

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ»**

МОСКАЛЕНКО ЮЛІЯ ВАСИЛІВНА

УДК 616.24-006-085.27.37(043.3)

**ПРЕДИКТОРИ ЕФЕКТИВНОСТІ ІНГІБІТОРІВ ІМУННИХ КОНТРОЛЬНИХ
ТОЧОК У ХВОРИХ НА НЕДРІБНОКЛІТИННИЙ РАК ЛЕГЕНЬ**

14.01.07 – онкологія

РЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ-2026

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Сумському державному університеті МОН України

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор
Погорелов Максим Володимирович, завідувач
Центру біомедичних досліджень Навчально-
наукового медичного інституту Сумського
державного університету МОН України

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Сивак Любов Андріївна, провідний науковий
співробітник відділення радіаційної онкогематології
та трансплантації стовбурових клітин
Інституту клінічної радіології
Національного наукового центру
радіаційної медицини, гематології та
онкології НАМН України

доктор медичних наук, професор
Захаричев Валерій Дмитрович, професор
кафедри онкології Національного університету
охорони здоров'я України імені
П. Л. Шупика МОЗ України

доктор медичних наук, професор
Іващук Олександр Іванович, професор кафедри
онкології та радіології Буковинського державного
медичного університету МОЗ України

Захист відбудеться «10» червня 2026 р. о 13:00 годині на засіданні спеціалізованої
вченої ради Д 26.560.01 при ДНП «Національний інститут раку» (03022, м. Київ, вул.
Ю. Здановської, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці ДНП «Національний інститут раку»
(03022, м. Київ, вул. Ю. Здановської, 33/43).

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук

Оксана АЛЕКСЄЄНКО

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ) є найпоширенішим гістологічним підтипом раку легень і однією з провідних причин онкологічної смертності у світі (De Lucia et al., 2025; Tang et al., 2025). Впровадження інгібіторів імунних контрольних точок (ІКТ), спрямованих на блокаду PD-1/PD-L1 та CTLA-4, суттєво змінило парадигму лікування пацієнтів із метастатичним НДКРЛ (Reck et al., 2022). Імуноterapia здатна забезпечувати тривалий контроль захворювання та формувати стійку протипухлинну відповідь, що є недосяжним при застосуванні традиційної хіміотерапії (Nagasaka & Ou, 2023). Окрім метастатичного процесу, ІКТ інтегруються у лікування ранніх стадій — у неоад'ювантному та ад'ювантному режимах, що підкреслює зростання їх ролі в сучасній онкології (Rajaram et al., 2024). У цьому контексті визначення факторів, які впливають на ефективність ІКТ, набуває критичного значення.

Імуноterapia є високовартісним методом лікування, що створює значне фінансове навантаження на систему охорони здоров'я та пацієнтів (Ding et al., 2020). Неefективне застосування ІКТ призводить до втрати часу для підбору альтернативної терапії, ризику розвитку побічних реакцій і погіршення якості життя. Таким чином, пошук надійних предикторів відповіді має не лише медичне, а й вагоме соціально-економічне значення, оскільки дозволяє раціонально використовувати ресурси та забезпечувати справедливий доступ до інноваційного лікування (Mucherino et al., 2024).

Попри значний прогрес у розумінні механізмів дії ІКТ, клінічна відповідь залишається гетерогенною (Gulla et al., 2023). Частина пацієнтів демонструє тривалу ремісію, тоді як інші не відповідають на терапію або мають раннє прогресування (Liu et al., 2023). Це свідчить про багатофакторну природу чутливості до імунотерапии та необхідність комплексного аналізу характеристик як пухлини, так і організму пацієнта. Потенційні предиктори умовно поділяють на три групи: клініко-біологічні чинники пацієнта, параметри пухлинного мікрооточення та генетичні особливості пухлини. Стан організму пацієнта визначає здатність імунної системи формувати ефективну протипухлинну відповідь. Вік є одним із дискусійних факторів: імуносенесценція теоретично може знижувати ефективність ІКТ, однак клінічні результати залишаються суперечливими (Al-Danakh et al., 2024). Не менш важливим є паління, яке формує високий пухлинний мутаційний тягар, характерний мутаційний підпис і підвищену експресію PD-L1 (Li & Hecht, 2022). Гіпермутаційні пухлини потенційно є більш імуногенними, проте дані щодо впливу тютюнопаління на результати імунотерапии також не є однозначними (Wang et al., 2021; Herbst et al., 2021).

Важливу роль відіграє системне запалення (Yoo et al., 2025). Зміни співвідношення клітин периферичної крові відображаються в індексах NLR, PLR, SII, SIRI, які є доступними та економічно доцільними для клінічної практики (Miao et al., 2024; Nguyen et al., 2024). Водночас їх прогностична цінність варіює, що потребує подальшого уточнення. Окрему увагу привертають показники складу тіла. Радіологічні характеристики підшкірної та вісцеральної жирової клітковини, а також

стан скелетної мускулатури відображають метаболічний і нутритивний статус пацієнта (Gezer et al., 2023). Сукупність цих параметрів відображає складні імунно-метаболічні взаємодії, що впливають на терапевтичну ефективність (Trestini et al., 2021).

Мікрооточення пухлини є ще одним ключовим чинником (Coulton et al., 2024). Просторове розташування CD8⁺ Т-лімфоцитів, співвідношення M1- і M2-макрофагів, активність імуносупресивних механізмів та експресія PD-L1 формують імунний фенотип пухлини (He et al., 2023; Wang et al., 2024). Регуляторні Т-клітини також можуть виступати незалежними предикторами відповіді (Grell et al., 2023).

Генетичний ландшафт НДКРЛ суттєво впливає на імуногенність пухлини. Комутації KRAS, STK11, KEAP1 асоціюються з формуванням резистентних фенотипів і низькою імунною інфільтрацією (Lenahan et al., 2024; Ru et al., 2024), тоді як мутації TP53 можуть підвищувати утворення неоантигенів і потенційно покращувати відповідь на ПКТ (Wei et al., 2024). Водночас інтеграція генетичних маркерів у клінічну практику в Україні обмежена через недостатню доступність секвенування наступного покоління. Наразі в українській клінічній практиці відсутні інструменти, що дозволяють надійно прогнозувати індивідуальну відповідь на імунотерапію. Міжнародні біомаркери, зокрема PD-L1 та пухлинне мутаційне навантаження, мають обмежену прогностичну цінність (Wang et al., 2021). Хоча інтегровані багатофакторні моделі демонструють найвищу точність (Rakaee et al., 2025; Zhao et al., 2024), їх впровадження потребує високотехнологічної інфраструктури.

З огляду на це, актуальним є створення адаптованої до українських реалій моделі прогнозування ефективності ПКТ, що базуватиметься на доступних клінічних, лабораторних, морфологічних і радіологічних показниках. Розробка науково обґрунтованої цифрової платформи підтримки клінічних рішень дозволить оптимізувати персоналізовану імунотерапію та забезпечити раціональне використання ресурсів системи охорони здоров'я України.

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

Дослідження проведено на базі Сумського державного університету МОН України в межах виконання проєкту Рамкової програми ЄС «Горизонт 2020» з наукових досліджень та інновацій – «Роль системи репарації ДНК у патогенезі та імуногенності раку легенів» (державний реєстраційний номер 0123U102755, шифр РН/11–2023, прикладне дослідження, період реалізації: 2023–2024 рр.).

Тема дисертації затверджена вченою радою Сумського державного університету МОН України (протокол №04 від 11 грудня 2025 року).

Мета дослідження: визначити клінічні, імунологічні, морфологічні, радіологічні та молекулярно-генетичні предиктори ефективності інгібіторів імунних контрольних точок у хворих на НДКРЛ, інтегрувати їх у єдину модель прогнозування та розробити прототип цифрової платформи підтримки клінічних рішень.

Завдання дослідження:

1. Оцінити вплив часу інфузії на ефективність ПКТ у хворих на метастатичний НДКРЛ.

2. Визначити вплив віку на частоту імуніопосередкованих побічних ефектів та ефективність ПКТ у хворих на метастатичний НДКРЛ, а також встановити

прогностично значущий поріг тривалості терапії, пов'язаний з підвищенням загальної виживаності.

3. Дослідити вплив паління на ефективність ПКТ у хворих на метастатичний НДКРЛ.

4. Оцінити клінічні наслідки конкурентного використання кортикостероїдів та ПКТ у хворих на метастатичний НДКРЛ.

5. Дослідити роль клінічного аналізу крові та сучасних систем оцінки ризику у прогнозуванні ефективності ПКТ у хворих на метастатичний НДКРЛ.

6. Дослідити прогностичне значення радіологічної щільності ПЖК та ВЖК у хворих на метастатичний НДКРЛ.

7. Оцінити зв'язок радіологічної щільності скелетних м'язів та індексу скелетних м'язів із відповіддю на імунотерапію у хворих на метастатичний НДКРЛ.

8. Вивчити прогностичне значення імунних фенотипів та регуляторних Т-клітин у хворих на метастатичний НДКРЛ.

9. Дослідити імуногеномну стратифікацію пухлинного мікрооточення та прогностичне значення TP53 та PD-L1 залежно від виду ад'ювантної терапії у хворих з хірургічно пролікованим НДКРЛ.

10. Вивчити молекулярні та імунні предиктори виживаності при аденокарциномі та плоскоклітинній карциномі легень.

11. Оцінити прогностичну цінність IFN γ -асоційованого генного підпису при аденокарциномі та плоскоклітинній карциномі легень.

12. Створити інтегровану прогностичну модель та розробити прототип цифрової платформи підтримки клінічних рішень для стратифікації пацієнтів за очікуваною ефективністю імунотерапії.

Об'єкт дослідження: НДКРЛ.

Предмет дослідження: клінічні, імунологічні, морфологічні, рентгенологічні, генетичні та транскриптомні характеристики хворих на НДКРЛ.

