні та перспективи. *Український нейрохірургічний журнал*, 29 (1), 38–47. <https://doi.org/10.25305/unj.270580>.
8. Земскова, О., Главацький, О., Грязов, А., Стулей, В., Старенький, В., & Закрутько, А. (2023). Виживаність після гіпофракційної променевої терапії пацієнтів похилого віку з гліобластомою. *Український радіологічний та онкологічний журнал*, 31(3), 255-270. <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2023.255-270>.
9. Земскова, О., Главацький, О., Грязов, А., Стулей, В., & Старенький, В. (2023). Фактори, що впливають на виживаність пацієнтів з гліобластомою, опромінених за стандартним та гіпофракційним режимами. *Український радіологічний та онкологічний журнал*, 31(4), 362–377. <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2023.362-377>.
10. Земскова, О.В., Главацький, О.Я., Курінний, Д.А., Демченко, О.М., & Рушковський, С.Р. (2020). Індивідуальні особливості радіаційно-індукованої геномної нестабільності у хворих на гліобластому. *Доповіді Національної академії наук України*, 4, 91–98. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2020.04.091>.
11. Скачкова, О.В., Главацький, О.Я., Земскова, О.В., Горбач, О.І., Храновська, Н.М., Хмельницький, Г.В., & Шуба, І.М. (2024). Імунологічні маркери ефективності дендритноклітинної вакцинотерапії у хворих з гліобластомою. *Клінічна онкологія*, 14(1), 24–31. DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.53-1.32005.
12. Храновська, Н.М., Скачкова, О.В., Горбач, О.І., Жукова, В.М., Главацький, О.Я., Земскова, О.В., ..., Шуба, І.М. (2019). Перший досвід використання імунотерапії на основі дендритних клітин в комплексному лікуванні хворих на гліобластому в Україні. *Клінічна онкологія*, 9(2), 80–85. DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.38.22510.

13. Abbott, N. J., Patabendige, A. A. K., Dolman, D. E. M., Yusof, S. R., & Begley, D. J. (2010). Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiology of Disease*, 37(1), 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.07.030>
14. Afanasieva, K., & Sivolob, A. (2018). Physical principles and new applications of comet assay. *Biophysical Chemistry*, 238, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2018.04.003>
15. Agosti, E., Zeppieri, M., De Maria, L., Tedeschi, C., Fontanella, M. M., Panciani, P. P., & Ius, T. (2023). Glioblastoma Immunotherapy: A Systematic Review of the Present Strategies and Prospects for Advancements. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(20). <https://doi.org/10.3390/ijms242015037>
16. Agrawala, P. K., Adhikari, J. S., & Chaudhury, N. K. (2010). Lymphocyte chromosomal aberration assay in radiation biodosimetry. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 2(3), 197–201. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.68501>
17. Amatya, A. K., Fiero, M. H., Bloomquist, E. W., Sinha, A. K., Lemery, S. J., Singh, H., ..., Tang, S. (2021). Subgroup Analyses in Oncology Trials: Regulatory Considerations and Case Examples. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 27(21), 5753–5756. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4912>
18. Amelio, D., Lorentini, S., Schwarz, M., & Amichetti, M. (n.d.). *Intensity-modulated radiation therapy in newly diagnosed high-grade gliomas: Potential, evidence and perspectives*. Retrieved May 27, 2023, from https://www.novapublishers.com/wp-content/uploads/2019/07/978-1-61470-444-7_ch6.pdf
19. Ananthakrishnan, R., Green, S., Previtali, A., Liu, R., Li, D., & LaValley, M. (2021). Critical review of oncology clinical trial design under non-proportional hazards. *Critical Reviews in Oncology/hematology*, 162, 103350. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103350>

20. Andersen, A. P. (1978). Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. *Acta Radiologica: Oncology, Radiation, Physics, Biology*, *17*(6), 475–484. <https://doi.org/10.3109/02841867809128178>
21. Anderson, R. M. (2019). Cytogenetic Biomarkers of Radiation Exposure. *Clinical Oncology*, *31*(5), 311–318. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2019.02.009>
22. Arrossi, S., Matos, E., Zengarini, N., Roth, B., Sankaranayananan, R., & Parkin, M. (2007). The socio-economic impact of cervical cancer on patients and their families in Argentina, and its influence on radiotherapy compliance. Results from a cross-sectional study. *Gynecologic Oncology*, *105*(2), 335–340. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.12.010>
23. Arvold, N. D., & Reardon, D. A. (2014). Treatment options and outcomes for glioblastoma in the elderly patient. *Clinical Interventions in Aging*, *9*, 357–367. <https://doi.org/10.2147/CIA.S44259>
24. Ashrafizadeh, M., Farhood, B., Eleojo Musa, A., Taeb, S., & Najafi, M. (2020). Damage-associated molecular patterns in tumor radiotherapy. *International Immunopharmacology*, *86*, 106761. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106761>
25. Aspelund, A., Antila, S., Proulx, S. T., Karlsen, T. V., Karaman, S., Detmar, M., ..., Alitalo, K. (2015). A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *The Journal of Experimental Medicine*, *212*(7), 991–999. <https://doi.org/10.1084/jem.20142290>
26. Atun, R., Jaffray, D. A., Barton, M. B., Bray, F., Baumann, M., Vikram, B., ..., Gospodarowicz, M. (2015). Expanding global access to radiotherapy. *The Lancet Oncology*, *16*(10), 1153–1186. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00222-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00222-3)
27. Azqueta, A., Langie, S. A. S., Boutet-Robinet, E., Duthie, S., Ladeira, C., Møller, P., ..., Godschalk, R. W. L. (2019). DNA repair as a human biomonitoring tool: Comet assay approaches. *Mutation Research-Reviews in Mutation Research*, *781*, 71–87. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.03.002>

28. Azqueta, A., Langie, S., & Collins, A. (2015). *30 years of the Comet Assay: an overview with some new insights*. Frontiers Media SA. <https://play.google.com/store/books/details?id=yUwgCwAAQBAJ>
29. Baatout, S. (2023). *Radiobiology Textbook*. Springer Nature. <https://play.google.com/store/books/details?id=y9LYEAAAQBAJ>
30. Baba, M. A., & Adali, N. (2021). Neurocognitive state and quality of life of patients with glioblastoma in Mediterranean countries: a systematic review. *Annals of Palliative Medicine*, *10*(11), 11980–11993. <https://doi.org/10.21037/apm-21-1900>
31. Bajénoff, M., & Germain, R. N. (2007). Seeing is believing: a focus on the contribution of microscopic imaging to our understanding of immune system function. *European Journal of Immunology*, *37 Suppl 1*, S18–S33. <https://doi.org/10.1002/eji.200737663>
32. Balitsky, A. K., Rayner, D., Britto, J., Lionel, A. C., Ginsberg, L., Cho, W., ..., Guyatt, G. H. (2024). Patient-Reported Outcome Measures in Cancer Care: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Network Open*, *7*(8), e2424793. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.24793>
33. Bankoglu, E. E., Schuele, C., & Stopper, H. (2021). Cell survival after DNA damage in the comet assay. *Archives of Toxicology*, *95*(12), 3803–3813. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03164-3>
34. Barker, H. E., Paget, J. T. E., Khan, A. A., & Harrington, K. J. (2015). The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence. *Nature Reviews. Cancer*, *15*(7), 409–425. <https://doi.org/10.1038/nrc3958>
35. Barra, S., Guarnieri, A., di Monale e Bastia, M. B., Marcenaro, M., Tornari, E., Belgioia, L., ..., Corvò, R. (2021). Short fractionation radiotherapy for early prostate cancer in the time of COVID-19: long-term excellent outcomes from a multicenter Italian trial suggest a larger adoption in clinical practice. *La Radiologia Medica*, *126*(1), 142–146. <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01216-9>

36. Bartholomäus, I., Kawakami, N., Odoardi, F., Schläger, C., Miljkovic, D., Ellwart, J. W., ..., Flügel, A. (2009). Effector T cell interactions with meningeal vascular structures in nascent autoimmune CNS lesions. *Nature*, *462*(7269), 94–98. <https://doi.org/10.1038/nature08478>
37. Baskar, R., Lee, K. A., Yeo, R., & Yeoh, K.-W. (2012). Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *International Journal of Medical Sciences*, *9*(3), 193–199. <https://doi.org/10.7150/ijms.3635>
38. Batich, K. A., Swartz, A. M., & Sampson, J. H. (2015). Enhancing dendritic cell-based vaccination for highly aggressive glioblastoma. *Expert Opinion on Biological Therapy*, *15*(1), 79–94. <https://doi.org/10.1517/14712598.2015.972361>
39. Baumann, M., Ebert, N., Kurth, I., Bacchus, C., & Overgaard, J. (2020). What will radiation oncology look like in 2050? A look at a changing professional landscape in Europe and beyond. *Molecular Oncology*, *14*(7), 1577–1585. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12731>
40. Beckham, T. H., Rooney, M. K., McAleer, M. F., Ghia, A. J., Tom, M. C., Perni, S., ..., Yeboa, D. N. (2024). Hypofractionated radiotherapy for glioblastoma: A large institutional retrospective assessment of 2 approaches. *Neuro-Oncology Practice*, *11*(3), 266–274. <https://doi.org/10.1093/nop/npae004>
41. Berman, A. T., Rosenthal, S. A., Moghanaki, D., Woodhouse, K. D., Movsas, B., & Vapiwala, N. (2016). Focusing on the “Person” in Personalized Medicine: The Future of Patient-Centered Care in Radiation Oncology. *Journal of the American College of Radiology: JACR*, *13*(12, Part B), 1571–1578. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2016.09.012>
42. Bese, N. S., Sut, P. A., & Ober, A. (2005). The effect of treatment interruptions in the postoperative irradiation of breast cancer. *Oncology*, *69*(3), 214–223. <https://doi.org/10.1159/000087909>

43. Biau, J., Chautard, E., De Schlichting, E., Dupic, G., Pereira, B., Fogli, A., ..., Verrelle, P. (2017). Radiotherapy plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma: a “real-life” report. *Radiation Oncology* , 12(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0929-2>
44. Billingham, R. E., Brent, L., Medawar, P. B., & Sparrow, E. M. (1954). Quantitative studies on tissue transplantation immunity. I. The survival times of skin homografts exchanged between members of different inbred strains of mice. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character*. *Royal Society* , 143(910), 43–58. <https://doi.org/10.1098/rspb.1954.0053>
45. Birzu, C., French, P., Caccese, M., Cerretti, G., Idbaih, A., Zagonel, V., & Lombardi, G. (2020). Recurrent Glioblastoma: From Molecular Landscape to New Treatment Perspectives. *Cancers*, 13(1). <https://doi.org/10.3390/cancers13010047>
46. Blakstad, H., Mendoza Mireles, E. E., Kierulf-Vieira, K. S., Singireddy, D., Mdala, I., Heggebø, L. C., ..., Brandal, P. (2024). The impact of cancer patient pathway on timing of radiotherapy and survival: a cohort study in glioblastoma patients. *Journal of Neuro-Oncology*, 169(1), 137–145. <https://doi.org/10.1007/s11060-024-04709-z>
47. Blanc, J. (1906). *Action des rayons X sur le testicule*. Storck.
48. Bland, J. M., & Altman, D. G. (2004). The logrank test. *BMJ* , 328(7447), 1073. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7447.1073>
49. Bleaney, C. W., Abdelaal, H., Reardon, M., Anandadas, C., Hoskin, P., Choudhury, A., & Forker, L. (2024). Clinical Biomarkers of Tumour Radiosensitivity and Predicting Benefit from Radiotherapy: A Systematic Review. *Cancers*, 16(10). <https://doi.org/10.3390/cancers16101942>

50. Bloom, D. A., Kaplan, D. J., Mojica, E., Strauss, E. J., Gonzalez-Lomas, G., Campbell, K. A., ..., Jazrawi, L. M. (2023). The Minimal Clinically Important Difference: A Review of Clinical Significance. *The American Journal of Sports Medicine*, *51*(2), 520–524. <https://doi.org/10.1177/03635465211053869>
51. Bondhopadhyay, B., Sisodiya, S., Chikara, A., Khan, A., Tanwar, P., Afroze, D., ..., Hussain, S. (2020). Cancer immunotherapy: a promising dawn in cancer research. *American Journal of Blood Research*, *10*(6), 375–385. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33489447>
52. Bonferroni, C. (1936). Teoria statistica delle classi e calcolo delle probabilita. *Pubblicazioni Del R Istituto Superiore Di Scienze Economiche E Commerciali Di Firenze*, *8*, 3–62. <https://cir.nii.ac.jp/crid/1570009749360424576>
53. Borges, H. L., Linden, R., & Wang, J. Y. J. (2008). DNA damage-induced cell death: lessons from the central nervous system. *Cell Research*, *18*(1), 17–26. <https://doi.org/10.1038/cr.2007.110>
54. Bowman, R. L., Klemm, F., Akkari, L., Pyonteck, S. M., Sevenich, L., Quail, D. F., ..., Joyce, J. A. (2016). Macrophage Ontogeny Underlies Differences in Tumor-Specific Education in Brain Malignancies. *Cell Reports*, *17*(9), 2445–2459. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.10.052>
55. Braig, Z. V. (2022). Personalized medicine: From diagnostic to adaptive. *Biomedical Journal*, *45*(1), 132–142. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2019.05.004>
56. Bräutigam, E., Lampl, C., Track, C., Nieder, C., Pichler, J., Hammer, J., & Geinitz, H. (2019). Re-irradiation of recurrent glioblastoma as part of a sequential multimodality treatment concept. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, *21*(5), 582–587. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1957-6>
57. Brettschneider, E. E. S., & Terabe, M. (2021). The Role of NKT Cells in Glioblastoma. *Cells*, *10*(7). <https://doi.org/10.3390/cells10071641>

58. Brownlee, K. A. (1965). *Statistical theory and methodology in science and engineering*. <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/1965stms.book...B>
59. Bruno, F., Pellerino, A., Palmiero, R., Bertero, L., Mantovani, C., Garbossa, D., ..., Rudà, R. (2022). Glioblastoma in the Elderly: Review of Molecular and Therapeutic Aspects. *Biomedicines*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030644>
60. Budach, W., Gioioso, D., Taghian, A., Stuschke, M., & Suit, H. D. (1997). Repopulation capacity during fractionated irradiation of squamous cell carcinomas and glioblastomas in vitro. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 39(3), 743–750. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(97\)00362-3](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(97)00362-3)
61. Burdak-Rothkamm, S., & Rothkamm, K. (2018). Radiation-induced bystander and systemic effects serve as a unifying model system for genotoxic stress responses. *Mutation Research-Reviews in Mutation Research*, 778, 13–22. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2018.08.001>
62. Burnet, N. G., Jefferies, S. J., Benson, R. J., Hunt, D. P., & Treasure, F. P. (2005). Years of life lost (YLL) from cancer is an important measure of population burden--and should be considered when allocating research funds. *British Journal of Cancer*, 92(2), 241–245. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602321>
63. Cao, J. Q., Fisher, B. J., Bauman, G. S., Megyesi, J. F., Watling, C. J., & Macdonald, D. R. (2012). Hypofractionated radiotherapy with or without concurrent temozolomide in elderly patients with glioblastoma multiforme: a review of ten-year single institutional experience. In *Journal of Neuro-Oncology* (Vol. 107, Issue 2, pp. 395–405). <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0766-3>
64. Chaban, O. (2023). War in Ukraine: Psychiatry from the frontline. *Psychosomatic Medicine and General Practice*, 8(1), e0801412–e0801412. <https://doi.org/10.26766/pmgrp.v8i1.412>

65. Chahal, M., Thiessen, B., & Mariano, C. (2022). Treatment of Older Adult Patients with Glioblastoma: Moving towards the Inclusion of a Comprehensive Geriatric Assessment for Guiding Management. *Current Oncology*, 29(1), 360–376. <https://doi.org/10.3390/curroncol29010032>
66. Chang, C. H., Horton, J., Schoenfeld, D., Salazer, O., Perez-Tamayo, R., Kramer, S., ..., Tsukada, Y. (1983). Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint radiation therapy oncology group and eastern cooperative oncology group study. *Cancer*, 52(6), 997–1007. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19830915\)52:6<997::aid-cncr2820520612>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19830915)52:6<997::aid-cncr2820520612>3.0.co;2-2)
67. Chatterjee, A., Bhadane, M., Manjali, J. J., Dasgupta, A., Epari, S., Sahay, A., ..., Gupta, T. (2022). Optimizing Postoperative Adjuvant Therapy in Elderly Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma: Single-Institution Audit of Clinical Outcomes from a Tertiary-Care Comprehensive Cancer Center in India. *World Neurosurgery*, 161, e587–e595. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.02.059>
68. Chen, S., Zhao, Y., Han, W., Chiu, S. K., Zhu, L., Wu, L., & Yu, K. N. (2011). Rescue effects in radiobiology: unirradiated bystander cells assist irradiated cells through intercellular signal feedback. *Mutation Research*, 706(1-2), 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2010.10.011>
69. Chen, S., Zhao, Y., Zhao, G., Han, W., Bao, L., Yu, K. N., & Wu, L. (2009). Up-regulation of ROS by mitochondria-dependent bystander signaling contributes to genotoxicity of bystander effects. *Mutation Research*, 666(1-2), 68–73. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.04.006>
70. Chen, W., Wang, Y., Zhao, B., Liu, P., Liu, L., Wang, Y., & Ma, W. (2021). Optimal Therapies for Recurrent Glioblastoma: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, 11, 641878. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.641878>

71. Cher, B. A. Y., Dykstra, M., Wang, C., Schipper, M., Hayman, J. A., Mayo, C. S., & Jagsi, R. (2022). Trends in Radiation Oncology Treatment Fractionation at a Single Academic Center, 2010 to 2020. *Advances in Radiation Oncology*, 7(6), 101032. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2022.101032>
72. Chevalier, F., Hamdi, D. H., Saintigny, Y., & Lefaix, J.-L. (2015). Proteomic overview and perspectives of the radiation-induced bystander effects. *Mutation Research-Reviews in Mutation Research*, 763, 280–293. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2014.11.008>
73. Chidley, P., Shanker, M., Phillips, C., Haghghi, N., Pinkham, M. B., Whittle, J. R., & Sia, J. (2022). Moderately hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy with temozolomide for young and fit patients with glioblastoma: an institutional experience and meta-analysis of literature. *Journal of Neuro-Oncology*, 160(2), 361–374. <https://doi.org/10.1007/s11060-022-04151-z>
74. Chisholm, J., Hough, R., & Soanes, L. (2018). *A Practical Approach to the Care of Adolescents and Young Adults with Cancer*. Springer. <https://play.google.com/store/books/details?id=kWBODwAAQBAJ>
75. Choi, D. K., Helenowski, I., & Hijiya, N. (2014). Secondary malignancies in pediatric cancer survivors: perspectives and review of the literature. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 135(8), 1764–1773. <https://doi.org/10.1002/ijc.28991>
76. Chow, R., Lao, N., Popovic, M., Chow, E., Cella, D., Beaumont, J., ..., Bottomley, A. (2014). Comparison of the EORTC QLQ-BN20 and the FACT-Br quality of life questionnaires for patients with primary brain cancers: a literature review. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 22(9), 2593–2598. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2352-7>

77. Clement, P., & Desch, W. (2007). An elementary proof of the triangle inequality for the Wasserstein metric. *Proceedings of the American Mathematical Society*. *American Mathematical Society*, *136*(1), 333–339. <https://doi.org/10.1090/s0002-9939-07-09020-x>
78. Coffey, R. J., Lunsford, L. D., & Flickinger, J. C. (1992). The role of radiosurgery in the treatment of malignant brain tumors. *Neurosurgery Clinics of North America*, *3*(1), 231–244. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1633449>
79. Collins, A., Møller, P., Gajski, G., Vodenková, S., Abdulwahed, A., Anderson, D., ... Azqueta, A. (2023). Measuring DNA modifications with the comet assay: a compendium of protocols. *Nature Protocols*, *18*(3), 929–989. <https://doi.org/10.1038/s41596-022-00754-y>
80. Coomans, M. B., Dirven, L., Aaronson, N., Baumert, B. G., van den Bent, M., Bottomley, A., Brandes, A. A., ..., Taphoorn, M. J. B. (2022). Factors associated with health-related quality of life (HRQoL) deterioration in glioma patients during the progression-free survival period. *Neuro-Oncology*, *24*(12), 2159–2169. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac097>
81. Coomans, M. B., Peeters, M. C. M., Koekkoek, J. A. F., Schoones, J. W., Reijneveld, J., Taphoorn, M. J. B., & Dirven, L. (2020). Research Objectives, Statistical Analyses and Interpretation of Health-Related Quality of Life Data in Glioma Research: A Systematic Review. *Cancers*, *12*(12). <https://doi.org/10.3390/cancers12123502>
82. Corso, C. D., Bindra, R. S., & Mehta, M. P. (2017). The role of radiation in treating glioblastoma: here to stay. In *Journal of Neuro-Oncology* (Vol. 134, Issue 3, pp. 479–485). <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2348-x>
83. Cozzi, S., Najafi, M., Gomar, M., Ciammella, P., Iotti, C., Iaccarino, C., Dominici, M., ..., Jahanbakhshi, A. (2022). Delayed Effect of Dendritic Cells Vaccination on Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Oncology*, *29*(2), 881–891. <https://doi.org/10.3390/curroncol29020075>

84. Datta, N. R., Datta, S., & Samiei, M. (2021). Strategies to maximize available resources with minimum cost escalation for improving radiation therapy accessibility in the post-Coronavirus disease 2019 era: An analysis for Asia. *Advances in Radiation Oncology*, 6(1), 100565. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.09.005>
85. Daun, J. T., Capozzi, L. C., Roldan Urgoiti, G., McDonough, M. H., Easaw, J. C., McNeely, M. L., Francis, G. J., ..., Culos-Reed, S. N. (2022). ACE-Neuro: A tailored exercise oncology program for neuro-oncology patients - Study protocol. *Contemporary Clinical Trials Communications*, 28, 100925. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2022.100925>
86. Daundasekara, S. S., Arlinghaus, K. R., & Johnston, C. A. (2020). Quality of Life: The Primary Goal of Lifestyle Intervention. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 14(3), 267–270. <https://doi.org/10.1177/1559827620907309>
87. Davis, F. G., Smith, T. R., Gittleman, H. R., Ostrom, Q. T., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2020). Glioblastoma incidence rate trends in Canada and the United States compared with England, 1995-2015. *Neuro-Oncology*, 22(2), 301–302. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz203>
88. De Vleeschouwer, S., Fieuws, S., Rutkowski, S., Van Calenbergh, F., Van Loon, J., Goffin, J., Sciot, R., ..., Van Gool, S. W. (2008). Postoperative adjuvant dendritic cell-based immunotherapy in patients with relapsed glioblastoma multiforme. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 14(10), 3098–3104. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4875>
89. Dearnaley, D., Syndikus, I., Mossop, H., Khoo, V., Birtle, A., Bloomfield, D., ..., Tremlett, J. (2016). Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *The Lancet Oncology*, 17(8), 1047–1060. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30102-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30102-4)
90. De Bruyn, P. P. H., Tornova-Svehlik, M. M., & Venter, J. H. (1965). The Radiosensitivity of the Lymphocytes of the Rabbit Appendix. *Radiation Research*, 24(1), 15–31. <https://doi.org/10.2307/3571713>

91. Desai, M., Pieper, K. S., & Mahaffey, K. (2014). Challenges and solutions to pre- and post-randomization subgroup analyses. *Current Cardiology Reports*, *16*(10), 531. <https://doi.org/10.1007/s11886-014-0531-2>
92. Deshmukh, A. A., Shirvani, S. M., Lal, L., Swint, J. M., Cantor, S. B., Smith, B. D., & Likhacheva, A. (2017). Cost-effectiveness Analysis Comparing Conventional, Hypofractionated, and Intraoperative Radiotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, *109*(11). <https://doi.org/10.1093/jnci/djx068>
93. Detinis Zur, T., Deek, J., & Ebenstein, Y. (2023). Single-molecule approaches for DNA damage detection and repair: A focus on Repair Assisted Damage Detection (RADD). *DNA Repair*, *129*, 103533. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2023.103533>
94. Di Franco, R., Borzillo, V., D’Ippolito, E., Scipilliti, E., Petito, A., Facchini, G., ..., Muto, P. (2020). COVID-19 and radiotherapy: potential new strategies for patients management with hypofractionation and telemedicine. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, *24*(23), 12480–12489. https://doi.org/10.26355/eurrev_202012_24044
95. Dillman, R. O. (2011). Cancer immunotherapy. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, *26*(1), 1–64. <https://doi.org/10.1089/cbr.2010.0902>
96. Dirven, L., Aaronson, N. K., Heimans, J. J., & Taphoorn, M. J. B. (2014). Health-related quality of life in high-grade glioma patients. *Chinese Journal of Cancer*, *33*(1), 40–45. <https://doi.org/10.5732/cjc.013.10214>
97. Divekar, S., Kritzer, R., Shu, H., Thakkar, K., Hicks, J., Mills, M. G., ..., Roy, R. (2024). Systemic DNA Damage and Repair Activity Vary by Race in Breast Cancer Survivors. *Cancers*, *16*(10). <https://doi.org/10.3390/cancers16101807>

98. Diwanji, T. P., Mohindra, P., Vyfhuis, M., Snider, J. W., 3rd, Kalavagunta, C., Mossahebi, S., ..., Badiyan, S. N. (2017). Advances in radiotherapy techniques and delivery for non-small cell lung cancer: benefits of intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, and stereotactic body radiation therapy. *Translational Lung Cancer Research*, 6(2), 131–147. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2017.04.04>
99. Dong, H., & Markovic, S. N. (2018). *The Basics of Cancer Immunotherapy*. Springer. <https://play.google.com/store/books/details?id=eKVFDwAAQBAJ>
100. Dongpo, S., Zhengyao, Z., Xiaozhuo, L., Qing, W., Mingming, F., Fengqun, M., ..., Tong, C. (2022). Efficacy and Safety of Bevacizumab Combined with Other Therapeutic Regimens for Treatment of Recurrent Glioblastoma: A Network Meta-analysis. *World Neurosurgery*, 160, e61–e79. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.12.091>
101. Eastham, J. A., Auffenberg, G. B., Barocas, D. A., Chou, R., Crispino, T., Davis, J. W., ..., Boorjian, S. A. (2022). Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part I: Introduction, Risk Assessment, Staging, and Risk-Based Management. *The Journal of Urology*, 208(1), 10–18. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002757>
102. Eisenbarth, D., & Wang, Y. A. (2023). Glioblastoma heterogeneity at single cell resolution. *Oncogene*, 42(27), 2155–2165. <https://doi.org/10.1038/s41388-023-02738-y>
103. Emami Nejad, A., Najafgholian, S., Rostami, A., Sistani, A., Shojaeifar, S., Esparvarinha, M., ..., Manian, M. (2021). The role of hypoxia in the tumor microenvironment and development of cancer stem cell: a novel approach to developing treatment. *Cancer Cell International*, 21(1), 62. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01719-5>

104. Eraso, A., Sanz, J., Mollà, M., Reyes, V., Pedro, A., Arenas, M., ..., Algara, M. (2022). Evidence-based guidelines for hypofractionated radiation in breast cancer: conclusions of the Catalan expert working group. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 24(8), 1580–1587. <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02798-8>

105. Erratum: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. (2020). *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(4), 313. <https://doi.org/10.3322/caac.21609>

106. Ewing, J. (1917). RADIUM THERAPY IN CANCER. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, LXVIII(17), 1238–1247. <https://doi.org/10.1001/jama.1917.04270040226010>

107. Facchetti, A., Ballarini, F., Cherubini, R., Gerardi, S., Nano, R., Ottolenghi, A., ..., Zilio, C. (2006). Gamma ray-induced bystander effect in tumour glioblastoma cells: a specific study on cell survival, cytokine release and cytokine receptors. *Radiation Protection Dosimetry*, 122(1-4), 271–274. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncl431>

108. Fayers, P., Aaronson, N. K., Bjordal, K., & Sullivan, M. (1995). *EORTC QLQ-C30 scoring manual*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. <https://abdn.pure.elsevier.com/en/publications/eortc-qlqc30-scoring-manual-2>

109. Fingerhut, A., Uranues, S., Dziri, C., Ma, J., Vernerey, D., Kurihara, H., & Stiegler, P. (2024). Interaction analysis of subgroup effects in randomized trials: the essential methodological points. *Scientific Reports*, 14(1), 12619. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62896-1>

110. Fiorino, C., Guckemberger, M., Schwarz, M., van der Heide, U. A., & Heijmen, B. (2020). Technology-driven research for radiotherapy innovation. *Molecular Oncology*, 14(7), 1500–1513. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12659>

111. Fischer, H. G., & Reichmann, G. (2001). Brain dendritic cells and macrophages/microglia in central nervous system inflammation. *Journal of Immunology*, *166*(4), 2717–2726. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.4.2717>
112. Flechl, B., Sax, C., Ackerl, M., Crevenna, R., Woehrer, A., Hainfellner, J., ..., Hassler, M. R. (2017). The course of quality of life and neurocognition in newly diagnosed patients with glioblastoma. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *125*(2), 228–233. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.07.027>
113. Floyd, N. S., Woo, S. Y., Teh, B. S., Prado, C., Mai, W.-Y., Trask, T., ..., Brian Butler, E. (2004). Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for primary glioblastoma multiforme. In *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* (Vol. 58, Issue 3, pp. 721–726). [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(03\)01623-7](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(03)01623-7)
114. Foray, N., Bourguignon, M., & Hamada, N. (2016). Individual response to ionizing radiation. *Mutation Research-Reviews in Mutation Research*, *770*(Pt B), 369–386. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.09.001>
115. Foray, N., Colin, C., & Bourguignon, M. (2012). 100 years of individual radiosensitivity: how we have forgotten the evidence. *Radiology*, *264*(3), 627–631. <https://doi.org/10.1148/radiol.12112560>
116. Forker, L. J., Choudhury, A., & Kiltie, A. E. (2015). Biomarkers of Tumour Radiosensitivity and Predicting Benefit from Radiotherapy. *Clinical Oncology*, *27*(10), 561–569. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2015.06.002>
117. Forster, M.-T., De Witt Hamer, P., Renovanz, M., & Hervey-Jumper, S. L. (2022). *Quality of Care of Glioma Patients*. Frontiers Media SA. <https://play.google.com/store/books/details?id=UVCZEAAAQBAJ>
118. Fractionation Schedules. (n.d.). Retrieved from https://www.radiation-therapy-review.com/Fractionation_Schedules.html

119. Frederico, S. C., Hancock, J. C., Brettschneider, E. E. S., Ratnam, N. M., Gilbert, M. R., & Terabe, M. (2021). Making a Cold Tumor Hot: The Role of Vaccines in the Treatment of Glioblastoma. *Frontiers in Oncology*, *11*, 672508. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.672508>
120. Fu, C., Zhou, L., Mi, Q.-S., & Jiang, A. (2020). DC-Based Vaccines for Cancer Immunotherapy. *Vaccines*, *8*(4). <https://doi.org/10.3390/vaccines8040706>
121. Fukumura, D., Kloepper, J., Amoozgar, Z., Duda, D. G., & Jain, R. K. (2018). Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, *15*(5), 325–340. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.29>
122. Garden, A. S., Maor, M. H., Yung, W. K., Bruner, J. M., Woo, S. Y., Moser, R. P., & Lee, Y. Y. (1991). Outcome and patterns of failure following limited-volume irradiation for malignant astrocytomas. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *20*(2), 99–110. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(91\)90143-5](https://doi.org/10.1016/0167-8140(91)90143-5)
123. Gerstein, J., Franz, K., Steinbach, J. P., Seifert, V., Fraunholz, I., Weiss, C., & Rödel, C. (2010). Postoperative radiotherapy and concomitant temozolomide for elderly patients with glioblastoma. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *97*(3), 382–386. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.06.014>
124. Ghaderi, N., Jung, J., Brüningk, S. C., Subramanian, A., Nassour, L., & Peacock, J. (2022). A Century of Fractionated Radiotherapy: How Mathematical Oncology Can Break the Rules. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(3). <https://doi.org/10.3390/ijms23031316>
125. Ghansah, T., Vohra, N., Kinney, K., Weber, A., Kodumudi, K., Springett, G., ..., Pilon-Thomas, S. (2013). Dendritic cell immunotherapy combined with gemcitabine chemotherapy enhances survival in a murine model of pancreatic carcinoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII*, *62*(6), 1083–1091. <https://doi.org/10.1007/s00262-013-1407-9>

126. Ghosh, S., Huang, J., Inkman, M., Zhang, J., Thotala, S., Tikhonova, E., ..., Thotala, D. (2023). Radiation-induced circulating myeloid-derived suppressor cells induce systemic lymphopenia after chemoradiotherapy in patients with glioblastoma. *Science Translational Medicine*, 15(680), eabn6758. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abn6758>

127. Girardi, F., Matz, M., Stiller, C., You, H., Marcos Gragera, R., Valkov, M. Y., ..., Allemani, C. (2023). Global survival trends for brain tumors, by histology: analysis of individual records for 556,237 adults diagnosed in 59 countries during 2000-2014 (CONCORD-3). *Neuro-Oncology*, 25(3), 580–592. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac217>

128. Glavatskyi, O. Y., Griazov, A. B., Chuvashova, O. Y., Kruchok, I. V., Griazov, A. A., Khmelnytskyi, H. V., ..., Zemskova, O. V. (2022). Radiosurgical treatment of recurrent glioblastoma and prognostic factors affecting treatment outcomes. *Experimental oncology*, 44(4), 307–313. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-4.18920>.

