

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора  
Талько Вікторії Василівни  
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.** Променева терапія, поряд з хірургією та хіміотерапією, належить до основних видів онкологічного лікування та застосовується принаймні одного разу впродовж перебігу захворювання щонайменше у 50 % пацієнтів.

За останній час променева терапія зазнала суттєвого технологічного вдосконалення. Сучасні лінійні прискорювачі мають істотні переваги, пов'язані з прецизійністю підведення дози, що дозволяє мінімізувати променеву токсичність. Відповідно, використання новітніх технологій променевого впливу створює передумови до модифікації режимів променевої терапії, зокрема, більш широкої інтеграції гіпофракційних підходів. Водночас, питання індивідуальної відповіді на дію іонізуючої радіації має особливо важливе значення в контексті модифікації променевого лікування, оскільки можливість прогнозування променевої токсичності дозволяє визначитись, наскільки широким може бути крок в бік гіпофракціонування.

Сьогодні променева терапія розглядається як рушійний чинник протиухлинної імунної відповіді, що викликає імуномодульовані системні біологічні ефекти. Втім, синергізм променевого лікування та імунотерапії не можна вважати таким, що оптимально використовується в сучасній клінічній практиці. Тривалий час панувала хибна думка щодо недосяжності центральної нервової системи для імунного впливу, але натеper остаточно скасовано поняття «імунного привілею» та доведено ефективність специфічної активної імунотерапії у пацієнтів із злоякісними гліомами.

Таким чином, вищезазначене обумовлює наукову обґрунтованість та актуальність досліджень, присвячених оптимізації комплексного лікування пацієнтів злоякісними пухлинами головного мозку, насамперед, гліобластомою, – найбільш прогностично несприятливою та найпоширенішою гліомою дорослих.

Дисертаційна робота Земскової О.В. представляє наукове обґрунтування та пове вирішення актуальної для сучасної променевої терапії проблеми – оптимізації комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою за допомогою впровадження гіпофракційної променевої терапії та застосування імунотерапевтичних технологій зі специфічним активним механізмом дії.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»: «Дослідити ефективність хіміотерапевтичного та променевого лікування злоякісних внутрішньомозкових пухлин з урахуванням їх молекулярно-генетичних характеристик» (№ державної реєстрації 0117U004273, 2017–2019 рр.), «Дослідити ефективність ад'ювантних імунотерапевтичних та радіотерапевтичних технологій в комплексному лікуванні злоякісних гліальних пухлин головного мозку» (№ державної реєстрації 0119U103900, 2020–2022 рр.), «Розробити методи комбінованого лікування злоякісних гліом» (№ державної реєстрації 0123U100630, 2023–2025 рр.).

**Наукова новизна та практична значущість отриманих результатів.** В дисертаційній роботі отримано наступні науково-обґрунтовані результати, що представляють собою наукову новизну та практичну значущість:

– вперше проаналізовано диференційований ефект лікування при застосуванні стандартного та запропонованого в роботі гіпофракційного режимів ад'ювантної променевої терапії. Визначено клінічні варіанти, які продемонстрували відсутність статистичної різниці щодо канцер-специфічної виживаності при застосуванні гіпофракційного та стандартного режимів опромінення. Тобто запропонований в роботі режим гіпофракціонування не поступається за принципом Non Inferiority у виживаності стандартному режиму променевої терапії, при прийнятному рівні променевої токсичності за критеріями CTCAE.

– вперше впроваджено та досліджено клінічний протокол застосування імунотерапії на основі аутологічної дендритно-клітинної вакцини у пацієнтів з гліобластомою, які отримали ад'ювантну променеву терапію в гіпофракційному режимі. Доведено позитивний вплив на виживаність та безпечність цього виду імунотерапії в мультимодальному лікуванні пацієнтів з гліобластомою. Визначено фактори, асоційовані з покращення виживаності при застосуванні дендритно-клітинної вакцини;

– розроблено та впроваджено схему імуномоніторингу для оцінки специфічної протипухлинної відповіді пацієнтів з гліобластомою при застосуванні аутологічної дендритно-клітинної вакцини. З'ясовано, що відносна кількість натуральних кілерних Т-клітин із фенотипом CD3<sup>+</sup>16<sup>+</sup>56<sup>+</sup> у



периферичній крові може бути використана в якості імунологічного біомаркери ефективності дендритно-клітинної вакцинації на етапах імунотерапії пацієнтів з гліобластою. Визначено, що наступні порогові значення натуральних кілерних Т-клітин із фенотипом CD3<sup>+</sup>16<sup>+</sup>56<sup>+</sup> слід використовувати для оцінки прогнозування ризику смерті та прогнозу виживаючості при застосуванні дендритно-клітинної вакцини: перед початком застосування імунотерапії – ≤ 9 %; після проведення 4–5 введень – ≤ 13 %.

