

**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**

**ЗЕМСКОВА ОКСАНА ВОЛОДИМИРІВНА**

**УДК 616.831–006.48–085:615.849**

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

**14.01.23 — променева діагностика та променева терапія**

**РЕФЕРАТ  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук**

**КИЇВ – 2024**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор  
**Сухіна Олена Миколаївна,**  
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»,  
головний науковий співробітник групи  
променевої терапії відділу радіології

доктор медичних наук, професор  
**Талько Вікторія Василівна,**  
Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України»,  
завідувачка відділу радіобіології, директор  
Інституту експериментальної радіології

доктор медичних наук, професор  
**Смоланка Володимир Іванович,**  
Державний вищий навчальний заклад  
«Ужгородський національний університет»  
МОЗ України, ректор

Захист відбудеться «20» листопада 2024 року о 13 год 00 хв  
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01  
при Національному інституті раку  
(03022, м. Київ, вул. Юлії Здановської, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці  
Національного інституту раку (03022, м. Київ, вул. Юлії Здановської, 33/43).

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
кандидат медичних наук

Г. В. Лаврик

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Гліобластома (дифузна гліома 4 ступеня злоякісності за класифікацією ВООЗ) — 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 злоякісних 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 злоякісних 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 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 передував 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 et al., 2022).

За останні десятиліття досягнення у профілактиці, ранньому виявленні та лікуванні пацієнтів з гліобластомою є найменшими в структурі всіх злоякісних пухлин головного мозку (Miller et al., 2021). Водночас, комплексне мультимодальне лікування покращує прогноз для пацієнтів з гліобластомою, 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 променеве лікування, зокрема, за рахунок гіпофракціонування (Laine, 2015; Valentini, 2020; Rodin, 2021).

Гіпофракційна променева терапія (ГПТ), що розглядається натепер 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 гліобластомою 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 (стереотаксична радіохірургія (СРХ) 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 гліобластою, які ґрунтуються на співставленні онкологічних результатів, променевої токсичності та впливу на якість життя (ЯЖ), не є 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 гліобластою 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 імносупресивного 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) у формуванні імунологічної протипухлинної відповіді та потенціальної прецизійності 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 гліобластомою.

*Об'єкт дослідження:* гліобластома.

*Предмет дослідження:* виживаність пацієнтів з гліобластомою після ад'ювантного променевого лікування в стандартному і гіпофракційному режимах, та опромінення всього головного мозку; якість життя пацієнтів з гліобластомою після опромінення за стандартним та гіпофракційним режимами; диференційований ефект лікування при опроміненні за стандартним та гіпофракційним режимами; фенотипові та функціональні властивості клітин імунної системи протягом специфічної активної імунотерапії за допомогою дендритно-клітинної вакцини; виживаність пацієнтів з гліобластомою 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 гліобластомою та досліджено диференційований ефект лікування щодо виживаності залежно від застосованого режиму ПТ: стандартного (разова вогнищева доза (РВД) 2,0 Гр, сумарна вогнищева доза (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 CTC/AE.

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 пропонованим 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 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  $VED_{11} \geq 145$  Гр.

Вперше застосовано ДКВ в комплексному ад'ювантному лікуванні пацієнтів з гліобластомою, 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 гліобластомою.

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

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 гліобластомою.

Вперше на даних кометного електрофорезу в нейтральних умовах встановлено параметри генотоксичного впливу в результаті *in vitro* променевого навантаження лімфоцитів периферичної крові (ЛПК) пацієнтів з гліобластомою, 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 гліобластомою. Цей режим дозволяє вдвічі – з шести до трьох тижнів – скоротити термін опромінення порівняно із 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 гліобластомою, 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 міс. та рівня 2-річної виживаності 52 %.

Розроблено та впроваджено схему імуномоніторингу при застосуванні ДКВ у пацієнтів з гліобластомою, 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<sup>-</sup>11b<sup>+</sup>33<sup>+</sup>, які сприяють канцерогенезу.

Запропоновано новий спосіб прогнозування виживаності пацієнтів з гліобластомою на етапах імунотерапевтичного лікування за наступними пороговими значеннями в периферичній крові відносної кількості НКТК із фенотипом CD3<sup>+</sup>16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>:  $\leq 9\%$  – 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 післяпроменевої зміни геному 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.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Робота ґрунтується на результатах ретроспективно-проспективного аналізу даних 297 пацієнтів з патоморфологічно верифікованим діагнозом гліобластоми, які в період 2013–2023 рр. отримали комплексне лікування в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» (далі ІНХ). Усі пацієнти, залучені до досліджень, надали інформовану добровільну згоду на участь у дослідженні та використанні матеріалів із науковою метою. За висновком Комісії з питань етики ІНХ (протокол № 5 від 15 серпня 2024 р.), дослідження проведене з дотриманням сучасних етичних норм та стандартів.

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

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

*Дослідження №1* є ретроспективним аналізом, присвяченим вивченню диференційованого ефекту лікування при застосуванні стандартного і гіпофракційного режимів опромінення у пацієнтів з гліобластомою.

Це дослідження складалося з п'яти послідовних аналітичних етапів:

1. Аналіз ЗВ та безпрогресивної виживаності (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  $\geq 60$  років.

4. Аналіз факторів, що впливають на КСВ пацієнтів з гліобластомою за напівпараметричною регресійною моделлю пропорційних ризиків Кокса.

5. Перевірка гіпотези  $H_0$  щодо диференційованого ефекту лікування за мультикластерними стратифікаційними вибірками.

На ініціальному етапі аналізу вибірку 205 пацієнтів з вперше діагностованою, патоморфологічно верифікованою гліобластомою було стратифіковано за режимом ад'ювантного променевого лікування на три когорти:

1) група СПТ — 49 (23,9 %) пацієнтів (стандартний режим ПТ: 30 фракцій, РВД 2,0 Гр, СВД 60,0 Гр).

2) група ГПТ — 110 (53,7 %) пацієнтів (гіпофракційний режим ПТ: 15 фракцій, РВД 3,5 Гр, СВД 52,5 Гр);

3) група WBRT — 46 (22,4 %) пацієнтів (опромінення всього головного мозку: 5 фракцій, РВД 5,0 Гр, СВД 25,0 Гр).

За біологічно-ефективною дозою  $BED_{11}$ , розрахованою відповідно до показника  $\alpha/\beta=11$ , дозове навантаження запропонованого в роботі гіпофракційного режиму ПТ (СВД 52,5 Гр, підведена за 15 фракцій) є максимально наближеним до стандартної ПТ (СВД 60,0 Гр, підведена за 30 фракцій):  $BED_{11}$  стандартного режиму = 70,9 Гр та  $BED_{11}$  гіпофракційного режиму = 69,2 Гр. Саме відповідність за  $BED_{11}$  була основним критерієм при виборі застосованого режиму гіпофракціонування.