129. Glavatskyi, O. Ya., Zemskova, O. V., Khmelnytskyi, H. V., Kardash, K. A., Shuba, I. M., & Stuley, V. A. (2020). Temozolomide in glioblastoma treatment: 15-year clinical experience and analysis of its efficacy. *Experimental oncology*, 42(2), 148–156. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-2.14503>.

130. Glavatskyi, O., & Zemskova, O. (2018). Recurrent glioblastoma management using stereotactic radiosurgery and systemic treatment. *Technology Transfer: Innovative Solutions in Medicine*, 15–17. <https://doi.org/10.21303/2585-663.2018.00764>.

131. Glavatskyi, O., Khranovska, N., Skachkova, O., Gorbach, O., Khmelnytskyi, H., Shuba, I., ..., Zemskova, O. (2023). Dendritic cells in glioblastoma treatment: a modern view of the problem and own experience. *Experimental Oncology*, 45(3), 282–296. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2023.03.282>.

132. Glavatskyi, O., Vasileva, I., Galanta, O., Khmelnytskyi, H., Shuba, I., Kardash, K., & Zemskova, O. (2019). Determination of molecular genetic markers in prognosis of the effectiveness of treatment of malignant intracerebral brain tumors. *EUREKA: Sciences*, 4(22), 25-34.
133. Gondi, V., Pugh, S., Tsien, C., Chenevert, T., Gilbert, M., Omuro, A., ..., Mehta, M. P. (2020). Radiotherapy (RT) Dose-intensification (DI) Using Intensity-modulated RT (IMRT) versus Standard-dose (SD) RT with Temozolomide (TMZ) in Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM): Preliminary Results of NRG Oncology BN001. In *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* (Vol. 108, Issue 3, pp. S22–S23). <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.2109>
134. Graham, J. B., & Graham, R. M. (1959). The effect of vaccine on cancer patients. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 109(2), 131–138. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13675984>
135. Gregucci, F., Surgo, A., Bonaparte, I., Laera, L., Ciliberti, M. P., Carbonara, R., ..., Fiorentino, A. (2021). Poor-Prognosis Patients Affected by Glioblastoma: Retrospective Study of Hypofractionated Radiotherapy with Simultaneous Integrated Boost and Concurrent/Adjuvant Temozolomide. *Journal of Personalized Medicine*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/jpm11111145>
136. Griazov, A., Glavatskyi, O., Zemskova, O., Gryazov, A., Chuvashova, O., Khmelnytskyi, H., Shuba, I., Kruchok, I., Shevelov, M., Stuley, V. (2022). Survival after stereotactic radiosurgery of recurrent glioblastomas in patients with radical resection of primary tumor. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 128(1), 57–73. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(128\).2022.57-73](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(128).2022.57-73).
137. Grosche, S., Bogdanova, N. V., Ramachandran, D., Lüdeking, M., Stemwedel, K., Christiansen, H., ..., Merten, R. (2022). Effectiveness of hypofractionated and normofractionated radiotherapy in a triple-negative breast cancer model. *Frontiers in Oncology*, 12, 852694. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.852694>

138. Gu, L., Dai, W., Fu, R., Lu, H., Shen, J., Shi, Y., ..., Wu, F. (2021). Comparing Hypofractionated With Conventional Fractionated Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Oncology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.753209>

139. Günerhan, G., Öcal, Ö., Dağlar, Z., Çağıl, E., Ertuğrul, Y., & Belen, A. D. (2023). The influence of glioblastoma on patients' cognitive and demographic characteristics and psychological well-being of patients and caregivers: a single-centre retrospective study. *Psychogeriatrics: The Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, *23*(6), 1051–1060. <https://doi.org/10.1111/psyg.13029>

140. Guo, L., Li, X., Chen, Y., Liu, R., Ren, C., & Du, S. (2021). The efficacy of hypofractionated radiotherapy (HFRT) with concurrent and adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: A meta-analysis. *Cancer Radiotherapie: Journal de La Societe Francaise de Radiotherapie Oncologique*, *25*(2), 182–190. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.08.049>

141. Guo, W., Sun, Y.-C., Bi, J.-Q., He, X.-Y., & Xiao, L. (2019). Hypofractionated radiotherapy versus conventional radiotherapy in patients with intermediate- to high-risk localized prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer*, *19*(1), 1063. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6285-x>

142. Gupta, T., Ghosh-Laskar, S., & Agarwal, J. P. (2020). Resource-sparing curative-intent hypofractionated-accelerated radiotherapy in head and neck cancer: More relevant than ever before in the COVID era. *Oral Oncology*, *111*, 105045. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.105045>

143. Gyori, B. M., Venkatachalam, G., Thiagarajan, P. S., Hsu, D., & Clement, M.-V. (2014). OpenComet: an automated tool for comet assay image analysis. *Redox Biology*, *2*, 457–465. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.12.020>

144. Gyori, B. M., Venkatachalam, G., Thiagarajan, P. S., Hsu, D., & Clement, M.-V. (2021). Corrigendum to OpenComet: An automated tool for comet assay image analysis [Redox Biol. Volume 2, 2014, Pages 457-465]. *Redox Biology*, *40*, 101876. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101876>
145. Habibi, M. A., Ghorbani, M., Esmaeilian, S., Tajvidi, F., Nekutalaban, P., Boskabadi, A. R., ..., Minaee, P. (2024). Stereotactic radiosurgery versus combined stereotactic radiosurgery and bevacizumab for recurrent glioblastoma; a systematic review and meta-analysis of survival. *Neurosurgical Review*, *47*(1), 323. <https://doi.org/10.1007/s10143-024-02585-9>
146. Haldbø-Classen, L., Amidi, A., Wu, L. M., Lukacova, S., Oettingen, G., Lassen-Ramshad, Y., ..., Høyer, M. (2021). Associations between patient-reported outcomes and radiation dose in patients treated with radiation therapy for primary brain tumours. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, *31*, 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2021.09.006>
147. Hall, W. A., Paulson, E. S., van der Heide, U. A., Fuller, C. D., Raaymakers, B. W., Lagendijk, J. J., ... Schultz, C. J. (2019). The transformation of radiation oncology using real-time magnetic resonance guidance: A review. *European Journal of Cancer*, *122*, 42–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.07.021>
148. Han, M.-H., & Kim, C. H. (2022). Current Immunotherapeutic Approaches for Malignant Gliomas. *Brain Tumor Research and Treatment*, *10*(1), 1–11. <https://doi.org/10.14791/btrt.2022.10.e25>
149. Hanaoka M., & Konda S. (1970). Thymus, vermiform appendix and sacculus rotundus and immune reactions. 2. Reaction of thymus-dependent lymphocytes and lymphogonia. *Saishin igaku. Modern medicine*, *25*(1), 206–222. <https://europepmc.org/article/med/5445212>
150. Hanna, C., Lawrie, T. A., Rogozińska, E., Kernohan, A., Jefferies, S., Bulbeck, H., Ali, ..., Grant, R. (2020). Treatment of newly diagnosed glioblastoma in the elderly: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *3*(3), CD013261. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013261.pub2>

151. Haraldstad, K., Wahl, A., Andenæs, R., Andersen, J. R., Andersen, M. H., Beisland, E., ..., Moons, P. (2019). A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 28(10), 2641–2650. <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02214-9>
152. Hegi Monika E., Diserens Annie-Claire, Gorlia Thierry, Hamou Marie-France, de Tribolet Nicolas, Weller Michael, ..., & Stupp Roger. (n.d.). MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, 352(10), 997–1003. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043331>
153. Hercborgs, A. A., Tadmor, R., Findler, G., Sahar, A., & Brenner, H. (1989). Hypofractionated radiation therapy and concurrent cisplatin in malignant cerebral gliomas. Rapid palliation in low performance status patients. *Cancer*, 64(4), 816–820. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19890815\)64:4<816::aid-cncr2820640409>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890815)64:4<816::aid-cncr2820640409>3.0.co;2-q)
154. Hickey, B. E., James, M. L., Daly, T., Soh, F.-Y., & Jeffery, M. (2019). Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *The Cochrane Library*, 2019(10). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011462.pub2>
155. Hickey, W. F., & Kimura, H. (1988). Perivascular microglial cells of the CNS are bone marrow-derived and present antigen in vivo. *Science*, 239(4837), 290–292. <https://doi.org/10.1126/science.3276004>
156. Hochberg, F. H., & Pruitt, A. (1980). Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology*, 30(9), 907–911. <https://doi.org/10.1212/wnl.30.9.907>
157. Holthusen, H. (1925). *Physikalische Sensibilisierung*. Leipzig: Georg Thieme.
158. Holthusen, H. (1947). Announcements and book reviews. *Radiology*, 48(6), 644–644. <https://doi.org/10.1148/48.6.644b>
159. Holthusen, H. (1928). Strahlentherapie und immunitat. *Acta Radiologica, Original Series*, 9(3 Suppl), 224–237. <https://doi.org/10.1177/0284185128009s3.121>

160. Holthusen, H. (1931). Die biologische Dosierung in der Strahlentherapie der einzelnen Gewebe. Strahlenempfindlichkeit der normalen und pathologischen Gewebe. In A. Bacmeister, A. Bayet, A. Béclère, J. Belot, E. G. E. Berven, A. Czerny, P. Degrais, G. Forssell, F. Groedel, H. Holfelder, H. Holthusen, O. Jüngling, P. Karger, F. Kraus, W. Lahm, G. Levy, G. Meldolesi, E. Milani, J. Muir, ... P. Lazarus (Eds.), *Strahlenklinik und spezielle therapeutische Methodik* (pp. 4–46). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-99267-4_2

161. Hu, T., Pan, M., Yin, Y., Wang, C., Cui, Y., & Wang, Q. (2021). The Regulatory Network of Cyclic GMP-AMP Synthase-Stimulator of Interferon Genes Pathway in Viral Evasion. *Frontiers in Microbiology*, *12*, 790714. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.790714>

162. Huang, Q., Pan, X., Zhu, W., Zhao, W., Xu, H., & Hu, K. (2023). Natural Products for the Immunotherapy of Glioma. *Nutrients*, *15*(12). <https://doi.org/10.3390/nu15122795>

163. Hunter, D., Mauldon, E., & Anderson, N. (2018). Cost-containment in hypofractionated radiation therapy: a literature review. *Journal of Medical Radiation Sciences*, *65*(2), 148–157. <https://doi.org/10.1002/jmrs.273>

164. Iliff, J. J., Wang, M., Liao, Y., Plogg, B. A., Peng, W., Gundersen, G. A., ..., Nedergaard, M. (2012). A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Science Translational Medicine*, *4*(147), 147ra111. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748>

165. Ingrassia, M., Mazza, F., Totaro, P., & Benedetto, L. (2020). Perceived Well-Being and Quality of Life in People with Typical and Atypical Development: The Role of Sports Practice. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, *5*(1). <https://doi.org/10.3390/jfmk5010012>

166. *Ionizing Radiation and the Immune Response - Part B*. (2023). Elsevier. <https://play.google.com/store/books/details?id=YoO3EAAAQBAJ>

167. Irabor, O. C., Swanson, W., Shaukat, F., Wirtz, J., Mallum, A. A., Ngoma, T., ..., Ngwa, W. (2020). Can the Adoption of Hypofractionation Guidelines Expand Global Radiotherapy Access? An Analysis for Breast and Prostate Radiotherapy. *JCO Global Oncology*, 6, 667–678. <https://doi.org/10.1200/JGO.19.00261>
168. Iyer, K., Saini, S., Bhadra, S., Kulavi, S., & Bandyopadhyay, J. (2023). Precision medicine advancements in glioblastoma: A systematic review. *Biomedicine / [publiee Pour l'A.A.I.C.I.G.]*, 13(2), 1–13. <https://doi.org/10.37796/2211-8039.1403>
169. Jarosz-Biej, M., Smolarczyk, R., Cichoń, T., & Kułach, N. (2019). Tumor Microenvironment as A “Game Changer” in Cancer Radiotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13). <https://doi.org/10.3390/ijms20133212>
170. Jessen, N. A., Munk, A. S. F., Lundgaard, I., & Nedergaard, M. (2015). The Glymphatic System: A Beginner’s Guide. *Neurochemical Research*, 40(12), 2583–2599. <https://doi.org/10.1007/s11064-015-1581-6>
171. Jiang, W., Swiggard, W. J., Heufler, C., Peng, M., Mirza, A., Steinman, R. M., & Nussenzweig, M. C. (1995). The receptor DEC-205 expressed by dendritic cells and thymic epithelial cells is involved in antigen processing. *Nature*, 375(6527), 151–155. <https://doi.org/10.1038/375151a0>
172. Jiao, Y., Cao, F., & Liu, H. (2022). Radiation-induced Cell Death and Its Mechanisms. *Health Physics*, 123(5), 376–386. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000001601>
173. Joiner, M. C., & van der Kogel, A. (2016). *Basic Clinical Radiobiology, Fifth Edition*. Taylor & Francis. <https://play.google.com/store/books/details?id=i9lkNAEACAAJ>
174. Joiner, M. C., & van der Kogel, A. J. (2018). *Basic Clinical Radiobiology*. CRC Press. <https://play.google.com/store/books/details?id=kF0PEAAAQBAJ>

175. Jones, L. W., Guill, B., Keir, S. T., Carter B S, K., Friedman, H. S., Bigner, D. D., & Reardon, D. A. (2006). Patterns of exercise across the cancer trajectory in brain tumor patients. *Cancer*, *106*(10), 2224–2232. <https://doi.org/10.1002/cncr.21858>
176. Kaasa, S., Bjordal, K., Aaronson, N., Moum, T., Wist, E., Hagen, S., & Kvikstad, A. (1995). The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30): validity and reliability when analysed with patients treated with palliative radiotherapy. *European Journal of Cancer*, *31A*(13-14), 2260–2263. [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(95\)00296-0](https://doi.org/10.1016/0959-8049(95)00296-0)
177. Kantoff, P. W., Higano, C. S., Shore, N. D., Berger, E. R., Small, E. J., Penson, D. F., ..., Schellhammer, P. F. (2010). Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, *363*(5), 411–422. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001294>
178. Kapp, D. S., Wagner, F. C., & Lawrence, R. (1982). Glioblastoma multiforme: treatment by large dose fraction irradiation and metronidazole. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *8*(3-4), 351–355. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(82\)90638-1](https://doi.org/10.1016/0360-3016(82)90638-1)
179. Kassianos, A. P. (2022). *Handbook of Quality of Life in Cancer*. Springer Nature. <https://play.google.com/store/books/details?id=ot1mEAAAQBAJ>
180. Kazmi, F., Soon, Y. Y., Leong, Y. H., Koh, W. Y., & Vellayappan, B. (2019). Re-irradiation for recurrent glioblastoma (GBM): a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neuro-Oncology*, *142*(1), 79–90. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03064-0>
181. Khan, A. J., Rafique, R., Zafar, W., Shah, C., Haffty, B. G., Vicini, F., ..., Zhao, Y. (2017). Nation-Scale Adoption of Shorter Breast Radiation Therapy Schedules Can Increase Survival in Resource Constrained Economies: Results From a Markov Chain Analysis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *97*(2), 287–295. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.10.002>

182. Khan, L., Soliman, H., Sahgal, A., Perry, J., Xu, W., & Tsao, M. N. (2020). External beam radiation dose escalation for high grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5(5), CD011475. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011475.pub3>
183. Kho, V. M., Meiners, V. E., Span, P. N., Bussink, J., & Adema, G. J. (2021). Radiotherapy and cGAS/STING signaling: Impact on MDSCs in the tumor microenvironment. *Cellular Immunology*, 362, 104298. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2021.104298>
184. Khranovskaya, N.M., Kriachok, I.A., Ganul, V.L., Vorobyova, L.I., Grinevich, Yu.A., Orel, V.E., ..., Gorbach, A.I. (2014). Elaboration, rationale and clinical benefit of anti-tumor vaccine therapy based on dendritic cells for patients with malignant neoplasms. *Clinical oncology*, 2(14), 62–69. <https://www.clinicaloncology.com.ua/en/article/25976/razrabotka-obosnovanie-i-ocenka-effektivnosti-protivoopuxolevoj-vakcinoterapii-na-osnove-dendritnyx-kletok-u-bolnyx-so-zlokachestvennymi-novoobrazovaniyami-2>
185. Kim, I. K., Bedi, D. S., Denecke, C., Ge, X., & Tullius, S. G. (2008). Impact of innate and adaptive immunity on rejection and tolerance. *Transplantation*, 86(7), 889–894. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318186ac4a>
186. Kim, Y. Z., Kim, C.-Y., & Lim, D. H. (2022). The Overview of Practical Guidelines for Gliomas by KSNO, NCCN, and EANO. *Brain Tumor Research and Treatment*, 10(2), 83–93. <https://doi.org/10.14791/btrt.2022.0001>
187. Kipnis, J. (2016). Multifaceted interactions between adaptive immunity and the central nervous system. *Science*, 353(6301), 766–771. <https://doi.org/10.1126/science.aag2638>
188. Kleihues, P., Burger, P. C., Collins, V. P., & Newcomb, E. W. (n.d.). Glioblastoma. Kleihues P, Cavenee WK, editors. *Of Tumours of the Nervous System*

189. *K-Means Clustering Algorithm*. (n.d.). Wwww.javatpoint.com. Retrieved from <https://www.javatpoint.com/k-means-clustering-algorithm-in-machine-learning>
190. Kobayashi, A., Autsavapromporn, N., Ahmad, T. A. F. T., Oikawa, M., Homma-Takeda, S., Furusawa, Y., Wang, J., & Konishi, T. (2019). Bystander Wi-38 cells modulate dna double-strand break repair in microbeam-targeted A549 cells through gap junction intercellular communication. *Radiation Protection Dosimetry*, 183(1-2), 142–146. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncy249>
191. König, I. R., Fuchs, O., Hansen, G., von Mutius, E., & Kopp, M. V. (2017). What is precision medicine? *The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 50(4). <https://doi.org/10.1183/13993003.00391-2017>
192. Kotecha, R., Odia, Y., Khosla, A. A., & Ahluwalia, M. S. (2023). Key Clinical Principles in the Management of Glioblastoma. *JCO Oncology Practice*, OP2200476. <https://doi.org/10.1200/OP.22.00476>
193. Kotecha, R., Tom, M. C., & Mehta, M. P. (2021). Novel Radiation Approaches. *Neurosurgery Clinics of North America*, 32(2), 211–223. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2020.12.007>
194. Koushik, A. S. K., & Alva, R. C. (2021). Radiotherapy in Oral Cancers: Current Perspective and Future Directions. In *Oral Cancer-Current Concepts and Future Perspectives*. Retrieved from [https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=a7ZaEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA101&dq=Lacas+B+Bourhis+J+Overgaard+J+Zhang+Q+Gr%C3%A9goire+V+Nankivell+M+Zackrisson+B+Szutkowski+Z+Suwi%C5%84ski+R+Poulsen+M+O+Sullivan+B+Corv%C3%B2+R+Laskar+S+G+Fallai+C+Yamazaki+H+Dobrowsky+W+Cho+K+H+Beadle+B+Langendijk+J+A+Viegas+C+M+P+%E2%80%A6+MARCH+Collaborative+Group+\(2017\)&ots=6xDttu-Dl0&sig=SGI6awJDq93ckmAESIn478xHtMg](https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=a7ZaEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA101&dq=Lacas+B+Bourhis+J+Overgaard+J+Zhang+Q+Gr%C3%A9goire+V+Nankivell+M+Zackrisson+B+Szutkowski+Z+Suwi%C5%84ski+R+Poulsen+M+O+Sullivan+B+Corv%C3%B2+R+Laskar+S+G+Fallai+C+Yamazaki+H+Dobrowsky+W+Cho+K+H+Beadle+B+Langendijk+J+A+Viegas+C+M+P+%E2%80%A6+MARCH+Collaborative+Group+(2017)&ots=6xDttu-Dl0&sig=SGI6awJDq93ckmAESIn478xHtMg)

195. Kraus, R. D., Weil, C. R., & Abdel-Wahab, M. (2022). Benefits of Adopting Hypofractionated Radiotherapy as a Standard of Care in Low-and Middle-Income Countries. *JCO Global Oncology*, 8, e2200215. <https://doi.org/10.1200/GO.22.00215>
196. Kubeš, J., Dědečková, K., Abass, F. A.-H. S., & Vondráček, V. (2023). Radiation induced lymphopenia - a possible critical factor in current oncological treatment. *Klinická Onkologie: Casopis Ceske a Slovenske Onkologicke Spolecnosti*, 36(1), 6–11. <https://doi.org/10.48095/ccko20236>
197. Kumar A, A., & Abraham Koshy, A. (2017). Regression of Recurrent High-Grade Glioma with Temozolomide, Dexamethasone, and Levetiracetam: Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurgery*, 108, 990.e11–e990.e16. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.08.136>
198. Kumar, N., Kumar, R., Sharma, S. C., Mukherjee, A., Khandelwal, N., Tripathi, M., ..., Kapoor, R. (2020). Impact of volume of irradiation on survival and quality of life in glioblastoma: a prospective, phase 2, randomized comparison of RTOG and MDACC protocols. *Neuro-Oncology Practice*, 7(1), 86–93. <https://doi.org/10.1093/nop/npz024>
199. Kumari, S., Sharma, S., Advani, D., Khosla, A., Kumar, P., & Ambasta, R. K. (2022). Unboxing the molecular modalities of mutagens in cancer. *Environmental Science and Pollution Research International*, 29(41), 62111–62159. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-16726-w>
200. Kwilas, A. R., Donahue, R. N., Bernstein, M. B., & Hodge, J. W. (2012). In the field: exploiting the untapped potential of immunogenic modulation by radiation in combination with immunotherapy for the treatment of cancer. *Frontiers in Oncology*, 2, 104. <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00104>
201. Kwilas, A. R., Donahue, R. N., Tsang, K. Y., & Hodge, J. W. (2015). Immune consequences of tyrosine kinase inhibitors that synergize with cancer immunotherapy. *Cancer Cell & Microenvironment*, 2(1). <https://doi.org/10.14800/ccm.677>

202. Labani-Motlagh, A., Ashja-Mahdavi, M., & Loskog, A. (2020). The Tumor Microenvironment: A Milieu Hindering and Obstructing Antitumor Immune Responses. *Frontiers in Immunology*, *11*, 940. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00940>
203. Lamm, R., Woodward, S. G., Varshney, K., Lyons, W., Anne, P. R., George, B. J., & Willis, A. I. (2022). A comparison of timely completion of hypofractionated and traditional adjuvant radiation therapy in early-stage breast cancer: Evidence of impact on reducing racial and socioeconomic disparities. *Surgery*, *172*(1), 31–40. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2022.03.019>
204. Lang, O., Liebermeister, E., Liesegang, J., & Sautter-Bihl, M.-L. (1998). Radiotherapy of glioblastoma multiforme. In *Strahlentherapie und Onkologie* (Vol. 174, Issue 12, pp. 629–632). <https://doi.org/10.1007/bf03038511>
205. Langhans, M., Popp, I., Grosu, A. L., Shusharina, N., Binder, H., Baltas, D., & Bortfeld, T. (2023). Recurrence analysis of glioblastoma cases based on distance and dose information. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *183*, 109600. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2023.109600>
206. Langie, S. A. S., Azqueta, A., & Collins, A. R. (2015). The comet assay: past, present, and future. *Frontiers in Genetics*, *6*, 266. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00266>
207. Larsson, H. B., Stubgaard, M., Frederiksen, J. L., Jensen, M., Henriksen, O., & Paulson, O. B. (1990). Quantitation of blood-brain barrier defect by magnetic resonance imaging and gadolinium-DTPA in patients with multiple sclerosis and brain tumors. *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, *16*(1), 117–131. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910160111>

208. Larsson, I., Dalmo, E., Elgendy, R., Niklasson, M., Doroszko, M., Segerman, A., ..., Nelander, S. (2021). Modeling glioblastoma heterogeneity as a dynamic network of cell states. *Molecular Systems Biology*, *17*(9), e10105. <https://doi.org/10.15252/msb.202010105>
209. Le Bourgeois, J. P., Schlienger, M., Constans, J. P., & Askienazy, S. (1977). [Concentrated irradiation of malignant astrocytoma and glioblastoma]. *Bulletin du cancer*, *64*(1), 145–150. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/193598>
210. Leone, P., Shin, E.-C., Perosa, F., Vacca, A., Dammacco, F., & Racanelli, V. (2013). MHC class I antigen processing and presenting machinery: organization, function, and defects in tumor cells. *Journal of the National Cancer Institute*, *105*(16), 1172–1187. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt184>
211. Liang, B. C., Thornton, A. F., Jr, Sandler, H. M., & Greenberg, H. S. (1991). Malignant astrocytomas: focal tumor recurrence after focal external beam radiation therapy. *Journal of Neurosurgery*, *75*(4), 559–563. <https://doi.org/10.3171/jns.1991.75.4.0559>
212. Liao, G., Zhao, Z., Yang, H., & Li, X. (2019). Efficacy and Safety of Hypofractionated Radiotherapy for the Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, *9*, 1017. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01017>
213. Liau, L. M., Ashkan, K., Brem, S., Campian, J. L., Trusheim, J. E., Iwamoto, F. M., ..., Bosch, M. L. (2023). Association of Autologous Tumor Lysate-Loaded Dendritic Cell Vaccination With Extension of Survival Among Patients With Newly Diagnosed and Recurrent Glioblastoma: A Phase 3 Prospective Externally Controlled Cohort Trial. *JAMA Oncology*, *9*(1), 112–121. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5370>

214. Liao, L. M., Prins, R. M., Kiertscher, S. M., Odesa, S. K., Kremen, T. J., Giovannone, A. J., ..., Roth, M. D. (2005). Dendritic cell vaccination in glioblastoma patients induces systemic and intracranial T-cell responses modulated by the local central nervous system tumor microenvironment. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, *11*(15), 5515–5525. <https://aacrjournals.org/clincancerres/article-abstract/11/15/5515/185993>
215. Licu, M., Ionescu, C. G., & Paun, S. (2023). Quality of Life in Cancer Patients: The Modern Psycho-Oncologic Approach for Romania-A Review. *Current Oncology*, *30*(7), 6964–6975. <https://doi.org/10.3390/curroncol30070504>
216. Liebner, S., Fischmann, A., Rascher, G., Duffner, F., Grote, E. H., Kalbacher, H., & Wolburg, H. (2000). Claudin-1 and claudin-5 expression and tight junction morphology are altered in blood vessels of human glioblastoma multiforme. *Acta Neuropathologica*, *100*(3), 323–331. <https://doi.org/10.1007/s004010000180>
217. Lin, H., Liu, C., Hu, A., Zhang, D., Yang, H., & Mao, Y. (2024). Understanding the immunosuppressive microenvironment of glioma: mechanistic insights and clinical perspectives. *Journal of Hematology & Oncology*, *17*(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01544-7>
218. Lin, L., Kane, N., Kobayashi, N., Kono, E. A., Yamashiro, J. M., Nickols, N. G., & Reiter, R. E. (2021). High-dose per Fraction Radiotherapy Induces Both Antitumor Immunity and Immunosuppressive Responses in Prostate Tumors. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, *27*(5), 1505–1515. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2293>
219. Liu, J., Cao, S., Imbach, K. J., Gritsenko, M. A., Lih, T.-S. M., Kyle, J. E., ..., Houston, A. (2024). Multi-scale signaling and tumor evolution in high-grade gliomas. *Cancer Cell*, *42*(7), 1217–1238.e19. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.06.004>
220. Liu, J., Fu, M., Wang, M., Wan, D., Wei, Y., & Wei, X. (2022). Cancer vaccines as promising immuno-therapeutics: platforms and current progress. *Journal of Hematology & Oncology*, *15*(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01247-x>

221. Liu, S., Ren, J., & Ten Dijke, P. (2021). Targeting TGF β signal transduction for cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 8. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00436-9>
222. Loeffler, J. S., Alexander, E., 3rd, Shea, W. M., Wen, P. Y., Fine, H. A., Kooy, H. M., & Black, P. M. (1992). Radiosurgery as part of the initial management of patients with malignant gliomas. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 10(9), 1379–1385. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.9.1379>
223. Lorimer, C., Mills, S., Chalmers, A., Coombes, I., Thompson, G., Glendenning, J., ..., Brock, J. (2024). Baseline total brain volume predicts changes in quality of life and overall survival after cranial radiotherapy in older patients with glioblastoma: Results from the prospective BRITER study. *Neuro-Oncology Practice*, 11(4), 413–420. <https://doi.org/10.1093/nop/npae019>
224. Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., ..., Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*, 131(6), 803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
225. Louis, D. N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D. J., Cree, I. A., Figarella-Branger, D., ..., Ellison, D. W. (2021). The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*, 23(8), 1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
226. Louveau, A., Smirnov, I., Keyes, T. J., Eccles, J. D., Rouhani, S. J., Peske, J. D., ..., Kipnis, J. (2015). Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*, 523(7560), 337–341. <https://doi.org/10.1038/nature14432>
227. Lowe, J., MacLennan, K. A., Powe, D. G., Pound, J. D., & Palmer, J. B. (1989). Microglial cells in human brain have phenotypic characteristics related to possible function as dendritic antigen presenting cells. *The Journal of Pathology*, 159(2), 143–149. <https://doi.org/10.1002/path.1711590209>

