

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора  
Смоланки Володимира Івановича

на дисертаційну роботу Земекової Оксани Володимирівни  
«Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із  
застосуванням гінофракційної променевої терапії»,  
подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01 ДНП «Національний  
інститут раку» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук  
галузі знань 22 Охорона здоров'я (наукова спеціальність 14.01.23 —  
променева діагностика та променева терапія)

**Актуальність теми дисертації.** Лікування гліобластоми є однією з найскладніших проблем сучасної онкології, оскільки жодна з існуючих терапевтичних модальностей не може позбавити її клітини потенціалу поділу на тривалий термін. Не більше 10% пацієнтів з гліобластомою може розраховувати на виживаність впродовж п'яти років або більше після встановлення діагнозу, у половині випадків тривалість життя після встановлення діагнозу складає не більше 12-18 місяців. Мультимодальне лікування пацієнтів з гліобластомами поліпшує виживаність, підвищує контроль за пухлиною, дозволяє у багатьох випадках зберегти високу якість життя та реалізує потенціал індивідуалізації терапії відповідно до потреб конкретного пацієнта.

Поряд з хірургією та хімієтерапією, променева терапія належить до основних видів лікування пацієнтів із злоякісними новоутвореннями головного мозку, модифікація її режимів здатна суттєво вплинути на результати лікування. Сучасні технології прецизійного та внеоскоконформного підведення дози дозволяють проводити опромінення у режимі гінофракціонування, значно зменшуючи тривалість терапії та покращуючи виживаність та якість життя.

Дисертаційна робота Земскової О.В. окреслює перераховані вище актуальні проблемні питання і авторка, аналізуючи результати дослідження, обґрунтовує оптимізацію комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою шляхом застосування гіпофракційної променевої терапії та імунотерапевтичних технологій зі специфічним активним механізмом дії.

#### **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 проєктом «Потенційна роль гіпофракційної променевої терапії для персоналізації лікування пацієнтів з гліобластомою» (2022–2023 рр.).

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертаційна робота Земскової О.В. є науковим дослідженням з високим рівнем методологічного виконання відповідно до вимог доказової медицини. Дисертаційна робота виконана на достатньому за обсягом фактичному матеріалі та ґрунтується на результатах комплексного лікування 297 пацієнтів з патоморфологічно верифікованим діагнозом гліобластоми, які отримали ад'ювантну терапію в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» в період з 2013 по 2023 рік. Дослідження проведено на

високому методичному та технічному рівні; достовірність результатів не викликає сумніву.

Відповідно до завдань проведені наступні дослідження: визначення диференційованого ефекту лікування при застосуванні стандартного і гіпофракційного режимів опромінення у пацієнтів з гліобластомою; якість життя пацієнтів з гліобластомою після гіпофракційної та стандартної променевої терапії; виживаність пацієнтів з прогресією гліобластоми, які отримали гіпофракційне опромінення в радіохірургічному режимі; дендритно-клітинна вакцинація як складова комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою; аналіз даних методу кометного електрофорезу в нейтральних умовах щодо оцінки реакції геному на *in vitro* променеве навантаження у пацієнтів з гліобластомою.

Аналіз результатів дисертаційної роботи з визначенням показників ефективності лікування залежно від застосованого режиму променевої терапії, при застосуванні специфічної активної імунотерапії, а також дослідження радіаційно-індукованої генотоксичності виконано за допомогою загальноприйнятих методів статистики та аналітичних методів для дослідження взаємозв'язків в складних системах, зокрема, медико-біологічних системах. На основі побудованих електронних баз даних проведеной математичний аналіз, який виконувався із застосуванням сучасних методів медичної статистики за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 64 v.12.5.192.0 TIBCO Software Inc., що дозволило сформулювати основні положення дисертаційного дослідження, зробити висновки і практичні рекомендації, які є обґрунтованими і достовірними.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Наукова новизна дисертації Земської О.В. не викликає сумнівів.

Авторкою дослідження вперше вивчено потенційну роль гіпофракційного режиму ад'ювантної променевої терапії для персоналізації лікування пацієнтів з гліобластомою та досліджено диференційований ефект

лікування щодо виживаності залежно від застосованого режиму опромінення: стандартного та запропонованого дисертанткою гіпофракційного.

Відповідно до проаналізованого диференціального ефекту лікування вперше визначено клінічні варіанти та сформовано підгрупи пацієнтів, для яких результати гіпофракційної променевої терапії не поступаються стандартній (за принципом Non-Inferiority), з прийнятним рівнем променевої токсичності за критеріями CTCAG.

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.