– вперше досліджено метод кометного електрофорезу в нейтральних умовах щодо оцінки реакції геному на *in vitro* променеве навантаження у пацієнтів з гліобластою. Розроблено оригінальний аналітичний підхід до оцінки даних кометного електрофорезу в нейтральних умовах методом кластеризації з використанням відстані Вассерштайна. Створено калібровану шкалу оцінки післяпроменевих змін геному за даними кометного електрофорезу в нейтральних умовах (варіант норми, очікуваний, середній, високий, небезпечний), яка може бути використана для прогнозування індивідуальної відповіді на променеве навантаження та розробки персоналізованих схем променевого лікування.

Положення дисертаційної роботи впроваджено 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: 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.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Наукові положення і висновки, представлені в дисертації, базуються на аналізі результатів комплексного лікування 297 пацієнтів з гліобластою за період 2013–2023 рр. в Державній установі «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Наукові результати проведеного дослідження ґрунтуються на аналізі достатнього за об'ємом фактичного матеріалу, який є репрезентативним для отримання статистично значущих даних. Висунуті авторкою наукові положення чітко сформульовані та коректно обґрунтовані результатами статистичного аналізу.

**Повнота викладу результатів в опублікованих працях.** Матеріали дисертаційного дослідження в повному обсязі відображаються у 25 статтях, з яких опубліковано: в індексованих в наукометричних базах Scopus та Web of Science – 13; 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 були представлені в 19 тезах доповідей на міжнародних та вітчизняних наукових конференціях, конгресах, з'їздах.

Публікації у повній мірі відображають напрями дисертаційного дослідження, узгоджуються зі змістом та основними науковими положеннями роботи.

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

**Структура та загальна характеристика роботи.** Дисертація побудована за традиційною структурою, згідно вимог ДАК, 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** стисло викладені актуальність обраної теми дослідження, мета і завдання дослідження, наукова новизна та практична значущість отриманих результатів, а також відображено особистий внесок здобувачки у розробку основних положень дисертації.

**В першому розділі (огляд літератури)** авторкою критично проаналізовано сучасний стан проблеми гіпофракційної променевої терапії, з фокусом на популяцію пацієнтів з гліобластомою, висвітлено роль і місце імунотерапії в нейроонкології, обговорено радіобіологічні аспекти гіпофракційного опромінення в розрізі оцінки індивідуальної відповіді на променеве навантаження.

**В другому розділі** (матеріали та методи дослідження) викладено дизайн і кінцеві точки дослідження, визначено критерії залучення та виключення пацієнтів. Деталізовано використані в роботі режими променевої терапії, методика отримання аутологічної дендритно-клітинної вакцини та схему її застосування в комплексному лікуванні пацієнтів з гліобластомою, проведення кометного електрофорезу в нейтральних умовах. Описано методологію оцінки якості життя та представлено залучені в роботу методи статистичного аналізу.



**Розділ третій** представляє результати підгрупового аналізу, направлено на визначення диференційованого ефекту лікування при застосуванні стандартного і гіпофракційного режимів опромінення у пацієнтів з гліобластою. Отримані результати дозволили визначити клінічні варіанти, за якими виживаність пацієнтів груп стандартного та гіпофракційного режимів опромінення статистично не розрізняється.

У **четвертому розділі** висвітлено вплив стандартного та гіпофракційного режимів опромінення на якість життя пацієнтів в післяпроменевому періоді. Статистичні дані демонструють перевагу пацієнтів групи гіпофракційного опромінення над групою стандартного опромінення за всіма досліджуваними параметрами якості життя протягом усього післяпроменевого періоду спостереження.