228. Luo, T., Feng, J., & Sun, P. (2023). Fractionated stereotactic re-irradiation for recurrent glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 229, 107728. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2023.107728>
229. Lyu, J., Liu, T., Li, T., Li, F., Wang, Q., Wang, J., ..., Lang, J. (2019). Comparison of efficacy, safety, and costs between neoadjuvant hypofractionated radiotherapy and conventionally fractionated radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cancer Medicine*, 8(8), 3710–3718. <https://doi.org/10.1002/cam4.2250>
230. Madhusudan, S., & Wilson, D. M., III. (2013). *DNA Repair and Cancer: From Bench to Clinic*. Retrieved from <https://play.google.com/store/books/details?id=hmPOBQAAQBAJ>
231. Maitre, P., Gupta, T., Maitre, M., Goda, J., Krishnatry, R., Chatterjee, A., ..., Jalali, R. (2021). Prospective Longitudinal Assessment of Quality of Life and Activities of Daily Living as Patient-Reported Outcome Measures in Recurrent/Progressive Glioma Treated with High-dose Salvage Re-irradiation. *Clinical Oncology*, 33(3), e155–e165. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.08.011>
232. Mallick, S., Kunhiparambath, H., Gupta, S., Benson, R., Sharma, S., Laviraj, M. A., ..., Rath, G. K. (2018). Hypofractionated accelerated radiotherapy (HART) with concurrent and adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a phase II randomized trial (HART-GBM trial). *Journal of Neuro-Oncology*, 140(1), 75–82. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2932-3>
233. Malmstrom, A., Cantagallo, E., Callaghan, C. O., Wick, W., Gronberg, B. H., Laperriere, N., ..., Gorlia, T. (2022). First report from the meta-analysis of the randomized trials NORDIC, NOA-8 and CE.6 on elderly patients with glioblastoma. In *WFNOS 2022 Abstract Book*. <https://doi.org/10.14791/btrt.2022.10.f-1185>
234. Malmström, A., Grønberg, B. H., Marosi, C., Stupp, R., Frappaz, D., Schultz, H., ..., Henriksson, R. (2012). Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 13(9), 916–926. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70265-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70265-6)

235. Marcial-Vega, V. A., Wharam, M. D., Leibel, S., Clark, A., Zweig, R., & Order, S. E. (1989). Treatment of supratentorial high grade gliomas with split course high fractional dose postoperative radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 16(6), 1419–1424. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90943-7](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90943-7)
236. Marks, L. B., Yorke, E. D., Jackson, A., Ten Haken, R. K., Constine, L. S., Eisbruch, A., ..., Deasy, J. O. (2010). Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 76(3 Suppl), S10–S19. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754>
237. Marta, G. N., Riera, R., Pacheco, R. L., Cabrera Martimbianco, A. L., Meattini, I., Kaidar-Person, O., & Poortmans, P. (2022). Moderately hypofractionated post-operative radiation therapy for breast cancer: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Breast*, 62, 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.01.018>
238. Martell, K., McGeachy, P., Quon, H., Quirk, S., Roumeliotis, M., Husain, S., ..., Thind, K. (2020). Rapid implementation of extreme hypofractionation protocols in prostate cancer using RapidPlan® in response to COVID-19. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 151, 296–297. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.08.031>
239. Marwah, R., Xing, D., Squire, T., Soon, Y. Y., Gan, H. K., & Ng, S. P. (2023). Reirradiation versus systemic therapy versus combination therapy for recurrent high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of survival and toxicity. *Journal of Neuro-Oncology*. <https://doi.org/10.1007/s11060-023-04441-0>
240. Matković, K., Gerić, M., Kazensky, L., Milić, M., Kašuba, V., Cvitković, A., ..., Gajski, G. (2024). Comparison of DNA damage in fresh and frozen blood samples: implications for the comet assay in human biomonitoring studies. *Archives of Toxicology*. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03823-1>

241. Matsui, J. K., Perlow, H. K., Facer, B. D., McCalla, A., Marrazzo, L., Detti, B., ..., Palmer, J. D. (2022). Radiotherapy for elderly patients with glioblastoma: an assessment of hypofractionation and modern treatment techniques. In *Chinese Clinical Oncology* (Vol. 11, Issue 5, pp. 38–38). <https://doi.org/10.21037/cco-22-76>
242. Matsuo, K., Yoshie, O., Kitahata, K., Kamei, M., Hara, Y., & Nakayama, T. (2021). Recent Progress in Dendritic Cell-Based Cancer Immunotherapy. *Cancers*, *13*(10). <https://doi.org/10.3390/cancers13102495>
243. Mauer, M., Stupp, R., Taphoorn, M. J. B., Coens, C., Osoba, D., Marosi, C., ..., Bottomley, A. (2007). The prognostic value of health-related quality-of-life data in predicting survival in glioblastoma cancer patients: results from an international randomised phase III EORTC Brain Tumour and Radiation Oncology Groups, and NCIC Clinical Trials Group study. *British Journal of Cancer*, *97*(3), 302–307. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603876>
244. Mavragani, I. V., Nikitaki, Z., Kalospyros, S. A., & Georgakilas, A. G. (2019). Ionizing Radiation and Complex DNA Damage: From Prediction to Detection Challenges and Biological Significance. *Cancers*, *11*(11). <https://doi.org/10.3390/cancers11111789>
245. McBain, C., Lawrie, T. A., Rogozińska, E., Kernohan, A., Robinson, T., & Jefferies, S. (2021). Treatment options for progression or recurrence of glioblastoma: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *5*(1), CD013579. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013579.pub2>
246. McLaughlin, M., Patin, E. C., Pedersen, M., Wilkins, A., Dillon, M. T., Melcher, A. A., & Harrington, K. J. (2020). Inflammatory microenvironment remodelling by tumour cells after radiotherapy. *Nature Reviews. Cancer*, *20*(4), 203–217. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0246-1>

247. McNeely, M. L., Sellar, C., Williamson, T., Shea-Budgell, M., Joy, A. A., Lau, H. Y., ..., Culos-Reed, N. (2019). Community-based exercise for health promotion and secondary cancer prevention in Canada: protocol for a hybrid effectiveness-implementation study. *BMJ Open*, 9(9), e029975. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029975>

248. Medawar, P. B. (1948). Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *British Journal of Experimental Pathology*, 29(1), 58–69. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18865105>

249. Melo, S. M. de, Marta, G. N., Latorraca, C. de O. C., Martins, C. B., Efthimiou, O., & Riera, R. (2021). Hypofractionated radiotherapy for newly diagnosed elderly glioblastoma patients: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*, 16(11), e0257384. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257384>

250. Merlotti, A., Bruni, A., Borghetti, P., Ramella, S., Scotti, V., Trovò, M., ..., Arcangeli, S. (2021). Sequential chemo-hypofractionated RT versus concurrent standard CRT for locally advanced NSCLC: GRADE recommendation by the Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO). *La Radiologia Medica*, 126(8), 1117–1128. <https://doi.org/10.1007/s11547-021-01362-8>

251. Miklja, Z., Gabel, N., Altshuler, D., & Wang, L. (2022). Exercise improves health-related quality of life sleep and fatigue domains in adult high-and low-grade glioma patients. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-021-06566-2>

252. Miller, K. D., Ostrom, Q. T., Kruchko, C., Patil, N., Tihan, T., Cioffi, G., ..., Barnholtz-Sloan, J. S. (2021). Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(5), 381–406. <https://doi.org/10.3322/caac.21693>

253. Minniti, G., Niyazi, M., Alongi, F., Navarria, P., & Belka, C. (2021). Current status and recent advances in reirradiation of glioblastoma. *Radiation Oncology*, *16*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01767-9>
254. Minniti, G., Scaringi, C., Baldoni, A., Lanzetta, G., De Sanctis, V., Esposito, V., & Enrici, R. M. (2013). Health-Related Quality of Life in Elderly Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Treated With Short-Course Radiation Therapy Plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, *86*(2), 285–291. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.02.013>
255. Mitsuya, K., Akiyama, Y., Iizuka, A., Miyata, H., Deguchi, S., Hayashi, N., ..., Yamaguchi, K. (2020). Alpha-type-1 Polarized Dendritic Cell-based Vaccination in Newly Diagnosed High-grade Glioma: A Phase II Clinical Trial. *Anticancer Research*, *40*(11), 6473–6484. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14669>
256. Mitra, I., Samant, U., Sharma, S., Raghuram, G. V., Saha, T., Tidke, P., ... Dutt, A. (2017). Cell-free chromatin from dying cancer cells integrate into genomes of bystander healthy cells to induce DNA damage and inflammation. *Cell Death Discovery*, *3*, 17015. <https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2017.15>
257. Mole, R. H. (1953). Whole Body Irradiation—Radiobiology or Medicine? *BJR Supplement / BIR*, *26*(305), 234–241. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-26-305-234>
258. Møller, P., Azqueta, A., Sanz-Serrano, J., Bakuradze, T., Richling, E., Eyluel Bankoglu, E., ... Collins, A. (2023). Visual comet scoring revisited: a guide to scoring comet assay slides and obtaining reliable results. *Mutagenesis*, *38*(5), 253–263. <https://doi.org/10.1093/mutage/gead015>
259. Monten, C., & Lievens, Y. (2018). Adjuvant breast radiotherapy: How to trade-off cost and effectiveness? *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *126*(1), 132–138. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.11.005>

260. Morgan, W. F. (2012). Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: I. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vitro. 2003. *Radiation Research*, 178(2), AV223–AV236. <https://doi.org/10.1667/rrav19.1>

261. Mothersill, C., & Seymour, C. (2001). Radiation-induced bystander effects: past history and future directions. *Radiation Research*, 155(6), 759–767. [https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2001\)155\[0759:ribeph\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2001)155[0759:ribeph]2.0.co;2)

262. Mukherjee, S., Wethington, D., Dey, T. K., & Das, J. (2022). Determining clinically relevant features in cytometry data using persistent homology. *PLoS Computational Biology*, 18(3), e1009931. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009931>

263. Mukundan, H., & Vats, P. (2021). Advances in radiotherapy in 2020: Hypofractionation - less is more in times of COVID-19. *Indian Journal of Cancer*, 58(1), 41–44. https://doi.org/10.4103/ijc.IJC_1345_20

264. Nabors, L. B., Portnow, J., Ahluwalia, M., Baehring, J., Brem, H., Brem, S., ... Darlow, S. D. (2020). Central Nervous System Cancers, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 18(11), 1537–1570. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0052>

265. Najafi, M., Fardid, R., Hadadi, G., & Fardid, M. (2014). The mechanisms of radiation-induced bystander effect. *Journal of Biomedical Physics & Engineering*, 4(4), 163–172. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599062>

266. Najafi, S., & Mortezaee, K. (2023). Advances in dendritic cell vaccination therapy of cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 164, 114954. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114954>

267. Nassiri, F., Taslimi, S., Wang, J. Z., Badhiwala, J. H., Dalcourt, T., Ijad, N., ..., Zadeh, G. (2020). Determining the Optimal Adjuvant Therapy for Improving Survival in Elderly Patients with Glioblastoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 26(11), 2664–2672. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3359>

268. National Cancer Institute. (2011). NCI dictionary of Cancer Terms. Retrieved from <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/hypofractionated-radiation-therapy>

269. Nicholas, M. K., Antel, J. P., Stefansson, K., & Arnason, B. G. (1987). Rejection of fetal neocortical neural transplants by H-2 incompatible mice. *Journal of Immunology*, 139(7), 2275–2283. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3309054>

270. Nieder, C., Astner, S. T., Mehta, M. P., Grosu, A. L., & Molls, M. (2008). Improvement, clinical course, and quality of life after palliative radiotherapy for recurrent glioblastoma. *American Journal of Clinical Oncology*, 31(3), 300–305. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31815e3fdc>

271. Nomiya, T. (2013). Discussions on target theory: past and present. *Journal of Radiation Research*, 54(6), 1161–1163. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrt075>

272. Noorbakhsh, A., Tang, J. A., Marcus, L. P., McCutcheon, B., Gonda, D. D., Schallhorn, C. S., ..., Chen, C. C. (2014). Gross-total resection outcomes in an elderly population with glioblastoma: a SEER-based analysis. *Journal of Neurosurgery*, 120(1), 31–39. <https://doi.org/10.3171/2013.9.JNS13877>

273. Noticewala, S. S., Ludmir, E. B., Bishop, A. J., Chung, C., Ghia, A. J., Grosshans, D., ..., Li, J. (2020). Radiation for Glioblastoma in the Era of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Patient Selection and Hypofractionation to Maximize Benefit and Minimize Risk. *Advances in Radiation Oncology*, 5(4), 743–745. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.04.040>

274. Obrador, E., Moreno-Murciano, P., Oriol-Caballo, M., López-Blanch, R., Pineda, B., Gutiérrez-Arroyo, J. L., ..., Marqués-Torrejón, M. Á. (2024). Glioblastoma Therapy: Past, Present and Future. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5). <https://doi.org/10.3390/ijms25052529>

275. Ohaeri, J. U., Campbell, O. B., Ilesanmi, A. O., & Omigbodun, A. O. (1999). The psychosocial burden of caring for some Nigerian women with breast cancer and cervical cancer. *Social Science & Medicine*, 49(11), 1541–1549. [https://doi.org/10.1016/s0277-9536\(99\)00223-3](https://doi.org/10.1016/s0277-9536(99)00223-3)

276. Ohno, M., Miyakita, Y., Takahashi, M., Igaki, H., Matsushita, Y., Ichimura, K., & Narita, Y. (2019). Survival benefits of hypofractionated radiotherapy combined with temozolomide or temozolomide plus bevacizumab in elderly patients with glioblastoma aged ≥ 75 years. *Radiation Oncology*, 14(1), 200. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1389-7>

277. Ohri, N., Rapkin, B. D., Guha, D., Haynes-Lewis, H., Guha, C., Kalnicki, S., & Garg, M. (2015). Predictors of radiation therapy noncompliance in an urban academic cancer center. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 91(1), 232–238. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.09.030>

278. Olive, P. L. (2009). Impact of the comet assay in radiobiology. *Mutation Research*, 681(1), 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2007.11.001>

279. Olive, P. L., & Banáth, J. P. (2006). The comet assay: a method to measure DNA damage in individual cells. *Nature Protocols*, 1(1), 23–29. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.5>

280. Omuro, A., Brandes, A. A., Carpentier, A. F., Idbaih, A., Reardon, D. A., Cloughesy, T., ..., Weller, M. (2023). Radiotherapy combined with nivolumab or temozolomide for newly diagnosed glioblastoma with unmethylated MGMT promoter: An international randomized phase III trial. *Neuro-Oncology*, 25(1), 123–134. <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article-abstract/25/1/123/6568419>

281. Oronsky, B., Reid, T. R., Oronsky, A., Sandhu, N., & Knox, S. J. (2020). A Review of Newly Diagnosed Glioblastoma. *Frontiers in Oncology*, *10*, 574012. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.574012>
282. Ostling, O., & Johanson, K. J. (1984). Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *123*(1), 291–298. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(84\)90411-x](https://doi.org/10.1016/0006-291x(84)90411-x)
283. Ostrom, Q. T., Price, M., Neff, C., Cioffi, G., Waite, K. A., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2022). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro-Oncology*, *24*(Suppl 5), v1–v95. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac202>
284. Owens, T., Bechmann, I., & Engelhardt, B. (2008). Perivascular spaces and the two steps to neuroinflammation. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *67*(12), 1113–1121. <https://academic.oup.com/jnen/article-abstract/67/12/1113/2916842>
285. Palmer, J. D., Chavez, G., Furnback, W., Chuang, P.-Y., Wang, B., Proescholdt, C., & Tang, C.-H. (2021). Health-Related Quality of Life for Patients Receiving Tumor Treating Fields for Glioblastoma. *Frontiers in Oncology*, *11*, 772261. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.772261>
286. Pan, I.-W., Ferguson, S. D., & Lam, S. (2015). Patient and treatment factors associated with survival among adult glioblastoma patients: A USA population-based study from 2000-2010. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, *22*(10), 1575–1581. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.03.032>
287. Panganiban, R.-A. M., Snow, A. L., & Day, R. M. (2013). Mechanisms of radiation toxicity in transformed and non-transformed cells. *International Journal of Molecular Sciences*, *14*(8), 15931–15958. <https://doi.org/10.3390/ijms140815931>

288. Pankratov, V., Mezzavilla, M., Aneli, S., Kuznetsov, I. A., Fusco, D., Wilson, J. F., ..., Marnetto, D. (2024). Ancestral genetic components are consistently associated with the complex trait landscape in European biobanks. *European Journal of Human Genetics: EJHG*. <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01678-9>

289. Pardridge, W. M. (2012). Drug Transport across the Blood–Brain Barrier. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 32(11), 1959–1972. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.126>

290. Parker, R. A., & Cook, J. A. (2023). The importance of clinical importance when determining the target difference in sample size calculations. *Trials*, 24(1), 495. <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07532-5>

291. Parthan, A., Pruttivarasin, N., Davies, D., Taylor, D. C. A., Pawar, V., Bijlani, A., ..., Chen, R. C. (2012). Comparative cost-effectiveness of stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated and proton radiation therapy for localized prostate cancer. *Frontiers in Oncology*, 2, 81. <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00081>

292. Perry, J. R., Laperriere, N., O’Callaghan, C. J., Brandes, A. A., Menten, J., Phillips, C., ..., Fariselli, L. (2017). Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, 376(11), 1027–1037. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611977>

293. Pieczyńska, A., Zasadzka, E., Pilarska, A., Procyk, D., Adamska, K., & Hojan, K. (2023). Rehabilitation Exercises Supported by Monitor-Augmented Reality for Patients with High-Grade Glioma Undergoing Radiotherapy: Results of a Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical Medicine Research*, 12(21). <https://doi.org/10.3390/jcm12216838>

294. Pinson, H., Silversmit, G., Vanhauwaert, D., Vanschoenbeek, K., Okito, J.-P. K., De Vleeschouwer, S., ..., De Gendt, C. (2024). Epidemiology and survival of adult-type diffuse glioma in Belgium during the molecular era. *Neuro-Oncology*, 26(1), 191–202. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad158>

295. Portaluri, M., Barba, M. C., Musio, D., Tramacere, F., Pati, F., & Bambace, S. (2020). Hypofractionation in COVID-19 radiotherapy: A mix of evidence based medicine and of opportunities. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *150*, 191–194. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.06.036>
296. Pouget, J.-P., Georgakilas, A. G., & Ravanat, J.-L. (2018). Targeted and Off-Target (Bystander and Abscopal) Effects of Radiation Therapy: Redox Mechanisms and Risk/Benefit Analysis. *Antioxidants & Redox Signaling*, *29*(15), 1447–1487. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7267>
297. Price, J. M., Prabhakaran, A., & West, C. M. L. (2023). Predicting tumour radiosensitivity to deliver precision radiotherapy. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, *20*(2), 83–98. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00709-y>
298. Protocol development. (n.d.). Retrieved from https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
299. Qin, L., Li, H., Zheng, D., Lin, S., & Ren, X. (2024). Glioblastoma patients' survival and its relevant risk factors during the pre-COVID-19 and post-COVID-19 pandemic: real-world cohort study in the USA and China. *International Journal of Surgery*, *110*(5), 2939. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000001224>
300. Qin, Z., Noffz, G., Mohaupt, M., & Blankenstein, T. (1997). Interleukin-10 prevents dendritic cell accumulation and vaccination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene-modified tumor cells. *Journal of Immunology*, *159*(2), 770–776. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9218594>
301. Rades, D., Witteler, J., Leppert, J., & Schild, S. E. (2020). Re-Irradiation for Recurrent Glioblastoma Multiforme. *Anticancer Research*, *40*(12), 7077–7081. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14735>

302. Rades, D., Witteler, J., Schild, S. E., Trillenber, P., Bonsanto, M. M., & Leppert, J. (2021). A New Survival Score for Patients Receiving Radiotherapy for Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *Anticancer research*, *41*(1), 379–384. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14786>
303. Radjavi, A., Smirnov, I., Derecki, N., & Kipnis, J. (2014). Dynamics of the meningeal CD4(+) T-cell repertoire are defined by the cervical lymph nodes and facilitate cognitive task performance in mice. *Molecular Psychiatry*, *19*(5), 531–533. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.79>
304. Rajani, K. R., Carlstrom, L. P., Parney, I. F., Johnson, A. J., Warrington, A. E., & Burns, T. C. (2018). Harnessing Radiation Biology to Augment Immunotherapy for Glioblastoma. *Frontiers in Oncology*, *8*, 656. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00656>
305. Redon, C. E., Dickey, J. S., Nakamura, A. J., Kareva, I. G., Naf, D., Newshean, S., ..., Sedelnikova, O. A. (2010). Tumors induce complex DNA damage in distant proliferative tissues in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(42), 17992–17997. <https://doi.org/10.1073/pnas.1008260107>
306. Reis, B., Attig, J., Dziadek, S., Graefe, N., Heller, A., Rieder, N., & Gomes, B. (2024). Tumor beta2-microglobulin and HLA-A expression is increased by immunotherapy and can predict response to CIT in association with other biomarkers. *Frontiers in Immunology*, *15*, 1285049. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1285049>
307. Reisz, J. A., Bansal, N., Qian, J., Zhao, W., & Furdai, C. M. (2014). Effects of ionizing radiation on biological molecules--mechanisms of damage and emerging methods of detection. *Antioxidants & Redox Signaling*, *21*(2), 260–292. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5489>

308. Roa, W., Brasher, P. M. A., Bauman, G., Anthes, M., Bruera, E., Chan, A., ..., Forsyth, P. (2004). Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(9), 1583–1588. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.06.082>
309. Rodin, D., Tawk, B., Mohamad, O., Grover, S., Moraes, F. Y., Yap, M. L., ..., Lievens, Y. (2021). Hypofractionated radiotherapy in the real-world setting: An international ESTRO-GIRO survey. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 157, 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.01.003>
310. Rodríguez De Dios, N., Navarro-Martin, A., Cigarral, C., Chicas-Sett, R., García, R., Garcia, V., ..., Couñago, F. (2022). GOECP/SEOR radiotherapy guidelines for non-small-cell lung cancer. *World Journal of Clinical Oncology*, 13(4), 237–266. <https://doi.org/10.5306/wjco.v13.i4.237>
311. Rodríguez-Ruiz, M. E., Vanpouille-Box, C., Melero, I., Formenti, S. C., & Demaria, S. (2018). Immunological Mechanisms Responsible for Radiation-Induced Abscopal Effect. *Trends in Immunology*, 39(8), 644–655. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.06.001>
312. Rojas-Canales, D., Krishnan, R., Jessup, C. F., & Coates, P. T. (2012). Early exposure of interferon- γ inhibits signal transducer and activator of transcription-6 signalling and nuclear factor κ B activation in a short-term monocyte-derived dendritic cell culture promoting “FAST” regulatory dendritic cells. *Clinical and Experimental Immunology*, 167(3), 447–458. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04537.x>
313. Roth, C., Rochlitz, C., & Kourilsky, P. (1994). Immune response against tumors. *Advances in Immunology*, 57, 281–351. [https://doi.org/10.1016/s0065-2776\(08\)60675-6](https://doi.org/10.1016/s0065-2776(08)60675-6)

314. Rozumenko, A., Kliuchka, V., Rozumenko, V., Daschakovskiy, A., & Fedorenko, Z. (2022). Glioblastoma management in a lower middle-income country: Nationwide study of compliance with standard care protocols and survival outcomes in Ukraine. *Neuro-oncology practice*, *10*(4), 352–359. <https://doi.org/10.1093/nop/npac094>
315. Rückert, M., Flohr, A.-S., Hecht, M., & Gaipl, U. S. (2021). Radiotherapy and the immune system: More than just immune suppression. *Stem Cells*, *39*(9), 1155–1165. <https://doi.org/10.1002/stem.3391>
316. Rudra, S., Hui, C., Rao, Y. J., Samson, P., Lin, A. J., Chang, X., ..., Huang, J. (2018). Effect of Radiation Treatment Volume Reduction on Lymphopenia in Patients Receiving Chemoradiotherapy for Glioblastoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *101*(1), 217–225. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.01.069>
317. Rustenhoven, J., Drieu, A., Mamuladze, T., de Lima, K. A., Dykstra, T., Wall, M., ... Kipnis, J. (2021). Functional characterization of the dural sinuses as a neuroimmune interface. *Cell*, *184*(4), 1000–1016.e27. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.040>
318. Sarkaria, J. N., Hu, L. S., Parney, I. F., Pafundi, D. H., Brinkmann, D. H., Laack, N. N., ..., Elmquist, W. F. (2017). Is the blood–brain barrier really disrupted in all glioblastomas? A critical assessment of existing clinical data. *Neuro-Oncology*, *20*(2), 184–191. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox175>
319. Savard, J., & Morin, C. M. (2001). Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *19*(3), 895–908. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.3.895>
320. Scarborough, J. A., & Scott, J. G. (2022). Translation of Precision Medicine Research Into Biomarker-Informed Care in Radiation Oncology. *Seminars in Radiation Oncology*, *32*(1), 42–53. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2021.09.001>

321. Schaeue, D. (2017). A Century of Radiation Therapy and Adaptive Immunity. *Frontiers in Immunology*, 8, 431. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00431>
322. Schirmmacher, V., Van Gool, S., & Stuecker, W. (2024). Individualized Multimodal Immunotherapy (IMI): Scientific Rationale and Clinical Experience from a Single Institution. *Biomedicines*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040754>
323. Schlom, J., Hodge, J. W., Palena, C., Greiner, J. W., Tsang, K.-Y., Farsaci, B., Madan, R. A., & Gulley, J. L. (2013). *Cancer Immunotherapy: Chapter 20. Recombinant TRICOM-based Therapeutic Cancer Vaccines: Lessons Learned*. Retrieved from <https://play.google.com/store/books/details?id=txR1DAAAQBAJ>
324. Schritz, A., Aouali, N., Fischer, A., Dessenne, C., Adams, R., Berchem, G., Huiart, L., & Schmitz, S. (2021). Systematic review and network meta-analysis of the efficacy of existing treatments for patients with recurrent glioblastoma. *Neuro-Oncology Advances*, 3(1), vdab052. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdab052>
325. Schwarz, G. (n.d.). Dauerbestrahlung mit täglichen kleinen Dosen. *Münchener Med Wochenschr.*
326. Scoccianti, S., Francolini, G., Carta, G. A., Greto, D., Detti, B., Simontacchi, G., ..., Livi, L. (2018). Re-irradiation as salvage treatment in recurrent glioblastoma: A comprehensive literature review to provide practical answers to frequently asked questions. *Critical Reviews in Oncology/hematology*, 126, 80–91. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.03.024>
327. Scott, A. J., Correa, L. O., Edwards, D. M., Sun, Y., Ravikumar, V., Andren, A. C., ... Wahl, D. R. (2023). Metabolomic Profiles of Human Glioma Inform Patient Survival. *Antioxidants & Redox Signaling*, 39(13-15), 942–956. <https://doi.org/10.1089/ars.2022.0085>

328. Sekaran, T. S. G., Kedilaya, V. R., Kumari, S. N., Shetty, P., & Gollapalli, P. (2021). Exploring the differentially expressed genes in human lymphocytes upon response to ionizing radiation: a network biology approach. *Radiation Oncology Journal*, 39(1), 48–60. <https://doi.org/10.3857/roj.2021.00045>
329. Shadley, J. D. (1994). Chromosomal adaptive response in human lymphocytes. *Radiation Research*, 138(1 Suppl), S9–S12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8146337>
330. Shah, J. L., Li, G., Shaffer, J. L., Azoulay, M. I., Gibbs, I. C., Nagpal, S., & Soltys, S. G. (2018). Stereotactic Radiosurgery and Hypofractionated Radiotherapy for Glioblastoma. *Neurosurgery*, 82(1), 24–34. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx115>
331. Shapiro, W. R., Green, S. B., Burger, P. C., Stephen Mahaley, M., Selker, R. G., VanGilder, J. C., ..., Pistenmaa, D. A. (1989). Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. In *Journal of Neurosurgery* (Vol. 71, Issue 1, pp. 1–9). <https://doi.org/10.3171/jns.1989.71.1.0001>
332. Shimba, A., Ejima, A., & Ikuta, K. (2021). Pleiotropic Effects of Glucocorticoids on the Immune System in Circadian Rhythm and Stress. *Frontiers in Immunology*, 12, 706951. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.706951>
333. Shrestha, A., Martin, C., Burton, M., Walters, S., Collins, K., & Wyld, L. (2019). Quality of life versus length of life considerations in cancer patients: A systematic literature review. *Psycho-Oncology*, 28(7), 1367–1380. <https://doi.org/10.1002/pon.5054>
334. Siegel, R., Ma, J., Zou, Z., & Jemal, A. (2014). Cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 64(1), 9–29. <https://doi.org/10.3322/caac.21208>
335. Sies, A., Demyttenaere, K., & Van Mechelen, I. (2019). Studying treatment-effect heterogeneity in precision medicine through induced subgroups. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 29(3), 491–507. <https://doi.org/10.1080/10543406.2019.1579220>

336. Silveira, A., Sequeira, T., Gonçalves, J., & Lopes Ferreira, P. (2022). Patient reported outcomes in oncology: changing perspectives-a systematic review. *Health and Quality of Life Outcomes*, 20(1), 82. <https://doi.org/10.1186/s12955-022-01987-x>
337. Siri, S. O., Martino, J., & Gottifredi, V. (2021). Structural Chromosome Instability: Types, Origins, Consequences, and Therapeutic Opportunities. *Cancers*, 13(12). <https://doi.org/10.3390/cancers13123056>
338. Sisodiya, S. M. (2021). Precision medicine and therapies of the future. *Epilepsia*, 62 Suppl 2(Suppl 2), S90–S105. <https://doi.org/10.1111/epi.16539>
339. Sjostedt, S., & Bezak, E. (2010). Non-targeted effects of ionising radiation and radiotherapy. *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine / Supported by the Australasian College of Physical Scientists in Medicine and the Australasian Association of Physical Sciences in Medicine*, 33(3), 219–231. <https://doi.org/10.1007/s13246-010-0030-8>
340. Skachkova, O.V., Gorbach, O.I., Khranovska, N.M., Glavatskyi, O.Y., Khmelnytskyi, H.V., Shuba, I.M., ..., Zemskova, O.V. (2021). Immune monitoring of dendritic cell-based cancer vaccine in glioblastoma patients. *World of medicine and biology*, 77(3), 152–157. DOI: 10.26724/2079-8334-2021-3-77-152-157.
341. Ståhl, P., Henoch, I., Smits, A., Rydenhag, B., & Ozanne, A. (2022). Quality of life in patients with glioblastoma and their relatives. *Acta Neurologica Scandinavica*, 146(1), 82–91. <https://doi.org/10.1111/ane.13625>
342. Staquet, M., Berzon, R., Osoba, D., & Machin, D. (1996). Guidelines for reporting results of quality of life assessments in clinical trials. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 5(5), 496–502. <https://doi.org/10.1007/BF00540022>

343. Starling, M. T. M., Thibodeau, S., de Sousa, C. F. P. M., Restini, F. C. F., Viani, G. A., Gouveia, A. G., ..., Moraes, F. Y. (2024). Optimizing Clinical Implementation of Hypofractionation: Comprehensive Evidence Synthesis and Practical Guidelines for Low- and Middle-Income Settings. *Cancers*, *16*(3). <https://doi.org/10.3390/cancers16030539>

344. Streffer, C. (2015). An update on the mechanisms and pathophysiological consequences of genomic instability with a focus on ionizing radiation. *Research and Reports in Biology*, *6*, 225–233. <https://doi.org/10.2147/RRB.S72016>

345. Stupp, R., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M. J. B., ... National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, *352*(10), 987–996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>

346. Svyrydova, K., Vasylieva, V., Kropyvko, S., Afanasieva, K., & Sivolob, A. (2021). Comparative characteristics of DNA loop domains rearrangement in glioblastoma multiforme T98G and glioblastoma astrocytoma U373 cell lines under different culture conditions. *Experimental Oncology*, *43*(4), 306–311. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-4.17080>