Методи дослідження: У дослідженні застосовано комплексний багаторівневий методологічний підхід, що включав клінічні, лабораторні, імуногістохімічні, молекулярно-генетичні, рентгенологічні, інформаційно-аналітичні, статистичні та методи цифрової розробки (математичного моделювання та веб-програмування). Клінічний метод передбачав збір демографічних характеристик, анамнезу паління, супутньої патології, даних щодо застосування кортикостероїдів, оцінку загального стану за ECOG та аналіз перебігу лікування. Лабораторні та клініко-лабораторні методи включали визначення загальноклінічних показників крові та обчислення індексів системного запалення (NLR, PLR, LMR, SII, SIRI), а також комплексних прогностичних індексів LIPI, ALI, PNI, PIOS і LEM.

Імуногістохімічний метод використовували для визначення рівня інфільтрації CD8⁺, FoxP3⁺, CD68⁺, CD163⁺, активності STAT6 та експресії PD-L1 і p53. Молекулярно-генетичний аналіз виконували методом секвенування нового покоління з метою виявлення мутацій в генах EGFR, ALK, BRAF, KRAS, ROS1, NRAS, RET, ERBB2, MET та PIK3CA. Рентгенологічний метод передбачав аналіз даних комп'ютерної томографії з визначенням радіологічної щільності та площі підшкірної й вісцеральної жирової тканини, а також параметрів скелетної мускулатури.

Інформаційно-аналітичні методи включали обробку транскриптомних, мутаційних та клінічних даних з відкритих баз TCGA, cBioPortal та UCSC Xena. Для виділення імунних та молекулярних підтипів застосовано методи кластерного аналізу.

Для створення прототипу платформи підтримки клінічних рішень IMMULUNG застосовано методи цифрової розробки (математичного моделювання та веб-програмування). На основі результатів багатофакторних регресій Кокса та бутстреп-ресемплінгу створено бальну модель ризику, яку інтегровано у веб-інтерфейс із використанням HTML та JavaScript. Функціональність інструменту перевіряли шляхом внутрішньої валідації, тестування крайніх сценаріїв та оцінки відповідності прогнозів вихідним статистичним моделям. Прототип розміщено у відкритому доступі як легку цифрову систему, що не потребує встановлення програмного забезпечення.

Статистичний аналіз охоплював моделі Кокса, аналіз Каплана–Майєра, ROC-аналіз, сплайнове моделювання, багатофакторні регресійні моделі та бутстреп-валідацію. Окремо використовували кластерний аналіз для визначення імунобіологічних підтипів та проведено мета-аналіз опублікованих досліджень із використанням моделей фіксованих і випадкових ефектів для оцінки впливу часу доби інфузії ПКТ на виживаність. Статистичний аналіз здійснювали в програмному середовищі Stata V.19.5 (StataCorp, Texas, USA; <https://www.stata.com>; 2025).

Наукова новизна отриманих результатів. У представлений роботі вперше в Україні проведено комплексне мультидисциплінарне дослідження, яке охоплює клінічні, імунологічні, морфологічні, рентгенологічні, генетичні та транскриптомні характеристики пацієнтів із НДКРЛ, і спрямоване на визначення предикторів ефективності ПКТ.

Встановлено, що час доби інфузії ПКТ є незалежним предиктором загальної виживаності: ранкове введення забезпечує достовірне подовження життя порівняно з вечірніми інфузіями. Це положення підтверджено мета-аналізом, що вводить у науковий обіг новий доказовий напрям – циркадну імунотерапію.

Новими є результати щодо віку як біологічного модифікатора. Встановлено, що літній вік не пов'язаний зі зменшенням ефективності ПКТ, але асоціюється зі збільшенням профілю імунозалежної токсичності. Уперше для української когорти переосмислено концепцію імуносенесценції в контексті ПКТ та визначено мінімальну тривалість імунотерапії для досягнення оптимального ефекту.

Вперше в українській популяції показано, що тривалий стаж паління має протилежний прогностичний ефект у разі застосування хіміотерапії та імунотерапії, що вказує на складну взаємодію тютюнового мутагенезу, PD-L1-регуляції та імуногенності пухлини.

Вперше показано, що інгаляційні кортикостероїди не мають негативного впливу на ефективність ПКТ, в той час як системні кортикостероїди тривалої дії негативно впливають на виживаність та відповідь на лікування, що дає підстави для перегляду практики їх рутинного призначення.

Вперше описано прогностичну роль композиції тіла, включно з радіологічною щільністю ПЖК та ВЖК та параметрами скелетної мускулатури, що дає змогу визначати рентгенологічні фенотипи відповіді на ПКТ. Встановлено оптиміальну

радіологічну щільність ПЖК, яка вказує на стан імунометаболічного оптимуму та є предиктором кращої відповіді на ПКТ.

Уточнена предиктивна роль показників клінічного аналізу крові та комплексних прогностичних шкал у оцінці ефективності ПКТ. Уперше для української когорти пацієнтів з метастатичним НДКРЛ, які отримували ПКТ виконано комплексний аналіз індексів системного запалення (NLR, PLR, LMR, SII, SIRI) та їхнього зв'язку з клінічними результатами імунотерапії. Крім того, встановлено, що шкала LEM має достовірну предиктивну здатність щодо відповіді на ПКТ і може бути використана як незалежний маркер.

Науково новими є результати щодо пухлинного мікрооточення: встановлено, що співвідношення $CD163^+/CD68^+$ є незалежним предиктором виживаності, а просторовий розподіл $CD8^+$ Т-клітин, рівні FoxP3⁺ та активність STAT6 формують імунний профіль, пов'язаний з чутливістю до ПКТ.

Новими є також дані щодо молекулярних предикторів. Уперше у вітчизняній практиці на базі відкритих онкологічних репозиторіїв проведено інтегративний аналіз мутаційних ландшафтів (KRAS, STK11, KEAP1, TP53) та IFN γ -асоційованих транскриптомних підписів, які продемонстрували незалежний прогностичний потенціал.

Принципово новим науковим результатом є розробка першого в Україні інтегративного прототипу цифрової платформи підтримки клінічних рішень IMMULUNG, який базується на комплексній багаторівневій моделі прогнозування ефективності ПКТ. Модель поєднує клінічні параметри, біомаркери системного запалення, морфологічні та радіологічні характеристики, показники пухлинного мікрооточення та молекулярно-генетичні предиктори. Ітерована математична трансформація багатофакторної регресійної моделі у бальну шкалу дозволила створити інструмент, здатний до індивідуалізованого прогнозування виживаності.

Створення інтерактивного веб-прототипу, реалізованого у форматі автономного HTML/JavaScript-модуля, стало новим етапом у впровадженні цифрових технологій у вітчизняну онкологію. Прототип забезпечує миттєву оцінку ризику та прогнозу, демонструє високу доступність і не потребує спеціального програмного забезпечення чи серверної інфраструктури, що робить його потенційно широко застосовним у закладах охорони здоров'я України.

Таким чином, сукупність отриманих результатів не лише розширює сучасні наукові уявлення про біологічні детермінанти відповіді на ПКТ, а й формує національну методологічну основу для створення цифрових платформ підтримки клінічних рішень у персоналізованій онкології.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати мають суттєве практичне значення для персоналізації лікування хворих на НДКРЛ, які отримують ПКТ. Показано, що ранкове введення ПКТ асоціюється з кращою загальною виживаністю порівняно з вечірніми інфузіями, що створює підґрунтя для впровадження циркадно орієнтованих схем імунотерапії без додаткових витрат ресурсів. У літніх пацієнтів виявлено підвищену частоту імуноопосередкованих ускладнень, що обґрунтовує необхідність інтенсивнішого моніторингу токсичності та індивідуалізації супровідної терапії. Крім того, визначено клінічно значущий поріг тривалості лікування: терапія ПКТ менш як 8 місяців суттєво підвищує ризик

неефективності лікування, тоді як достатня тривалість є важливою умовою досягнення оптимальної відповіді.

Встановлено, що тривалий стаж паління по-різному впливає на результати лікування: у хворих, які отримують ПКТ, він асоціюється з кращою виживаністю, тоді як при хіміотерапії – із гіршими показниками, що дозволяє враховувати статус паління при виборі виду системної терапії. Оцінка складу тіла (радіощільність підшкірної та вісцеральної жирової клітковини, параметри скелетних м'язів) дає змогу ідентифікувати пацієнтів з несприятливим метаболічним профілем, у яких імунотерапія потребує особливо ретельного нагляду.

Показано, що серед комплексних прогностичних індексів лише шкала LEM має значуще предиктивне значення щодо відповіді на ПКТ, що дає змогу спростити стратифікацію ризику й уникати надмірного використання малокорисних індексів. Встановлено, що співвідношення CD163⁺/CD68⁺ у пухлинному мікрооточенні є незалежним предиктором виживаності, а дані про експресію FoxP3 і PD-L1, а також про мутаційний статус (KRAS, STK11, KEAP1, TP53) та IFN γ -асоційовані генні підписи можуть використовуватися для формування індивідуалізованих моделей прогнозу й вибору оптимальної терапевтичної стратегії.

Окреме практичне значення має розроблений у межах роботи інтегративний прототип цифрової платформи підтримки клінічних рішень IMMUN-LUNG, який є першим в Україні інструментом такого типу для пацієнтів з метастатичним НДКРЛ, що отримують ПКТ. На основі багатофакторної прогностичної моделі створено зручний у використанні веб-модуль, який автоматично розраховує індивідуальний ризик та прогноз виживаності на підставі клінічних, лабораторних, морфологічних та поведінкових параметрів. Практична цінність цього прототипу полягає у можливості швидкої стратифікації пацієнтів за рівнем ризику та у формуванні персоналізованих клінічних рекомендацій у реальному часі, без необхідності встановлення спеціального програмного забезпечення чи доступу до високопродуктивних обчислювальних ресурсів. Завдяки автономній реалізації на HTML/JavaScript інструмент може використовуватися у звичайних стаціонарних або амбулаторних умовах, у тому числі в лікарнях із обмеженою матеріально-технічною базою.