Весь головний мозок опромінювався за методикою WBRT (Whole Brain Radiotherapy) за умови мультифокального розповсюдження пухлинного процесу за даними нейровізуалізуючих досліджень. Рішення щодо вибору режиму променевого лікування в кожному окремому випадку приймалось мультидисциплінарним консиліумом ІНХ.

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.

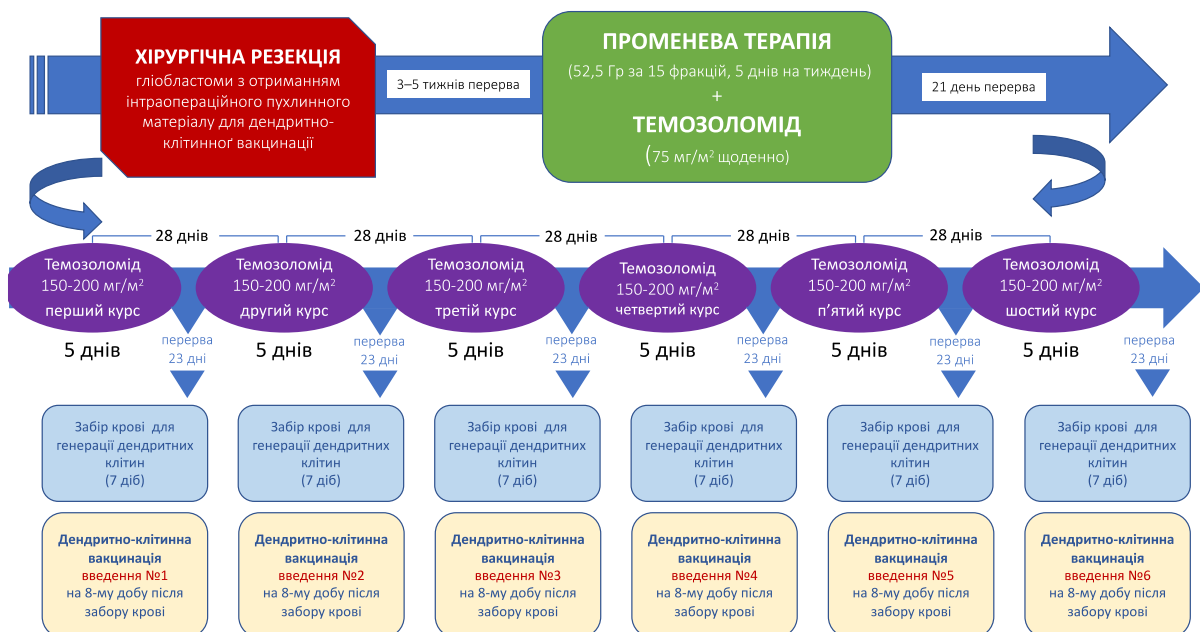
В дослідженні №2 проведено проспективний аналіз якості життя пацієнтів з гліобластомою залежно від застосованого режиму ад'ювантної ПТ (гіпофракційний vs. стандартний). Для цього з основної вибірки 205 пацієнтів, включених в дослідження №1, було сформовано когорту 159 (100,0 %) пацієнтів, які опромінені за стандартним (група СПТ, 49 (30,8 %) пацієнтів) та гіпофракційним (група ГПТ, 110 (69,2 %) пацієнтів) режимами. Опитування проводилось послідовно тричі в період післяпроменевого спостереження (через 3, 6 та 12 міс. після закінчення ПТ) 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) за наступними метриками: шкала глобального статусу здоров'я (ГСЗ), доменами безсоння та втоми.

Дослідження №3 представляє ретроспективний аналіз виживаності 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми, які отримали гіпофракційне опромінення в радіохірургічному режимі. Окрім показників виживаності (КСВ та виживаності після СРХ (ВПСРХ)), до кінцевих точок дослідження входило визначення зв'язку між виживаністю та наступними незалежними факторами: стать та вік пацієнта; термін між первинним діагнозом та СРХ; функціональний статус за шкалою Карновського перед радіохірургічним лікуванням;

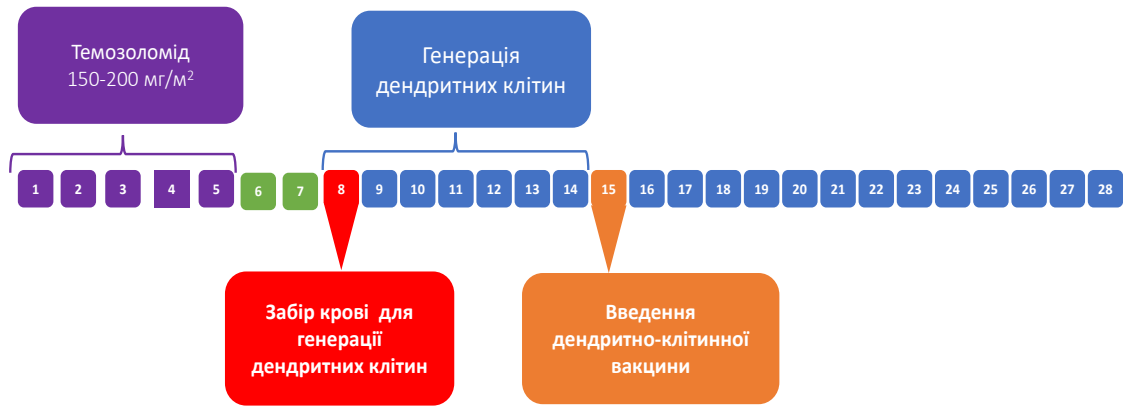
тип рецидивування гліобластоми; ступінь радикальності хірургічного лікування вперше діагностованої гліобластоми; дозовий режим (сумарна BED за всі курси опромінення та BED при СРХ); кількість фракцій СРХ (1 фракція vs. > 1 фракції); об'єм мішені опромінення при СРХ; наявність/відсутність хірургічного видалення рецидивної пухлини; хімієтерапія.

В більшості випадків (41 (60,3 %) пацієнт) мала місце однофракційна 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 РВД 7,0 (4,8–8,5) Гр та середньою СВД 26,7 (19,5–42,0) Гр.

