

ВІДГУК

офіційного опонента, доктор медичних наук, професора

Сухіної Олени Миколаївни

на дисертаційну роботу Земскової Оксани Володимирівни

«Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою із застосуванням гіпофракційної 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. Гліобластома є найбільш поширеною злоякісною первинною пухлиною головного мозку у дорослих, що характеризується вкрай агресивним перебігом, резистентністю до лікування та схильністю до прогресії. Впровадження комплексного лікування за Stupp протоколом із застосуванням ад'ювантної променевої терапії та алкілуючої хімієтерапії продемонструвало довгоочікуваний прогрес в терапії пацієнтів з гліобластомою та дозволило збільшити дворічну виживаність до 26,5% й досягти медіани загальної виживаності 14,6 міс. На сьогодні, спираючись на досвід майже двох десятиліть широкого застосування комплексної терапії при гліобластомі, чітко зафіксовано переваги мультимодального підходу, а також доведено негативне прогностичне значення при зменшенні кількості залучених терапевтичних впливів. Масштабні клінічні дослідження на багаточисельних популяційних когортах показали, що відсутність ад'ювантної променевої терапії або не завершення такої суттєво знижують виживаність цих пацієнтів. Втім, режим стандартної шеститижневої променевої терапії, що застосовується в Stupp протоколі, був розроблений з урахуванням застережень щодо променевої токсичності відповідно до випробувань 60–70-х років ХХ сторіччя, які втрачають актуальність натепер, враховуючи прогрес у технологіях підведення дози.

Прецизійне та висококонформне опромінення за допомогою сучасних лінійних прискорювачів здатне суттєво модифікувати стандартне променеве лікування, зокрема, за допомогою підходів гіпофракціонування. Окрім зменшення тривалості курсу опромінення, потенціал гіпофракціонування включає в себе широкий переліг медико-економічних переваг, від оптимізації роботи відділень променевої терапії до збільшення доступності до онкологічної допомоги на популяційному рівні.

Водночас, в останні роки обговорюються обнадійливі результати при залученні імунотерапевтичного лікування в мультимодальну терапію пацієнтів з гліобластою, перш за все, аутологічної дендритно-клітинної вакцинації. Отримано переконливі дані, які скасовують упередження щодо неможливості здійснення імунного нагляду в межах центральної нервової системи. Визначено, що променеве лікування та імунотерапія мають потенціал для синергізму, який слід більш широко використовувати в клінічній практиці.

У зв'язку з вищезазначеним, можна стверджувати, що актуальність дисертаційної роботи Земскової О.В. не викликає жодних сумнівів, а пошук нових підходів щодо оптимізації комплексного лікування пацієнтів з гліобластою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії та імунотерапевтичних технологій зі специфічним активним механізмом дії становить фундаментальний та практичний інтереси.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана на базі Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» відповідно до плану науково-дослідних робіт за наступними трьома темами: «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.). В 2022–2023 рр. дисертантка 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» (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).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційне дослідження Земскової О.В. ґрунтується на результатах аналізу вибірки 297 пацієнтів з гліобластомою, які отримали комплексне ад'ювантне лікування на базі Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» за період 2013–2023 рр.

Дисертаційна робота є закінченим науковим дослідженням, яке виконано на високому методичному рівні. Високий рівень обґрунтованості наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації, забезпечені професійним вирішенням авторкою низки наукових завдань, що сприяло реалізації поставленої мети дослідження, у відповідності до гармонійно побудованого дизайну з адекватно визначеними кінцевими точками дослідження. Кожен наступний розділ чи підрозділ логічно пов'язаний з попереднім, що демонструє послідовність аналітичних етапів та їх узгодженість з метою. Мета та завдання дослідження чітко визначені, ретельно окреслено загальний дизайн дослідження та дизайн окремих аналітичних етапів, які формують розділи дисертаційної роботи.

Авторкою застосовано спектр сучасних методів математично-статистичного аналізу, серед яких особливої уваги привертає підгруповий

аналіз із визначенням диференціального ефекту лікування та кластерний аналіз, що використовується для дослідження взаємозв'язків в складних системах, зокрема, медико-біологічних системах. Це дозволило досягти високого ступеню обґрунтованості наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації.