Важливим є те, що IMMUN-LUNG ґрунтується на національних даних, що забезпечує високу релевантність результатів для української популяції пацієнтів, на відміну від більшості існуючих міжнародних калькуляторів, які створені на основі вибірок інших країн і не завжди враховують етнічні, поведінкові та клініко-біологічні особливості українських хворих. Використання цього прототипу може підвищити точність прогнозування, оптимізувати прийняття рішень щодо режиму введення ПКТ, тривалості лікування та необхідності інтенсифікованого моніторингу.

Створений веб-модуль також сприяє стандартизації клінічних підходів та зменшенню суб'єктивності при оцінці пацієнтів, що є особливо важливим для міждисциплінарних онкологічних консилиумів. Прототип може бути інтегрований у внутрішні інформаційні системи медичних закладів, застосовуватися для навчання лікарів-інтернів та молодих фахівців, а також слугувати основою для подальшого розширення цифрових інструментів у сфері імунонкології.

Впровадження результатів дослідження. Отримані результати вже інтегровані в клінічну практику ряду медичних закладів, зокрема Сумського обласного клінічного

онкологічного центру, медичної лабораторії CSD та хірургічного центру «Надія». Матеріали дисертації також використовуються в освітньому процесі на кафедрах онкології провідних медичних університетів України, серед яких Івано-Франківський національний медичний університет, Буковинський державний медичний університет, Навчально-науковий медичний інститут СумДУ та Харківський національний медичний університет.

Особистий внесок здобувача. Клінічний етап дослідження проведено в Сумському обласному клінічному онкологічному центрі на базі кафедри онкології та радіології Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету під керівництвом к.мед.н., доц. І. О. Винниченка. Морфологічні дослідження виконувалися на кафедрі патологічної анатомії цього ж інституту під науковим супроводом д.мед.н., проф. Р. А. Москаленка. Молекулярно-генетичні дослідження здійснено в Медичній лабораторії CSD під керівництвом її медичного директора д.мед.н., проф. О. М. Сулаєвої.

Здобувач самостійно сформувала концепцію, мету, завдання та дизайн дослідження, визначила ключові напрями аналізу предикторів ефективності ПКТ. Автор особисто здійснила відбір пацієнтів, формування клінічної когорти, збір первинної медичної інформації, створення стандартизованих електронних баз даних і систематизацію клініко-демографічних та терапевтичних характеристик. Здобувач безпосередньо брала участь в аналізі лабораторних показників і самостійно виконала розрахунок індексів системного запалення та комплексних прогностичних шкал. Автор повністю здійснила обробку КТ-даних із кількісною оцінкою параметрів підшкірної та вісцеральної жирової клітковини, а також скелетної мускулатури.

Аналіз результатів імуногістохімічних досліджень, зокрема оцінювання експресії CD8⁺, CD68⁺, CD163⁺, FoxP3⁺, STAT6 і PD-L1, виконано здобувачем особисто, як і підготовку матеріалу до молекулярно-генетичного аналізу. Автор брала участь у трактуванні результатів секвенування наступного покоління та самостійно інтегрувала їх із клінічними даними. Окремо здобувач здійснила завантаження, нормалізацію та аналіз транскриптомних, мутаційних і клінічних даних із відкритих баз TCGA, cBioPortal та UCSC Xena, сформувала панелі генних підписів, провела аналіз IFN γ -асоційованих транскриптомних кластерів і зіставила їх із клінічними результатами терапії. Увесь статистичний аналіз – моделі Кокса, аналіз Каплана–Майєра, сплайнове моделювання, ROC-аналіз, кластеризацію та мета-аналіз – виконано здобувачем самостійно. Автор інтерпретувала результати, сформулювала висновки, підготувала всі розділи дисертації та забезпечила впровадження отриманих даних у клінічну й освітню практику.

Особистим внеском здобувача є повний цикл розробки інтегративного прототипу цифрової платформи підтримки клінічних рішень IMMUNO-LUNG. Автор побудувала математичну модель бального прогнозування, трансформувала регресійні коефіцієнти у систему зважених балів, розробила алгоритм стратифікації ризику, сформувала прогнозні криві для різних часових точок і інтегрувала їх у єдину прогностичну структуру. Технічну реалізацію прототипу – створення інтерфейсу, алгоритмів обчислення, системи виведення результатів і клінічних підказок, а також розгортання модуля на GitHub Pages – виконано самостійно. Створений інструмент

став практичним втіленням наукових результатів і підтвердив здатність здобувача до самостійного проведення комплексних мультидисциплінарних досліджень.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та висновки дисертаційної роботи пройшли широку апробацію на низці наукових заходів різного рівня. Результати були представлені на XIV з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2021) та Міжнародній науково-практичній конференції «Молодіжна наука заради миру та розвитку» (Чернівці, 2022). Молекулярно-генетичні та імунологічні результати роботи були представлені на BioGENext: Next Generation Therapy Conference (Київ, 2024). Практичні й клініко-прогностичні аспекти дослідження оприлюднювалися на X науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2024) та на Восьмій всеукраїнській науково-практичній конференції «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 2024). Результати щодо клінічних, запальних та імунних предикторів були розглянуті на VII та VIII науково-практичних internet-конференціях «Механізми розвитку патологічних процесів та хвороб та їх фармакологічна корекція» (Харків, 2024 та 2025), а також на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2024» (Полтава, 2024). Імуногістохімічні та геномні дані дисертації були представлені на 36-му та 37-му Європейському конгресі патології (Флоренція, 2024 та Відень, 2025), 114-ій Щорічній конференції Об'єднаної академії патологів США та Канади (Бостон, 2025), а також на 12th International Black Sea Scientific Research Conference (Трабзон, 2025). Подальші результати, що стосуються морфологічних аспектів імунного мікрооточення, були апробовані на Дев'ятій всеукраїнській науково-практичній конференції «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 2025). Крім того, окремі положення дослідження доповідалися на XXIX конгресі студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (Тернопіль, 2025).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи підготовлено та оприлюднено 41 наукову працю. До них входять 25 статей, серед яких 16 індексовані у міжнародних наукометричних базах Scopus та/або Web of Science, 9 надруковано у фахових виданнях категорії Б, схвалених Міністерством освіти і науки України, та 2 розділи монографій в закордонних виданнях. Крім того, за темою дисертації представлено 13 тез доповідей на наукових форумах та отримане свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір комп'ютерна програма.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою та займає 411 сторінок. Її зміст включає вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів, чотири розділи власних досліджень, розділ з аналізом та узагальненням отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. Бібліографія налічує 634 найменування, серед яких 9 джерел подано кирилицею та 625 – латиницею; загальний обсяг списку становить 73 сторінки. Робота проілюстрована 67 рисунками та доповнена 45 таблицями і схемами.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дисертаційне дослідження було виконано на базі Сумського державного університету із залученням наукових ресурсів кафедри онкології та радіології і кафедри патологічної анатомії, що забезпечило можливість комплексного вивчення клінічних, морфологічних та молекулярно-біологічних аспектів перебігу НДКРЛ. До клінічної частини роботи було включено результати лікування 247 пацієнтів, які отримували терапію та спостерігалися у Сумському обласному клінічному онкологічному центрі протягом 2016–2024 рр. Для підвищення універсальності та статистичної потужності аналізу додатково використано дані 809 хворих на НДКРЛ із відкритої онкогеномної платформи The Cancer Genome Atlas (TCGA), серед яких 390 мали аденокарциному, а 419 – плоскоклітинну карциному легень.

У результаті було сформовано інтегровану вибірку загальною чисельністю 1056 пацієнтів, що забезпечило можливість дослідити предиктори ефективності ПКТ за широким спектром параметрів. До фінальної когорти увійшли: 105 пацієнтів із метастатичним НДКРЛ, які отримували ПКТ; 100 хворих, пролікованих лише хіміотерапією (порівняльна група); 42 пацієнти з хірургічно пролікованим НДКРЛ (для детального вивчення імунного мікрооточення та молекулярно-генетичних факторів); а також 809 випадків НДКРЛ із бази TCGA, використані для молекулярно-генетичних аналізів.

Концептуально дослідження було побудовано як багаторівневий аналіз предикторів ефективності ПКТ, що охоплював три ключові рівні біологічної організації: рівень організму пацієнта, рівень пухлинного мікрооточення та рівень геному і транскриптому пухлини. Така структура дизайну дозволила інтегрувати дані різної природи (клінічні, радіологічні, морфологічні, імуногістохімічні) для подальшого формування всебічної прогностичної моделі.

На першому рівні, рівні організму пацієнта, досліджували системні чинники, що можуть визначати чутливість до імунотерапії. До них належали циркадні умови проведення інфузій ПКТ, вік, інтенсивність тютюнової експозиції, супутнє застосування кортикостероїдів, показники системного запалення, а також кількісні та якісні характеристики жирової тканини та скелетної мускулатури за даними комп'ютерної томографії. На цьому рівні за результатами дослідження 205 хворих на метастатичний НДКРЛ було оцінено біоенергетичний, запальний та імунометаболічний контекст відповіді на імунотерапію.

На другому рівні, рівні пухлинного мікрооточення, проведено аналіз клітинних компонентів, що формують локальну імунну відповідь. У зразках пухлин 105 пацієнтів із метастатичним НДКРЛ та 42 пацієнтів із хірургічно резектованими пухлинами оцінювали щільність CD8⁺ Т-лімфоцитів, FoxP3⁺ регуляторних Т-клітин, макрофагів CD68⁺ та CD163⁺, співвідношення CD163⁺/CD68⁺, а також STAT6⁺ клітин. Це забезпечило можливість визначити імунний фенотип мікросередовища та його зв'язок із прогнозом та чутливістю до ПКТ.