В дослідження №4 проспективно залучено 24 пацієнта з вперше діагностованою гліобластоною, у яких комплексне ад'ювантне лікування було доповнене дендритно-клітинною вакциною, розробленою та виготовленою в науково-дослідній лабораторії експериментальної онкології ДНП «Національний інститут раку» (Khranovskaya et al., 2014). Специфічна активна імунотерапія на основі аутологічних ДК застосовувалась на етапі після завершення ад'ювантної ПТ в гіпофракційному режимі, узгоджено з курсами темозоломід-хімієтерапії в підтримуючому режимі, відповідно до Stupp-протоколу (рис. 1, 2), за умови клінічної стабілізації пацієнта, адекватних показників загального та біохімічного аналізів крові, припинення прийому стероїдної терапії, враховуючи потенційну імуносупресивну дію стероїдних препаратів (Shimba et al., 2021). За умови дожиття один курс ДКВ складався з 6-ти послідовних ін'єкцій, що вводились з періодичністю один раз на місяць, під контролем імунологічних показників (імуномоніторинг). ДКВ вводили внутрішньшкірно паравертебрально в ділянці лопатки в об'ємі 1,0 мл. Кількість ДК, «навантажених» лізатом пухлинних клітин, на одне введення складала  $(2,0–5,0) \times 10^6$  клітин.



**Рис. 1. Комплексне ад'ювантне лікування пацієнтів з гліобластоною з включенням дендритно-клітинної вакцинації**



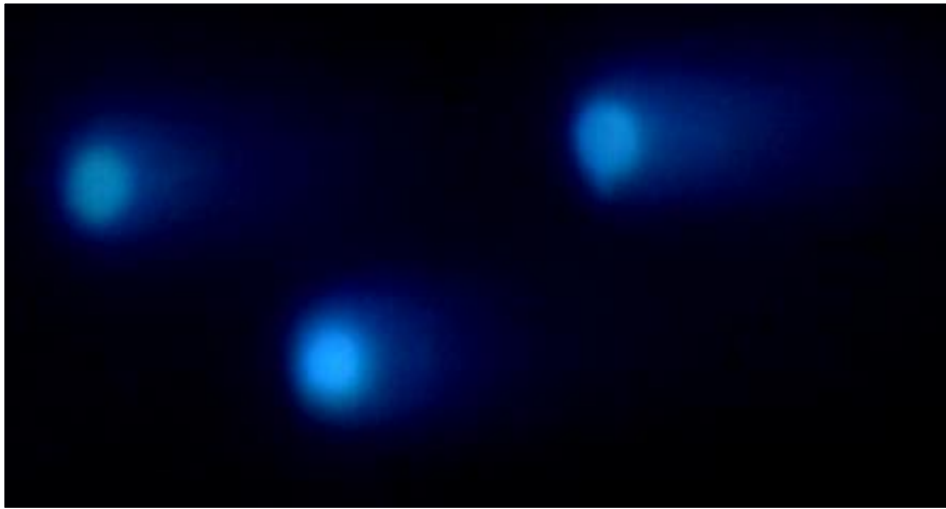
**Рис. 2. Схема узгодження дендритно-клітинної вакцинації та темозоломід-хімієтерапії в межах одного курсу лікування тривалістю 28 днів**

Імуномоніторинг проводили на 3-х етапах курсу імунотерапії: перед ДКВ, на початку ДКВ терапії (1–2 введення ДК) та наприкінці курсу ДКВ терапії (4–5 введення ДК).

Кінцевими точками цього дослідження було визначено наступне: виживаність при додаванні ДКВ до комплексного ад’ювантного лікування (ЗВ та виживаність від початку ДКВ); імунологічні маркери клінічної ефективності ДКВ; фактори, що впливають на виживаність при застосуванні ДКВ, безпечність та побічні явища, пов’язані із застосуванням ДКВ.

Дослідження №5 присвячено вивченню даних методу кометного електрофорезу в нейтральних умовах щодо оцінки реакції геному на *in vitro* променеве навантаження дозою 1,0 Гр лімфоцитів периферичні крові 85 раніше не опромінених пацієнтів з гліобластомою та 14 осіб групи порівняння, які на момент проведення дослідження були визнаними практично здоровими. Всі етапи кометного електрофорезу в нейтральних умовах проводились в ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», в рамках угоди про наукову співпрацю з ІНХ. Рівень радіаційно-індукованого пошкодження геному оцінювався за показниками TailDNAPercent та TailMoment, що є кількісними параметрами міграції пошкоджених фрагментів ДНК в агарозний гель при кометному електрофорезі. Під час електрофорезу петлі та фрагменти ДНК пошкодженої частини геному мігрують в агарозний гель в напрямі до анода та формують структуру, подібну до комети. Непошкоджена ДНК сконцентрована в «голові» комети, а пошкоджена частина формує «хвіст».

На рисунку 3 представлені дані візуалізації результатів кометного електрофорезу в нейтральних умовах у вигляді комет, що утворюються внаслідок міграції пошкоджених в результаті *in vitro* променевого навантаження фрагментів ДНК в агарозний гель.



**Рис. 3. Візуалізація комет, що утворюються внаслідок міграції пошкоджених фрагментів ДНК в агарозний гель при кометному електрофорезі в нейтральних умовах**

*Статистичний аналіз.* 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. У всіх застосованих 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 уникнення неправильного відхилення  $H_0$  гіпотези використовувалась поправка Бонферроні.

В дослідженнях з вивчення виживаності та впливу факторів на виживаність (дослідження № 1, № 3, № 4) аналіз проводився методом Каплана-Майєра із застосуванням логарифмічного рангового тесту,  $\chi^2$ -тесту, Сох-Mantel тесту, Gehan's Wilcoxon тесту, Сох's F тесту, Peto & Peto Wilcoxon тесту. Для оцінки впливу незалежних предикторів (коваріат) на ризики 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. Можливість застосування моделі Кокса щодо прийнятності гіпотези про пропорційність ризиків перевірена за допомогою аналізу залишків Шенфельда, а також аналізу на адекватність стратифікації моделі за групами дослідження.

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

В дослідженні № 1 перевірка гіпотези  $H_0$  щодо диференційованого ефекту лікування (ДЕЛ) при застосуванні гіпофракційного та стандартного режимів ПТ у пацієнтів з гліобластомою здійснювалася за розробленим оригінальним математичним алгоритмом, за допомогою якого в межах змодельованих 48 кластерів із збереженням статистичних властивостей первинної вибірки

проаналізовано ДЕЛ у групах СПТ і ГПТ шляхом порівняння інтерпольованих кривих Вейбулла для КСВ за критерієм Колмогорова–Смірнова.