347. Takei, J., Kamata, Y., Tanaka, T., Fukasawa, N., Gomisawa, K., Satake, M., ..., Akasaki, Y. (2023). Prognostic survival biomarkers of tumor-fused dendritic cell vaccine therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII*, *72*(10), 3175–3189. <https://doi.org/10.1007/s00262-023-03482-8>

348. Taliaferro, W. H., Taliaferro, L. G., & Jaroslow, B. N. (1965). Radiation and Immune Mechanisms. *The American Journal of the Medical Sciences*, *249*(1), 117. <https://doi.org/10.1097/00000441-196501000-00034>

349. Tang, H., Cai, L., He, X., Niu, Z., Huang, H., Hu, W., ..., Huang, H. (2023). Radiation-induced bystander effect and its clinical implications. *Frontiers in Oncology*, *13*, 1124412. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1124412>

350. Taphoorn, M. J. B., Stupp, R., Coens, C., Osoba, D., Kortmann, R., van den Bent, M. J., ..., Bottomley, A. (2005). Health-related quality of life in patients with glioblastoma: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 6(12), 937–944. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70432-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70432-0)

351. Tengland, P.-A. (2006). The goals of health work: Quality of life, health and welfare. *Medicine, Health Care, and Philosophy*, 9(2), 155–167. <https://doi.org/10.1007/s11019-005-5642-5>

352. Tesileanu, C. M. S., Sanson, M., Wick, W., Brandes, A. A., Clement, P. M., Erridge, S. C., ... van den Bent, M. J. (2022). Temozolomide and Radiotherapy versus Radiotherapy Alone in Patients with Glioblastoma, IDH-wildtype: Post Hoc Analysis of the EORTC Randomized Phase III CATNON Trial. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 28(12), 2527–2535. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-4283>

353. The 17 goals. (n.d.). Retrieved from <https://sdgs.un.org/goals>

354. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. (1995). *Social Science & Medicine*, 41(10), 1403–1409. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00112-k](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00112-k)

355. Tjoa, B., Boynton, A., Kenny, G., Ragde, H., Misrock, S. L., & Murphy, G. (1996). Presentation of prostate tumor antigens by dendritic cells stimulates T-cell proliferation and cytotoxicity. *The Prostate*, 28(1), 65–69. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0045\(199601\)28:1<65::AID-PROS9>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0045(199601)28:1<65::AID-PROS9>3.0.CO;2-N)

356. Trone, J.-C., Vallard, A., Sotton, S., Ben Mrad, M., Jmour, O., Magné, N., ..., Ollier, E. (2020). Survival after hypofractionation in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiation Oncology*, 15(1), 145. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01584-6>

357. van Gulijk, M., Dammeijer, F., Aerts, J. G. J. V., & Vroman, H. (2018). Combination Strategies to Optimize Efficacy of Dendritic Cell-Based Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 9, 2759. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02759>

358. Vaz-Salgado, M. A., Villamayor, M., Albarrán, V., Alía, V., Sotoca, P., Chamorro, J., ..., L. (2023). Recurrent Glioblastoma: A Review of the Treatment Options. *Cancers*, *15*(17). <https://doi.org/10.3390/cancers15174279>
359. Verma, N., & Tiku, A. B. (2017). Significance and nature of bystander responses induced by various agents. *Mutation Research-Reviews in Mutation Research*, *773*, 104–121. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2017.05.003>
360. Villani, C. (2009). The Wasserstein distances. In C. Villani (Ed.), *Optimal Transport: Old and New* (pp. 93–111). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-71050-9_6
361. Vinnikov, V., Hande, M. P., Wilkins, R., Wojcik, A., Zubizarreta, E., & Belyakov, O. (2020). Prediction of the Acute or Late Radiation Toxicity Effects in Radiotherapy Patients Using Ex Vivo Induced Biodosimetric Markers: A Review. *Journal of Personalized Medicine*, *10*(4). <https://doi.org/10.3390/jpm10040285>
362. Vitorino, C., Balana, C., & Cabral, C. (2023). *New Insights into Glioblastoma: Diagnosis, Therapeutics and Theranostics*. Elsevier. <https://play.google.com/store/books/details?id=Ni2gEAAAQBAJ>
363. Vogin, G., & Foray, N. (2013). The law of Bergonié and Tribondeau: a nice formula for a first approximation. *International Journal of Radiation Biology*, *89*(1), 2–8. <https://doi.org/10.3109/09553002.2012.717732>
364. Voisin, M. R., Sasikumar, S., & Zadeh, G. (2021). Predictors of survival in elderly patients undergoing surgery for glioblastoma. *Neuro-Oncology Advances*, *3*(1), vdab083. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdab083>
365. Voloshyna, O. B., Dukova, O. R., Balashova, I. V., & Lysyi, I. S. (2022). Оновлені Європейські (2021) та Американські (2022) класифікації хронічної серцевої недостатності: що важливо для практикуючого лікаря. *Практикуючий лікар*, *2-3*, 23–28. <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/709>

366. Walker, M. D., Alexander, E., Jr, Hunt, W. E., Leventhal, C. M., Mahaley, M. S., Jr, Mealey, J., ..., Gehan, E. A. (1976). Evaluation of mithramycin in the treatment of anaplastic gliomas. *Journal of Neurosurgery*, *44*(6), 655–667. <https://doi.org/10.3171/jns.1976.44.6.0655>
367. Walker, M. D., Alexander, E., Jr, Hunt, W. E., MacCarty, C. S., Mahaley, M. S., Jr, Mealey, J., ..., Strike, T. A. (1978). Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *Journal of Neurosurgery*, *49*(3), 333–343. <https://doi.org/10.3171/jns.1978.49.3.0333>
368. Walker, M. D., Green, S. B., Byar, D. P., Alexander, E., Batzdorf, U., Brooks, W. H., ..., Strike, T. A. (1980). Randomized Comparisons of Radiotherapy and Nitrosoureas for the Treatment of Malignant Glioma after Surgery. In *New England Journal of Medicine* (Vol. 303, Issue 23, pp. 1323–1329). <https://doi.org/10.1056/nejm198012043032303>
369. Walker, M. D., Strike, T. A., & Sheline, G. E. (1979). An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *5*(10), 1725–1731. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(79\)90553-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(79)90553-4)
370. Wallis, C. J. D., Catto, J. W. F., Finelli, A., Glaser, A. W., Gore, J. L., Loeb, S., ..., Spratt, D. E. (2020). The Impact of the COVID-19 Pandemic on Genitourinary Cancer Care: Re-envisioning the Future. *European Urology*, *78*(5), 731–742. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.030>
371. Wallner, K. E., Galicich, J. H., Krol, G., Arbit, E., & Malkin, M. G. (1989). Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *16*(6), 1405–1409. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90941-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90941-3)
372. Wang, J., Yu, B., Dou, Y. N., & Mascaro, J. (2024). Biomarker-Driven Oncology Trial Design and Subgroup Characterization: Challenges and Potential Solutions. *JCO Precision Oncology*, *8*, e2400116. <https://doi.org/10.1200/PO.24.00116>

373. Wang, K., & Tepper, J. E. (2021). Radiation therapy-associated toxicity: Etiology, management, and prevention. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *71*(5), 437–454. <https://doi.org/10.3322/caac.21689>
374. Wang, Q., Lin, W., Liu, T., Hu, J., & Zhu, Y. (2022). Immunological classification of glioblastoma and its prognostic implications. *American Journal of Translational Research*, *14*(11), 8009–8022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36505340>
375. Wang, Q.-T., Nie, Y., Sun, S.-N., Lin, T., Han, R.-J., Jiang, J., ..., He, Y.-W. (2020). Tumor-associated antigen-based personalized dendritic cell vaccine in solid tumor patients. *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII*, *69*(7), 1375–1387. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02496-w>
376. Wang, R., Zhou, T., Liu, W., & Zuo, L. (2018). Molecular mechanism of bystander effects and related abscopal/cohort effects in cancer therapy. *Oncotarget*, *9*(26), 18637–18647. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24746>
377. Wang, S., Martinez-Lage, M., Sakai, Y., Chawla, S., Kim, S. G., Alonso-Basanta, M., ..., Poptani, H. (2016). Differentiating Tumor Progression from Pseudoprogression in Patients with Glioblastomas Using Diffusion Tensor Imaging and Dynamic Susceptibility Contrast MRI. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *37*(1), 28–36. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4474>
378. Wang, X., Piantadosi, S., Le-Rademacher, J., & Mandrekar, S. J. (2021). Statistical Considerations for Subgroup Analyses. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, *16*(3), 375–380. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.12.008>
379. Wang, X., Wang, P., Zhao, Z., Mao, Q., Yu, J., & Li, M. (2020). A review of radiation-induced lymphopenia in patients with esophageal cancer: an immunological perspective for radiotherapy. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, *12*, 1758835920926822. <https://doi.org/10.1177/1758835920926822>

380. Wang, Y., Xu, C., Du, L. Q., Cao, J., Liu, J. X., Su, X., ..., Liu, Q. (2013). Evaluation of the comet assay for assessing the dose-response relationship of DNA damage induced by ionizing radiation. *International Journal of Molecular Sciences*, *14*(11), 22449–22461. <https://doi.org/10.3390/ijms141122449>
381. Ward, J. F. (1988). DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of formation, and reparability. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, *35*, 95–125. [https://doi.org/10.1016/s0079-6603\(08\)60611-x](https://doi.org/10.1016/s0079-6603(08)60611-x)
382. Wculek, S. K., Cueto, F. J., Mujal, A. M., Melero, I., Krummel, M. F., & Sancho, D. (2020). Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Nature Reviews. Immunology*, *20*(1), 7–24. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0210-z>
383. Wee, C. W. (2022). Radiotherapy for Newly Diagnosed Glioblastoma in the Elderly: What Is the Standard? *Brain Tumor Research and Treatment*, *10*(1), 12–21. <https://doi.org/10.14791/btrt.2022.10.e34>
384. Weichselbaum, R. R., Liang, H., Deng, L., & Fu, Y.-X. (2017). Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? *Nature Reviews. Clinical Oncology*, *14*(6), 365–379. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.211>
385. Weller, M., van den Bent, M., Preusser, M., Le Rhun, E., Tonn, J. C., Minniti, G., ... Wick, W. (2021). EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, *18*(3), 170–186. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z>
386. Wen, P. Y., Chang, S. M., Van den Bent, M. J., Vogelbaum, M. A., Macdonald, D. R., & Lee, E. Q. (2017). Response Assessment in Neuro-Oncology Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *35*(21), 2439–2449. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.7511>

387. Wen, P. Y., Macdonald, D. R., Reardon, D. A., Cloughesy, T. F., Sorensen, A. G., Galanis, E., ..., Chang, S. M. (2010). Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(11), 1963–1972. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3541>
388. Wen, P. Y., Weller, M., Lee, E. Q., Alexander, B. M., Barnholtz-Sloan, J. S., Barthel, F. P., ... van den Bent, M. J. (2020). Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro-Oncology*, 22(8), 1073–1113. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa106>
389. Widel, M. (2016). Radiation induced bystander effect: From *in vitro* studies to clinical application. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology*, 05(01), 1–17. <https://doi.org/10.4236/ijmpcero.2016.51001>
390. Wikipedia contributors. (2024, July 9). *Wasserstein metric*. Wikipedia, The Free Encyclopedia. Retrieved from https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Wasserstein_metric&oldid=1233567381
391. Wilson, E. H., Weninger, W., & Hunter, C. A. (2010). Trafficking of immune cells in the central nervous system. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(5), 1368–1379. <https://doi.org/10.1172/JCI41911>
392. Wolburg, H., Wolburg-Buchholz, K., Kraus, J., Rascher-Eggstein, G., Liebner, S., Hamm, S., ..., Engelhardt, B. (2003). Localization of claudin-3 in tight junctions of the blood-brain barrier is selectively lost during experimental autoimmune encephalomyelitis and human glioblastoma multiforme. *Acta Neuropathologica*, 105(6), 586–592. <https://doi.org/10.1007/s00401-003-0688-z>
393. Yaghoobi, H., & Hosseini, S. A. (2023). History of the largest global biobanks, ethical challenges, registration, and biological samples ownership. *Journal of Public Health*, 31(3), 467–477. <https://doi.org/10.1007/s10389-021-01504-2>

394. Yahyapour, R., Motevaseli, E., Rezaeyan, A., Abdollahi, H., Farhood, B., Cheki, M., ..., Villa, V. (2018). Mechanisms of Radiation Bystander and Non-Targeted Effects: Implications to Radiation Carcinogenesis and Radiotherapy. *Current Radiopharmaceuticals*, *11*(1), 34–45. <https://doi.org/10.2174/1874471011666171229123130>
395. Yang, J., Qi, S.-N., Fang, H., Song, Y.-W., Jin, J., Liu, Y.-P., ..., Li, Y.-X. (2021). Cost-effectiveness of postmastectomy hypofractionated radiation therapy vs conventional fractionated radiation therapy for high-risk breast cancer. *Breast*, *58*, 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.04.002>
396. Yao, Y., Luo, F., Tang, C., Chen, D., Qin, Z., Hua, W., ..., Zhou, L. (2018). Molecular subgroups and B7-H4 expression levels predict responses to dendritic cell vaccines in glioblastoma: an exploratory randomized phase II clinical trial. *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII*, *67*(11), 1777–1788. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2232-y>
397. Yarn, C., Wakefield, D. V., Spencer, S., Martin, M. Y., Pisu, M., & Schwartz, D. L. (2020). Insurance status and head and neck radiotherapy interruption disparities in the Mid-Southern United States. *Head & Neck*, *42*(8), 2013–2020. <https://doi.org/10.1002/hed.26128>
398. Yilmaz, M. T., Kahvecioglu, A., Yazici, G., Mohammadipour, S., Kertmen, N., Cifci, G. C., & Zorlu, F. (2024). Hypofractionated stereotactic re-irradiation for progressive glioblastoma: twelve years' experience of a single center. *Journal of Neuro-Oncology*. <https://doi.org/10.1007/s11060-024-04607-4>
399. Yu, F., Song, S., Chen, H., Shi, K., & Wei, W. (2023). *Ionizing radiation reprograms tumor immune microenvironment by inducing immunogenic cell death*. Frontiers Media SA. <https://play.google.com/store/books/details?id=SfbYEAAAQBAJ>
400. Yu, M. W., & Quail, D. F. (2021). Immunotherapy for Glioblastoma: Current Progress and Challenges. *Frontiers in Immunology*, *12*, 676301. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.676301>

401. Yuen, C. A., Barbaro, M., & Haggiagi, A. (2022). Correction: Newly Diagnosed Glioblastoma in Elderly Patients. *Current Oncology Reports*, 24(3), 387. <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01246-8>
402. Zemlényi, A. T., Kaló, Z., Kovács, G., Farkas, R., Beöthe, T., Bányai, D., ..., Mangel, L. (2018). Cost-effectiveness analysis of intensity-modulated radiation therapy with normal and hypofractionated schemes for the treatment of localised prostate cancer. *European Journal of Cancer Care*, 27(1). <https://doi.org/10.1111/ecc.12430>
403. Zemskova, O. V., Kurinnyi, D. A., Rushkovsky, S. R., Demchenko, O. M., Romanenko, M. G., Glavatsky, O. Ya. & Klymenko, S. V. (2021). Development of Tumor-Induced Bystander Effect and Radiosensitivity in the Peripheral Blood Lymphocytes of Glioblastoma Patients with Different MGMT Gene Methylation Statuses in Tumor Cells. *Cytology and Genetics*, 55(2), 125–131. DOI: 10.3103/S0095452721020158.
404. Zemskova, O., Pedachenko, E., Yu, N. Y., & Rades, D. (2023). Hypofractionated Radiotherapy (HF-RT). Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy (CF-RT) for Glioblastoma. *Anticancer research*, 43(7), 3121–3128. <https://doi.org/10.21873/anticanres.16484>.
405. Zemskova, O., Yu, N. Y., Leppert, J., & Rades, D. (2024). Prognostic Factors for Progression-free Survival and Overall Survival After Recurrence of Glioblastoma. *Anticancer research*, 44(7), 3059–3066. <https://doi.org/10.21873/anticanres.17119>.
406. Zemskova, O., Yu, N. Y., Löser, A., Leppert, J., & Rades, D. (2024). Evaluation of Five Prognostic Scores in Patients Receiving Chemoradiation for Primary Glioblastoma Multiforme. *In vivo (Athens, Greece)*, 38(4), 1806–1813. <https://doi.org/10.21873/invivo.13632>.

407. Zemskova, O., Yu, N. Y., Löser, A., Leppert, J., & Rades, D. (2024). Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratios in Patients Irradiated for Glioblastoma Multiforme. *Cancer diagnosis & prognosis*, 4(4), 408–415. <https://doi.org/10.21873/cdp.10340>.
408. Zemskova, O., Yu, N. Y., Trillenberg, P., Bonsanto, M. M., Leppert, J., & Rades, D. (2023). Identification of Patients With Glioblastoma Who May Benefit from Hypofractionated Radiotherapy. *Anticancer research*, 43(6), 2725–2732. <https://doi.org/10.21873/anticanres.16439>.
409. Zhang, Z., Liu, X., Chen, D., & Yu, J. (2022). Radiotherapy combined with immunotherapy: the dawn of cancer treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 258. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01102-y>
410. Zhao, B., Yao, L., Hatami, M., Ma, W., & Skutella, T. (2024). Vaccine-based immunotherapy and related preclinical models for glioma. *Trends in Molecular Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024.06.009>
411. Zhao, R., Zeng, J., DeVries, K., Proulx, R., & Krauze, A. V. (2022). Optimizing management of the elderly patient with glioblastoma: Survival prediction online tool based on BC Cancer Registry real-world data. *Neuro-Oncology Advances*, 4(1), vdac052. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdac052>
412. Zhou, X.-J., Tsoi, L. C., & MacLeod, A. S. (2022). *Towards Precision Medicine for Immune-Mediated Disorders: Advances in Using Big Data and Artificial Intelligence to Understand Heterogeneity in Inflammatory Responses*. Frontiers Media SA. <https://play.google.com/store/books/details?id=cPCBEAAAQBAJ>
413. Zorman, M. J., Webb, P., Nixon, M., Sravanam, S., Honeyman, S., Nandhabalan, M., ..., Plaha, P. (2022). Surgical and oncological score to estimate the survival benefit of resection and chemoradiotherapy in elderly (≥ 70 years) glioblastoma patients: A preliminary analysis. *Neuro-Oncology Advances*, 4(1), vdac007. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdac007>

414. Zubizarreta, E. H., Fidarova, E., Healy, B., & Rosenblatt, E. (2015). Need for radiotherapy in low and middle income countries – the silent crisis continues. *Clinical Oncology* , 27(2), 107–114. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2014.10.006>

415. Zwirner, K., Paulsen, F., Schittenhelm, J., Borchers, C., Skardelly, M., Zips, D., & Eckert, F. (2017). Prognostic parameters and outcome after re-irradiation for progressive glioblastoma. *Acta Neurologica Scandinavica*, 136(3), 239–245. <https://doi.org/10.1111/ane.12719>

ДОДАТОК А

**РЕЗУЛЬТАТИ ПЕРЕВІРКИ МОДЕЛІ КОКСА ЩОДО ПРИЙНЯТНОСТІ
ГІПОТЕЗИ ПРОПОРЦІЙНОСТІ РИЗИКІВ ТА АДЕКВАТНОСТІ
СТРАТИФІКАЦІЇ ЗА ГРУПАМИ, ЩО ДОСЛІДЖУЮТЬСЯ В РОБОТІ**

В роботі побудована модель Кокса, яка за визначенням є напівпараметричною регресійною моделлю оцінювання пропорційних ризиків, що використовується для розрахунку впливу різних регресійних змінних на ризику (небезпеку), яким досліджуваний об'єкт піддається в момент часу t . Також ця модель використовується для оцінки вірогідності виживання за будь-який час $T=t$.

В дослідженні модель Кокса стратифікується за групами СПТ та ГПТ (стандартного та гіпофракційного режимів променевої терапії), що означає використання припущення про співпадіння регресійних коефіцієнтів моделі для досліджуваних груп та для загальної вибірки.

Тому для обґрунтування можливості застосування моделі Кокса слід перевірити модель на прийнятність гіпотези про пропорційність ризиків за допомогою аналізу залишків Шенфельда (Schoenfeld Residuals), а також дослідити адекватність стратифікації моделі за групами СПТ та ГПТ за допомогою тесту Chi-square (χ^2) щодо різниці статистики показників правдоподібності відповідних моделей.

1. Прийнятність моделі: перевірка припущення гіпотези пропорційності ризиків за допомогою аналізу залишків Шенфельда

Припущення про пропорційність ризиків напівпараметричної регресійної моделі Кокса вимагає, щоб відношення ризиків (HR) було постійним з плином часу, або еквівалентним. Відповідно, ризик для одного досліджуваного буде пропорційним ризику для будь-якої іншої учасника дослідження, при цьому пропорційність ризику є константою, що не залежить від часу.

Для перевірки цих базових припущень, пов'язаних з моделлю Кокса, проведено перевірку за допомогою аналізу залишків Шенфельда.

На рисунку А.1–А.5 та в таблиці А.1 продемонстровано результати перевірки щодо гіпотези про пропорційність ризику для змінних, використаних в дисертаційному дослідженні в якості коваріат моделі Кокса: стать, функціональний статус за шкалою Карновського, вік, хіміотерапія, радикальність хірургічної резекції гліобластоми. Графічні зображення залишків Шенфельда, які демонструють окремий залишок у кожній досліджуваній особі відповідно до окремої коваріати, не показують невідповідної закономірності (тобто патерну змін залишків), що є свідченням про відсутність порушення припущення щодо пропорційності ризиків.

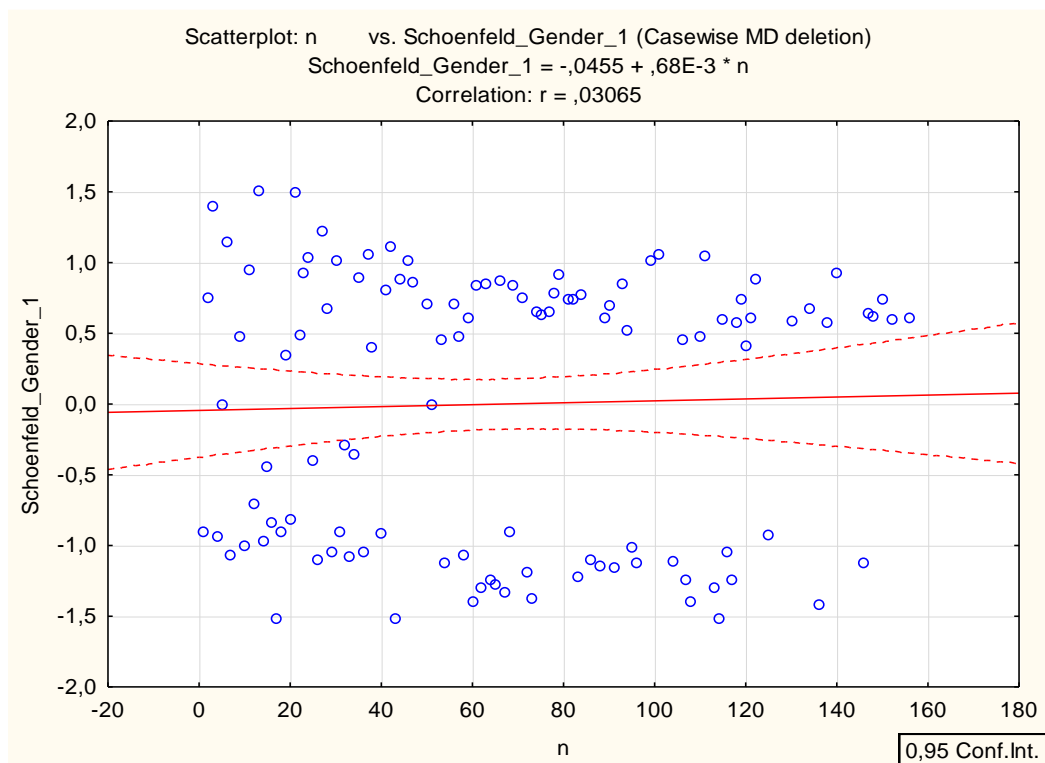


Рис. А.1. Графічні зображення залишків Шенфельда, які демонструють окремий залишок у кожній досліджуваній особі відповідно до статі

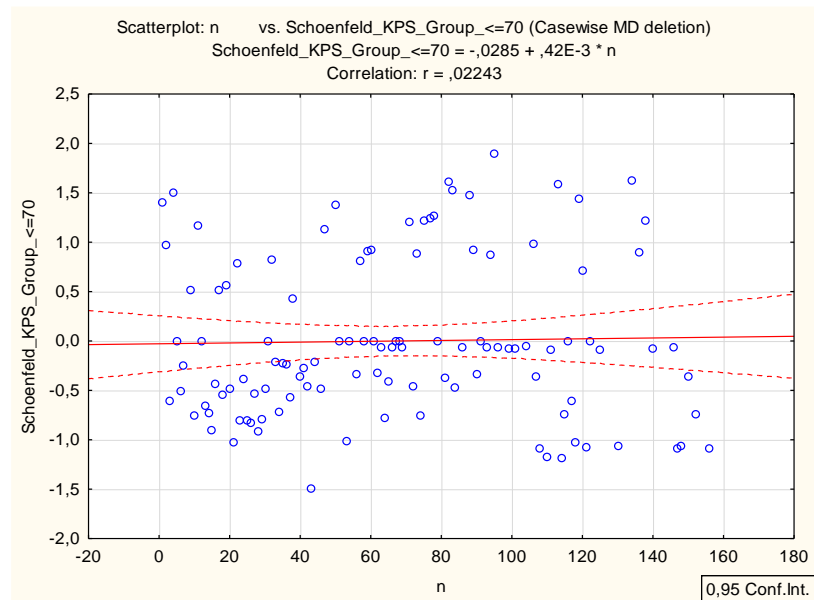


Рис. А.2. Графічні зображення залишків Шенфельда, які демонструють окремий залишок у кожній досліджуваній особі відповідно до функціонального статусу

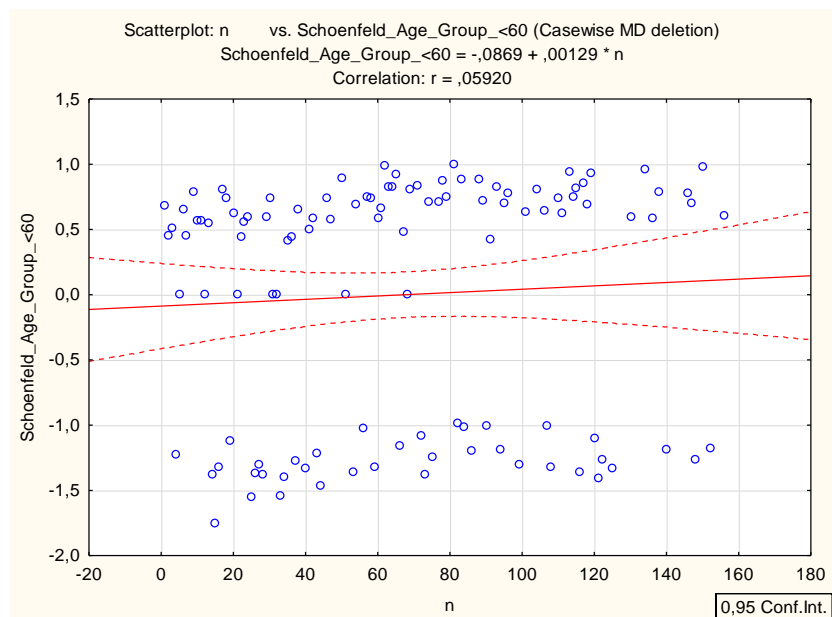


Рис. А.3. Графічні зображення залишків Шенфельда, які демонструють окремий залишок у кожній досліджуваній особі відповідно до віку

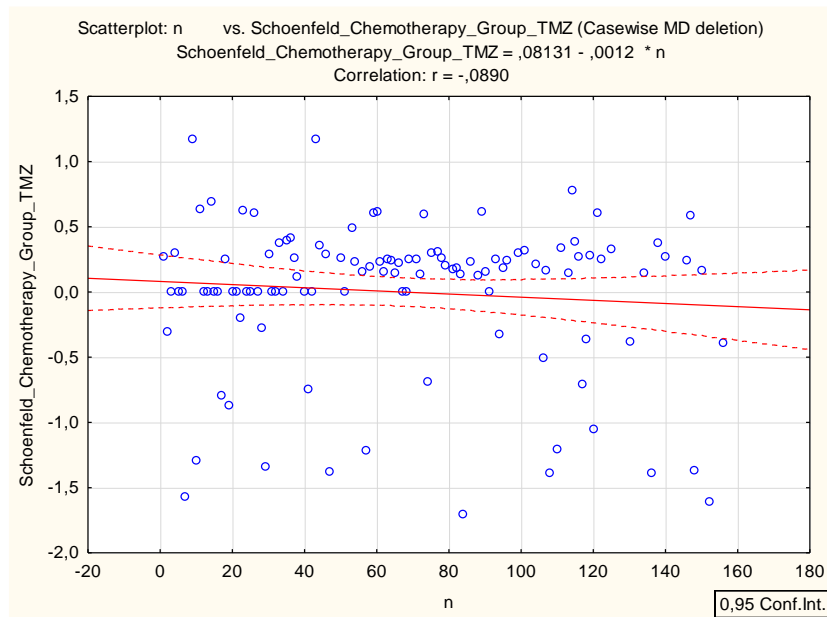


Рис. А.4. Графічні зображення залишків Шенфельда, які демонструють окремий залишок у кожній досліджуваній особі відповідно до хіміотерапевтичного лікування

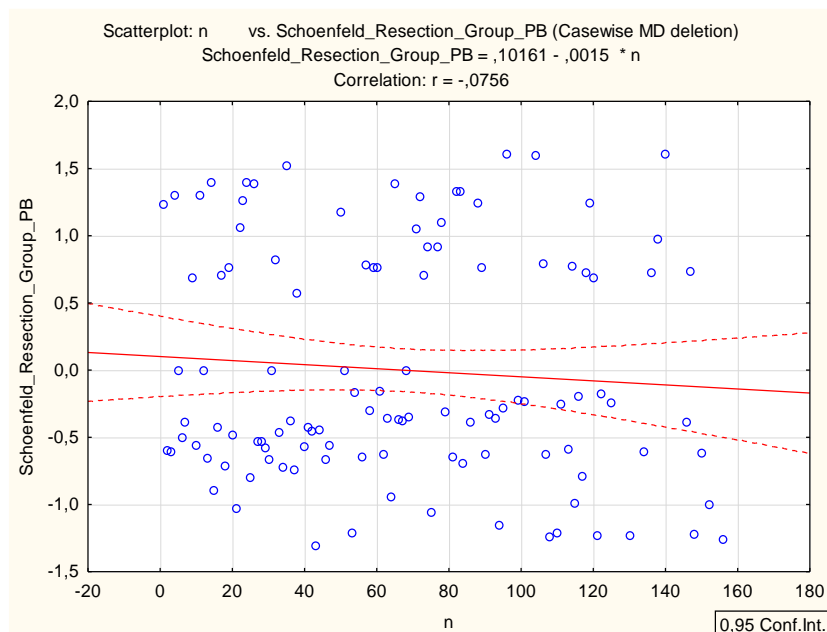


Рис. А.5. Графічні зображення залишків Шенфельда, які демонструють окремий залишок у кожній досліджуваній особі відповідно до радикальності хірургічної резекції гліобластоми

Перевірка гіпотези пропорційності ризиків за тестом Шенфельда здійснюється також дослідженням наявності регресійної залежності:

$$\text{Schoenfeld Residuals} = A \cdot n + B.$$

Таблиця А.1

Результати розрахунків перевірки гіпотези пропорційності ризиків за тестом Шенфельда

Змінні залишків Шенфельда	Кількість випадків події	p-value
Стать (Schoenfeld_Gender_1)	113	0,747
Функціональний статус в балах за шкалою Карновського (Schoenfeld_KPS_Group_≤70)	113	0,813
Вік (Schoenfeld_Age_Group_<60)	113	0,533
Хімієтерапія темозоломідом (Schoenfeld_Chemotherapy_Group_TMZ)	113	0,349
Відсутність хімієтерапії (Schoenfeld_Chemotherapy_Group_No)	113	0,730
Радикальність резекції гліобластоми (Schoenfeld_Resection_Group_PB)	113	0,426

Результати розрахунків (табл. А.1) не зафіксували статистичної значущості ($p > 0,05$) для всіх досліджених регресійних змінних, які були визначені за моделлю пропорційних ризиків Кокса, що підтверджує гіпотезу про наявність пропорційності ризиків щодо цих коваріат.