На третьому рівні, рівні геному та транскриптому пухлини, використано дані 809 пацієнтів із бази TCGA для оцінки генетичних і транскриптомних маркерів імуногенності. Було проаналізовано IFN γ -асоційований генний підпис та мутаційні зміни у ключових генах (TP53, TTN, PIK3CA, KEAP1/NFE2L2 та ін.), що відомі як модифікатори ефективності імунотерапії.

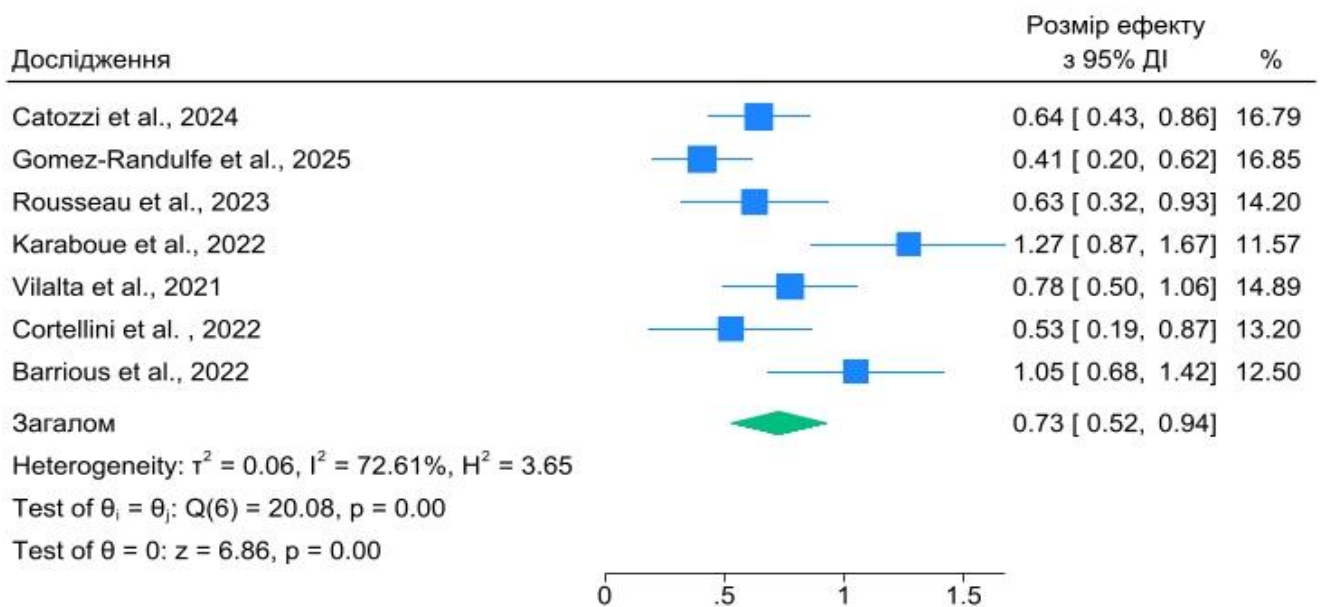
Виконання дослідження було схвалено Комісією з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень Навчально-наукового медичного інституту СумДУ (протокол № 3/12 від 17.12.2024) та відповідало вимогам Хельсінської декларації (редакція 2008 р., Сеул) і Універсальної декларації про біоетику та права людини (2006 р.).

Отримані результати багаторівневого аналізу стали основою для створення прототипу цифрової платформи підтримки клінічних рішень IMMUNO-LUNG для прогнозування відповіді на ПКТ у хворих на метастатичний НДКРЛ. Метою створення інструмента було трансформування результатів багатофакторного прогнозування у практично застосовну форму, яка дозволяє швидко отримувати індивідуалізовану оцінку ризику та прогнозу виживаності.

Таким чином, загальний дизайн дисертаційного дослідження поєднував глибоке клініко-біологічне вивчення предикторів ефективності імунотерапії та практичну інженерну реалізацію отриманих результатів у форматі сучасного медичного цифрового сервісу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вплив часу інфузії на ефективність імунотерапії метастатичного недрібноклітинного раку легень: мета-аналіз. Мета-аналіз проведено, базуючись на результатах 7 досліджень, до яких було залучено 1491 пацієнта: 813 (54,5%) «ранкової групи» та 678 (45,5%) «вечірньої групи» (рис. 1).



Random-effects REML model

Рисунок 1 – Результати мета-аналізу загальної виживаності для пацієнтів «ранкової групи» та «вечірньої групи» відповідно до часу інфузії ПКТ

Гетерогенність між дослідженнями була значною: $I^2 = 72,6\%$, що свідчило про суттєву варіабельність ефектів, яка не пояснювалася випадковістю ($Q = 20,08$; $p = 0,0027$). Розмір ефекту в окремих дослідженнях варіював від 0,407 до 1,270, у всіх

випадках на користь ранкового введення. Узагальнений розмір ефекту, розрахований за моделлю випадкових ефектів, становив 0,73 (95% ДІ: 0,521–0,938; $p < 0,001$), що вказувало на статистично достовірну перевагу ранкового введення ПКТ.

Таким чином, отримані результати узгоджено підтверджують гіпотезу про те, що циркадне планування введення ПКТ істотно впливає на клінічну ефективність лікування.

Вплив віку на ефективність імунотерапії метастатичного недрібноклітинного раку легень. Серед 105 пацієнтів із метастатичним НДКРЛ 89 (84,8%) були чоловічої статі, а 16 (15,2%) – жіночої. Середній вік пацієнтів становив 60,8 років (діапазон: 34–78 років). Вік було категоризовано за квантилями, причому найнижчий квантиль (Q1) використовувався як референтна група. Отримані результати свідчать, що підвищення віку, стратифіковане за квантилями, не є незалежним предиктором зростання ризику загальної смертності в цій популяції пацієнтів (табл. 1).

Таблиця 1 – Результати регресійного аналізу Кокса щодо зв'язку між віком та смертністю від усіх причин

Модель	Вікові квантилі	Відношення ризиків	95% ДІ	p	p для тренду
Модель 1	Q1	Референтна	–	–	0,370
	Q2	1,19	0,90–1,57	0,208	
	Q3	1,19	0,99–1,44	0,063	
	Q4	1,05	0,91–1,21	0,468	
Модель 2	Q1	Референтна	–	–	0,577
	Q2	1,24	0,92–1,67	0,143	
	Q3	1,17	0,95–1,43	0,122	
	Q4	1,02	0,87–1,19	0,795	
Модель 3	Q1	Референтна	–	–	0,716
	Q2	1,19	0,84–1,68	0,317	
	Q3	1,24	0,95–1,62	0,110	
	Q4	1,03	0,83–1,27	0,762	

Примітки: Модель 1 не була скоригована.

Модель 2 була скоригована за статтю, гістологічним підтипом пухлини та наявністю метастазів у головному мозку, легенях, плеврі, печінці й кістках.

Модель 3 була скоригована за статтю, гістологічними варіантами, метастазами у легенях, плеврі, печінці й кістках, лінією терапії, схемою лікування, наявністю імуноопосередкованих побічних ефектів, тривалістю терапії ПКТ, статусом загального стану за ECOG, експресією PD-L та індексом коморбідності Чарлсона.

Імунозалежні побічні ефекти також найчастіше спостерігалися у пацієнтів із найвищого квантиля віку. У першому квантилі вони були зафіксовані у 18,5% хворих на метастатичний НДКРЛ, тоді як у четвертому квантилі – у 50,0% випадків ($p = 0,010$).

Підгруповий аналіз продемонстрував, що незалежними позитивними предикторами ефективності ПКТ є функціональний статус ECOG 0-1, тривалість терапії ПКТ ≥ 8 місяців та гіперекспресія рецепторів PD-L (рис. 2).