Виявлено чітку перевагу за всіма досліджуваними параметрами якості життя пацієнтів, опромінених за запропонованим в роботі гіпофракційним режимом, над опроміченими за стандартним режимом протягом усього післяпроменевого періоду спостереження.

Доповнено доказові дані щодо факторів впливу на виживаність пацієнтів, яким застосовано радіохірургічне опромінення з приводу прогресії гліобластоми щодо канцер-специфічної виживаності та виживаності після стереотаксичної радіохірургії. Доведено перевагу у виживаності пацієнтів, які були радіохірургічно опромінені з приводу прогресії гліобластоми та отримали за всі курси опромінення сумарно біологічно-ефективну дозу BED<sub>10</sub>  $\geq 145$  Гр.

Доведено статистично значущий вплив специфічної активної імунотерапії на виживаність пацієнтів з гліобластомою з вперше застосованим поєднанням терапії дендритно-клітинною вакциною та гіпофракційною променевою терапією. Доповнено наукові дані щодо ефективності та низького профілю токсичності специфічної активної імунотерапії на основі дендритно-клітинної вакцинації 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.

Показано, що відносна кількість натуральних кілерних Т-клітин (НКТК) із фенотипом CD3<sup>+</sup>16<sup>+</sup>56<sup>+</sup> у периферичній крові може бути використана в якості імунологічного маркера ефективності лікування на етапах дендритно-клітинної вакцинації у пацієнтів з гліобластомою.

Вперше встановлено параметри генотоксичного впливу в результаті *in vivo* променевого навантаження лімфоцитів периферичної крові 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 променевої терапії (РВД 3,5 Гр, СВД 52,5 Гр, 15 фракцій) у пацієнтів з гліобластомою, що дозволяє вдвічі скоротити термін опромінення в порівнянні зі стандартним режимом опромінення (РВД 2,0 Гр, СВД 60,0 Гр, 30 фракцій) при співставних показниках виживаності (за принципом Non-Inferiority), збереженні якості життя та забезпеченні прийняттого рівня променевої токсичності.

Запропоновано повний спосіб комплексного ад'ювантного лікування пацієнтів з гліобластомою, що полягає у залученні специфічної активної імунотерапії на основі аутологічної дендритно-клітинної вакцини, на етапі після завершення ад'ювантної променевої в гіпофракційному режимі. Це дало змогу досягти медіани загальної виживаності 24,8 місяці та рівня 2-річної виживаності 52%.

Розроблено та впроваджено схему імуномоніторингу при застосуванні дендритно-клітинної вакцинації 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 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>CD33<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>CD4<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>:  $\leq 9\%$  – на початок ДКВ та  $\leq 13\%$  після 4-5 введення дендритно-клітинної вакцини, що асоційовано з менш ефективною відшкодує на лікування.

Розроблено та запропоновано нову калібровану шкалу оцінки післяпроменевого змін геному пацієнтів з гліобластомою за даними кометного електрофорезу в нейтральних умовах, що визначає ступінь *in vitro* радіаційно-індукованої генотоксичності.

Положення дисертаційної роботи виводжені 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 року: Клінічна настанова, заснована на доказах «Гліобластома» (реєстровий № КН 2023-903); Стандарти медичної допомоги «Гліобластома» (реєстровий № ІС 2023-903). Наукові розробки та результати дисертаційного дослідження використані в навчальному процесі кафедри радіології Національного університету охорони здоров'я імені П.М. Шупика та кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету ім. В.П. Каразіна.

#### **Повнота викладу результатів роботи у наукових публікаціях.**

За матеріалами дисертації опубліковано 25 статей, які в повній мірі відображають її зміст: 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.

Результати дисертаційного дослідження висвітлено у 19 тезах доповідей на вітчизняних та міжнародних наукових конференціях, конгресах, з'їздах.

Публікації у повній мірі відображають зміст дисертаційної роботи та викладають основні наукові положення дисертаційного дослідження у науковій літературі. Їх кількість є достатньою для оприлюднення результатів дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук відповідно до вимог.

**Структура та загальна характеристика роботи.** Структура дисертації є традиційною, відповідає вимогам ДАК. Дисертацію викладено українською мовою на 444 сторінках комп'ютерного тексту. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, додатків; ілюстрована 57 таблицями та 76 рисунками. Список використаної літератури містить 417 джерел, з яких 404 – латиницею та 13 – кирилицею.

У вступі авторкою обгрунтовано актуальність теми, сформульовано мету та завдання дослідження. Мета роботи абсолютно відповідає обраній темі, сформульована адекватно. Поставлені завдання роботи відповідають меті, допомагають її досягти. Правильно визначено об'єкт та предмет дослідження, вказано наукову новизну і практичне значення отриманих результатів.