2. *Адекватність моделі: статистична перевірка моделі Кокса на адекватність стратифікації за допомогою тесту Chi-square (χ^2) статистики правдоподібності*

Для використання моделі Кокса з урахуванням стратифікації за групами, що досліджуються в роботі, застосовується припущення, що регресійні коефіцієнти моделі однакові для обраних дослідником страт (групи СПТ та ГПТ).

Дослідження вказаної гіпотези будемо називати перевіркою стратифікованої мультиваріантної моделі Кокса на адекватність, що здійснюється порівнянням не стратифікованої моделі зі стратифікованою за групами.

Для цього використовується тест відношення правдоподібності (LR), який порівнює логарифм правдоподібної статистики - $2 \log L$ стратифікованої моделі (L_F) та не стратифікованої моделі Кокса (L_R) за допомогою тестової статистики LR:

$$LR = -2 \ln L_R - (-2 \ln L_F) =$$

Статистика тесту LR приблизно має розподіл Chi-square (χ^2) з 2 ступенями свободи (дві страти) та за умови прийняття гіпотези H_0 стратифікована модель є статистично адекватною (задовольняє припущенням щодо її побудови).

Результати розрахунків щодо статистичної перевірки моделі Кокса на адекватність стратифікації представлено в таблиці А.2, де наведені відповідні показники правдоподібності для стратифікованої (L_F) та не стратифікованої моделі (L_R).

**Показники правдоподібності для стратифікованої (L_F) та не
стратифікованої моделі (L_R)**

Стратифікація L_F / L_R	Загальна кількість спостережень	Кількість випадків події	Кількість цензурованих випадків	Показник правдоподібності 2 Log L
Ні (L_R)	159	113	46	710,7727
Так (L_F)	159	113	46	703,3922

Виходячи з вище розрахованих показників -2 Log L правдоподібності (табл. А.2), визначено статистику тесту $LR = 710,7727 - 703,3922 = 7,38$; $p=0,194$, критичне значення для $p\text{-value} = 0,05$ складає Chi-square (χ^2) value = 11,07 > 7,38 (<https://www.danielsoper.com/statcalc/default.aspx>), що свідчить про прийняття гіпотези H_0 . Отже, модель Кокса, що побудована в роботі, має адекватну стратифікацію.

ДОДАТОК Б

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТОДОМ АНАЛІЗУ
ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОГО ЕФЕКТУ ЛІКУВАННЯ ЩОДО КЛІНІЧНИХ
ВАРІАНТІВ, ДЛЯ ЯКИХ НЕ ЗАРЕЄСТРОВАНО СТАТИСТИЧНО
ЗНАЧУЩОЇ РІЗНИЦІ У КАНЦЕР-СПЕЦИФІЧНІЙ ВИЖИВАНOSTІ
ПРИ ПОРІВНЯННІ ІНТЕРПОЛЬОВАНИХ КРИВИХ ВЕЙБУЛЛА
ГРУП СТАНДАРТНОГО ТА ГІПОФРАКЦІЙНОГО РЕЖИМІВ
ОПРОМІНЕННЯ ЗА КРИТЕРІЄМ КОЛМОГОРОВА-СМІРНОВА**

Поміж 48 проаналізованих кластерів у 45 варіантах за результатами статистичних розрахунків слід прийняти статистичну гіпотезу про відсутність різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ ($p \geq 0,05$), що графічно продемонстровано на рисунку Б.1.–Б.45.

Кластер № 1: жінка; вік <60 років; нерадикальне видалення пухлини; хіміотерапія темозоломідом; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=1,0$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.1).

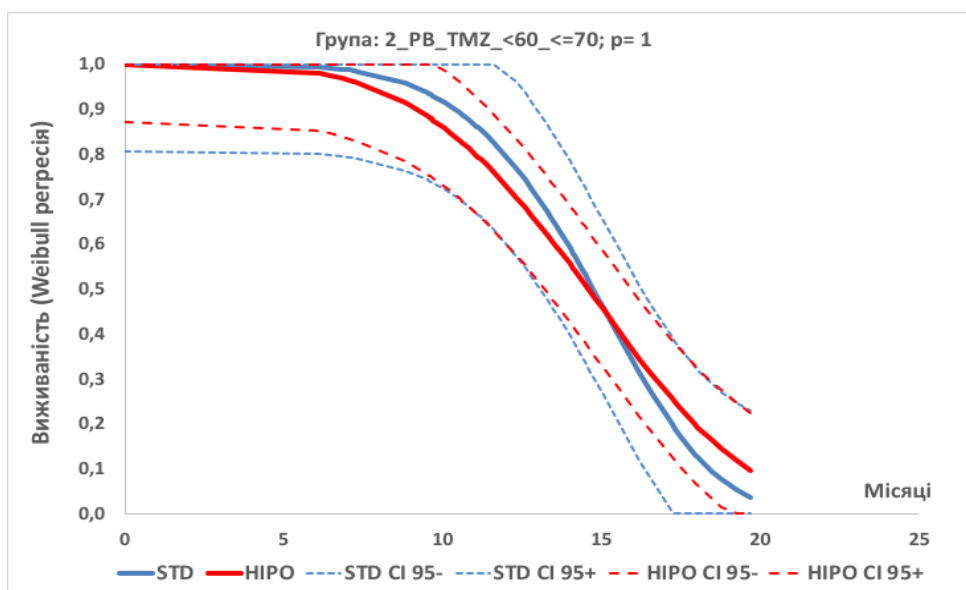


Рис. Б.1. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 1 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 2: чоловік; вік <60 років; нерадикальне видалення пухлини; хімієтерапія не застосовується, функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,98$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.2).

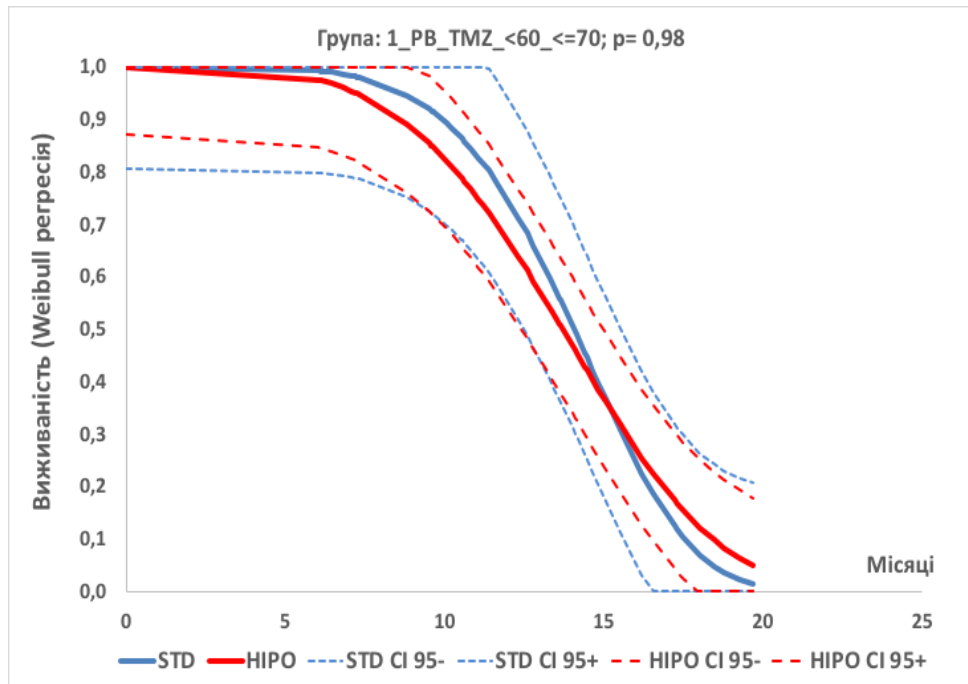


Рис. Б.2. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 2 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 3: жінка; вік <60 років; радикальне видалення пухлини; хімієтерапія темозоломідом; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,87$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.3).

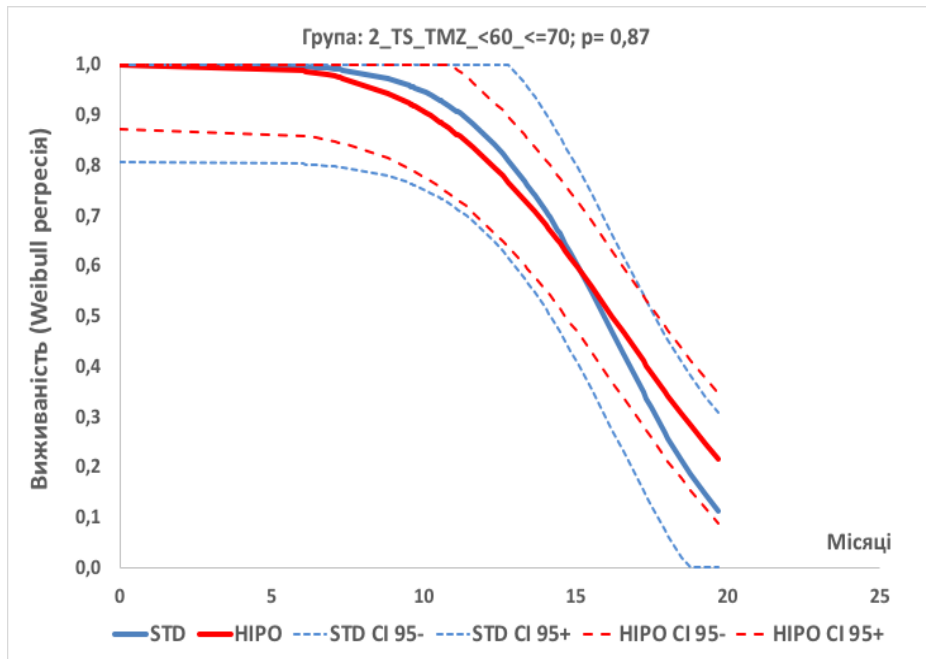


Рис. Б.3. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 3 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 4: чоловік; вік <60 років; радикальне видалення пухлини; хіміотерапія темозоломідом; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,98$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.4).

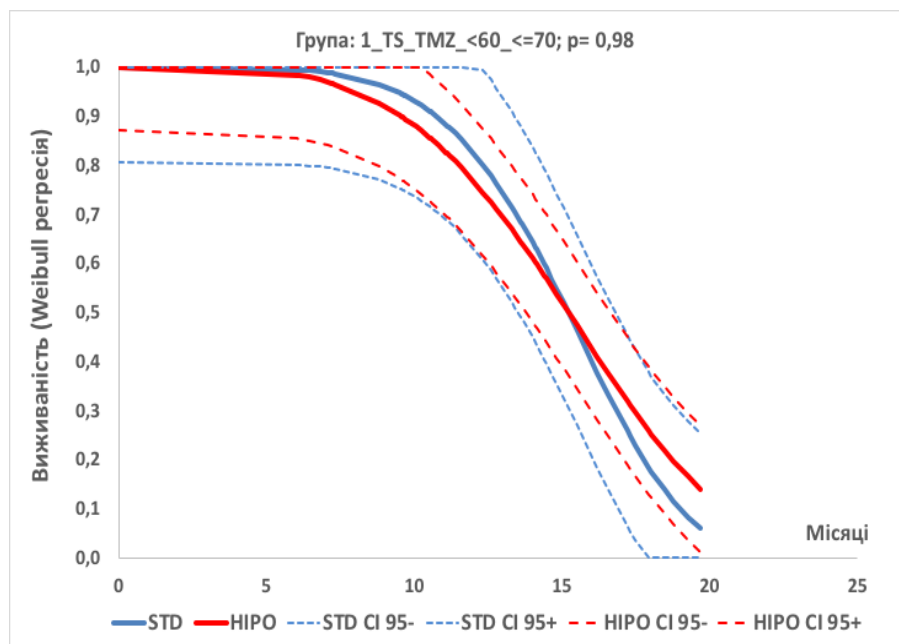


Рис. Б.4. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 4 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 5: жінка; вік <60 років; нерадикальне видалення пухлини; PCV хімієтерапія; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,42$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.5).

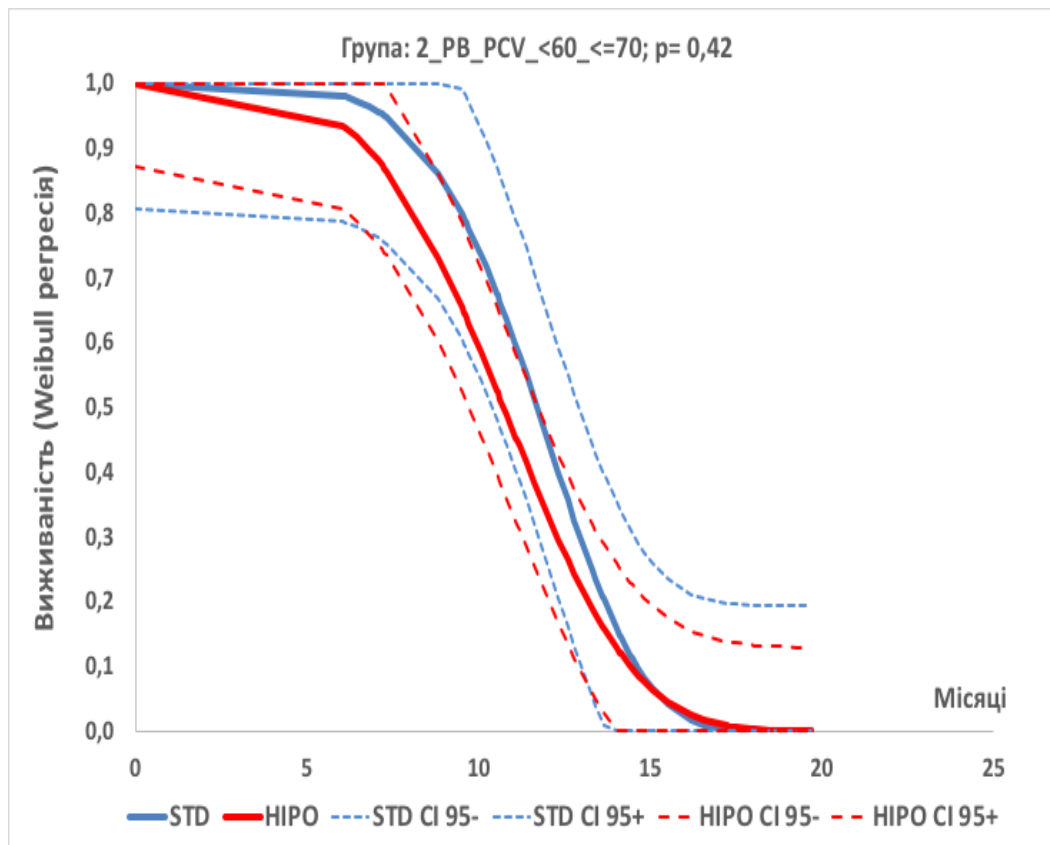


Рис. Б.5. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 5 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 6: чоловік; вік <60 років; нерадикальне видалення пухлини; PCV хімієтерапія; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,27$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.6).

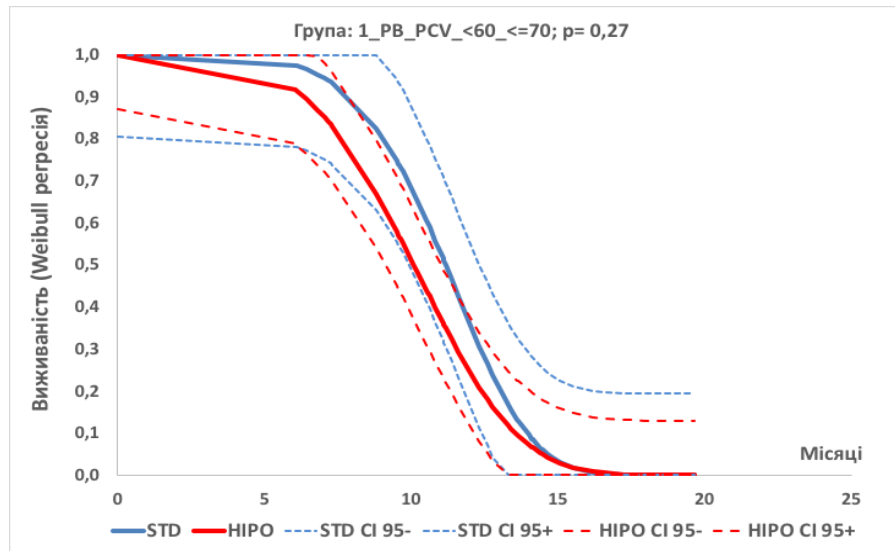


Рис. Б.6. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 6 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 7: жінка; вік <60 років; радикальне видалення пухлини; PCV хіміотерапія; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,73$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.7).

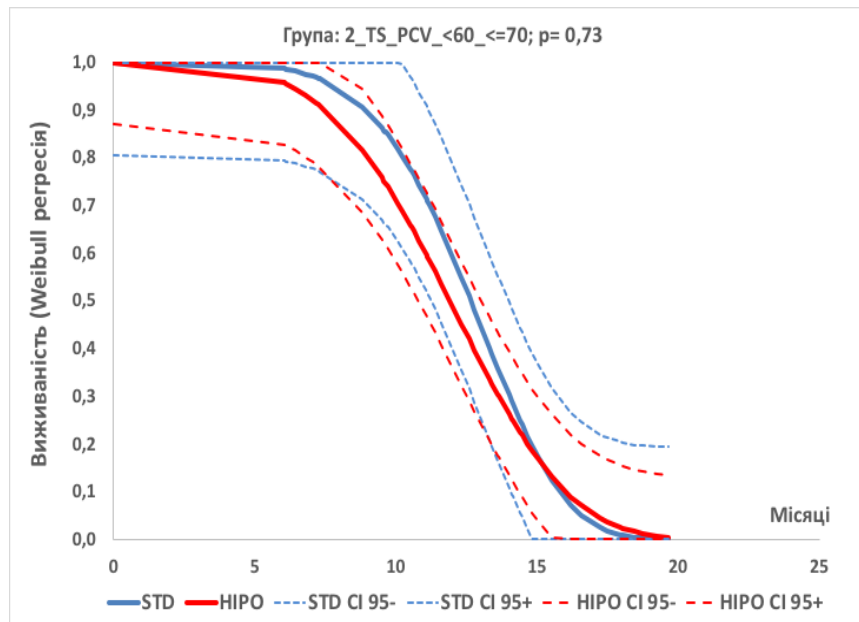


Рис. Б.7. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 7 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 8: чоловік; вік <60 років; радикальне видалення пухлини; PCV хімієтерапія; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,55$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.8).

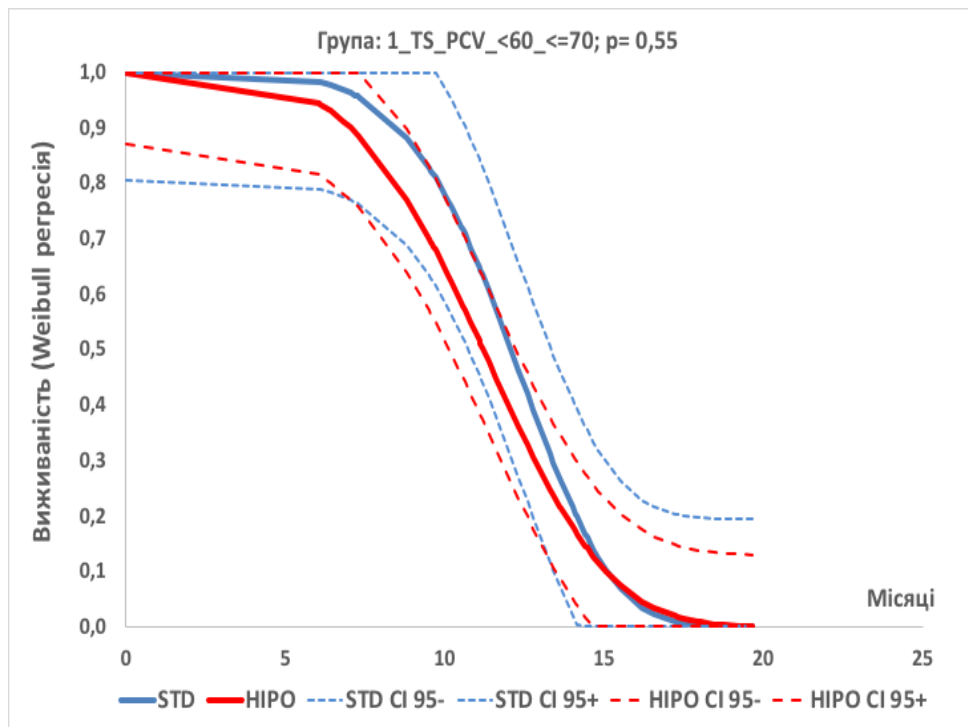


Рис. Б.8. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 8 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 9: жінка; вік <60 років; нерадикальне видалення пухлини; хімієтерапія не проводилась; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,09$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.9).

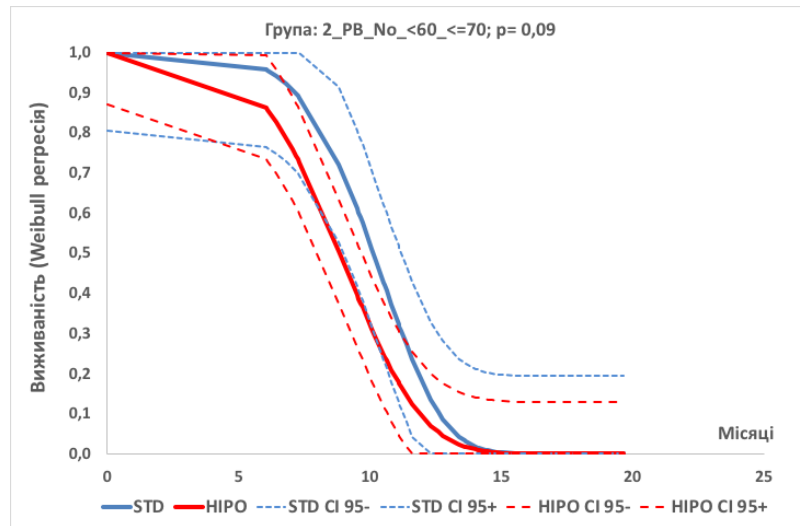


Рис. Б.9. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 9 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 11: жінка; вік <60 років; радикальне видалення пухлини; хіміотерапія не проводилась; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,22$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.10).

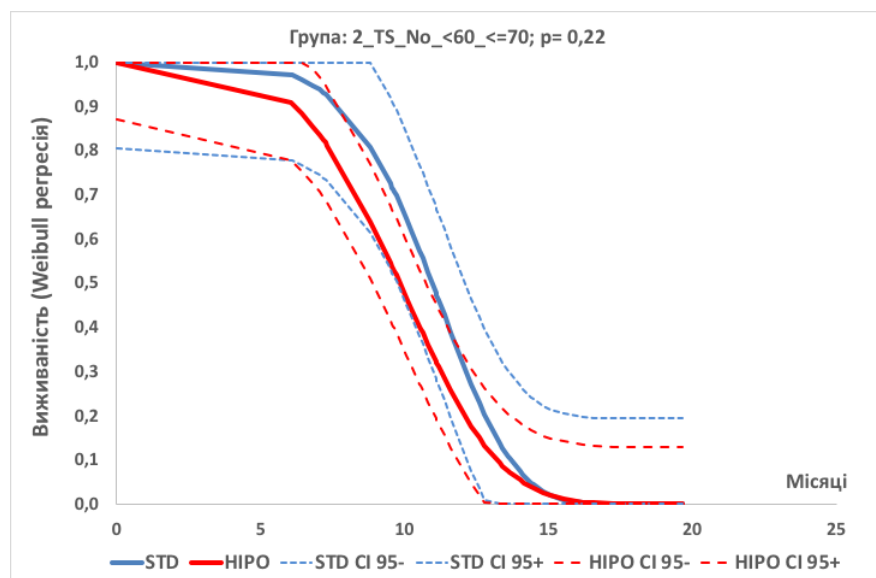


Рис. Б.10. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 11 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 12: чоловік; вік <60 років; радикальне видалення пухлини; хіміотерапія не проводилась; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,12$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.11).

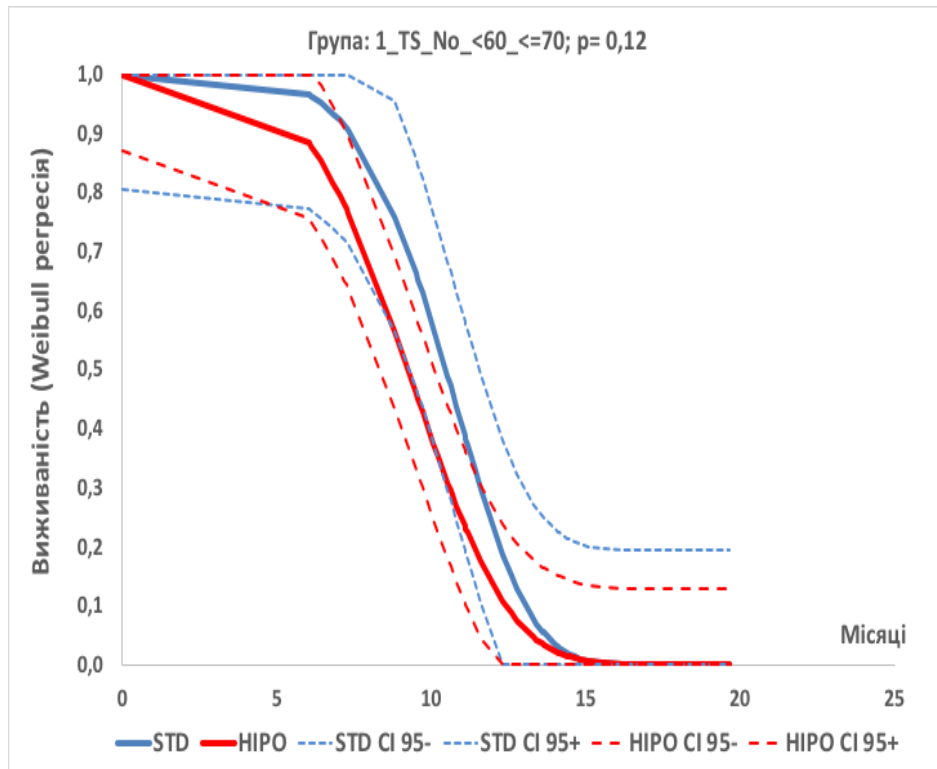


Рис. Б.11. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 12 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 13: жінка; вік ≥ 60 років; нерадикальне видалення пухлини; хіміотерапія темозоломідом; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,97$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.12).

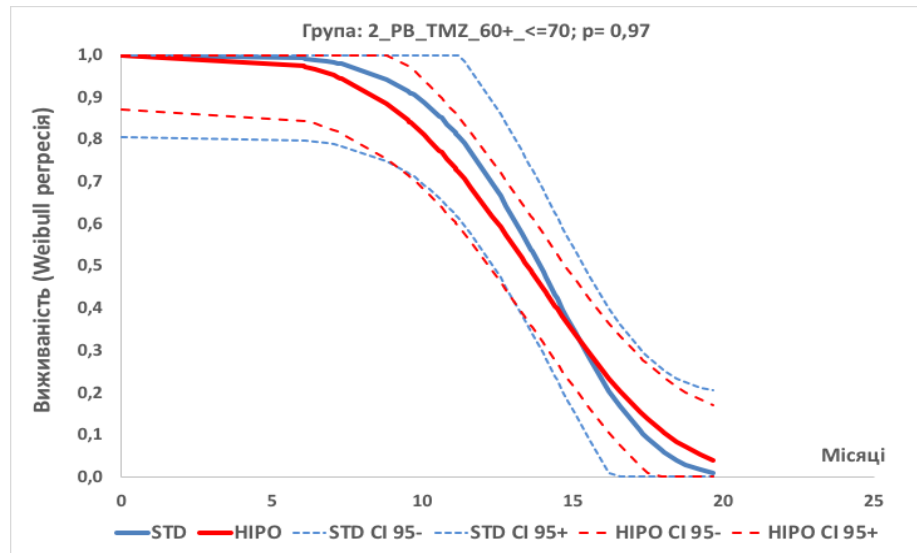


Рис. Б.12. Интерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 13 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 14: чоловік; вік ≥ 60 років; нерадикальне видалення пухлини; хіміотерапія темозоломідом; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,89$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.13).

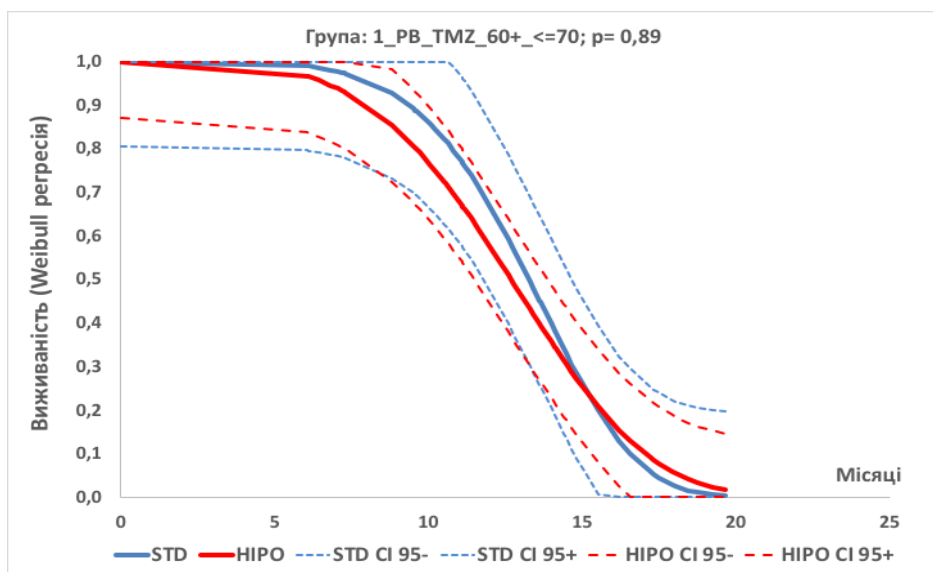


Рис. Б.13. Интерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 14 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 15: жінка; вік ≥ 60 років; радикальне видалення пухлини; хімієтерапія темозоломідом; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,99$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.14).