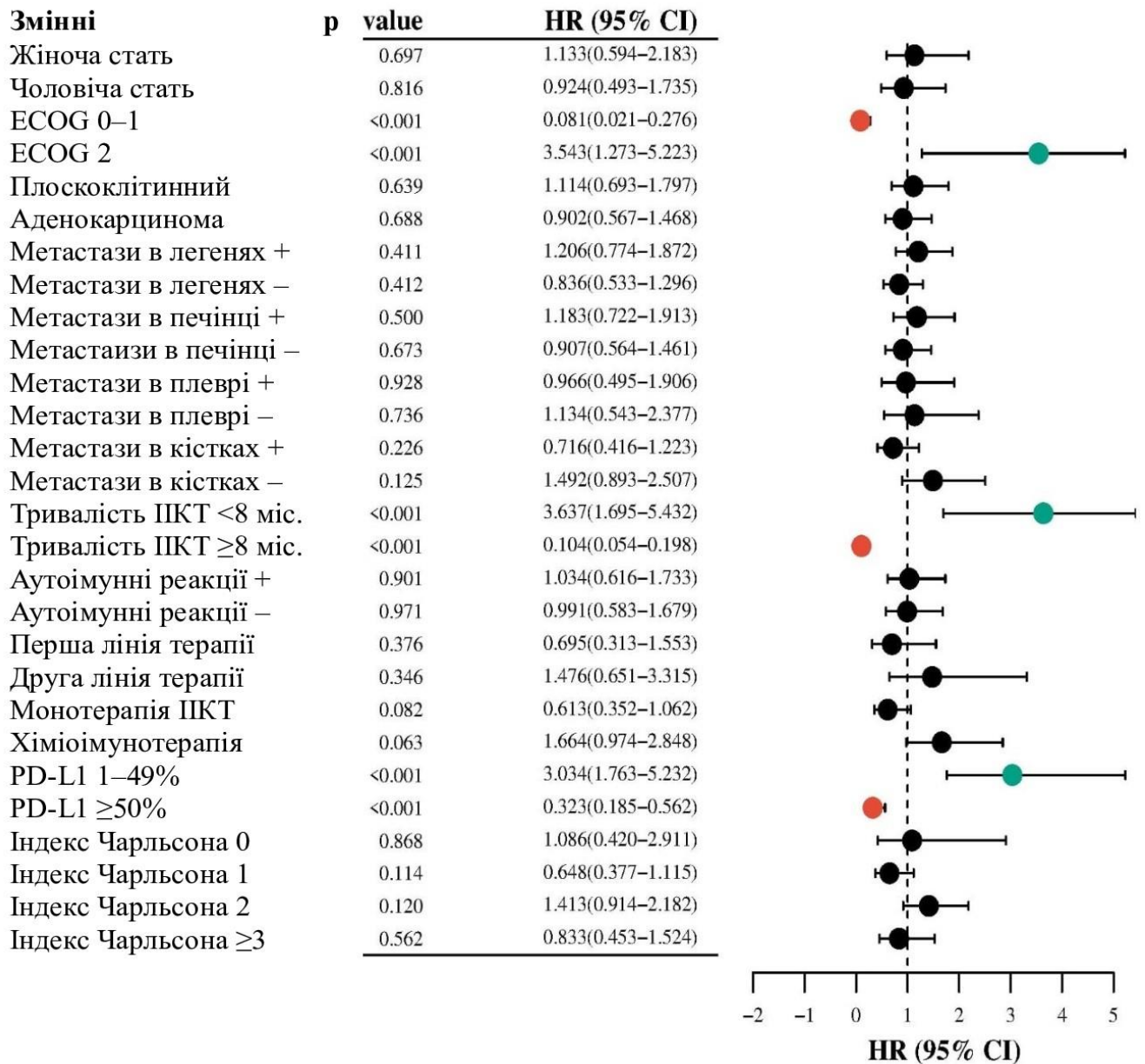


Рисунок 2 – Підгруповий аналіз для оцінки зв'язку між віком та смертністю від усіх причин

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що хоча пацієнти старшого віку отримували подібну користь від терапії ПКТ у плані виживаності та відповіді пухлини, вони значно частіше стикалися з імуноопосередкованими побічними ефектами порівняно з молодшими пацієнтами. Це підкреслює важливість проактивного моніторингу токсичності у цій віковій групі та необхідність віково-орієнтованого підходу до нагляду за токсичністю, але не є підставою для обмеження доступу літніх пацієнтів до ПКТ.

Паління як предиктор ефективності інгібіторів імунних контрольних точок у хворих на недрібноклітинний рак легень. Для проведення дослідження було залучено 205 хворих на метастатичний НДКРЛ, включаючи 105 пацієнтів, що отримували терапію ІКТ та 100 пацієнтів, для лікування котрих застосовували лише хіміотерапію на основі платини. У групі імунотерапії був 21 (20,0 %) некурець та 84 (80,0 %) курці, включаючи 43 (51,2 %) пацієнти зі стажем паління <28 пачко-років та 41 (48,8 %) пацієнта зі стажем паління ≥ 28 пачко-років. До групи хіміотерапії було включено 17 (17,0 %) некурців та 83 (83,0 %) курця, включаючи 43 (51,8 %) пацієнти зі стажем паління <28 пачко-років та 40 (48,2 %) пацієнтів зі стажем паління ≥ 28 пачко-років. До досліджуваної когорти було включено 32 (32,0 %) жінки та 68 (68,0 %) чоловіків.

У групі імунотерапії найкраща загальна виживаність зареєстрована у курців зі стажем паління ≥ 28 пачко-років. Медіани загальної виживаності становили 9,7 місяців, 12,6 місяців, 23,3 місяці для некурців, курців зі стажем паління <28 пачко-років та курців зі стажем паління ≥ 28 пачко-років відповідно (Log-rank $p = 0,0013$).

У групі хіміотерапії найкращу загальну виживаність зареєстровано у некурців. Медіани загальної виживаності становили 16,8 місяців, 12,4 місяців, 6,9 місяців для некурців, курців зі стажем паління <28 пачко-років та курців зі стажем паління ≥ 28 пачко-років відповідно (Log-rank $p = 0,0001$; рис. 3).

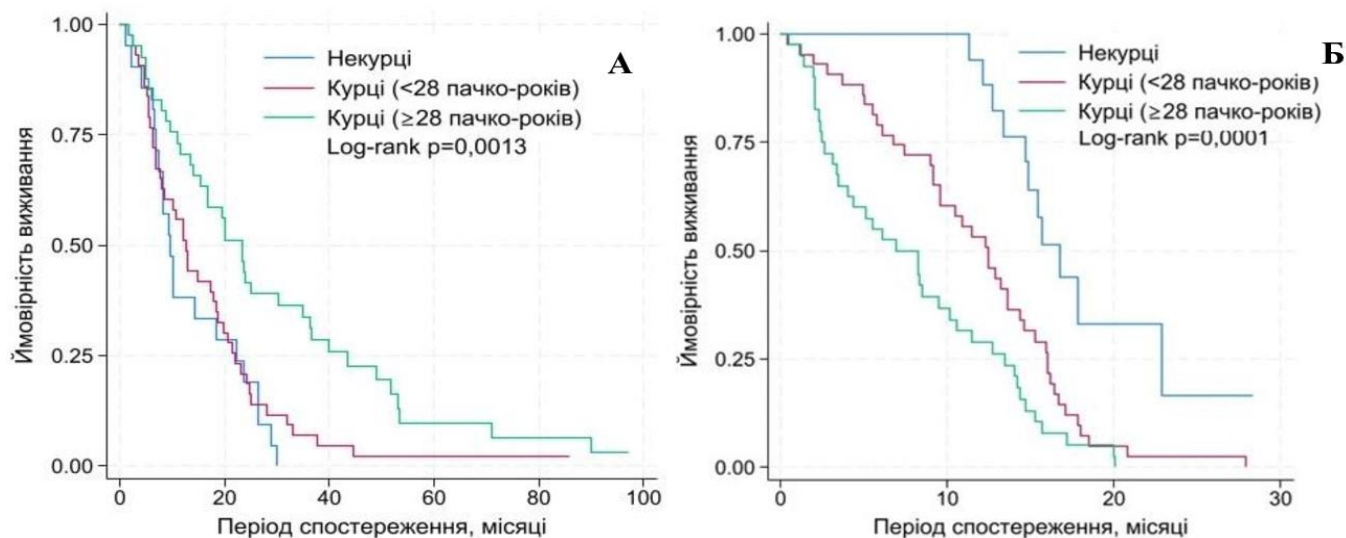


Рисунок 3 – Загальна виживаність у пацієнтів групи імунотерапії (А) та групи хіміотерапії (Б) у залежності від статусу паління

Виявлена статистично достовірну різницю в частоті об'єктивної відповіді на лікування між курцями зі стажем ≥ 28 пачко-років, які отримували імунотерапію або хіміотерапію (75,6% проти 27,5 %, $p = 0,0045$). Історія паління ≥ 28 пачко-років мала позитивне прогностичне значення. Завзяті курці, що отримували терапію ІКТ мали кращу виживаність без прогресування (HR = 0,88, 95% ДІ 0,62–1,30, $p = 0,026$) та загальну виживаність (HR = 0,63, 95% ДІ 0,36–0,89, $p = 0,013$).

Таким чином, у дослідженні встановлено, що серед пацієнтів з метастатичним НДКРЛ, які отримували ПКТ, найкращі показники виживаності спостерігалися у курців зі стажем ≥ 28 пачко-років.

Клінічні наслідки конкурентного використання кортикостероїдів та інгібіторів імунних контрольних точок в онкології. У дослідженні прийняли участь 105 хворих на метастатичний НДКРЛ, серед яких 38 пацієнтів отримували системні кортикостероїди (СКС), 16 пацієнтів отримували інгаляційні кортикостероїди (ІКС) та 51 пацієнт не отримував кортикостероїдів (КС). Пацієнти, які застосовували СКС мали значно гіршу загальну виживаність у порівнянні з тими, хто їх не приймав або застосовував ІКС. Медіани загальної виживаності становили 20,1 місяців, 6,9 місяців та 35,1 місяців для пацієнтів, які не отримували КС, приймали СКС та ІКС відповідно (Log-rank $p = 0,0001$, рис. 4).