У відповідності до визначених завдань і мети дисертаційної роботи, сформовано п'ять основних розділів, присвячених аналізу показників ефективності комплексного лікування пацієнтів з гліобластою залежно від застосованого режиму променевої терапії та при додаванні специфічної активної імунотерапії, результатам стереотаксичної радіохірургії при прогресії гліобластоми, а також вивченню даних методу кометного електрофорезу щодо *in vitro* радіаційно-індукованої генотоксичності.

Таким чином, достатня кількість включених у дослідження випадків, сучасні методи дослідження та статистичної обробки дозволяють вважати отримані наукові положення дисертації, висновки та запропоновані автором практичні рекомендації обґрунтованими і достовірними.

Повнота викладу результатів роботи у наукових публікаціях.

Основні результати дисертації опубліковано у 44 наукових роботах, з яких 13 статей у виданнях, індексованих в наукометричних базах Scopus та Web of Science, та 8 статей, опублікованих у наукових фахових виданнях, затверджених Міністерством освіти та науки України (категорія Б).

Результати роботи представлено 19 доповідями на вітчизняних та міжнародних наукових конференціях, конгресах, з'їздах.

Публікації авторки у повній мірі відображають зміст та викладають основні наукові положення дисертаційного дослідження.

Кількість публікацій є достатньою для висвітлення результатів дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук відповідно до вимог.

Наукова новизна одержаних результатів.

Результати дисертаційної роботи Земскової О.В. містять наукову новизну, яка відображається наступним.

Вперше досліджено потенціал запропонованого в роботі гіпофракційного режиму ад'ювантної променевої терапії, із використанням сумарної вогнищевої дози 52,5 Гр, підведеної за 15 фракцій, в комплексному лікуванні пацієнтів з гліобластомою. Доведено відповідність принципу Non-Inferiority (співставності) впливів на виживаність запропонованого в роботі гіпофракційного режиму променевої терапії, тривалістю три тижні, та стандартного шеститижневого режиму опромінення, при прийнятному рівні променевої токсичності. Досліджено диференційований ефект лікування залежно від застосованого режиму опромінення (стандартний vs. гіпофракційний), що дозволило визначити клінічні варіанти, які не розрізняються за канцер-специфічною виживаністю.

Доповнено наукові дані про вплив стандартного та гіпофракційного режимів променевої терапії на якість життя пацієнтів з гліобластомою в післяпроменевому періоді. Продемонстровано перевагу гіпофракційного підходу у впливі на якість життя над стандартним, більш тривалим режимом опромінення.

Обґрунтовано застосування стереотаксичної радіохірургії в якості ефективної терапевтичної модальності при прогресії гліобластоми. Уточнено наукові дані щодо факторів, які впливають на канцер-специфічну виживаність та виживаність після радіохірургічного опромінення пацієнтів з прогресією гліобластоми. Продемонстровано позитивний вплив сумарної біологічно-ефективної дози $BED_{11} \geq 145$ Гр на виживаність пацієнтів з прогресією гліобластоми, яким проводилась стереотаксична радіохірургія.

Вперше застосовано аутологічну дендритно-клітинну вакцину в комплексному ад'ювантному лікуванні пацієнтів з гліобластомою, у яких проводилась гіпофракційна променева терапія. Доповнено наукові дані щодо безпечності застосування специфічної активної імунотерапії, впливу на

показники виживаності та факторів, що значуще впливають на виживаність при застосуванні дендритно-клітинної вакцинації у пацієнтів з вперше діагностованою гліобластою.

Вперше з'ясовано предиктивну роль відносної кількості натуральних кілерних Т-клітин (НКТК) із фенотипом $CD3^+16^+56^+$ у периферичній крові та доведено інформативність цього показника як біомаркера ефективності імунотерапії на етапах дендритно-клітинної вакцинації у пацієнтів з гліобластою.

Вперше досліджено дані методики кометного електрофорезу в нейтральних умовах щодо оцінки радіаційно-індукованих генотоксичних змін в лімфоцитах периферичної крові у пацієнтів з гліобластою. Доведено доцільність використання даних цього методу для стратифікації онкологічних пацієнтів за ступенем індивідуальної відповіді на *in vitro* променеве навантаження.