**Розділ п'ятий** присвячений радіохірургічному лікуванню пацієнтів з прогресією гліобластоми. Встановлено, що радіохірургічне опромінення призводить до подовження виживаності пацієнтів з прогресією гліобластоми та має прийнятний профіль токсичності. Визначено фактори, які значуще впливають на загальну виживаність та виживаність після радіохірургічного лікування.

У **шостому розділі** проаналізовано результати додавання дендритно-клітинної вакцинації до ад'ювантного лікування пацієнтів з гліобластою. Визначено особливості імунологічної відповіді пацієнтів з гліобластою на етапах імунотерапії. Продемонстрований позитивний вплив аутологічної дендритно-клітинної вакцини на виживаність пацієнтів з гліобластою та безпечність її використання.

У **сьомому розділі** проаналізовано інформативність даних методу кометного електрофорезу в нейтральних умовах щодо оцінки реакції геному на *in vitro* променеве навантаження у пацієнтів з гліобластою. Авторкою застосовано оригінальний аналітичний підхід, який ґрунтується на кластерному аналізі та вимірюванні відстані Вассерштайна, який дозволив створити калібровану шкалу радіаційно-індукованих змін геному за наступними градаціями: варіант норми, очікуваний, середній, високий та небезпечний. Отримані в цьому дослідженні результати представляють окремий інтерес, оскільки зменшують прогалину між клінічною практикою та доклінічним експериментальним полем, перш за все, щодо уточнення механізмів та наслідків радіобіологічних процесів, спричинених променевим навантаженням. Такі дані створюють підґрунтя для розробки надійних та зручних інструментів визначення індивідуальної радіочутливості, а також підвищення ефективності променевої терапії за рахунок впровадження персоналізованих підходів.

**Тринадцять висновків** дисертаційного дослідження логічно витікають зі змісту дисертаційної роботи, чітко сформульовані відповідно до поставлених завдань та відповідають меті проведеного дослідження. Основні положення і висновки, що містяться у дисертації, повністю висвітлені в опублікованих наукових роботах.

**Недоліки дисертації та зауваження щодо її змісту й оформлення.** В цілому схвально оцінюючи дисертаційне дослідження як за змістом, так і оформленням, зауважую щодо наявності в роботі стилістичних та друкарських помилок, які не впливають на позитивне враження від наукової роботи.

**Під час рецензування дисертації в якості дискусійних постали наступні запитання:**

1. Які переваги технології кометного електрофорезу дозволяють розглядати цю методику як таку, що може бути впроваджена для індивідуалізації променевого лікування?

2. Які з особливостей біології гліобластоми обумовлюють радіорезистентність цієї пухлини та яким чином зміна у фракціонуванні променевої терапії може сприяти подоланню обмеженої відповіді на променевої вплив?

3. У Вашій роботі представлено окремий аналіз виживаності вибірки пацієнтів з гліобластомою похилого віку. Що спонукало Вас до деталізації цього аспекту? Чи можна отримані Вами результати щодо вибірки пацієнтів похилого віку повністю екстраполювати на загальну когорту?

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

Дисертаційна робота Оксани Володимирівни Земскової на тему «Оптимізація комплексного лікування пацієнтів з гліобластомою 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.

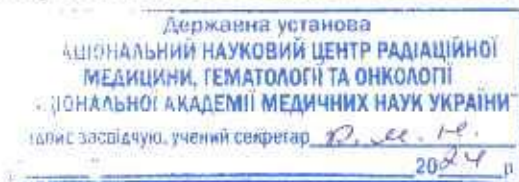


Таким чином, за напрямом досліджень, актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю, обсягом та рівнем виконання досліджень, ступенем достовірності наукових положень дисертаційна робота повністю відповідає вимогам пп. 7, 8, 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», 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.

Завідувачка відділу радіобіології,  
директор Інституту експериментальної  
радіології Державної установи «Національний  
науковий центр радіаційної медицини,  
гематології та онкології Національної  
академії медичних наук України»  
доктор медичних наук, професор,  
заслужений діяч науки і техніки України

*ВТ*

Вікторія ТАЛКО



*С.Т. Талко*

Дата надходження відгуку до спеціалізованої  
вченої ради Д 26.560.01 04.11.24р

Вчений секретар  
Кандидат медичних наук

*Лаврик*

Г. В. Лаврик

*Голова спец ради*  
*Г. М. Соловйов, професор*

*Г. М. Соловйов*