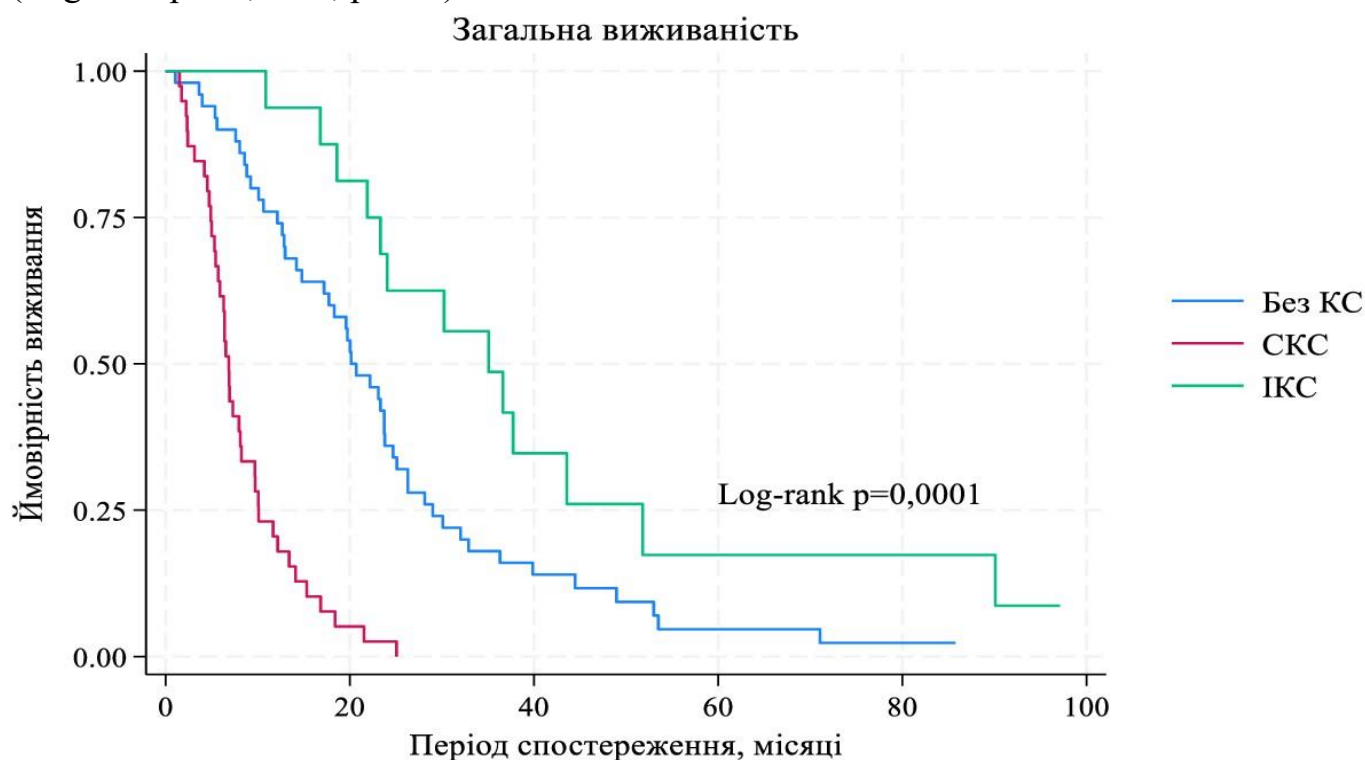


Рисунок 4 – Порівняння загальної виживаності пацієнтів відповідно до історії застосування КС

Кращу об'єктивну відповідь на лікування та ступінь контролю над захворюванням демонстрували пацієнти, що використовували ІКС ($p = 0,0001$ та $p = 0,012$ відповідно). Багатофакторний регресійний аналіз продемонстрував, що незалежними предикторами ефективності терапії ПКТ є лікування СКС (HR = 6,53; 95% ДІ: 3,62–11,76; $p = 0,0001$) та ХОЗЛ (HR = 0,17; 95% ДІ: 0,05–0,56; $p = 0,004$), при чому СКС є фактором несприятливого прогнозу, тоді як ХОЗЛ у поєднанні з прийомом ІКС, навпаки, асоціюється з покращеною загальною виживаністю.

Таким чином, супутнє призначення системних кортикостероїдів асоціювалося з гіршими показниками виживаності, тоді як інгаляційні кортикостероїди не мали негативного впливу.

Клінічний аналіз крові для прогнозування ефективності терапії інгібіторами імунних контрольних точок у хворих на недрібноклітинний рак легень. Для проведення дослідження було проаналізовано результати розгорнутого клінічного аналізу крові 105 хворих на метастатичний НДКРЛ, які отримували терапію ІКТ. На основі показників лейкоцитів, нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів та тромбоцитів периферичної крові, зібраної перед початком імунотерапії були розраховані індекси запалення SIRI, SII, NLR, LMR, MLR та PLR.

Було виявлено значну різницю в тривалості життя пацієнтів залежно від рівня NLR. Зокрема, медіани загальної виживаності становили 19,7 місяців у пацієнтів з низьким NLR, тоді як у пацієнтів з високим NLR – лише 10,0 місяців (Log-rank $p = 0,0191$, рис. 5).

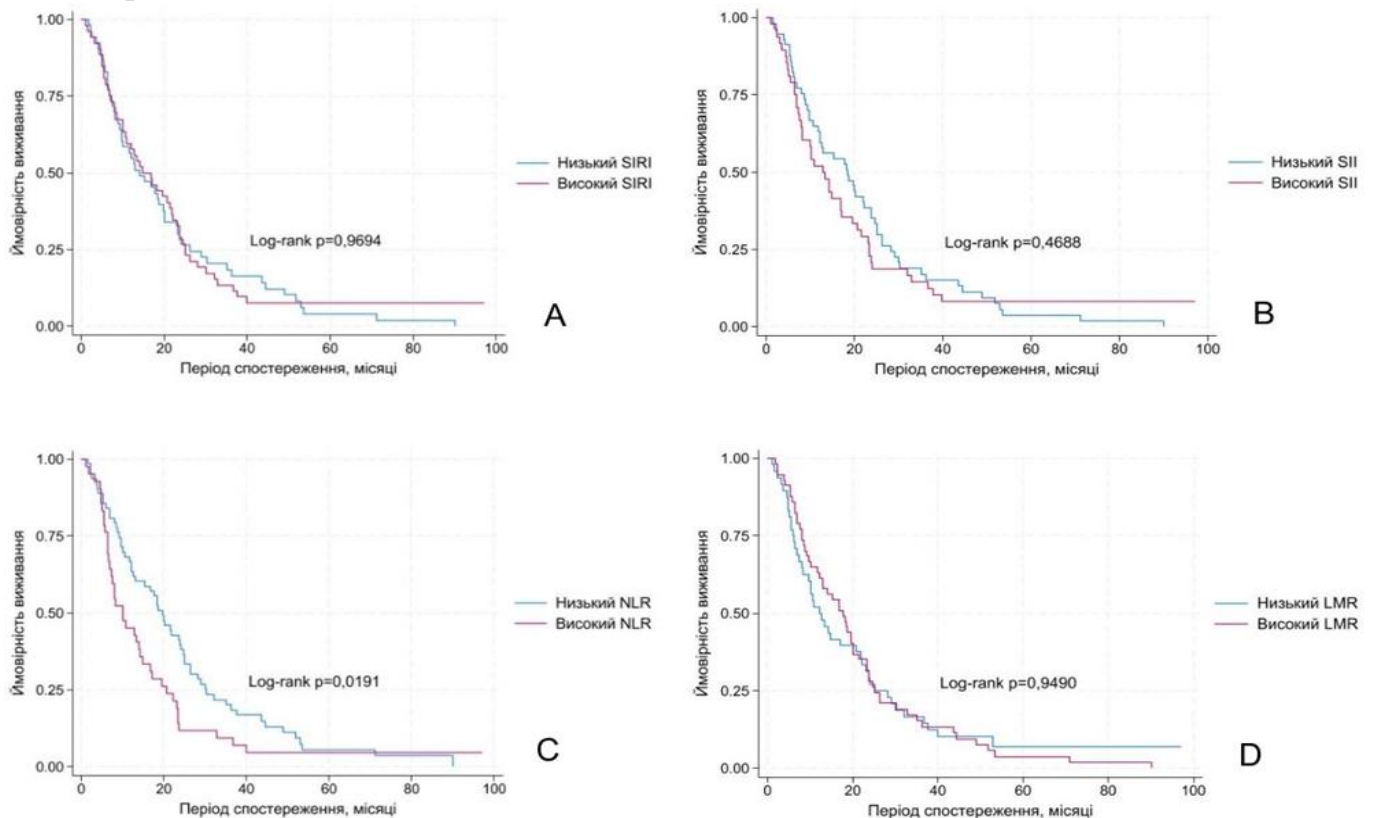


Рисунок 5 – Криві загальної виживаності у залежності від базових рівнів SIRI (A), SII (B), NLR (C) та LMR (D)

Багатофакторний регресійний аналіз підтвердив, що незалежним предиктором загальної виживаності є NLR. Пацієнти з низьким NLR мають кращу загальну виживаність у порівнянні з тими, чий NLR високий (HR=2,33, 95% ДІ 1,17–4,61, $p=0,015$).

Отже, низький рівень індексу NLR у хворих на метастатичний НДКРЛ асоціюється з кращою загальною виживаністю та об'єктивною відповіддю на імунотерапію, що підтверджує його прогностичну цінність як незалежного біомаркера ефективності лікування.

Роль сучасних систем оцінки ризику у прогнозуванні ефективності імунотерапії у хворих на недрібноклітинний рак легень. Перед початком дослідження за участі 105 хворих на метастатичний НДКРЛ було зібрано результати клінічних, біохімічних аналізів крові, а також клінічні дані, що включали загальний статус ECOG, демографічні дані, кількість ліній попередніх терапій та дані про зріст та масу тіла пацієнтів для розрахунку ІМТ. Усі пацієнти, що приймали участь у дослідженні були стратифіковані у групи відповідно до систем оцінки ризику (LPI, ALI, LIPS, PIOS, PNI та LEM) та досягнутої відповіді на лікування.

Пацієнти із 3 факторами ризику LEM значно рідше досягали об'єктивної відповіді на лікування ($p = 0,002$) та ступені контролю над захворюванням ($p = 0,0001$). Відповідь на лікування у пацієнтів без факторів ризику LEM, 1 або 2 факторами ризику була порівняною. За прогностичною спроможністю системи оцінки ризику LPI, ALI, LIPS, PIOS та PNI були однорідними. Серед досліджених систем оцінки ризику прогностичне значення мала лише LEM, яка включала усі 3 фактори ризику (АЧЛ $<1,5 \times 10^9$ /л, ECOG ≥ 2 та наявність метастазів у легенях та/або плеврі). Медіани виживаності без прогресування становили 18,6, 18,4, 10,1 та 4,2 місяці у пацієнтів без факторів ризику, 1, 2 та 3 факторами ризику відповідно (Log-rank $p = 0,0001$, рис. 6).