Практичне значення отриманих результатів.

Практичне значення роботи полягає в розробці та науковому обґрунтуванні оптимізації підходів до комплексного лікування пацієнтів з гліобластою шляхом впровадження гіпофракційної променевої терапії та застосування імунотерапевтичних технологій із специфічним активним механізмом дії.

Впроваджено гіпофракційний режим ад'ювантної променевої терапії у пацієнтів з гліобластою (РВД 3,5 Гр, СВД 52,5 Гр, 15 фракцій), що дозволяє вдвічі зменшити тривалість курсу променевого лікування, проте підвищує якість життя, ефективно впливає на виживаність та має прийнятний профіль променевої токсичності.

Розроблено та впроваджено схему застосування аутологічної дендритно-клітинної вакцинації в комплексне лікування пацієнтів з вперше діагностованою гліобластою, при використанні гіпофракційного режиму ад'ювантної променевої терапії. В такий спосіб модифіковано стандартне лікування за Stupp-протоколом, чим досягнуто медіани загальної виживаності

24,8 міс. та дворічної виживаності 52 %.

Розроблено схему імуномоніторингу та запропоновано новий спосіб прогнозування виживаності пацієнтів з гліобластою на етапах імунотерапії за визначеними пороговими значеннями натуральних кілерних Т-клітин з фенотипом CD3+16+56+ в периферичній крові.

Створено нову шкалу оцінки радіаційно-індукованої нестабільності геному за даними кометного електрофорезу в нейтральних умовах, що пропонується для визначення клінічної релевантності радіобіологічних даних та прогнозування індивідуальної відповіді на променеве навантаження при розробці персоналізованих схем променевого лікування.

Положення дисертаційної роботи впроваджені в чинні галузеві стандарти та клінічні настанови, які регламентують надання медичної допомоги на засадах доказової медицини пацієнтам з гліобластою згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України №903 від 16.05.2023 року. Наукові розробки та результати дисертаційного дослідження використовуються 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.

Структура та загальна характеристика роботи. Дисертація оформлена традиційно, керуючись вимог ДАК. Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Роботу викладено українською мовою на 444 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстровано 57 таблицями та 76 рисунками. Список використаної літератури містить 417 джерел, з яких 404 – латиницею та 13 – кирилицею.

У **«Вступі»** авторка наводить дані щодо актуальності роботи, окреслює мету та задачі дослідження, наукову новизну, практичну значущість роботи та інші необхідні відомості.

Метою даного дослідження обрано оптимізацію комплексного лікування пацієнтів з гліобластою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії та імунотерапії зі специфічним активним механізмом дії. Сформульовано десять відповідних меті дослідження завдань, що є достатньою кількістю для розв'язання визначеної наукової проблеми.

Розділ 1 (огляд літератури) викладено відповідно темі дисертаційної роботи, з урахуванням всього спектру задач дослідження. Огляд складається з восьми підрозділів та містить посилання на класичні клінічні та фундаментальні роботи, сучасні настанови та новітні публікації, присвячені оптимізації лікування пацієнтів з гліобластою, з фокусом на гіпофракційну променеву терапію. В огляді літератури особливої уваги приділено новітнім трендам в радіаційній онкології та окреслюється перелік наукових проблем, що потребують нагального вирішення, аби покращити результати лікування пацієнтів з гліобластою, розробити та впровадити ефективні схеми комплексного лікування нейроонкологічних хворих. Принципових зауважень до цього розділу немає.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» містить дані щодо характеристик вибірки, загального дизайну та окремих аналітичних етапів дослідження, кінцевих точок, критеріїв залучення та виключення. Змістовно представлено застосовані методи статистичного аналізу, отримання аутологічної дендритно-клітинної вакцини та проведення дослідження кометного електрофорезу в нейтральних умовах. Чітко і зрозуміло викладено підходи до стратифікації вибірки на різних аналітичних етапах дослідження. Застосовані терапевтичні модальності ретельно описано та проілюстровано рисунками належної якості.