Розділ I (огляд літератури) написаний логічно, поділений на 8 частин. У перших чотирьох частинах авторка аналізує роль і місце гіпофракційного підходу в сучасній променевій терапії, зокрема, в розрізі нейроонкологічної когорти пацієнтів. Висвітлено застосування променевого лікування в якості ад'ювантної терапії пацієнтів з вперше діагностованою гліобластомою.

У п'ятому підрозділі деталізовано питання застосування стереотаксичної радіохірургії як терапевтичної модальності при прогресії гліобластоми. Наступний підрозділ присвячений потенціалу синергізму променевих та імунотерапевтичних підходів в мультимодальному лікуванні пацієнтів з гліобластомою. Далі обговорюється якість життя як невід'ємний інструмент комплексної оцінки ефективності лікування в нейроонкології. Восьмий

підрозділ огляду літератури висвітлює радіобіологічні аспекти гіпофракційного опромінення в розрізі оцінки індивідуальної відповіді на променеве навантаження та узагальнює сучасний стан проблеми у розрізі вищезазначених напрямків, акцентуючи увагу на необхідності впровадження підходів, пов'язаних з оптимізацією комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» авторка надає клінічні характеристики пацієнтів, яких було залучено до дослідження, формулює загальні критерії включення та виключення з дослідження, вказує кінцеві точки дослідження, характеризує підходи до стратифікації вибірки, а також деталізує застосовані в роботі методи променевого лікування, специфічної активної імунотерапії аутологічною дендритно-клітинною вакциною та кометного електрофорезу в нейтральних умовах. Матеріали розділу викладено змістовно, з достатньою кількістю таблиць та рисунків належної якості.

В розділі 3 «Визначення диференційованого ефекту лікування при застосуванні стандартного і гіпофракційного режимів опромінення у пацієнтів з гліобластомою» авторка послідовно викладає результати аналізу виживаності залежно від застосованого режиму ад'ювантної променевої терапії, спочатку в групах стандартного і гіпофракційного режимів променевої терапії, порівнюючи їх з групою опромінення всього головного мозку, а потім за допомогою підгрупового аналізу та методу диференційованого ефекту лікування за мультикластерними стратифікаційними вибірками. Саме результати цього аналізу дозволили дослідити клінічні варіанти, в яких не зареєстрована статистична різниця у виживаності при стандартному та гіпофракційному режимах опромінення. Розділ детально викладений, добре ілюстрований, дає змогу чітко прослідкувати хід перевірки нульової гіпотези щодо диференційованого ефекту лікування в залежності від застосованого режиму опромінення за запропонованим в роботі алгоритмом.

Цей оригінальний аналітичний метод мультикластерного моделювання однорідних вибірок зі збереженням статистичних властивостей первинної



вибірки дозволив обґрунтувати припущення щодо наявності певних підгруп пацієнтів з гліобластомою, які мають повенційну перевагу у виживаності в залежності від застосованого режиму ад'ювантної променевої терапії.

Представлений аналіз *per se* повністю узгоджується з сучасною вимогою щодо необхідності впровадження прецизійної медицини і має бути розцінений як такий, що зміцнює підрунтя доказовості персоналізованих підходів.

У розділі 4 «Якість життя пацієнтів після гіпофракційної та стандартної променевої терапії» продемонстровано результати порівняльного аналізу якості життя пацієнтів з гліобластомою в групах стандартного та гіпофракційного режимів опромінення в післяпроменевому періоді. Опитування проводилось тричі поєднано через 3, 6 та 12 місяців після завершення опромінення за наступними параметрами EORTC QLQ-C30 version 3.0: шкалою глобального статусу здоров'я, доменами втоми та безсоння. Дослідницею виявлено статистично значущу перевагу групи гіпофракційного режиму опромінення над групою стандартної променевої терапії за всіма досліджуваними параметрами якості життя при порівнянні результатів опитування в усіх трьох точках.

Розділ 5 присвячений результатам радіохірургічного лікування пацієнтів з прогресією гліобластоми. Авторкою досліджено виживаність цих пацієнтів, а також фактори, що впливають на виживаність. Показано, що радіохірургічне опромінення може бути запропоновано в якості варіанту терапевтичного втручання при прогресії гліобластоми, оскільки продовжує виживаність та має прийнятну променеву токсичність. Розділ детально ілюстровано, викладений чітко і послідовно.