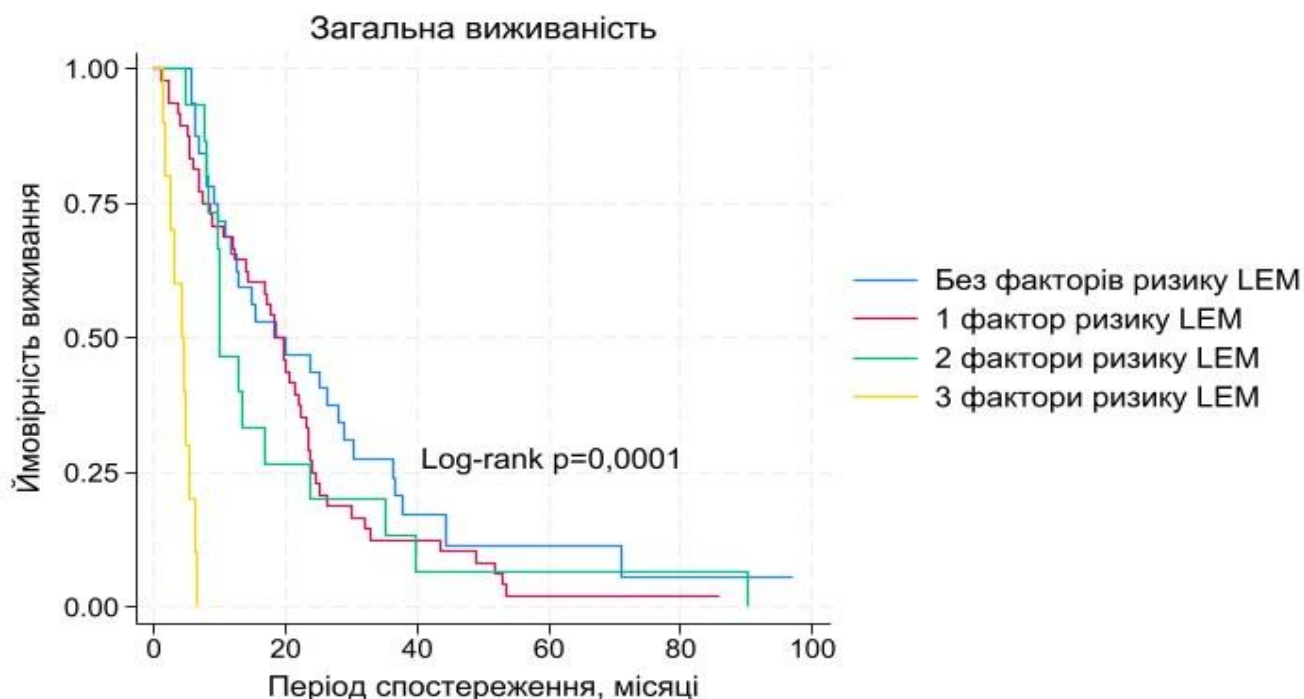


Рисунок 6 – Загальна виживаність відповідно до кількості факторів ризику за системою оцінки ризику LEM

У пацієнтів, які мали три фактори ризику неефективності ПКТ за шкалою LEM, відзначалося істотне погіршення як виживаності без прогресування (HR = 1,59; 95% ДІ: 1,22–2,08; $p = 0,001$), так і загальної виживаності (HR = 1,81; 95% ДІ: 1,38–2,39; $p = 0,0001$) порівняно з пацієнтами, які мали 0, 1 або 2 фактори ризику.

Таким чином, пацієнти, що мають 3 фактори ризику відповідно до системи оцінки ризику LEM значно рідше досягають об'єктивної відповіді на лікування, ступеня контролю над захворюванням та мають гіршу виживаність.

Радіологічна щільність підшкірної жирової клітковини як предиктор ефективності інгібіторів імунних контрольних точок у хворих на недрібноклітинний рак легень. Було проведено ретроспективне когортне дослідження, до якого включено 92 пацієнти з метастатичним НДКРЛ, які отримували терапію ПКТ. Пацієнти були стратифіковані на чотири рівні квартилі відповідно до значень радіологічної щільності ПЖК.

Найкращу загальну виживаність спостерігали у пацієнтів другого квартиля, що характеризувався проміжними значеннями радіологічної щільності ПЖК. Медіана загальної виживаності в квартилях Q1, Q2, Q3 та Q4 становила 13,4; 26,3; 18,4 та 14,2 місяця відповідно (Log-rank $p = 0,0226$; рис. 7).

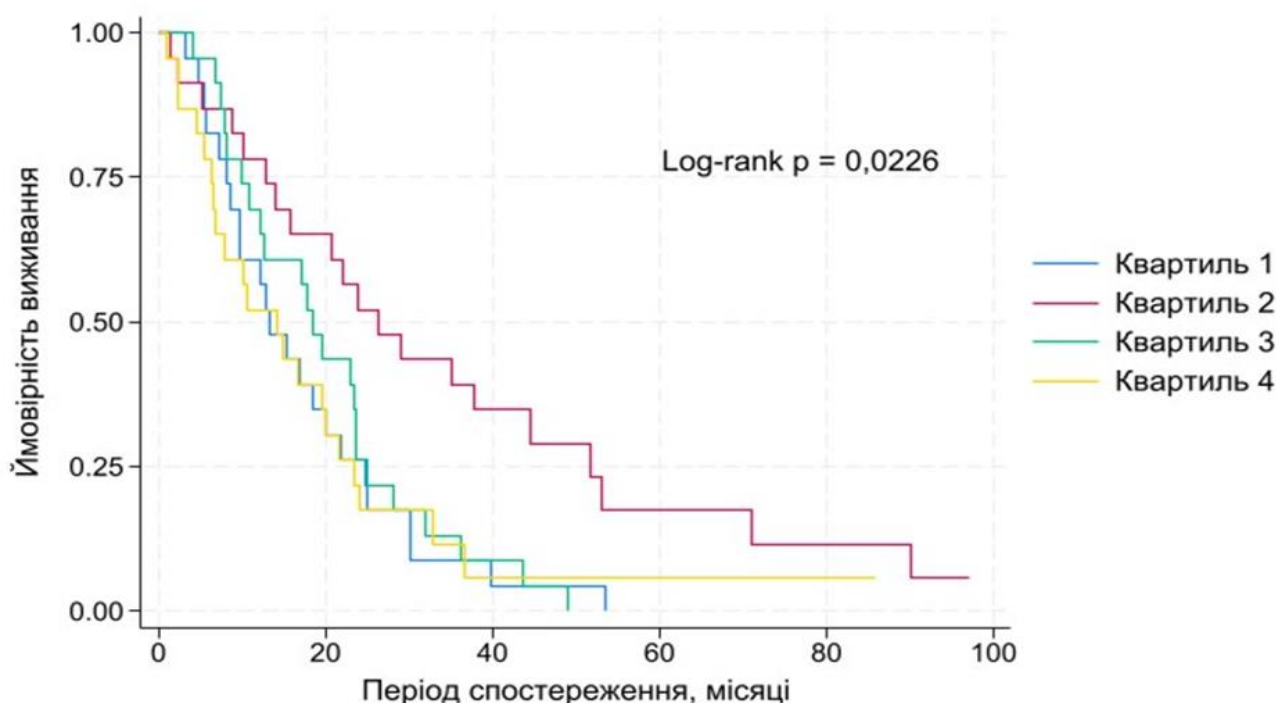


Рисунок 7 – Загальна виживаність хворих на метастатичний НДКРЛ за квартилями радіологічної щільності ПЖК

Було побудовано три моделі з поетапним включенням коваріат. У всіх трьох моделях другий квартиль (Q2) був достовірно пов'язаний зі зниженим ризиком смертності порівняно з Q1: модель 1 (HR = 0,42; 95 % ДІ: 0,22–0,78; $p = 0,007$), модель 2 (HR = 0,32; 95 % ДІ: 0,15–0,64; $p = 0,002$), модель 3 (HR = 0,32; 95 % ДІ: 0,15–0,64; $p = 0,002$).

Для візуалізації зв'язку між щільністю ПЖК та відношенням ризиків у пацієнтів із метастатичним НДКРЛ було побудовано графік обмеженого кубічного сплайну (рис. 8).

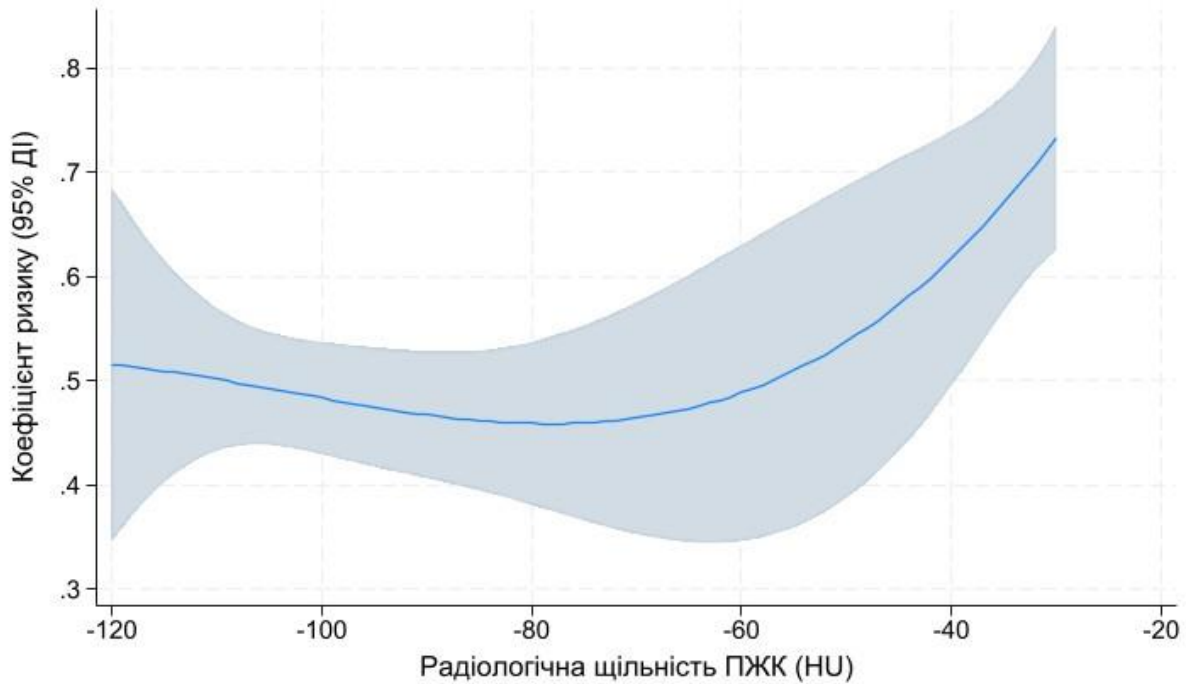


Рисунок 8 – Графік обмеженого кубічного сплайну, який демонструє нелінійний зв'язок між радіологічною щільністю ПЖК та ризиком смерті, специфічної для метастатичного НДКРЛ

Таким чином, помірна радіологічна щільність ПЖК пов'язана з покращеним виживанням у пацієнтів із метастатичним НДКРЛ, які отримували терапію ПКТ, що, ймовірно, відображає оптимальний метаболічно-імунний баланс.