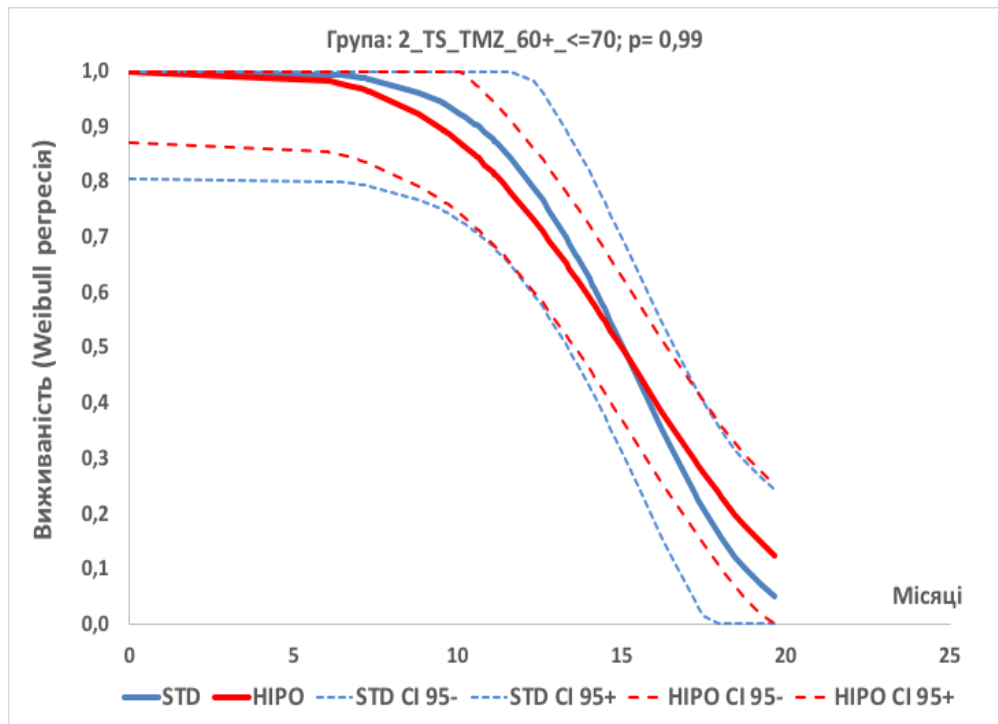


Рис. Б.14. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 15 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 16: чоловік; вік ≥ 60 років; радикальне видалення пухлини; хімієтерапія темозоломідом; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів. За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,99$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.15).

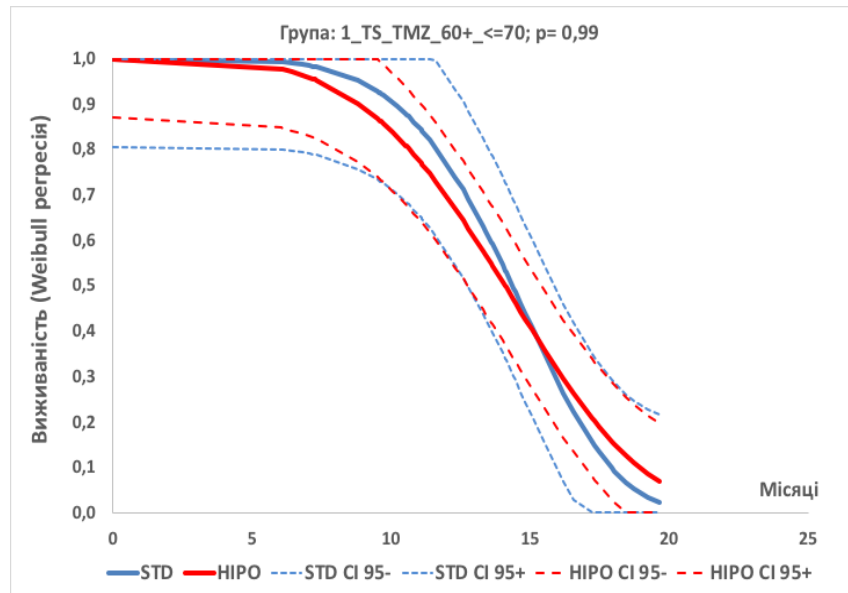


Рис. Б.15. Интерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 16 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 17: жінка; вік ≥ 60 років; нерадикальне видалення пухлини; РСV хімієтерапія; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,24$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.16).

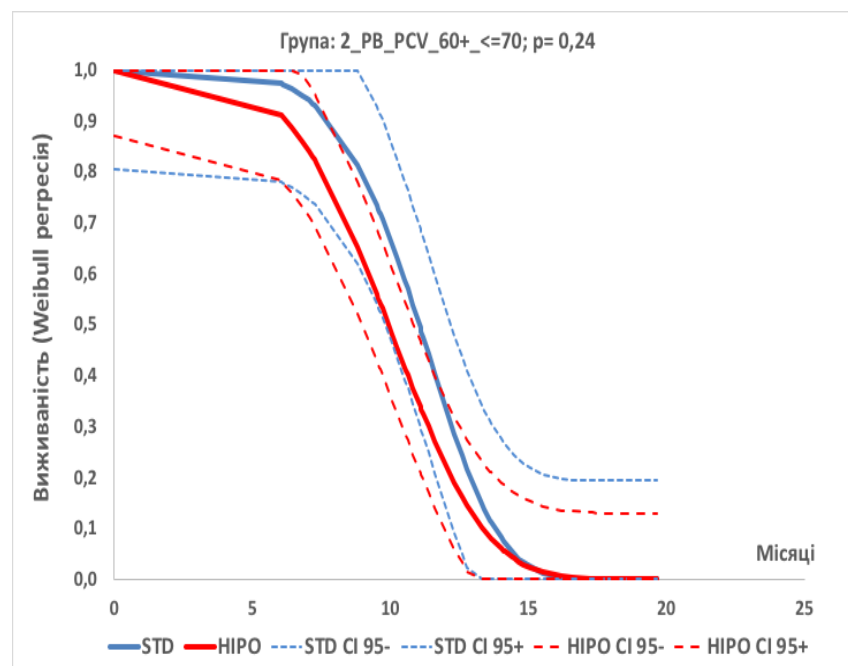


Рис. Б.16. Интерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 17 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 18: чоловік; вік ≥ 60 років; нерадикальне видалення пухлини; PCV хімієтерапія; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,14$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.17).

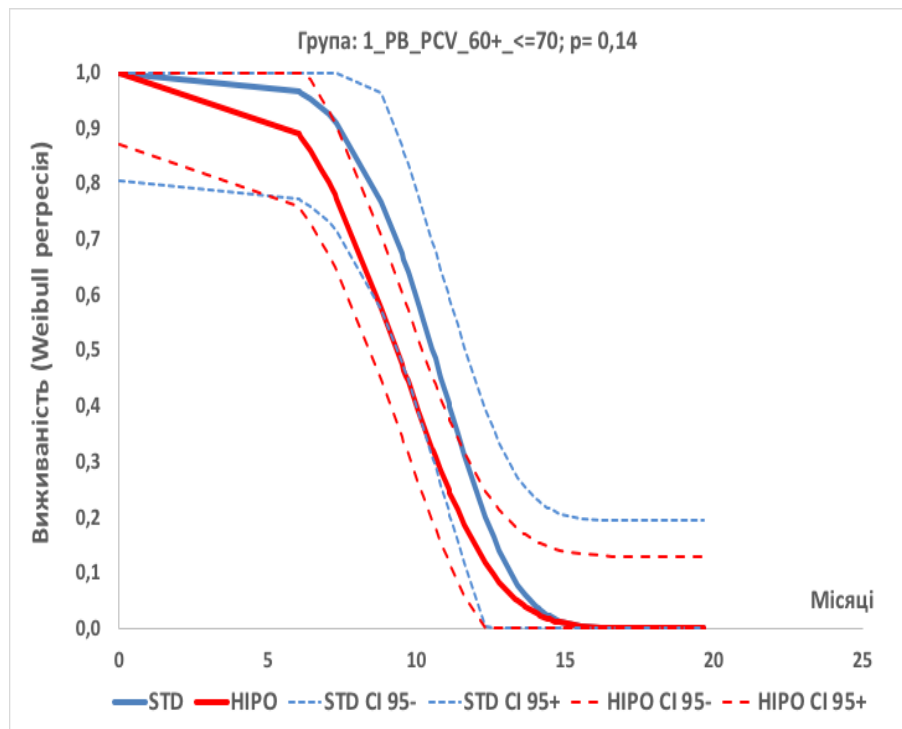


Рис. Б.17. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 18 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 19: жінка; вік ≥ 60 років; радикальне видалення пухлини; PCV хімієтерапія; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,5$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.18).

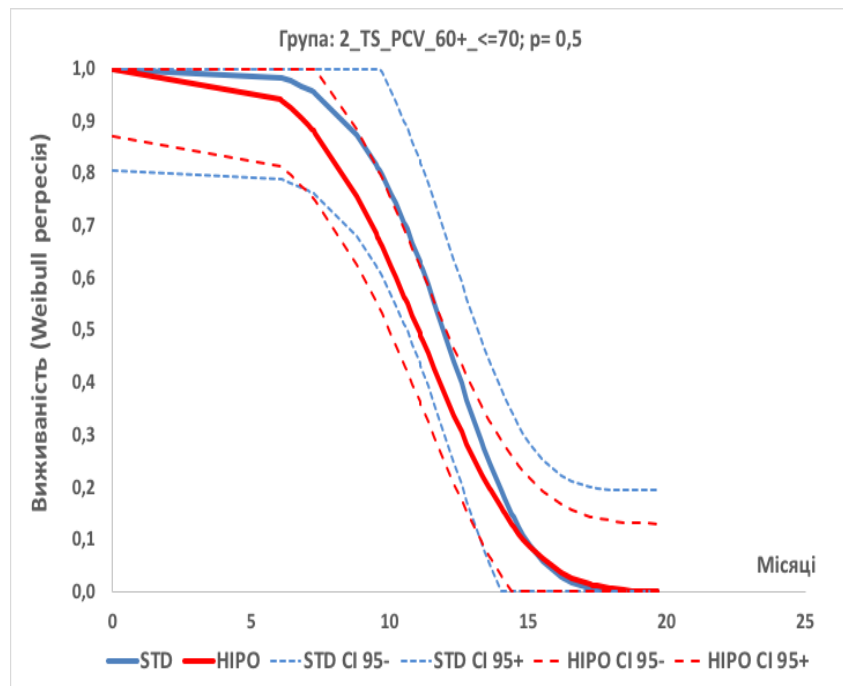


Рис. Б.18. Інтерпольовані криві КСВ(в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 19 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 20: чоловік; вік ≥ 60 років; радикальне видалення пухлини; PCV хімієтерапія; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,33$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.19).

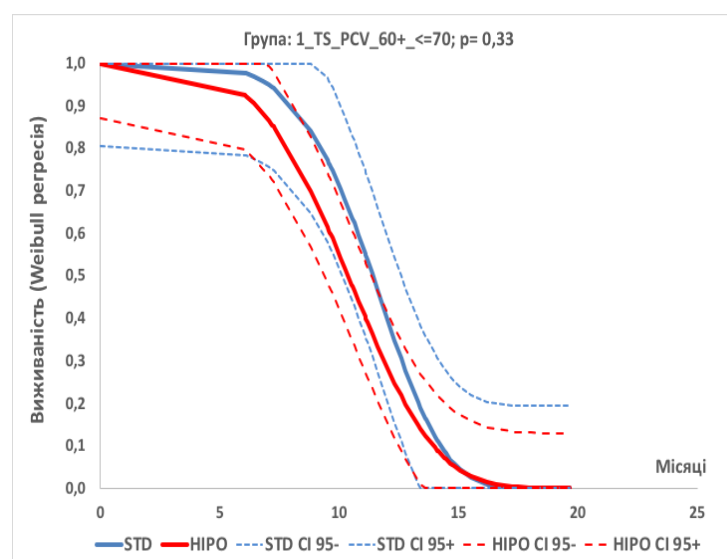


Рис. Б.19. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 20 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 23: жінка; вік ≥ 60 років; радикальне видалення пухлини; хіміотерапія не проводилась; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,11$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.20).

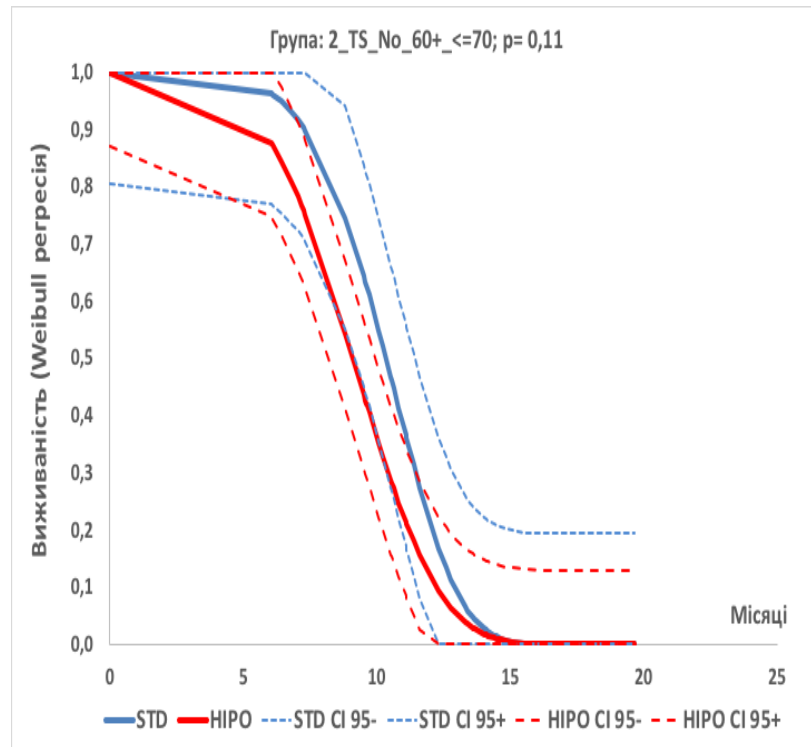


Рис. Б.20. Интерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 23 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 24: чоловік; вік ≥ 60 років; радикальне видалення пухлини; хіміотерапія не проводилась; функціональний статус за шкалою Карновського ≤ 70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,06$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.21).

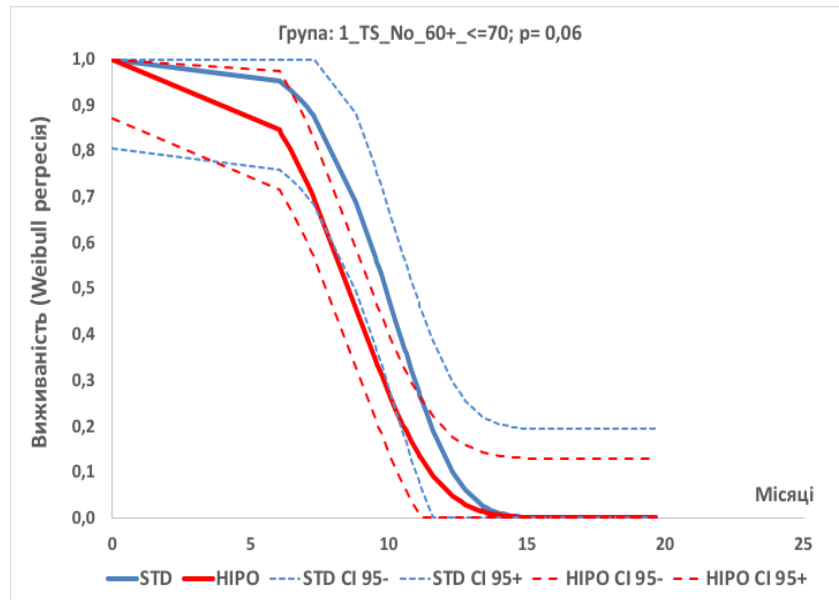


Рис. Б.21. Интерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 24 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 25: жінка; вік <60 років; нерадикальне видалення пухлини; хімієтерапія темозоломідом; функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,8$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.22).

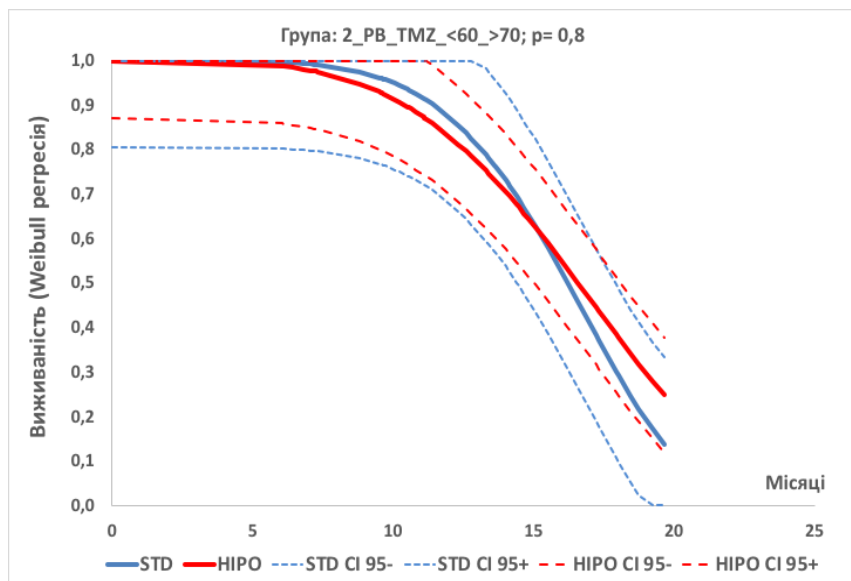


Рис. Б.22. Интерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 25 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 26: чоловік; вік <60 років; нерадикальне видалення пухлини; хіміотерапія темозоломідом; функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,95$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.23).

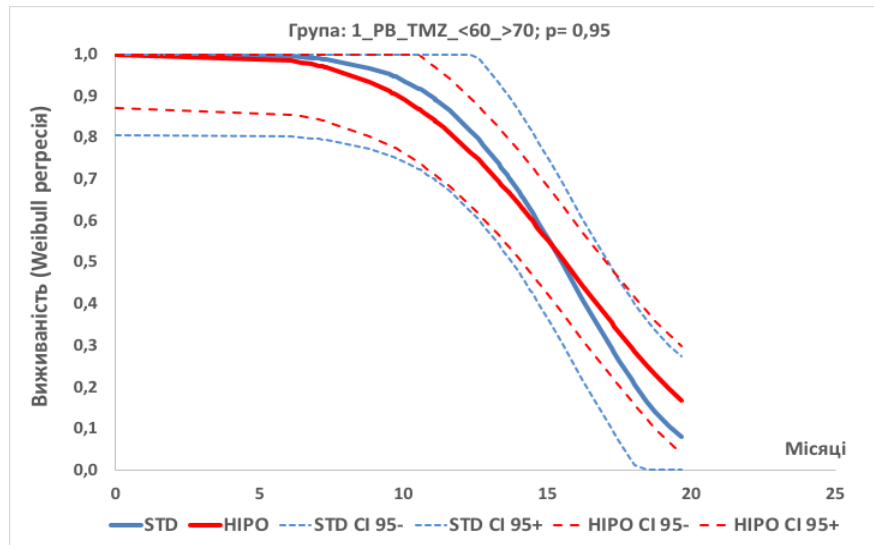


Рис. Б.23. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 26 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 27: жінка; вік <60 років; радикальне видалення пухлини; хіміотерапія темозоломідом; функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,64$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.24).

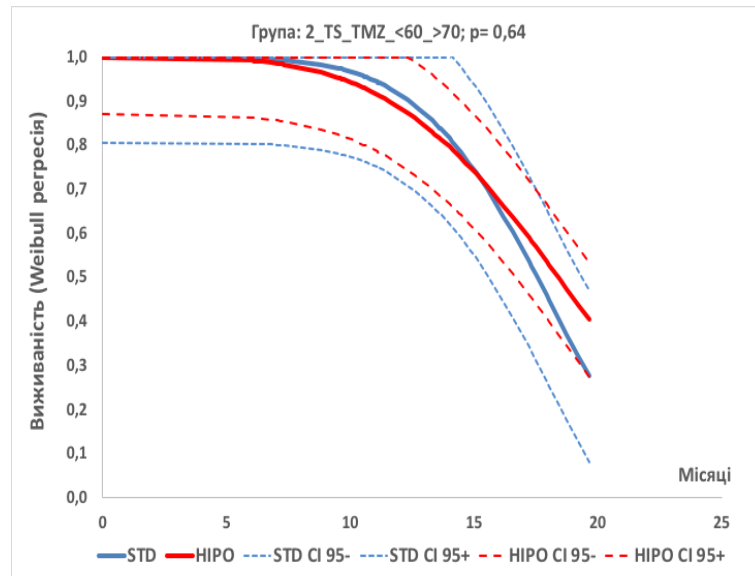


Рис. Б.24. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 27 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 28: чоловік; вік <60 років; радикальне видалення пухлини; хімієтерапія темозоломідом; функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,71$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.25).

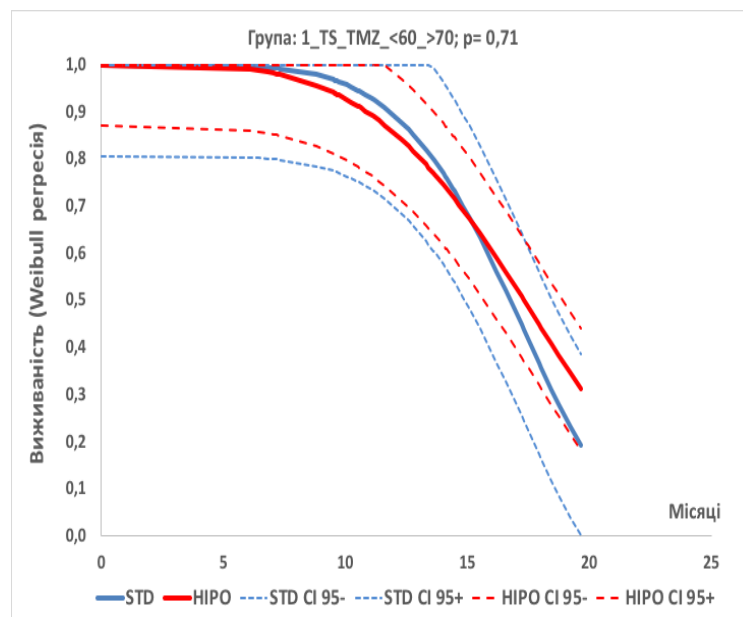


Рис. Б.25. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 28 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 29: жінка; вік <60 років; нерадикальне видалення пухлини; PCV хімієтерапія; функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,8$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.26).

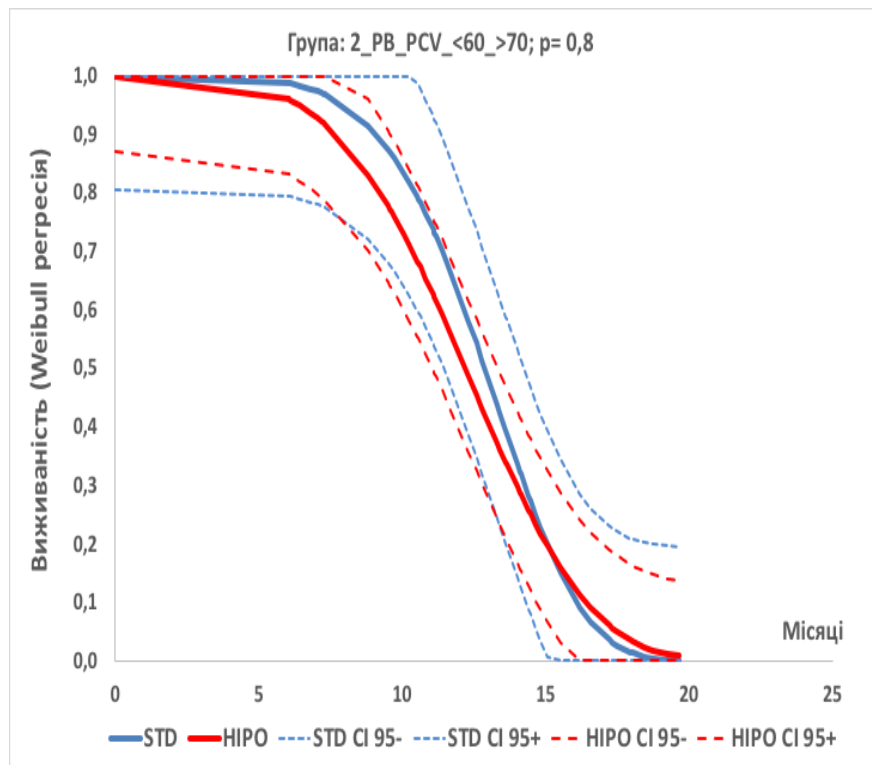


Рис. Б.26. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 29 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 30: чоловік; вік <60 років; нерадикальне видалення пухлини; PCV хімієтерапія; функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,62$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.27).

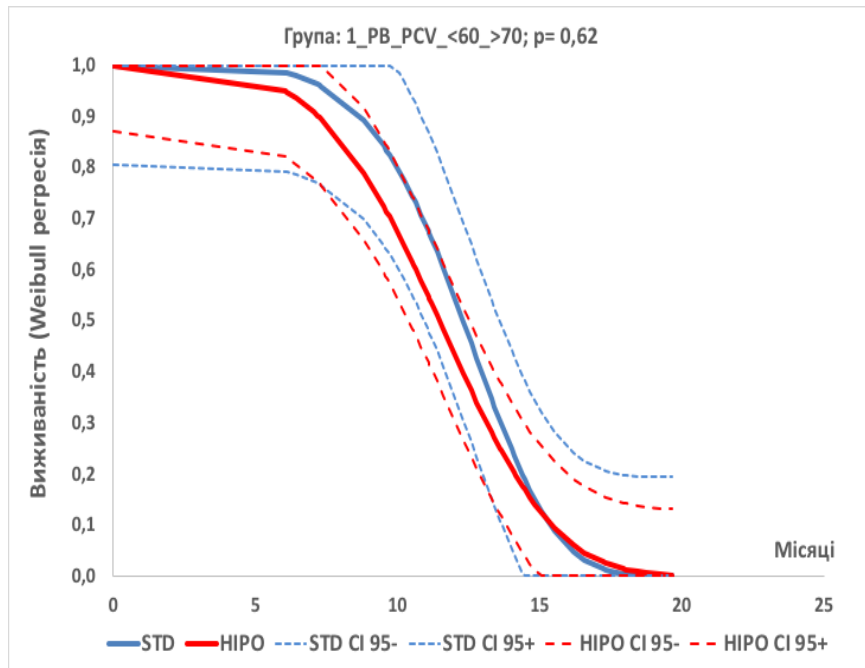


Рис. Б.27. Интерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 30 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 31: жінка; вік <60 років; радикальне видалення пухлини; PCV хімієтерапія; функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,97$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.28).

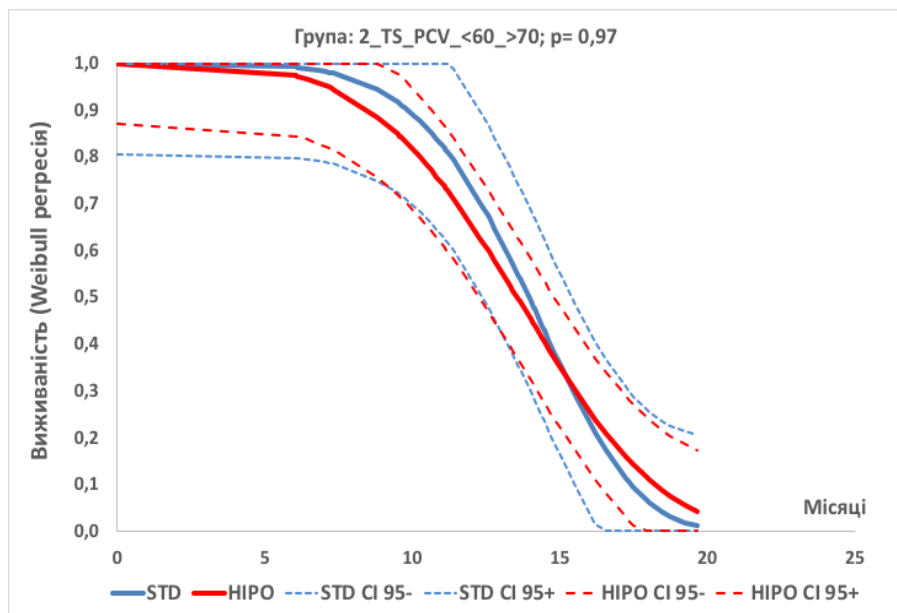


Рис. Б.28. Интерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 31 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 32: чоловік; вік <60 років; радикальне видалення пухлини; PCV хімієтерапія; функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,9$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.29).

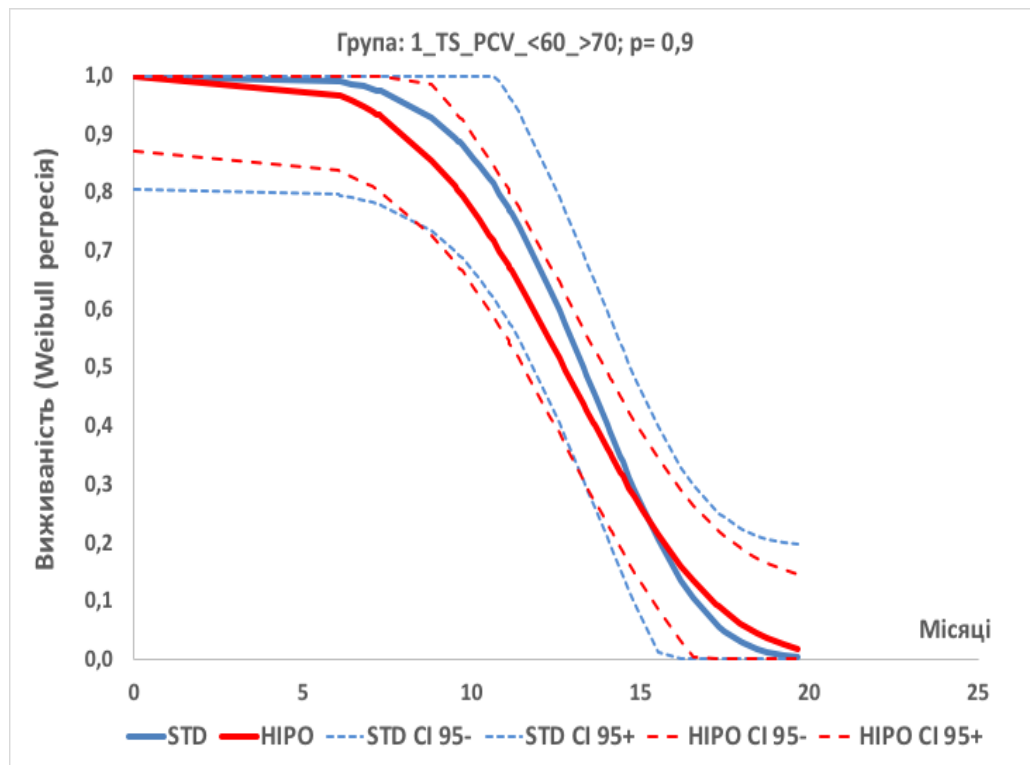


Рис. Б.29. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 32 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 33: жінка; вік <60 років; нерадикальне видалення пухлини; хімієтерапія не проводилась; функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,27$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.30).