У розділі 6 «Дендритно-клітинна вакцинація як складова комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою» представлено детальний аналіз результатів застосування аутологічної дендритно-клітинної вакцини в комплексному лікуванні пацієнтів з гліобластомою, а також результатів імуномоніторингу, проведеного на станах імунотерапії. З'ясовано, що дендритно-клітинна вакцинація пацієнтів з гліобластомою підвищує

виживаність пацієнтів, є безпечною та має низький профіль токсичності. Досліджено особливості імунологічної відповіді пацієнтів з гліобластомою на етапах імунотерапії. За даними ROC-моделі визначено, що кількісні зміни субпопуляції натуральних кілерних Т-клітин в периферичній крові пацієнтів з гліобластомою дає змогу прогнозувати ефективність імунотерапії з високою чутливістю та специфічністю. Розділ містить достатню кількість рисунків, доказовість отриманих результатів викладена логічно і послідовно.

В розділі 7 «Аналіз даних методу кометного електрофорезу в нейтральних умовах щодо оцінки реакції геному на *in vitro* променеве навантаження у пацієнтів з гліобластомою» проаналізовано дані кометного електрофорезу в нейтральних умовах, отримані до і після *in vitro* опромінення лімфоцитів периферичної крові пацієнтів з гліобластомою та групи порівняння практично здорових осіб. Кластерний аналіз та вимірювання відстані Вассерштайна застосовано в оригінальному аналітичному підході, що дозволило створити калібровану шкалу оцінки відповіді геному на *in vitro* променеве навантаження за рівнем відповіді від варіанту норми до небезпечного. Запропонований авторкою підхід дозволяє стратифікувати пацієнтів за ступенем радіаційно-індукованої генотоксичності, що може бути використано для прогнозування індивідуальної відповіді онкологічних пацієнтів на променеве лікування. В свою чергу, це створює підґрунтя для радіобіологічно-релевантних клінічних підходів, що є обнадійливим з точки зору впровадження персоналізованих режимів опромінення, з максимальним терапевтичним ефектом та мінімальною променевою токсичністю.

Висновки відповідають завданням дисертаційної роботи та її результатам. Слід підмітити, що, ймовірно помилково, два висновки пронумеровані як №2. Формулювання деяких з висновків скорше нагадує визначення наукової новизни.

Практичні рекомендації зрозумілі, чіткі, надають необхідну інформацію для лікарів.

Авторка досягла мети дослідження і послідовно розкрила її відповідно запланованим задачам.

В роботі зустрічаються друкарські помилки в незначній кількості, що не впливають на позитивне враження від наукової роботи.

В ході рецензування дисертаційної роботи виникли запитання:

1. Отримані Вами дані щодо диференційованого ефекту лікування залежно від застосованого режиму променевої терапії слід розцінити як такі, що слугують доказовим підґрунтям персоніфікованого лікування пацієнтів з гліобластомою. Чи є серед факторів, що продемонстрували у Вашій роботі статистично значущий вплив на виживаність пацієнтів з гліобластомою такі, що мають потенціал до застосування таргетної терапії?
2. У Вашій роботі приділено увагу вивченню впливу застосованих режимів променевого лікування на якість життя пацієнтів з гліобластомою. Чи може і як саме оцінка якості життя здатна впливати на прийняття клінічних рішень щодо мультимодальної терапії нейроонкологічних пацієнтів?

#### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Оксани Володимирівни Земскової на тему "Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою за застосуванням гіпофракційної променевої терапії" є завершеним самостійним науковим дослідженням, в якому вирішена важлива наукова проблема оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою за допомогою виведення гіпофракційної променевої терапії та застосування імунотерапевтичних технологій зі специфічним активним механізмом дії. Робота виконана на достатньому фактичному матеріалі на високому методичному рівні з використанням сучасних методів дослідження, висновки відповідають поставленим задачам, використані методики дослідження сучасні та забезпечують достовірність отриманих результатів.

Таким чином, за напрямом досліджень, актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю, обсягом та рівнем виконання досліджень, ступенем достовірності наукових положень дисертаційна робота повністю

відповідає вимогам пп. 7, 8, 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17.11.2021 року № 1197, і вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 року № 40 (зі змінами, внесеними згідно з постановами КМУ №502 від 19.05.2023 року та №507 від 03.05.2024 року), а її авторка заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за науковою спеціальністю 14.01.23 променева діагностика та променева терапія.

Ректор ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,  
професор кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії,  
доктор медичних наук, професор



*Володимир Смоланка*

Володимир СМОЛАНКА

Смоланка  
Володимир  
Іванович

Автор цифрового  
підпису Смоланка  
Володимир Іванович  
Дата: 2024.11.05 16:01:03  
+02:00'

*Відлучити найкраще у спецразі  
06.11.24р.*

*Голове спец.разі  
Д. мед. наук, професор*



*Д. Соловйов*

*Власний секретар  
спец.разі*

*Відлучити І.В. Лавриш*