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, а також апостеріорна попарна перевірка відмінностей в трьох послідовних опитуваннях через 3, 6 і 12 міс. після ПТ за допомогою непараметричного тесту знакових рангів Вілкоксона з поправкою Бонферроні критичного рівня статистичної значущості. Нульова гіпотеза  $H_0$ , перевірена за 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 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. Для проведення міжгрупового аналізу щодо порівняння результатів опитувань між незалежними групами СПТ і ГПТ використовувався непараметричний U тест Манна-Уїтні. Для уточнення наявності переваги в показниках ЯЖ однієї з досліджуваних груп було застосовано аналіз за допомогою  $\rho$ -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 описивній статистиці для перевірки однорідності міжгрупового розподілу кількісних показників використовувався Kruskal-Wallis ANOVA & Median test, відносних величин — тест  $\chi^2$  та U тест Манна-Уїтні залежно від властивостей груп, що досліджувалися.



## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

*Визначення диференційованого ефекту лікування при застосуванні стандартного і гіпофракційного режимів опромінення у пацієнтів з гліобластомою.* Основні клінічні характеристики досліджуваної когорти 205 (100,0 %) пацієнтів з гліобластомою, стратифікованій за режимом ад'ювантної ПТ (група СПТ vs. група ГПТ vs. група WBRT), представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

### Основні характеристики пацієнтів, n (%)

Характеристика	Група			Загальна когорта n=205 (100,0)
	СПТ n=49 (23,9)	ГПТ n=110 (53,7)	Опромінення всього головного мозку (WBRT) n=46 (22,4)	
1	2	3	4	5
Стать:				
– чоловіки				
– жінки	25 (12,2) 24 (11,7)	48 (23,4) 62 (30,2)	18 (8,8) 28 (13,7)	91 (44,4) 114 (55,6)
Об'єм хірургічної резекції первинної пухлини:				
– «тотально»	23 (11,2)	59 (28,8)	0 (0,0)	82 (40,0)
– (по перифокальній зоні)	11 (5,4)	12 (5,8)	0 (0,0)	23 (11,2)
– субтотально	10 (4,9)	29 (14,2)	30 (14,6)	69 (33,7)
– частково (парціально)	5 (2,4)	10 (4,9)	16 (7,8)	31 (15,1)
– стереотаксична біопсія (СТБ)				
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 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)
Хіміотерапія:				
– 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)
– РСV	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.

Переважаюча частина досліджуваної вибірки відносилася до періоду, який передував широкому впровадженню в нейроонкологічну практику молекулярних досліджень (статус метилювання промотору гена O<sup>6</sup>-метилгуанін-ДНК-метилтрансферази (MGMT), мутація гена ізоцитратдегідрогенази (IDH), коделеція 1p/19q), відомості щодо розподілу пацієнтів відповідно до вищезазначених характеристик є обмеженими, що не дозволило коректно маніпулювати такими при статистичному аналізі.

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.

Результати аналізу ЗВ та БПВ при стратифікації когорти за режимом ад'ювантної ПТ продемонстровано в таблиці 2.

Таблиця 2

## 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:*

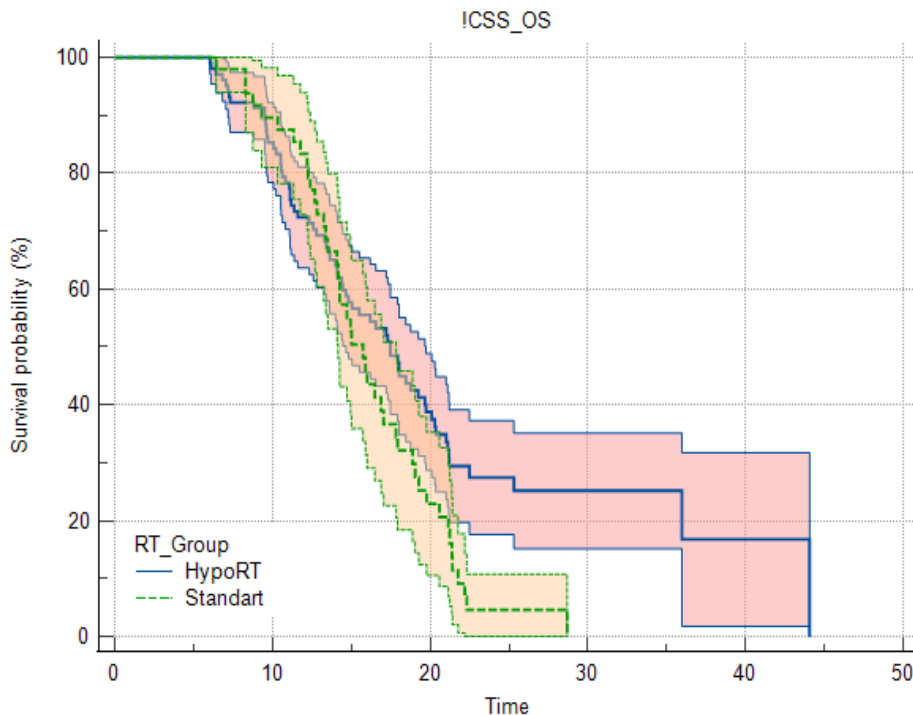
\* – для груп СПТ і ГПТ за log-rank тестом (згідно з поправкою Бонферроні встановлений рівень критичної значущості  $p$ -value =0,017);

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

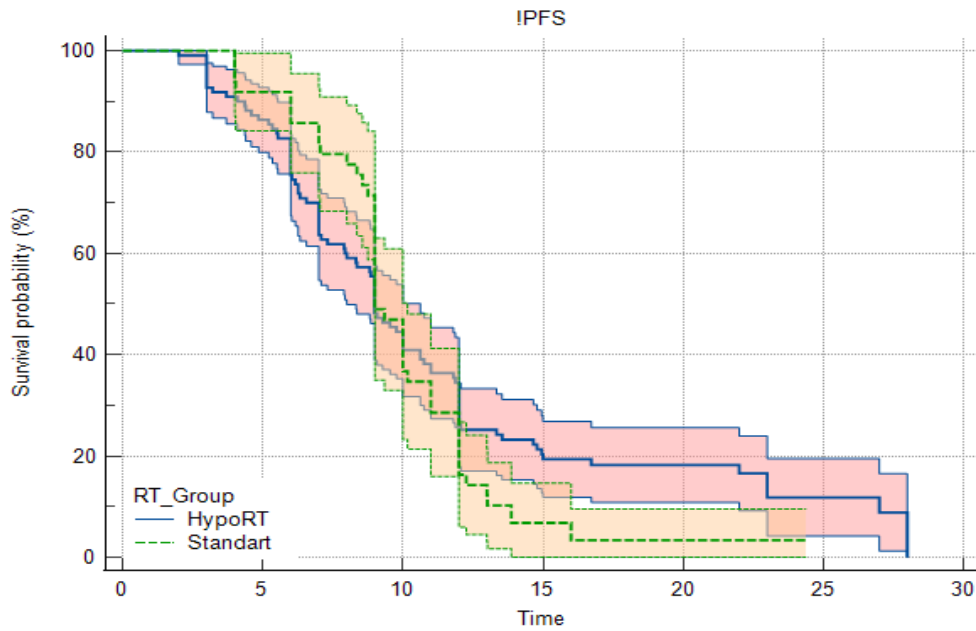
\*\*\* – для об'єднаної групи СПТ та ГПТ, без групи WBRT (медіана часу спостереження для групи WBRT не досягається за час нецензурованих спостережень).