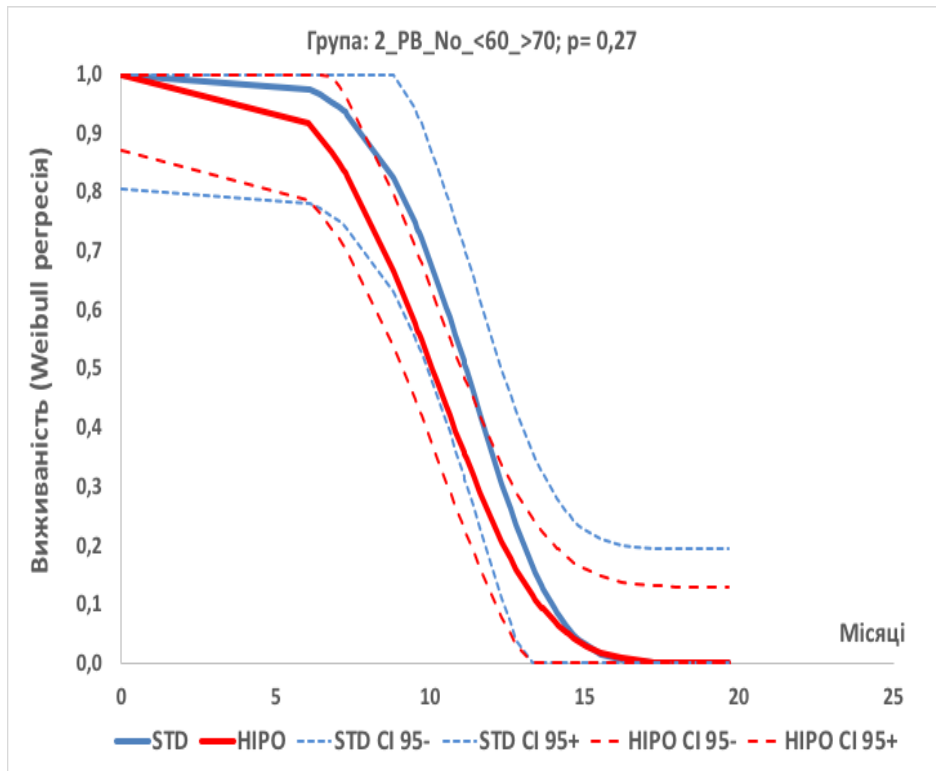


Рис. Б.30. Интерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 33 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 34: чоловік; вік <60 років; нерадикальне видалення пухлини; хіміотерапія не проводилась; функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,16$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.31).

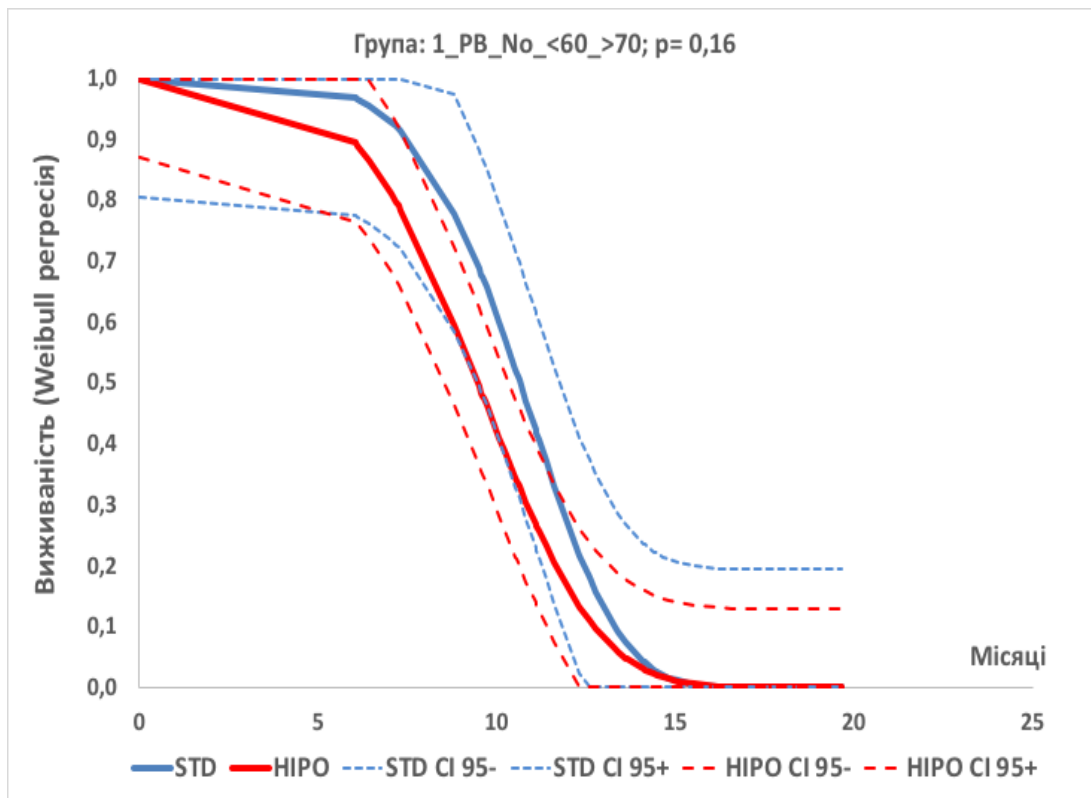


Рис. Б.31. Интерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 34 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 35: жінка; вік <60 років; радикальне видалення пухлини; хіміотерапія не проводилась; функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,54$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.32).

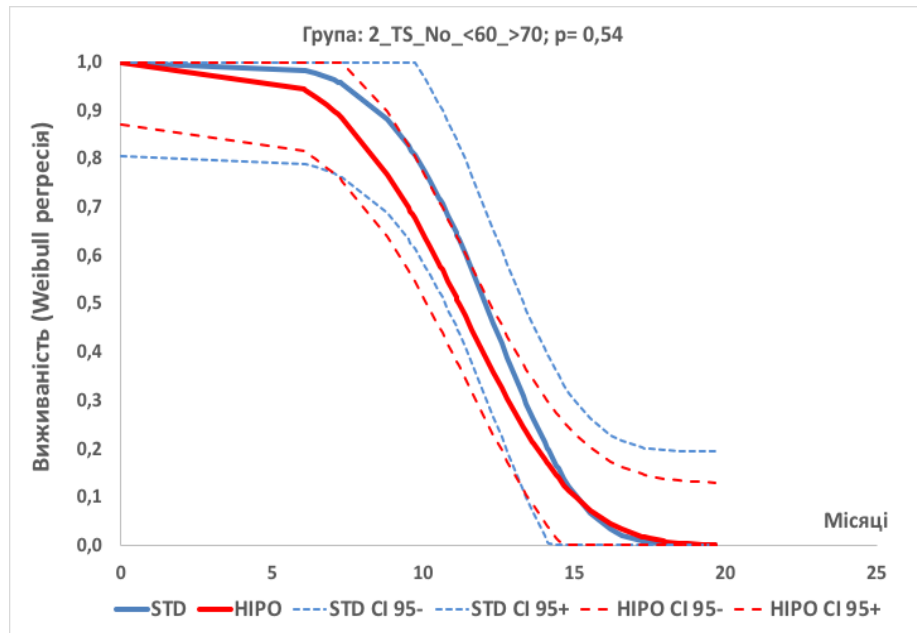


Рис. Б.32. Интерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 35 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 36: чоловік; вік <60 років; радикальне видалення пухлини; хіміотерапія не проводилась; функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,37$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.33).

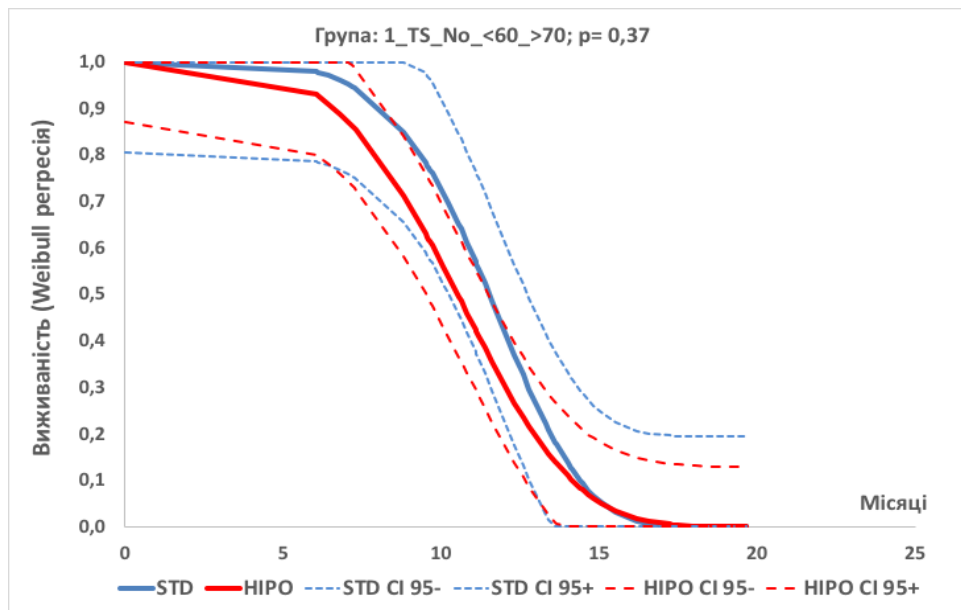


Рис. Б.33. Интерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 36 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 37: жінка; вік ≥ 60 років; нерадикальне видалення пухлини; хімієтерапія темозоломідом; функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,97$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.34).

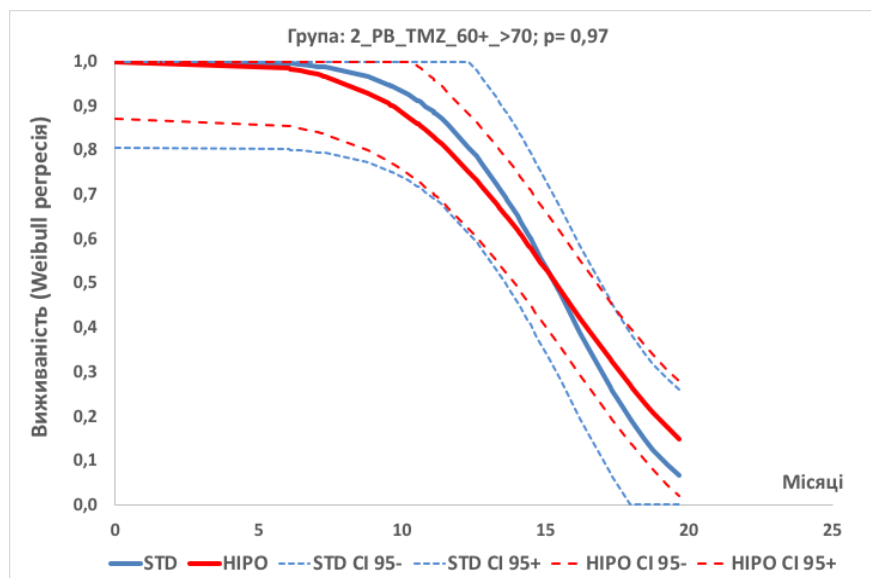


Рис. Б.34. Интерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 37 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 38: чоловік; вік ≥ 60 років; нерадикальне видалення пухлини; хімієтерапія темозоломідом; функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=1,0$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.35).

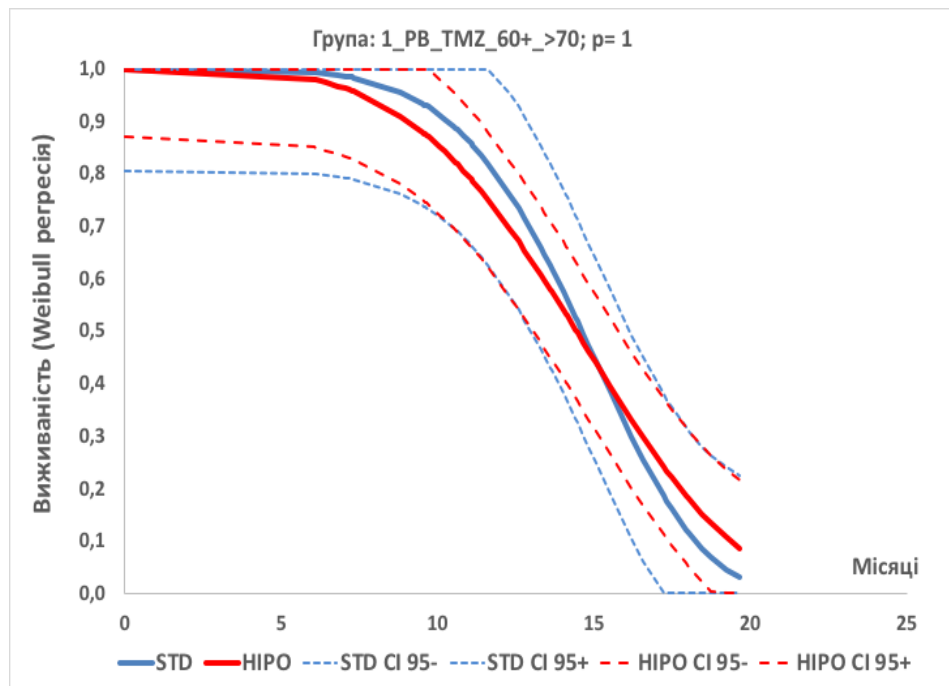


Рис. Б.35. Интерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 38 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 39: жінка; вік ≥ 60 років; радикальне видалення пухлини; хімієтерапія темозоломідом; функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,74$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.36).

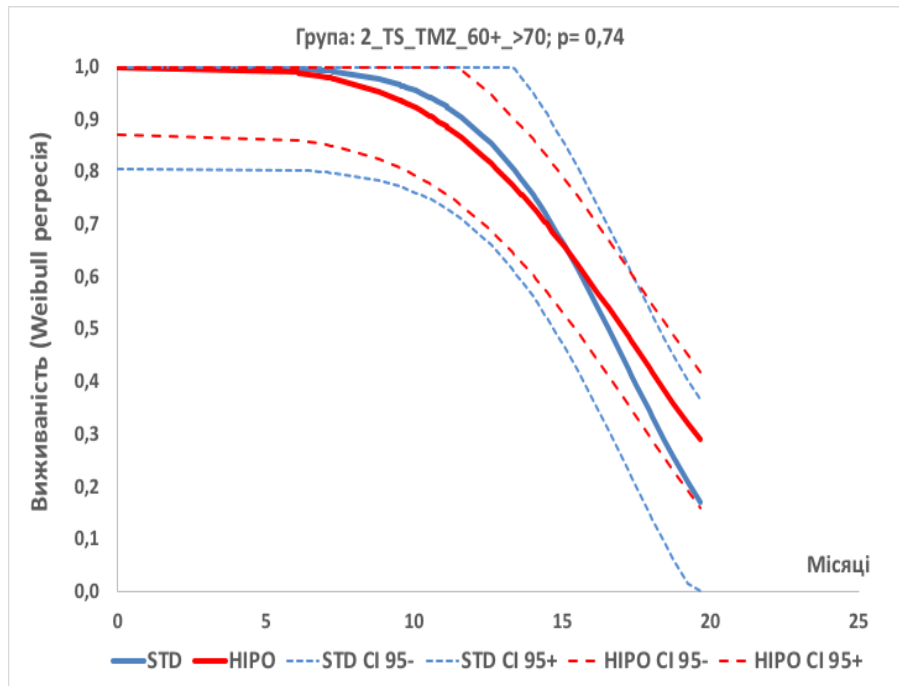


Рис. Б.36. Интерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 39 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 40: чоловік; вік ≥ 60 років; радикальне видалення пухлини; хіміотерапія темозоломідом; функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,89$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.37).

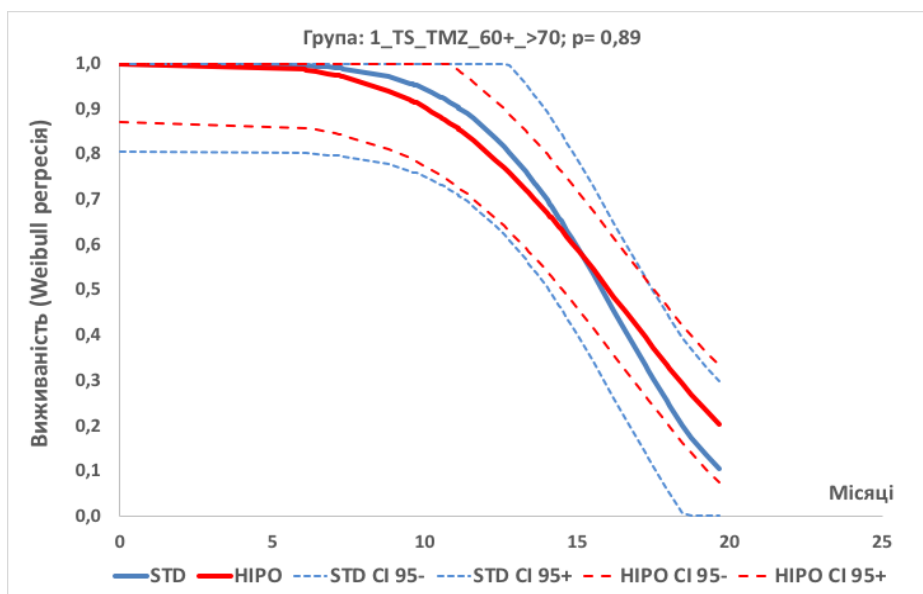


Рис. Б.37. Интерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 40 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 41: жінка; вік ≥ 60 років; нерадикальне видалення пухлини; PCV хімієтерапія; функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,57$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.38).

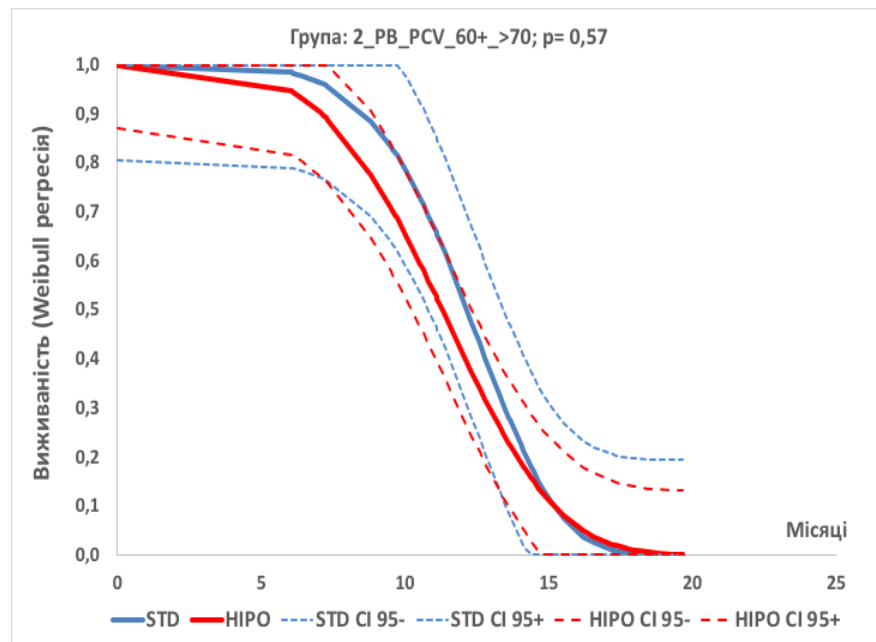


Рис. Б.38. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 41 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 42: чоловік; вік ≥ 60 років; нерадикальне видалення пухлини; PCV хімієтерапія; функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,4$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.39).

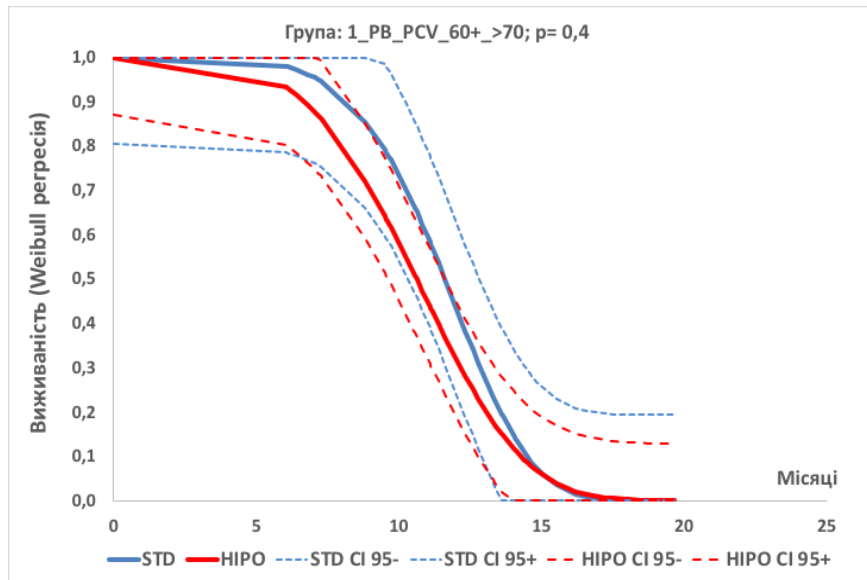


Рис. Б.39. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 42 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 43: жінка; вік ≥ 60 років; радикальне видалення пухлини; PCV хімієтерапія; функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,86$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.40).

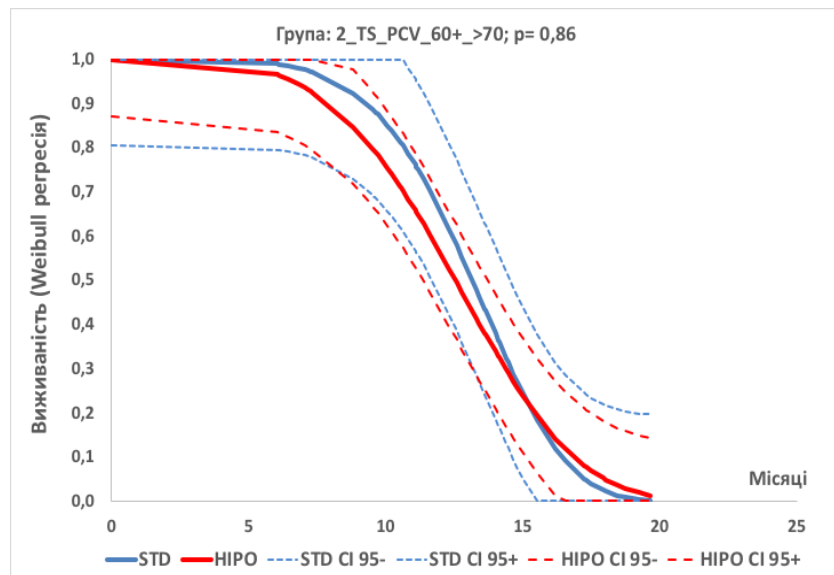


Рис. Б.40. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 43 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 44: чоловік; вік ≥ 60 років; радикальне видалення пухлини; PCV хімієтерапія; функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,71$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.41).

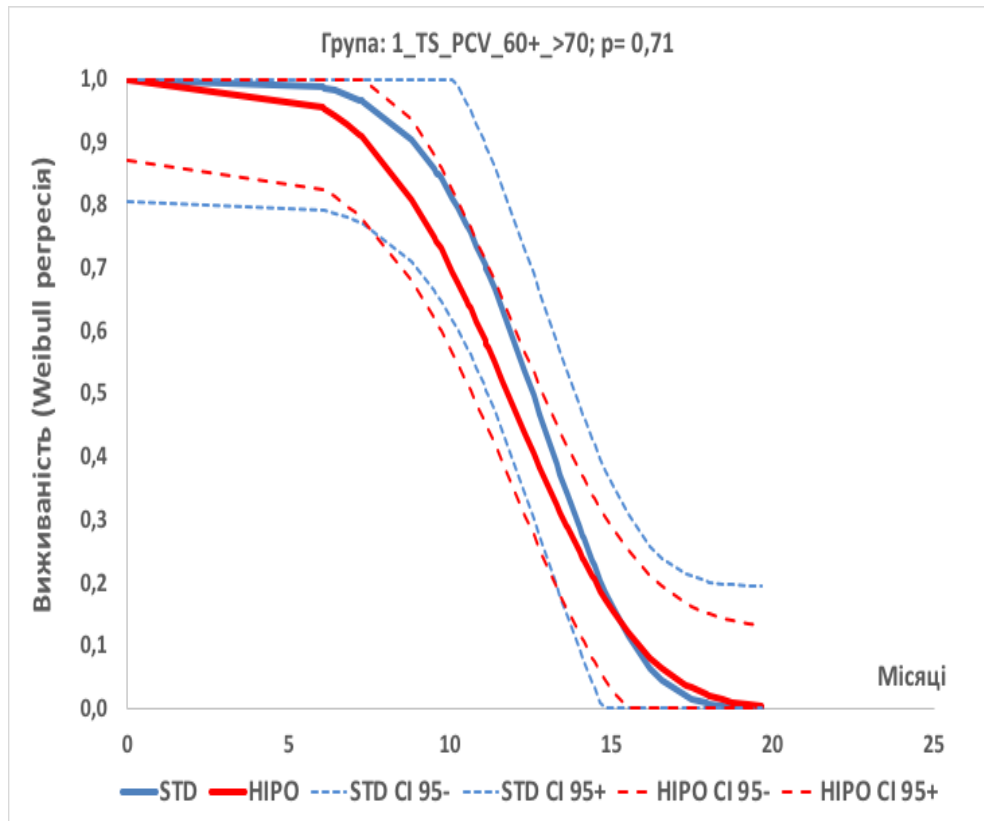


Рис. Б.41. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 44 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 45: жінка; вік ≥ 60 років; нерадикальне видалення пухлини; хімієтерапія не проводилась; функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,13$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.42).

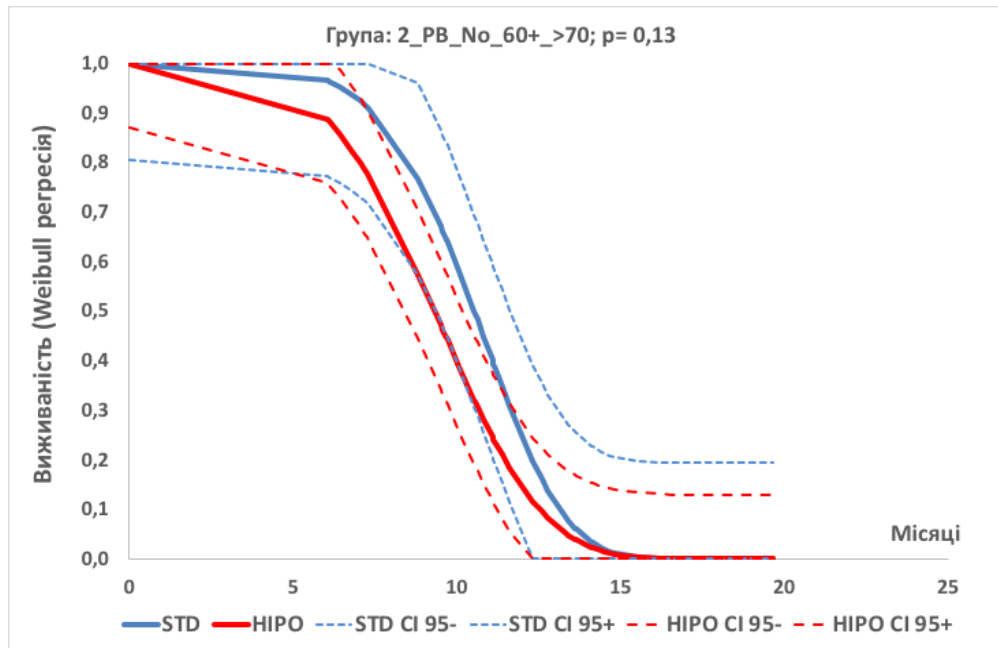


Рис. Б.42. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 45 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 46: чоловік; вік ≥ 60 років; нерадикальне видалення пухлини; хіміотерапія не проводилась; функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,07$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.43).

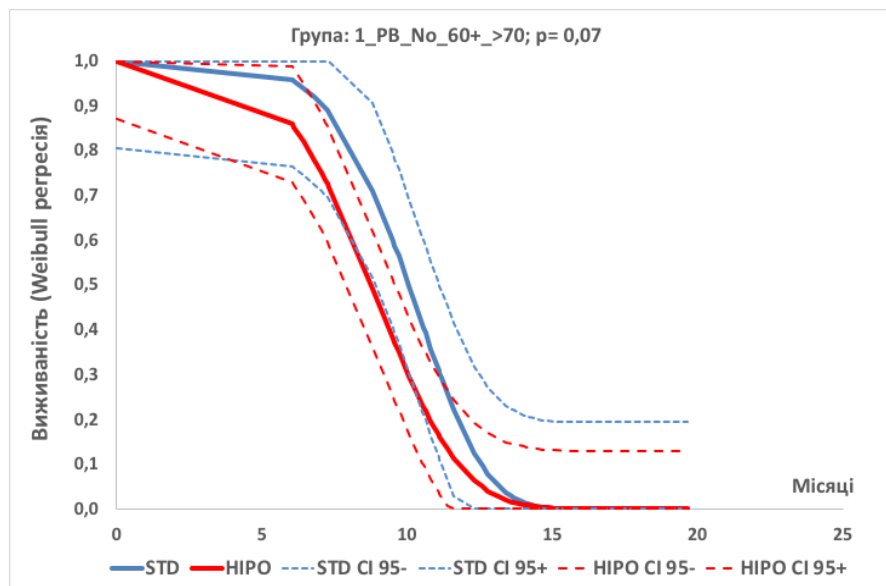


Рис. Б.43. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 46 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 47: жінка; вік ≥ 60 років; радикальне видалення пухлини; хіміотерапія не проводилась; функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,33$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.44).

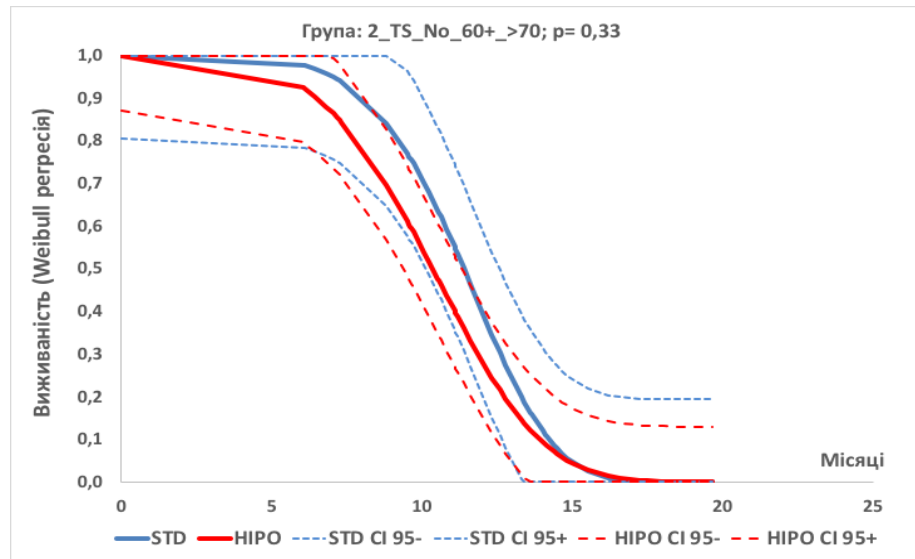


Рис. Б.44. Інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 47 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

Кластер № 48: чоловік; вік ≥ 60 років; радикальне хірургічне видалення первинної ГБ; хіміотерапія не проводилась, функціональний статус за шкалою Карновського >70 балів.