Розділ 3 «Визначення диференційованого ефекту лікування при застосуванні стандартного і гіпофракційного режимів опромінення у

пацієнтів з гліобластомою» демонструє результати аналізу виживаності в залежності від застосованого режиму променевого лікування. Ініціальний аналіз зареєстрував перевагу груп стандартного та гіпофракційного режимів променевої терапії, у порівнянні з групою опромінення всього головного мозку. Отримані на цьому етапі дані дозволили авторці зробити висновок щодо дотримання принципу Non-Inferiority в групах стандартного та гіпофракційного режимів опромінення, спираючись на коректні результати статистичних розрахунків. Проте авторку не задовільнило лише формальна констатація цього результату, натомість було висунуто гіпотезу про існування певних клінічних варіантів, які можуть розрізнятися залежно від застосованого режиму променевої терапії (стандартний vs. гіпофракційний). Це слід розцінити як особливу перевагу даного дослідження, оскільки застосований підгруповий аналіз з визначенням диференціального ефекту лікування, використаний з метою визначення узгодженості ефекту лікування з різними характеристиками пацієнта, є складним та вимагає від дослідників критичного ставлення до вибору методів статистичного аналізу. Авторка продемонструвала, що в такий спосіб апріорні гіпотези щодо взаємозв'язку між результатами лікування та певними підгрупами пацієнтів набувають необхідного рівня доказовості. Окрім вищезазначених переваг застосованого підходу, необхідно наголосити, що такий аналіз створює підґрунтя для практичної реалізації концепції прецизійної медицини в сенсі адаптації вибору лікування до характеристик пацієнта. Визначено, що поміж проаналізованих 48 кластерів, сформованих за допомогою повного перебору визначених в роботі 5 коваріат моделі Кокса, 45 клінічних варіантів статистично не розрізняються за канцер-специфічною виживаністю при стратифікації за режимом ад'ювантної променевої терапії, тобто, гіпофракційний режим не поступається у виживаності стандартному, при співставному рівні променевої токсичності.

Розділ 4 «Якість життя пацієнтів після гіпофракційної та стандартної променевої терапії» висвітлює результати порівняльного

аналізу якості життя пацієнтів з гліобластомою в групах стандартного та гіпофракційного режимів опромінення в післяпроменевому періоді, оцінену за найбільш вживаним в онкології опитувальником EORTC QLQ-C30 v. 3.0. Доведено, що усіма проаналізованими параметрами якості життя (шкала глобального статусу здоров'я, домен втоми, домен безсоння), в усіх точках опитування (3, 6 та 12 міс. після завершення променевої терапії), пацієнти групи гіпофракційного режиму опромінення переважають над групою стандартного опромінення.

Розділ 5 «Вживаність пацієнтів з прогресією гліобластоми, які отримали гіпофракційне опромінення в радіохірургічному режимі» присвячений радіохірургічному лікуванню при прогресії гліобластоми, найбільш несприятливої з точки зору прогнозу когорти пацієнтів. Проведений аналіз встановив, що радіохірургічне опромінення подовжує виживаність пацієнтів з прогресією гліобластоми та має прийнятний профіль променевої токсичності. В розділі ретельно проаналізовано фактори, що впливають на виживаність. Доведено статистично значущий вплив на показники виживаності терміну між первинним діагнозом та радіохірургічним лікуванням, статтю пацієнта, алкілюючою хімієтерапією. Визначено, що найкращу виживаність мають пацієнти з сумарною біологічно-ефективною дозою за всі курси опромінення (BED_{11}) ≥ 145 Гр і більше, найгіршу – при $BED_{11} \geq 85$ Гр і менше. Розділ детально ілюстровано, викладений чітко і послідовно.

Розділ 6 «Дендритно-клітинна вакцинація як складова комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою» детально аналізує результати додавання специфічної активної імунотерапії на основі аутологічної дендритно-клітинної вакцини до комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою, яким променева терапія застосована в гіпофракційному режимі. Представлено результати імуномоніторингу на етапах імунотерапії. Доведено спроможність дендритно-клітинної вакцинації подовжувати життя пацієнтів з гліобластомою, а також безпечність її

використання. Визначено імунологічні зміни, що характеризують відповідь на різних етапах застосування дендритно-клітинної вакцинації. Встановлено прогностичне значення відносної кількості натуральних кілерних Т-клітин в периферичній крові для виживаності пацієнтів з гліобластою.