Встановлено, що стандартний та гіпофракційний режими опромінення збільшують ЗВ та БПВ в порівнянні з групою опромінення всього головного мозку ( $p=0,00000$  і  $p=0,00000$  відповідно). Натомість не зареєстровано переваги стандартного режиму ПТ 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, 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-Майера для КСВ груп СПТ і ГПТ (аналогічно до відповідних кривих ЗВ та БПВ ) мали перетин в точці, близькій до медіани, з чіткою тенденцією до збільшення виживаності в групі ГПТ після досягнення медіани (рис. 4, 5).



**Рис. 4. Криві Каплана-Майера канцер-специфічної виживаності (в міс.) з 95 % ДІ для ретроспективного аналізу 159 пацієнтів з гліобластомою в групі стандартного режиму опромінення (n=49; Standart) та гіпофракційного режиму опромінення (n=110; HypoRT)**

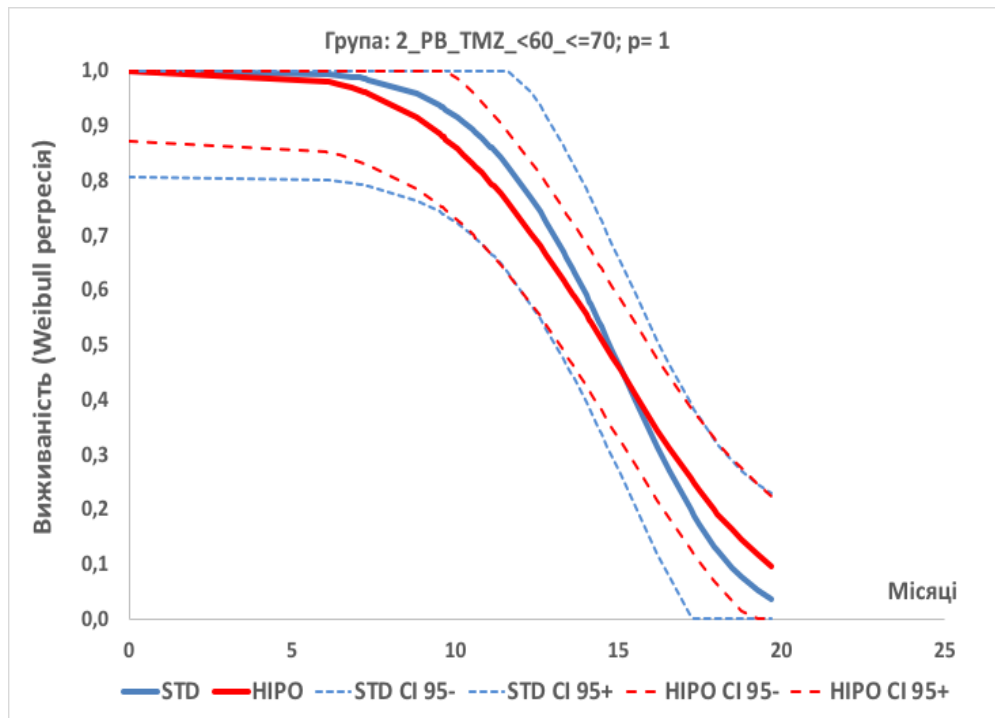


**Рис. 5. Криві Каплана-Майєра безпрогресивної виживаності (в міс.) для ретроспективного аналізу пацієнтів з гліобластомою в групі стандартного режиму опромінення (n=49, Standart) та гіпофракційного режиму опромінення (n=110, HypoRT)**

Аналіз за моделлю Кокса продемонстрував статистично значущий вплив на КСВ пацієнтів груп СПТ і ГПТ наступних факторів: вік ( $p=0,003$ ); стать ( $p=0,02$ ); радикальність хірургічного втручання ( $p=0,002$ ); застосування хімієтерапії ( $p=0,000000$ ); функціональний статус за шкалою Карновського перед променевим лікуванням ( $p=0,0003$ ). Ризик смерті HR при нерадикальній резекції гліобластоми збільшувався в 2,4 раза ( $p=0,001493$ ; HR 2,4; 95 % ДІ 1,4–4,0) по відношенню до радикальної. Найбільш суттєво збільшувався ризик смерті при низькому ( $\leq 70$  балів) функціональному статусі за шкалою Карновського HR=2,8 ( $p=0,000329$ ; 95 % ДІ 1,6–5,0) перед початком ПТ. Для пацієнтів чоловічої статі ризик смерті HR виявився у 1,7 раза вищий ( $p=0,016267$ ; 95 % ДІ 1,1–2,5), аніж для жінок. Застосування 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 продемонструвало, що поміж 48 проаналізованих кластерів у 45 варіантах, тобто для більшості сформованих підгруп шляхом повного перерахування усіх можливих комбінацій 5 статистично значущих коваріатів моделі Кокса (вік, стать, радикальність хірургічної резекції, хімієтерапія, функціональний статус за шкалою Карновського), за результатами статистичних розрахунків слід прийняти гіпотезу про відсутність різниці у КСВ при порівнянні інтерпольованих кривих Вейбулла груп СПТ і ГПТ за критерієм Колмогорова-Смірнова ( $p \geq 0,05$ ) (відповідно принципу Non-Inferiority).