За критерієм Колмогорова-Смірнова $p=0,2$, H_0 гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято (рис. Б.45).

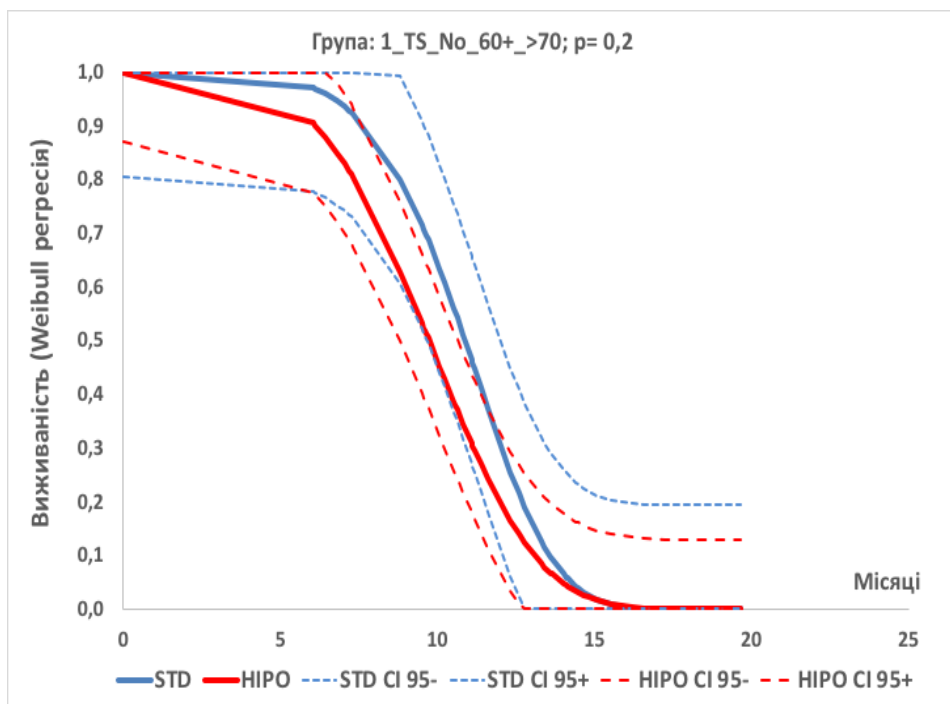


Рис. Б.45. Интерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 48 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення

ДОДАТОК В

СПИСОК НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

Статті, опубліковані у наукових журналах, внесених до наукометричних баз Scopus або Web of Science

1. Glavatskyi, O. Ya., Zemskova, O. V., Khmelnytskyi, H. V., Kardash, K. A., Shuba, I. M., & Stuley, V. A. (2020). Temozolomide in glioblastoma treatment: 15-year clinical experience and analysis of its efficacy. *Experimental oncology*, 42(2), 148–156. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-2.14503>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, написання та підготовка публікації до друку.)

2. Zemskova, O. V., Kurinnyi, D. A., Rushkovsky, S. R., Demchenko, O. M., Romanenko, M. G., Glavatsky, O. Ya. & Klymenko, S. V. (2021). Development of Tumor-Induced Bystander Effect and Radiosensitivity in the Peripheral Blood Lymphocytes of Glioblastoma Patients with Different MGMT Gene Methylation Statuses in Tumor Cells. *Cytology and Genetics*, 55(2), 125–131. DOI: 10.3103/S0095452721020158.

(Особистий внесок здобувача – аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації до друку.)

3. Glavatskyi, O. Y., Griazov, A. B., Chuvashova, O. Y., Kruchok, I. V., Griazov, A. A., Khmelnytskyi, H. V., Shuba, I. M., Stuley, V. A., & Zemskova, O. V. (2022). Radiosurgical treatment of recurrent glioblastoma and prognostic factors affecting treatment outcomes. *Experimental oncology*, 44(4), 307–313. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-4.18920>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, написання та підготовка публікації до друку.)

4. Skachkova, O. V., Gorbach, O. I., Khranovska, N. M., Glavatskyi, O. Ya., Khmelnytskyi, H. V., Shuba, I. M., Shevelov, M. M., Zemskova, O. V. (2021). Immune monitoring of dendritic cell-based cancer vaccine in glioblastoma patients. *World of medicine and biology*, 77(3), 152–157. DOI: 10.26724/2079-8334-2021-3-77-152-157.

(Особистий внесок здобувача – оцінка та інтерпретація результатів дослідження, підготовка публікації до друку.)

5. Грязов, А. Б., Главацький, О. Я., Чувашова, О. Ю., Кручок, І. В., Грязов, А. А., Старенький, В. П., Кулініч, Г. В., Гладких, Ф. В., & Земскова, О. В. (2023). Аспекти гіпофракціонування в сучасній радіаційній онкології. *Український радіологічний та онкологічний журнал*, 31(2), 206–229. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.206-229>.

(Особистий внесок здобувача – аналіз літератури, формування концепції та дизайну дослідження, написання та підготовка публікації до друку.)

6. Земскова, О. В., Главацький, О. Я., Грязов, А. Б., Стулей, В. А., Старенький, В. П., & Закрутько, А. О. (2023). Вживаність після гіпофракційної променевої терапії пацієнтів похилого віку з гліобластомою. *Український радіологічний та онкологічний журнал* 31(3), 255–270. <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2023.255-270>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, написання та підготовка публікації до друку.)

7. Земскова, О. В., Главацький, О. Я., Грязов, А. Б., Стулей, В. А., & Старенький, В. П. (2023). Фактори, що впливають на виживаність пацієнтів з гліобластомою, опромінених за стандартним та гіпофракційним режимами. *Український радіологічний та онкологічний журнал*, 31(4), 362–377. <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2023.362-377>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, написання та підготовка публікації до друку.)

8. Glavatskyi, O., Khranovska, N., Skachkova, O., Gorbach, O., Khmelnytskyi, H., Shuba, I., Pedachenko, Ye., Zemskova, O. (2023). Dendritic cells in glioblastoma treatment: a modern view of the problem and own experience. *Experimental Oncology*, 45(3), 282–296. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2023.03.282>.

(Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну роботи, інтерпретація результатів статистичного аналізу, написання та підготовка публікації до друку.)

9. Zemskova, O., Yu, N. Y., Trillenberg, P., Bonsanto, M. M., Leppert, J., & Rades, D. (2023). Identification of Patients With Glioblastoma Who May Benefit from Hypofractionated Radiotherapy. *Anticancer research*, 43(6), 2725–2732. <https://doi.org/10.21873/anticanres.16439>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, підготовка публікації до друку.)

10. Zemskova, O., Pedachenko, E., Yu, N. Y., & Rades, D. (2023). Hypofractionated Radiotherapy (HF-RT). Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy (CF-RT) for Glioblastoma. *Anticancer research*, 43(7), 3121–3128. <https://doi.org/10.21873/anticanres.16484>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, узагальнення отриманих результатів.)

11. Zemskova, O., Yu, N. Y., Löser, A., Leppert, J., & Rades, D. (2024). Evaluation of Five Prognostic Scores in Patients Receiving Chemoradiation for Primary Glioblastoma Multiforme. *In vivo (Athens, Greece)*, 38(4), 1806–1813. <https://doi.org/10.21873/invivo.13632>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, оцінка отриманих результатів, підготовка публікації до друку.)

12. Zemskova, O., Yu, N. Y., Leppert, J., & Rades, D. (2024). Prognostic Factors for Progression-free Survival and Overall Survival After Recurrence of Glioblastoma. *Anticancer research*, 44(7), 3059–3066. <https://doi.org/10.21873/anticanres.17119>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, підготовка публікації до друку.)

13. Главацький, О. Я., Грязов, А. Б., Чувашова, О. Ю., Кручок, І. В., Хмельницький, Г. В., Старенький, В. П., Стулей, В. А., & Земскова, О. В. (2024). Аналіз якості життя пацієнтів з гліобластомою після ад'ювантної променевої терапії. *Український радіологічний та онкологічний журнал*, 32(2), 143–163. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.143-163>.

(Особистий внесок здобувача – інтерпретація результатів статистичного аналізу, узагальнення результатів, написання та підготовка публікації до друку.)

Статті, опубліковані у наукових фахових виданнях, затверджених Міністерством освіти та науки України

14. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Хмельницький, Г. В., Шуба, І. М., Курінний, Д. А., & Демченко, О. М. (2019). Оцінка індивідуальної радіочутливості у нейроонкологічних хворих методом кометного електрофорезу. *Український радіологічний журнал*, 27(4), 250–255.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, інтерпретація отриманих результатів.)

15. Храновська, Н. М., Скачкова, О. В., Горбач, О. І., Жукова, В. М., Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Хмельницький, Г. В., & Шуба, І. М. (2019). Перший досвід використання імунотерапії на основі дендритних клітин в комплексному лікуванні хворих на гліобластому в Україні. *Клінічна онкологія*, 9(2), 80–85. DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.38.22510.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, оцінка та узагальнення результатів, підготовка публікації до друку.)

16. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Хмельницький, Г. В., Кардаш, К. А., Шуба, І. М., Лило, В. В., Чувашова, О. Ю., Грязов, А. Б., Стулей, В. А., & Козаренко, Т. М. (2021). Сучасний стан проблеми антиангіогенної терапії в нейроонкології та власний досвід її використання при радіохірургічному лікуванні рецидивних гліобластом. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 27(1), 34–43. <https://doi.org/10.25305/unj.223479>.

(Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну дослідження, збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, узагальнення отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку.)

17. Грязов, А. Б., Земскова, О. В., & Грязов, А. А. (2022). Етапність стереотаксичної радіохірургії в лікуванні рецидивних гліобластом. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 28(2), 46–53. <https://doi.org/10.25305/unj.257785>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, узагальнення отриманих результатів.)

18. Griazov, A., Glavatskyi, O., Zemskova, O., Gryazov, A., Chuvashova, O., Khmelnytskyi, H., Shuba, I., Kruchok, I., Shevelov, M., Stuley, V. (2022). Survival after stereotactic radiosurgery of recurrent glioblastomas in patients with radical resection of primary tumor. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 128(1), 57–73. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(128\).2022.57-73](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(128).2022.57-73).

(Особистий внесок здобувача – збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, написання та підготовка публікації до друку.)

19. Грязов, А. Б., Главацький, О. Ю., Чувашова, О. Ю., Земскова, О. В., Андрійченко, О. Г., Кручок, І. В., Грязов, А. А., Спасіченко, І. П., Хмельницький, Г. В., Шуба, І. М., & Стулей, В. А. (2023). Гіпофракційна променева терапія у пацієнтів з гліобластомою: перший досвід в Україні та перспективи. *Український нейрохірургічний журнал*, 29 (1), 38–47. <https://doi.org/10.25305/unj.270580>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, оцінка результатів статистичного аналізу, написання та підготовка публікації до друку.)

20. Горбач, О., Скачкова, О., Шимон, Д., Храновська, Н., Главацький, О., & Земскова, О. (2023). Асоціація поліморфізмів генів GSTP1(A313G), MTHFR (C677T) та IL-10 (C819T) із ризиком виникнення гліобластоми. *Український науково-медичний молодіжний журнал*, 139(2), 80–89. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(139\).2023.80-89](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(139).2023.80-89). (Особистий внесок здобувача – збір даних, оцінка отриманих результатів, підготовка публікації до друку.)

21. Скачкова, О. В., Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Горбач, О. І., Храновська, Н. М., Хмельницький, Г. В., & Шуба, І. М. (2024). Імунологічні маркери ефективності дендритноклітинної вакцинотерапії у хворих з гліобластомою. *Клінічна онкологія*, 14(1), 24–31. DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.53-1.32005.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, аналіз результатів, підготовка публікації до друку.)

Статті, опубліковані у вітчизняних та закордонних наукових періодичних виданнях з напряму дисертаційної роботи, внесених до міжнародних наукометричних баз

22. Zemskova, O., Yu, N. Y., Löser, A., Leppert, J., & Rades, D. (2024). Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratios in Patients Irradiated for Glioblastoma Multiforme. *Cancer diagnosis & prognosis*, 4(4), 408–415. <https://doi.org/10.21873/cdp.10340>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, аналіз та узагальнення результатів.)

23. Glavatskyi, O., Vasileva, I., Galanta, O., Khmelnytskyi, H., Shuba, I., Kardash, K., & Zemskova, O. (2019). Determination of molecular genetic markers in prognosis of the effectiveness of treatment of malignant intracerebral brain tumors. *EUREKA: Sciences*, 4(22), 25–34.

(Особистий внесок здобувача – аналіз та узагальнення результатів, написання та підготовка публікації до друку.)

24. Glavatskyi, O., & Zemskova, O. (2018). Recurrent glioblastoma management using stereotactic radiosurgery and systemic treatment. *Technology Transfer: Innovative Solutions in Medicine*, 15–17. <https://doi.org/10.21303/2585-663.2018.00764>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, інтерпретація результатів статистичного аналізу, написання та підготовка публікації до друку.)

25. Земскова, О. В., Главацький, О. Я., Курінний, Д. А., Демченко, О. М., & Рушковський, С. Р. (2020). Індивідуальні особливості радіаційно-індукованої геномної нестабільності у хворих на гліобластому. *Доповіді Національної академії наук України*, 4, 91–98. <https://doi.org/10.15407/dopovid2020.04.091>.

(Особистий внесок здобувача – збір даних, узагальнення результатів, підготовка публікації до друку.)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

26. Курінний, Д. А., Земскова, О. В., Демченко, О. М., Неумержицька, Л. В., Романенко, М. Г., & Рушковський, С. Р. (2024). *Новий комбінований підхід до аналізу індивідуальних особливостей радіаційно-індукованої нестабільності геному*, Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. 27–31 травня 2024 р. Київ. Київ: Інститут ядерних досліджень НАН України.

27. Земскова, О. В., Курінний, Д. А., Демченко, О. М., Неумержицька, Л. В., Романенко, М. Г., & Рушковський, С. Р. (2024). *Вплив пухлинно-індукованого ефекту свідка на рівень радіаційно-індукованих пошкоджень геному в немалігнізованих клітинах хворих на гліобластому*, Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. 27–31 травня 2024 р. Київ. Київ: Інститут ядерних досліджень НАН України.

28. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Хмельницький, Г. В., Шуба, І. М., Кручок, І. В., Рушковський, С. Р., & Курінний, Д. А. (2021). *Аналіз індивідуальної відповіді на іонізуюче випромінювання у хворих на гліоми*, Матеріали

міжнародної науково-практичної конференції «VI Ukrainian Winter Neurosurgical Ski Meeting», 1–3 березня 2021 р. Буковель.

29. Земскова, О. В., Главацький, О. Я., & Шуба, І. М. (2021). *Вплив антиангіогенної терапії на якість життя нейроонкологічних хворих*, Матеріали VII з'їзду нейрохірургів України з міжнародною участю, 11–18 травня 2021 р. Сіде, Туреччина. Відновлено з <https://drive.google.com/file/d/1rir2-utqxydv1a0-byvlnprzfwcbvjn/view>

30. Glavatskyi, O., Zemskova, O., Gryazov, A., & Chuvashova, O. (2021). *Survival Analysis of the Patients with Recurrent Glioblastoma after Stereotactic Radiosurgery*, Матеріали VII з'їзду Української асоціації нейрохірургів, 16–18 вересня 2021 р. Одеса. Відновлено з <https://rimononline.in.ua/neurosurgery2021>

31. Главацький, О. Я., Хмельницький, Г. В., Земскова, О. В., Болюх, А. С., Шевельов, М. М., Шуба, І. М., & Гудим, М. С. (2021). *Сучасні підходи до лікування гліобластом головного мозку*, Матеріали XIV з'їзду онкологів та радіологів України. 30 вересня – 2 жовтня 2021 р. Київ. Відновлено з <https://drive.google.com/file/d/1cxp4wg3qfmlshvcj8fashrj5zusdpyfk/view>

32. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Хмельницький, Г. В., Шевельов, М. М., Шуба, І. М., & Кардаш, К. А. (2021). *Бевацизумаб в комплексному лікуванні рецидивних та іноперабельних гліобластом*, Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. «VI Ukrainian Winter Neurosurgical Ski Meeting». 1–3 березня 2021 р. Буковель. Відновлено з <https://uaneurocon.com/uwnsm2021/call-for-abstracts/>

33. Главацький, О. Я., Земскова, О.В., Хмельницький, Г. В., Шуба, І. М., Рушковський, С. Р., Демченко, О. М., & Курінний, Д. А. (2020). *Персоніфікація променевого лікування з оцінкою індивідуальної радіочутливості методом кометного електрофорезу окремих клітин*, Матеріали VIII Національного конгресу з міжнародною участю «Радіологія в Україні 2020», 1–3 липня 2020 р. Київ. Відновлено з <https://aru-ua.org.ua/?P=52>

34. Земскова, О. В. (2021). *Огляд оновлених рекомендацій Європейської асоціації нейроонкології з діагностики та лікування дифузних гліом у дорослих*

хворих (2021 р.), Матеріали I Всеукраїнського з'їзду з радіохірургії та стереотаксичної променевої терапії, 4–5 червня 2021 р. Київ. Відновлено з <https://uarst.com/wp-content/uploads/2021/06/program-site-uart-2.pdf>

35. Земскова, О. В., Чувашова, О. Ю., Грязов, А. Б., & Главацький, О. Я. (2021). *Комплексне лікування рецидивних злоякісних гліом*, Матеріали I Всеукраїнського з'їзду з радіохірургії та стереотаксичної променевої терапії. 4–5 червня 2021 р. Київ. Відновлено з <https://uarst.com/wp-content/uploads/2021/06/program-site-uart-2.pdf>

36. Земскова, О. В., Главацький, О. Я., Курінний, Д. А., Демченко, О. М., & Рушковський, С. Р. (2020). *Визначення індивідуальних особливостей радіочутливості у хворих на гліобластому з використанням електрофорезу окремих клітин*, Матеріали XXVII Щорічної наукової конференції Інституту ядерних досліджень НАН України. До 50-річчя ІЯД НАН України, 21–25 вересня 2020 р. Київ. Відновлено з [https://kinr.kyiv.ua/Annual_Conferences/KINR2020/pdf/book %20of %20 %20abstracts_2020.pdf](https://kinr.kyiv.ua/Annual_Conferences/KINR2020/pdf/book%20of%20%20abstracts_2020.pdf)

37. Glavatskyi, O., Khmelnytskyi, H., Zemskova, O., Shuba, I., & Kardash, K. (2019). *Modern technologies in the complex treatment of cerebral gliosarcomas*, Annual Conference of the Ukrainian Association of Neurosurgeons «The Ways to Improve the Functional Results of Treatment in Neurosurgery», March 13–15, 2019. Bukovel.

38. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Хмельницький, Г. В., Шуба, І. М., Курінний, Д. А., & Демченко, О. М. (2019). *Використання методу кометного електрофорезу для оцінки індивідуальної радіочутливості у хворих на гліобластому*, Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології», 18 жовтня 2019 р. Харків. Харків: *Український радіологічний журнал*, 2, 9.

39. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Курінний, Д. А., & Демченко, О. М. (2019). *Молекулярно-генетичні методи оцінки індивідуальної радіочутливості у хворих на злоякісні гліоми головного мозку*, Науково-

практична конференція нейрохірургів України з міжнародною участю «Високі технології в підвищенні якості життя нейрохірургічних хворих», 23–25 жовтня 2019 р. Київ.

40. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Шуба, І., Грязов, А. А., Хмельницький, А. Г., & Грязов, А. Б. (2018). *Комбінована терапія рецидиву гліобластом радіохірургічно з наступним використанням антиангіогенних та цитостатичних препаратів*, Матеріали II Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Пухлини центральної нервової системи. Мультидисциплінарний підхід», 18–20 жовтня 2018 р. Харків.

41. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Грязов, А. А., Грязов, А. Б., Васильєва, І. Г., & Шуба, І. М. (2018). *Радіохірургічне лікування рецидивів гліобластом із застосуванням комбінації антиангіогенного та цитостатичного засобів*, Матеріали науково-практичної конференції нейрохірургів України з міжнародною участю «Організація та сучасні принципи надання спеціалізованої нейрохірургічної допомоги хворим на мозковий інсульт». 5–7 вересня 2018 р. Вінниця.

42. Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Васильєва, І. Г., Шуба, І. М., & Пилипас, О. Ю. (2018). *Антиангіогенна таргетна терапія в лікуванні злоякісних гліальних пухлин*, Матеріали XVII Конгресу СФУЛТ, 22 вересня 2018 р. Тернопіль.

43. Glavatskyi, O., Khmelnytskyi, H., Zemskova, O., Shuba, I., & Pylypas, O. (2018). *Antiangiogenic target therapy in the treatment of recurrent glioblastomas*, Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання нейроонкології», 19–20 жовтня 2018 р. Ужгород.

44. Glavatskyi, O., Zemskova, O. I. & Shuba, I. (2017). *Distinctions of response assessment in complex therapy of glioblastoma patients*, Materials of conference EANS «Controversies and Solutions in Neurosurgery», October 1–5, 2017. Venice, Italy.

ДОДАТОК Г

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Новий комбінований підхід до аналізу індивідуальних особливостей радіаційно-індукованої нестабільності геному. Міжнародна науково-практична конференція. м. Київ, 27–31 травня 2024 р.
2. Вплив пухлинно-індукованого ефекту свідка на рівень радіаційно-індукованих пошкоджень геному в немалігнізованих клітинах хворих на гліобластому. Міжнародна науково-практична конференція. м. Київ, 27–31 травня 2024 р.
3. Аналіз індивідуальної відповіді на іонізуюче випромінювання у хворих на гліоми. Міжнародна науково-практична конференція «VI Ukrainian Winter Neurosurgical Ski Meeting». м. Буковель, 1–3 березня 2021 р.
4. Вплив антиангіогенної терапії на якість життя нейроонкологічних хворих. VII з'їзд нейрохірургів України з міжнародною участю. м. Сіде, Туреччина, 11–18 травня 2021 р.
5. Survival Analysis of the Patients with Recurrent Glioblastoma after Stereotactic Radiosurgery. VII з'їзд Української асоціації нейрохірургів. м. Одеса, 16–18 вересня 2021 р.
6. Сучасні підходи до лікування гліобластом головного мозку. XIV з'їзд онкологів та радіологів України. м. Київ, 30 вересня–2 жовтня 2021 р.
7. Бевацизумаб в комплексному лікуванні рецидивних та іноперабельних гліобластом. Міжнародна науково-практична конференція «VI Ukrainian Winter Neurosurgical Ski Meeting». м. Буковель, 1–3 березня 2021 р.
8. Персоніфікація променевого лікування з оцінкою індивідуальної радіочутливості методом кометного електрофорезу окремих клітин. VIII Національний конгрес з міжнародною участю «Радіологія в Україні 2020». м. Київ, 1–3 липня 2020 р.

9. Огляд оновлених рекомендацій Європейської асоціації нейроонкології з діагностики та лікування дифузних гліом у дорослих хворих (2021 р.). I Всеукраїнський з'їзд з радіохірургії та стереотаксичної променевої терапії. м. Київ, 4–5 червня 2021 р.

10. Комплексне лікування рецидивних злоякісних гліом. I Всеукраїнський з'їзд з радіохірургії та стереотаксичної променевої терапії м. Київ, 4–5 червня 2021 р.

11. Визначення індивідуальних особливостей радіочутливості у хворих на гліобластому з використанням електрофорезу окремих клітин. XXVII Щорічна наукова конференція інституту ядерних досліджень НАН України. До 50-річчя ІЯД НАН України. м. Київ, 21–25 вересня 2020 р.

12. Modern technologies in the complex treatment of cerebral gliosarcomas. Annual Conference of the Ukrainian Association of Neurosurgeons «The Ways to Improve the Functional Results of Treatment in Neurosurgery». Bukovel, March 13–15, 2019.

13. Використання методу кометного електрофорезу для оцінки індивідуальної радіочутливості у хворих на гліобластому. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології». м. Харків, 18 жовтня 2019 р.

14. Молекулярно-генетичні методи оцінки індивідуальної радіочутливості у хворих на злоякісні гліоми головного мозку. Науково-практична конференція нейрохірургів України з міжнародною участю «Високі технології в підвищенні якості життя нейрохірургічних хворих». м. Київ, 23–25 жовтня 2019 р.

15. Комбінована терапія рецидиву гліобластом радіохірургічно з наступним використанням антиангіогенних та цитостатичних препаратів. I Науково-практична конференції з міжнародною участю «Пухлини центральної нервової системи. Мультидисциплінарний підхід». м. Харків, 18–20 жовтня 2018 р.

16. Радіохірургічне лікування рецидивів гліобластом із застосуванням комбінації антиангіогенного та цитостатичного засобів. Науково-практична конференція нейрохірургів України з міжнародною участю «Організація та сучасні принципи надання спеціалізованої нейрохірургічної допомоги хворим на мозковий інсульт». м. Вінниця, 5–7 вересня 2018 р.

17. Антиангіогенна таргетна терапія в лікуванні злоякісних гліальних пухлин. XVII Конгрес СФУЛТ. м. Тернопіль, 20–22 вересня 2018 р.

18. Antiangiogenic target therapy in the treatment of recurrent glioblastomas. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання нейроонкології». м. Ужгород, 19–20 жовт. 2018 р.

19. Distinctions of response assessment in complex therapy of glioblastoma patients. Conference EANS «Controversies and Solutions in Neurosurgery». Venice, Italy, October 1–5, 2017.

ДОДАТОК Д

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Перший проректор
 НУОЗ України імені П.Л. Шупика
 доктор. НАМН України, професор
 Ю.П. Вдовиченко

15 08. _____ 2024 р.


АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії»
2. **Установа-розробник, її поштова адреса, автори:** Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», вул. Платона Майбороди, 32, м. Київ, 04050; Земскова О.В., Грязов А.Б., Главацький О.Я., Розуменко В.Д.
3. **Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)**
 - Glavatskyi, O., Khranovska, N., Skachkova, O., Gorbach, O., Khmelnytskyi, H., Shuba, I., Pedachenko, Ye., Zemskova, O. (2023). Dendritic cells in glioblastoma treatment: a modern view of the problem and own experience. *Experimental Oncology*, 45(3), 282–296. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2023.03.282>.
 - Zemskova, O., Yu, N. Y., Trillenber, P., Bonsanto, M. M., Leppert, J., & Rades, D. (2023). Identification of Patients With Glioblastoma Who May Benefit from Hypofractionated Radiotherapy. *Anticancer research*, 43(6), 2725–2732. <https://doi.org/10.21873/anticancer.16439>.
 - Zemskova, O., Pedachenko, E., Yu, N. Y., & Rades, D. (2023). Hypo-fractionated Radiotherapy (HF-RT). Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy (CF-RT) for Glioblastoma. *Anticancer research*, 43(7), 3121–3128. <https://doi.org/10.21873/anticancer.16484>.
4. **Найменування установи, в якій здійснено впровадження:** Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, кафедра радіології
5. **Строки впровадження:** 01.01.2024 – 01.10.2024 р.
6. **Де і коли впроваджено:** лекційний курс кафедри радіології
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.4):** Розроблений новий спосіб комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою дозволяє вдвічі скоротити тривалість ад'ювантної променевої терапії (з шести до трьох тижнів) при забезпеченні принципу співставності щодо показників виживаності у порівнянні зі стандартним режимом променевої терапії. Залучення специфічної активної імунотерапії на основі аутологічної дендритно-клітинної вакцини на етапі після завершення ад'ювантної променевої терапії в гіпофракційному режимі дає змогу досягти медіани загальної виживаності 24,8 місяці та рівня 2-річної виживаності 52% у пацієнтів з гліобластомою.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальна за впровадження особа
Зав. кафедри радіології Т.М. Козаренко : _____

(підпис)

«15» 08 _____ 2024 р.




 «ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 Харківського національного
 медичного університету
 проф. Валерій М'ЯСОЄДОВ
 «01» _____ 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії»
2. Ким і коли запропонований: ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, 2024 рік
3. Автори: Земскова О.В., Розуменко В.Д.
4. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)
 - Земскова О., Главацький О., Грязов А., Стулей В., Старенький В., Закрутько А. Вживаність після гіпофракційної променевої терапії пацієнтів похилого віку з гліобластомою. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2023. 31(3): 255-270. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2023.255-270>.
 - Zemskova O., Yu N.Y., Trillenber P., Bonsanto M.M., Leppert J., Rades D. Identification of Patients With Glioblastoma Who May Benefit from Hypofractionated Radiotherapy. *Anticancer Research*. 2023. 43(6): 2725-2732. DOI: [10.21873/anticancerres.16439](https://doi.org/10.21873/anticancerres.16439).
 - Zemskova O., Pedachenko E., Yu N.Y., Rades D. Hypo-fractionated Radiotherapy (HF-RT) Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy (CF-RT) for Glioblastoma. *Anticancer Research*. 2023. 43(7): 3121-3128. DOI: [10.21873/anticancerres.16484](https://doi.org/10.21873/anticancerres.16484).
5. Найменування установи, яка здійснила впровадження: Харківський національний медичний університет кафедра радіології та радіаційної медицини
6. Строки впровадження 10.2024-12.2024 р.
7. Де і коли впроваджено: лекційний курс кафедри радіології та радіаційної медицини
8. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.4) Розроблена методика дозволяє вдвічі – з шести до трьох тижнів – скоротити термін опромінення у порівнянні зі стандартним режимом опромінення. Відмічено підвищення медіани загальної виживаності на 10%. Викладені результати дослідження надають можливість розширити знання щодо сучасних можливостей лікування хворих з гліобластомою.
9. Зауваження, пропозиції немає

Відповідальна за впровадження особа

Завідувач кафедри радіології
та радіаційної медицини
д.мед.н., професор



 (підпис)

Віктор СТАРЕНЬКИЙ

«01» _____ 10 _____ 2024 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»




Проректор з науково-педагогічної роботи
Харківського національного університету
ім. В.Н. Каразіна
Головко О.М.
2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії»
2. Ким і коли запропонований: ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, 2024 рік
3. Автори: Земскова О.В., Розуменко В.Д.
4. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)
 - Земскова О., Главацький О., Грязов А., Стулей В., Старенький В., Закрутько А. Вживаність після гіпофракційної променевої терапії пацієнтів похилого віку з гліобластомою. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2023. 31(3): 255-270. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2023.255-270>.
 - Zemskova O., Yu N.Y., Trillenberg P., Bonsanto M.M., Leppert J., Rades D. Identification of Patients With Glioblastoma Who May Benefit from Hypofractionated Radiotherapy. *Anticancer Research*. 2023. 43(6): 2725-2732. DOI: 10.21873/anticanres.16439.
 - Zemskova O., Pedachenko E., Yu N.Y., Rades D. Hypo-fractionated Radiotherapy (HF-RT) Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy (CF-RT) for Glioblastoma. *Anticancer Research*. 2023. 43(7): 3121-3128. DOI: 10.21873/anticanres.16484.
5. Найменування установи, яка здійснила впровадження: Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна кафедра онкології, радіології та радіаційної медицини
6. Строки впровадження 10.2024-12.2024 р.
7. Де і коли впроваджено: лекційний курс кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини
8. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.4) Розроблена методика дозволяє вдвічі – з шести до трьох тижнів – скоротити термін опромінення у порівнянні зі стандартним режимом опромінення. Відмічено підвищення медіани загальної виживаності на 10%. Викладені результати дослідження надають можливість розширити знання щодо сучасних можливостей лікування хворих з гліобластомою.
9. Зауваження, пропозиції немає

Відповідальна за впровадження особа

Доцент кафедри онкології, радіології
та радіаційної медицини


(підпис)

Ольга СЛОБОДЯНЮК

« 11 » 10 2024 р.