Розділ 7 «Аналіз даних методу кометного електрофорезу в нейтральних умовах щодо оцінки реакції геному на *in vitro* променеве навантаження у пацієнтів з гліобластою» демонструє інформативність кометного електрофорезу в нейтральних умовах в оцінці радіаційно-індукованої нестабільності геному. Даний розділ представляє окремий інтерес для радіаційної онкології, оскільки відкриває шляхи до розробки складної проблеми індивідуальної радіочутливості. Впровадження в клінічну практику оцінки пошкодження геному методом кометного електрофорезу є перспективним щодо визначення клінічної релевантності індивідуальних радіобіологічних характеристик та розробки персоналізованого променевого лікування.

Отримані авторкою дані кометного електрофорезу в нейтральних умовах, до і після *in vitro* опромінення лімфоцитів периферичної крові пацієнтів з гліобластою та групи порівняння практично здорових осіб, мають важливе науково-практичне значення та можуть бути використані в подальших клініко-радіобіологічних дослідженнях. Авторкою застосовано оригінальний аналітичний підхід, що ґрунтується на кластерному аналізі та вимірюванні відстані Вассерштайна, який узгоджується з вимогами, які встановлюються для аналізу складних медико-біологічних систем. Важливим здобутком цього дослідження є саме кількісна оцінка радіаційно-індукованого пошкодження геному кожного окремого пацієнта, за допомогою чого було проведено стратифікацію вибірки за індивідуальною відповіддю на променеве навантаження.

Тринадцять **Висновків** повністю відповідають меті та завданням дослідження. Висновки чіткі, логічні та аргументовані і відображають можливість застосування результатів дослідження у практичній сфері.

Практичні рекомендації конкретні та логічні і можуть бути використані у профільних установах.

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

В роботі зустрічаються друкарські помилки в незначній кількості. Це не впливає на позитивне враження від наукової роботи.

В ході рецензування дисертаційного дослідження до здобувачки виникли **наступні запитання:**

1. Які найбільші переваги впровадження гіпофракційних підходів Ви вбачаєте на сьогодні та що найбільш суттєво перешкоджає їх більш широкій імплементації?

2. У Вашій роботі оцінено вплив радіохірургічного опромінення на виживаність пацієнтів з гліобластою. Яким чином може бути реалізовано потенціал мультимодальної терапії для подовження виживаності за забезпечення якості життя цих, беззаперечно найменш перспективних з точки зору прогнозу, пацієнтів?

3. Ваша робота продемонструвала, що додавання дендритно-клітинної вакцинації до комплексного лікування пацієнтів з гліобластою дозволяє досягти 52% дворічної виживаності та медіани загальної виживаності майже 25 місяців. Це досить вражаючий результат, але, оскільки він отриманий на досить обмеженій вибірці кількістю 24 пацієнта, логічно, що результати дослідження повинні бути масштабовані на більш потужні когорти. Як Ви можете охарактеризувати перспективи імунотерапії в нейроонкології в цілому та, зокрема, в розрізі синергізму променевої терапії та імунотерапії, про що в останній час багато дискутують?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Оксани Володимирівни Земскової на тему «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластою із застосуванням гіпофракційної променевої терапії» є завершеним самостійним науковим дослідженням, в якому вирішується важлива наукова проблема –

оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою за допомогою впровадження гіпофракційної променевої терапії та застосування імунотерапевтичних технологій зі специфічним активним механізмом дії.

Наукові положення і висновки викладені в опублікованих дисертанткою працях. Робота виконана на високому методичному рівні, висновки відповідають поставленим задачам, використані методики дослідження є сучасними та забезпечують достовірність отриманих результатів. Оформлення та структура дисертації відповідають основним встановленим до них вимогам.

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.

Головний науковий співробітник
групи променевої терапії відділу радіології
Державної установи
«Інститут медичної радіології та онкології
ім. С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України»,
доктор медичних наук, професор

сухіна

О.М. СУХІНА



Сухіної О.М.
ЗАВІРЕНО
Вчений секретар
ІНСТИТУТУ МЕДИЧНОЇ РАДІОЛОГІЇ ТА ОНКОЛОГІЇ ІМ. С.П. ГРИГОР'ЄВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

2024 р.