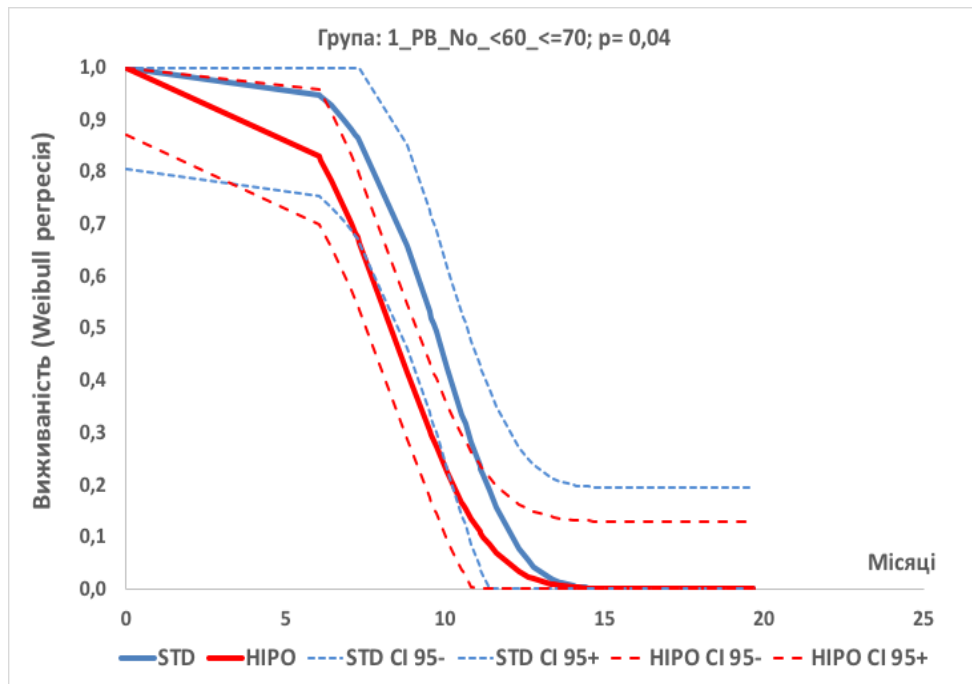
Рисунок 6 демонструє інтерпольовані криві КСВ (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 1 (жінка; вік <60 років; нерадикальне видалення пухлини; хімієтерапія темозоломідом; функціональний статус за шкалою Карновського  $\leq 70$  балів) груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення. За критерієм Колмогорова-Смірнова  $p=1,0$ ,  $H_0$  гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ прийнято.



**Рис. 6. Інтерпольовані криві канцер-специфічної виживаності (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 1 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення**

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 ( $\leq 70$  балів) мали перевагу за стандартного режиму опромінення.

Рисунок 7 демонструє кластер № 10 (чоловік; вік <60 років; нерадикальне видалення пухлини; хімієтерапія не проводилась; функціональний статус за шкалою Карновського  $\leq 70$  балів). За критерієм Колмогорова-Смірнова  $p=0,04$ ,  $H_0$  гіпотезу щодо відсутності різниці у КСВ між групами СПТ і ГПТ відхилено.



**Рис. 7. Інтерпольовані криві канцер-специфічної виживаності (в міс.) Вейбулла з 95 % ДІ для кластера № 10 груп стандартного і гіпофракційного режимів опромінення**

**Якість життя пацієнтів з гліобластомою після гіпофракційної та стандартної променевої терапії.** Аналіз ЯЖ 159 (100,0 %) пацієнтів з вперше діагностованою гліобластомою (група СПТ – 49 (30,8 %) пацієнтів; група ГПТ – 110 (69,2 %)) залежно від застосованого режиму променевого лікування (стандартний vs. гіпофракційний), оцінений за допомогою опитувальника EORTC QLQ-C30 v. 3.0 проводився як в межах однієї групи (внутрішньогруповий аналіз), так і за допомогою міжгрупового порівняння.

Відповідно до дизайну дослідження пацієнти були опитані послідовно тричі, через 3, 6 та 12 міс. після завершення ПТ, за наступними параметрами опитувальника EORTC QLQ-C30 v. 3.0: 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 окремо в групах за критерієм знакових рангів Вілкоксона при попарному порівнянні результатів опитування. При цьому найбільш виразна різниця у показниках ЯЖ в групах СПТ і ГПТ була зафіксована при порівнянні 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 груп 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  $\rho$ -тесту, що дозволяє порівнювати сукупність пацієнтів в групі, тобто весь розподіл. Це підтвердило, що всі пацієнти групи ГПТ домінують за проаналізованими показниками ЯЖ над групою СПТ. Таким чином, отримані дані демонструють статистично значущу вищу ЯЖ за шкалою ГСЗ та доменами втоми і безсоння пацієнтів групи ГПТ. Відповідно, запропонований гіпофракційний режим опромінення може розглядатись як альтернатива стандартному режиму в розрізі впливу на якість життя.

**Вживаність пацієнтів з прогресією гліобластоми, які отримали гіпофракційне опромінення в радіохірургічному режимі.** Основні характеристики когорти 68 пацієнтів з прогресією гліобластоми, які отримали гіпофракційне опромінення в радіохірургічному режимі на лінійному прискорювачі «Trilogy», представлено в таблиці 3.

Таблиця 3

**Основні характеристики пацієнтів з прогресією гліобластоми, які отримали радіохірургічне лікування**

Характеристики	Абсолютна кількість, n	Частка (%) / Інтервал
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Стать:		
– чоловіки	37	54,4
– жінки	31	45,6
Вік, років:		
– <45	24	35,3
– $\geq 45-59$	23	33,8
– $\geq 60$	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

## Продовження таблиці 3

1	2	3
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 <sub>11</sub> , Гр:		
– <110,0	30	44,1
– ≥110,0	35	72,9
Середня сумарна BED <sub>11</sub> , Гр	110,2	81,8–153,4
BED <sub>11</sub> СРХ, Гр:		
– <40,0	33	48,5
– ≥40,0	35	51,5
Середня BED <sub>11</sub> СРХ, Гр	40,9	25,1–73,0
Кількість фракцій СРХ:		
– 1	41	60,3
– 3–5	27	39,7
Середній об'єм РТВ, см <sup>3</sup>	34,4	2,5–616,7

На момент закінчення збору даних (09.09.2021 — точка правого цензурування) було зареєстровано 51 (75,0 %) випадок події (смерті) з причин, безпосередньо пов'язаних з гліобластомою, та 17 (25,0 %) цензурованих випадків. Ретроспективний аналіз продемонстрував, що медіана виживаності після радіохірургічного лікування (ВПСРХ) з приводу прогресії гліобластоми склала 9,3 (95 % ДІ 5,6– 22,7) міс., при цьому 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 року 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 міс. (95 % ДІ 16,4– 43,1) (табл. 4).

Таблиця 4

**Частка канцер-специфічної виживаності пацієнтів після  
радіохірургічного лікування з приводу прогресії гліобластоми  
за 24-місячний період спостереження**

Місяць спостереження після СРХ	Частка виживаності	95 % довірчі інтервали	
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

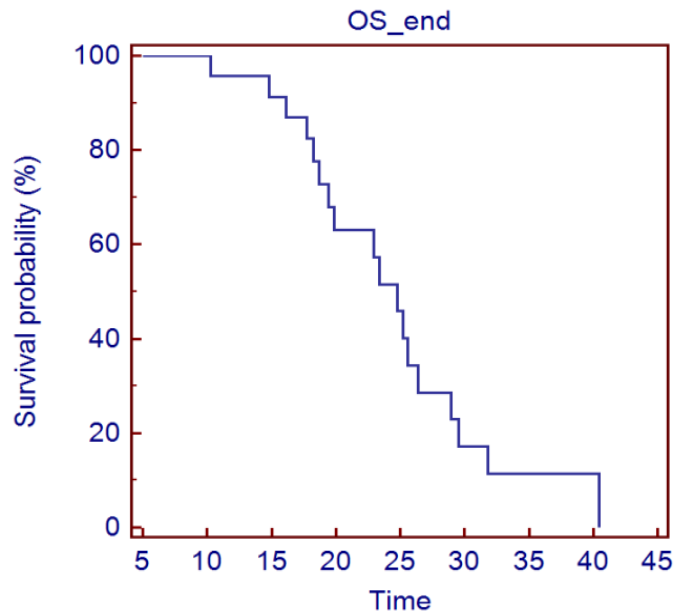
Аналіз методом пропорційних ризиків Кокса зареєстрував статистично значущий вплив на КСВ та ВПСРХ наступних факторів: радикальність хірургічної резекції первинної пухлини ( $p=0,00934$  та  $p=0,01592$  відповідно); стать ( $p=0,04799$  та  $p=0,02168$  відповідно); хіміотерапія темозоломідом ( $p=0,03538$  та  $p=0,02411$  відповідно); вищий (80–90 vs. 60–70 балів) функціональний статус за шкалою Карновського ( $p<0,0001$  для обох показників). Зафіксовано вплив сумарної біологічно-ефективної дози BED<sub>11</sub> за всі курси опромінення на КСВ ( $p=0,030891$ ): найкращу виживаність мають пацієнти з сумарною BED<sub>11</sub>  $\geq 145$  Гр, найгіршу при BED<sub>11</sub>  $\leq 85$  Гр. Вік, кількість фракцій, доза та об'єм мішені при радіохірургічному лікуванні не продемонстрували статистично значущого впливу на КСВ та ВПСРХ ( $p \geq 0,05$ ).

**Дендритно-клітинна вакцинація як складова комплексного лікування пацієнтів з гліобластою.** Досліджувана вибірка 24 (100,0 %) пацієнтів з вперше діагностованою гліобластою, які у складі комплексного ад'ювантного лікування отримували ДКВ, складалась з 14 (58,3 %) чоловіків та 10 (41,7 %) жінок, середнього віку — 52,3 років (інтервал 31–70). Більшість пацієнтів були молодшими 60 років — 17 (70,8 %) випадків.

На момент припинення збору даних (01 березня 2023 р. – точка правого цензурування) 18 (75,0 %) пацієнтів, залучених у дослідження, померли, 6 (25,0 %) залишалися живими.

Медіана ЗВ в досліджуваній когорті склала 24,8 (95 % ДІ, 18,7–26,4) міс. (рис. 8). Медіана виживаності після початку ДКВ — 19,7 (95 % ДІ, 15,8–21,9) міс.

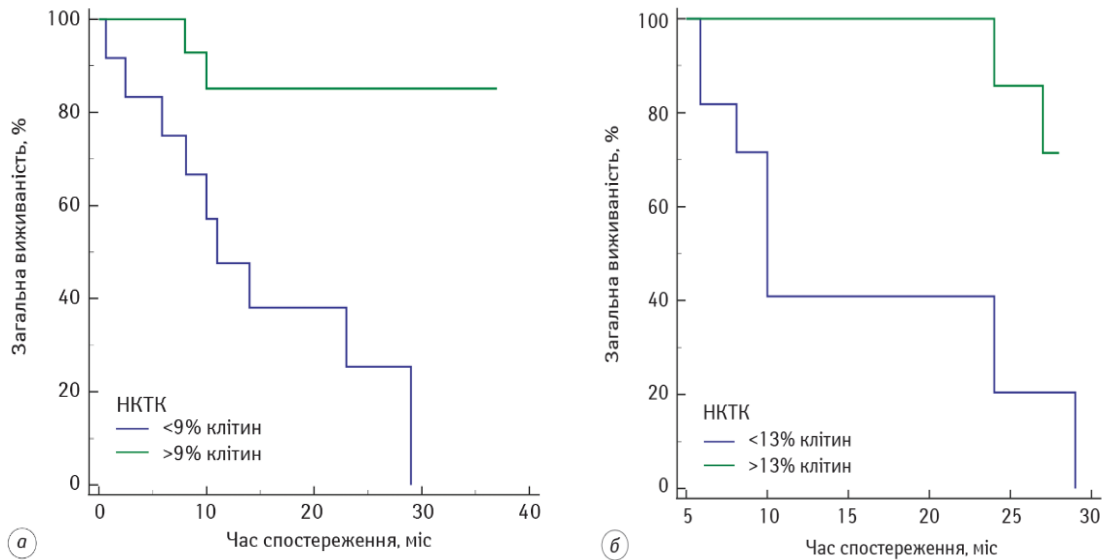




**Рис. 8. Крива Каплана-Майєра загальної виживаності (в міс.) 24 пацієнтів з гліобластомою при додаванні до комплексного ад'ювантного лікування дендритно-клітинної вакцинації**

Більше половини пацієнтів (52 %), які отримували ДКВ, залишались живими щонайменше 2 роки після хірургічного лікування вперше діагностованої гліобластоми. При застосуванні ДКВ у пацієнтів з гліобластомою 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 із фенотипом  $CD3^+16^+56^+$  (НКТК) у периферичній крові пацієнтів з гліобластомою, що можуть бути використані при прогнозуванні виживаності в якості імунологічних біомаркерів ефективності лікування на етапах ДКВ:  $\leq 9\%$  – перед початком застосування імунотерапії;  $\leq 13\%$  – після 4–5 введень дендритно-клітинної вакцини. Якщо перед ДКВ частка НКТК в периферичній крові складала менше 9 %, то в подальшому ці пацієнти менш ефективно відповідали на лікування порівняно з тими, у яких частка НКТК перевищувала 9 % ( $p = 0,01$ ). Відповідно медіана ЗВ пацієнтів, які на початок ДКВ мали  $< 9\%$  НКТК у периферичній крові, становила 11 міс. Натомість у пацієнтів з часткою НКТК  $> 9\%$  у периферичній крові на початок ДКВ імунотерапії, медіана ЗВ не була досягнута. Натомість, якщо на 4–5 введенні ДКВ пацієнти мали  $> 13\%$  НКТК у периферичній крові, то їх відповідь на лікування була кращою, ніж у випадках, коли частка НКТК була нижчою за 13 % ( $p = 0,009$ ). Медіана ЗВ пацієнтів з рівнем НКТК  $< 13\%$  у периферичній крові після 4–5 введень ДКВ становила 10 міс. При цьому у підгрупі пацієнтів з часткою НКТК після 4–5 введень ДКВ більше 13 %, медіана ЗВ не була досягнута (рис. 9).



**Рис. 9. Криві загальної виживаності Каплана-Майєра (в міс.) 24 пацієнтів з гліобластомою за рівнем НКТК після 4–5 введень дендритно-клітинної вакцини**

Встановлено, що використання ДКВ у складі комплексного ад'ювантного лікування пацієнтів з гліобластомою є безпечним та має низький профіль токсичності за шкалою СТСАЕ v. 5.0. Жодного випадку побічних явищ у вигляді алергічних або аутоімунних розладів, регіонарної лімфаденопатії, місцевих шкірних реакцій, пов'язаних із застосуванням ДКВ, не було зареєстровано. У 4 (16,7%) з 24 пацієнтів через 1–6 год після ін'єкції ДКВ спостерігались транзиторні гіпертермічні реакції, що були усунуті за допомогою жарознижувальних засобів.

*Аналіз даних методу кометного електрофорезу в нейтральних умовах щодо оцінки реакції геному на *in vitro* променеве навантаження у пацієнтів з гліобластомою.* В аналіз було проспективно залучено 85 неопромінених пацієнтів з гліобластомою та 14 практично здорових осіб, у яких за даними методу кометного електрофорезу в нейтральних умовах вивчався радіаційно-індукований генотоксичний вплив. 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, іонізуючої радіації.

Для повнішого врахування законів розподілів показників TailDNAPercent і TailMoment в основній групі та в групі порівняння, з метою вимірювання ступеня їх 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 ( $\Delta$ ), який є загальним сумарним відхиленням та інтерпретується як узагальнений показник прогнозного змінення геному на променеве навантаження. За результатами розрахунків інтегрованого показника  $\Delta$  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 співставні з розрахунками за інтегрованим показником дельта результати розподілу за рівнем післяпроменевих змін у геномі пацієнтів досліджуваної вибірки.

Застосований аналітичний підхід дозволив за даними методу кометного електрофорезу розробити шкалу оцінки післяпроменевих змін геному, калібровану за розрахованим інтегрованим показником  $\Delta$ . В цій шкалі *in vitro* радіаційно-індукований генотоксичний вплив на лімфоцити периферичної крові визначається за наступною градацією: варіант норми, очікуваний, середній, високий, небезпечний (табл. 5).

Таблиця 5

**Калібрована шкала рівня змін у геномі при оцінці даних кометного електрофорезу за інтегрованим показником  $\Delta$**

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

## 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 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 раза відносно радикальної. Найбільш суттєво, в 2,8 раза збільшує ризик смерті низький ( $\leq 70$  балів) функціональний статус за шкалою Карновського перед початком променевої терапії. Для пацієнтів чоловічої статі ризик смерті HR в 1,7 раза 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 ( $\leq 70$  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 BED<sub>11</sub> за всі курси опромінення впливає на канцер-специфічну виживаність: найкращу виживаність мають пацієнти з сумарною BED<sub>11</sub> ≥145 Гр, найгіршу – при BED<sub>11</sub> ≤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  $\Delta$  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 гліобластомою шляхом застосування гіпофракційної променевої терапії та імунотерапії зі специфічним активним механізмом дії, пропонується наступне.

1. Впровадити гіпофракційний режим ад'ювантної променевої терапії пацієнтів з гліобластомою (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 прийнятного рівня променевої токсичності. При виборі дозового режиму стереотаксичної радіохірургії слід враховувати дозу, отриману при попередній променевої терапії, часовий проміжок, що сплинув після закінчення такої, та застосований системний вплив (хіміотерапія, таргетна терапія, імунотерапія). Задля подовження виживаності пацієнтів з прогресією гліобластоми дозовий режим радіохірургічного лікування слід обирати таким чином, аби сумарна біологічно-ефективна доза BED<sub>11</sub> 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 персоналізованих режимів променевого лікування за принципами доказової прецизійної медицини.

## 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). 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>.

(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., 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/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 напряду 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-byvlnrpfzfwcbvjn/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://rimonline.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.

## 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.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та нове наукове вирішення актуальної для сучасної медицини, зокрема променевої терапії, проблеми – оптимізації комплексного лікування пацієнтів з гліобластою шляхом застосування гіпофракційної променевої терапії та імунотерапії зі специфічним активним механізмом дії, що вдвічі скорочує тривалість лікування, проте покращує виживаність та якість життя пацієнтів.

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

## ABSTRACT

*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.

The dissertation presents a scientific rationale and a new solution to a problem relevant for modern medicine, in particular radiation therapy regarding optimizing of complex treatment of patients with glioblastoma through the implementation of hypofractionated radiation therapy and immunotherapy with a specific active mechanism.

The dissertation includes five studies. Study No. 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 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 v. 5.0 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 identification of subgroups with differential treatment effects 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 study No.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). Our data demonstrate a statistically significant higher QOL in the Global Health Status scale; 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 No. 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. 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 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  $\alpha/\beta$  ratio = 11 ( $\alpha/\beta$  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 ( $p=0,030891$ ).

In Study No. 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). 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 ( $p=0,009$ ).

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. 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.

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

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

HR	Hazard ratio (Коефіцієнт небезпеки)
IDH	Isocitrate dehydrogenase (Ізоцитрат дегідрогенази)
MGMT	Methylguanine-DNA Methyltransferase (Метилгуанін ДНК метилтрансфераза)
БПВ	безпрогресивна виживаність
ВПСРХ	виживаність після стереотаксичної радіохірургії
ГПТ	гіпофракційна променева терапія
ГСЗ	глобальний статус здоров'я
ДЕЛ	диференційований ефект лікування
ДІ	довірчий інтервал
ДК	дендритна клітина
ДКВ	аутологічна дендритно-клітинна вакцина
ЗВ	загальна виживаність
ІНХ	ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»
КСВ	канцер-специфічна виживаність
ЛПК	лімфоцити периферичної крові
ПТ	променева терапія
РВД	разова вогнищева доза
СВД	сумарна вогнищева доза
СПТ	стандартна променева терапія
СРХ	стереотаксична радіохірургія
ЦНС	центральна нервова система
ЯЖ	якість життя