Радіологічна щільність вісцерального жиру як потенційний біомаркер ефективності імунотерапії у хворих на недрібноклітинний рак легень. У дослідженні було проаналізовано зв'язок між радіологічною щільністю ВЖК та клініко-патологічними характеристиками 92 хворих на метастатичний НДКРЛ, розподілених на чотири квартилі відповідно до значень щільності ВЖК (по 23 пацієнти в кожній групі).

Медіани загальної виживаності становили 15,9, 21,9, 20,1 та 14,2 місяці для квартилів Q1, Q2, Q3 та Q4, відповідно. Тенденція до кращої загальної виживаності прослідковувалася у хворих другого та третього квартилів радіологічної щільності ВЖК, проте статистично достовірної різниці не було досягнуто (Log-rank $p = 0,6331$, рис. 9).

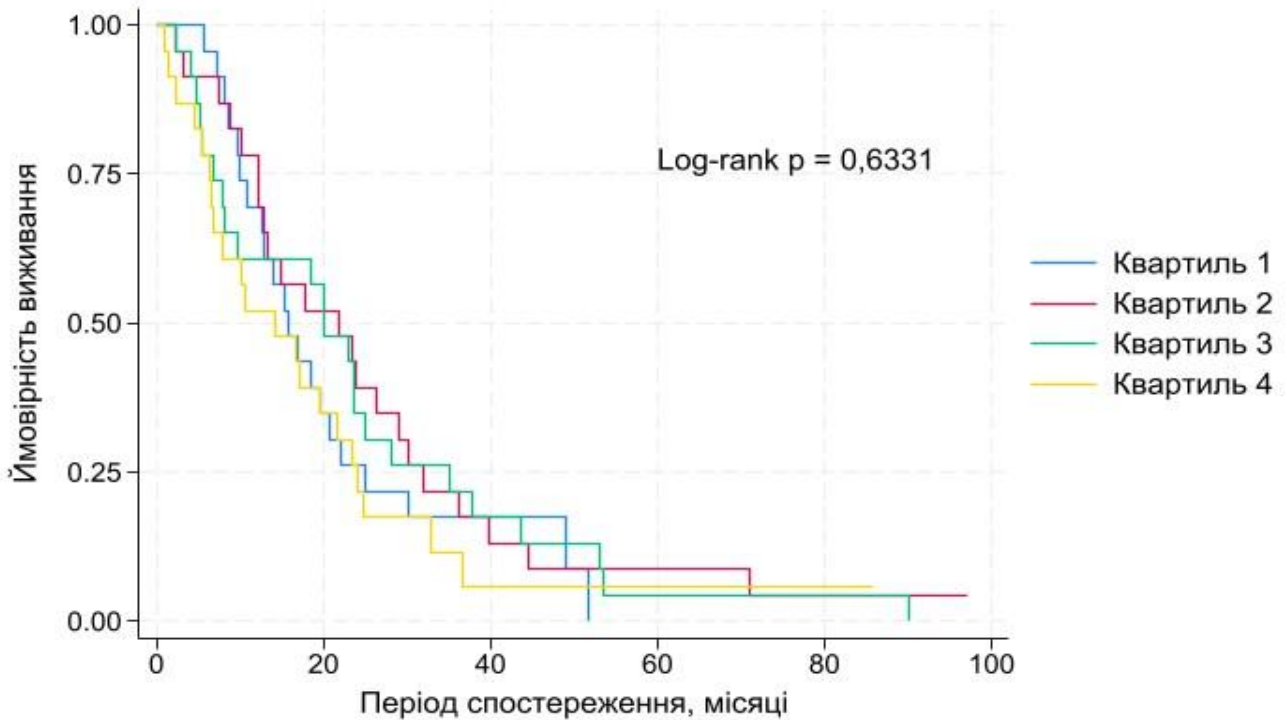


Рисунок 9 – Загальна виживаність пацієнтів з метастатичним НДКРЛ за квантилями радіологічної щільності ВЖК

При аналізі радіологічної щільності ВЖК не було помічено статистично значимого зв'язку із ризиком смерті у жодній із 3 досліджуваних регресійних моделях (Модель 1: HR = 1,00, 95% ДІ = 0,99–1,01, $p = 0,547$; Модель 2: HR = 1,00, 95% ДІ = 0,99–1,01, $p = 0,374$; Модель 3: HR = 1,00, 95% ДІ = 0,98–1,01, $p = 0,627$).

Таким чином, радіоденситометрія ВЖК не є незалежним предиктором виживання у пацієнтів із метастатичним НДРЛ, які отримували терапію ПКТ.

Зв'язок радіологічної щільності скелетних м'язів та індексу скелетних м'язів із відповіддю на імунотерапію у хворих на недрібноклітинний рак легень. Загалом для проведення дослідження було включено 76 пацієнтів чоловічої статі із метастатичним НДКРЛ. Порівняння загальної виживаності між пацієнтами з низьким та високим ІСМ не виявило статистично значущих відмінностей. Медіана виживаності у пацієнтів із високим ІСМ становила 17,2 місяця (міжквартильний інтервал: 8,0–25,1 місяця), тоді як у групі з низьким ІСМ – 12,6 місяця (міжквартильний інтервал: 5,5–32,9 місяця, рис. 10).

При аналізі загальної виживаності з урахуванням РЩСМ також не виявлено статистично значущих відмінностей між групами. У пацієнтів із високою РЩСМ медіана загальної виживаності становила 16,8 місяця (міжквартильний інтервал: 7,9–32,9 місяця), тоді як у групі з низькою РЩСМ – 15,3 місяця (міжквартильний інтервал: 10,0–30,1 місяця, рис. 11).

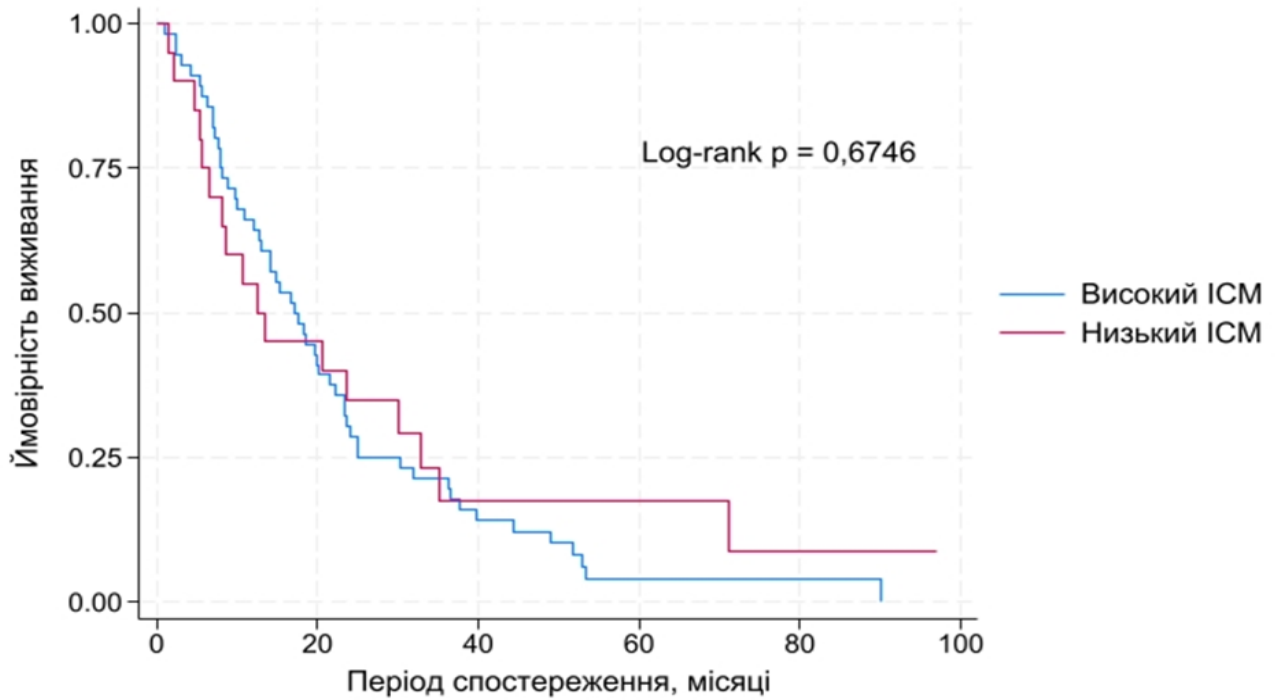


Рисунок 10 – Загальна виживаність хворих на метастатичний НДКРЛ, стратифікованих за індексом скелетних м'язів

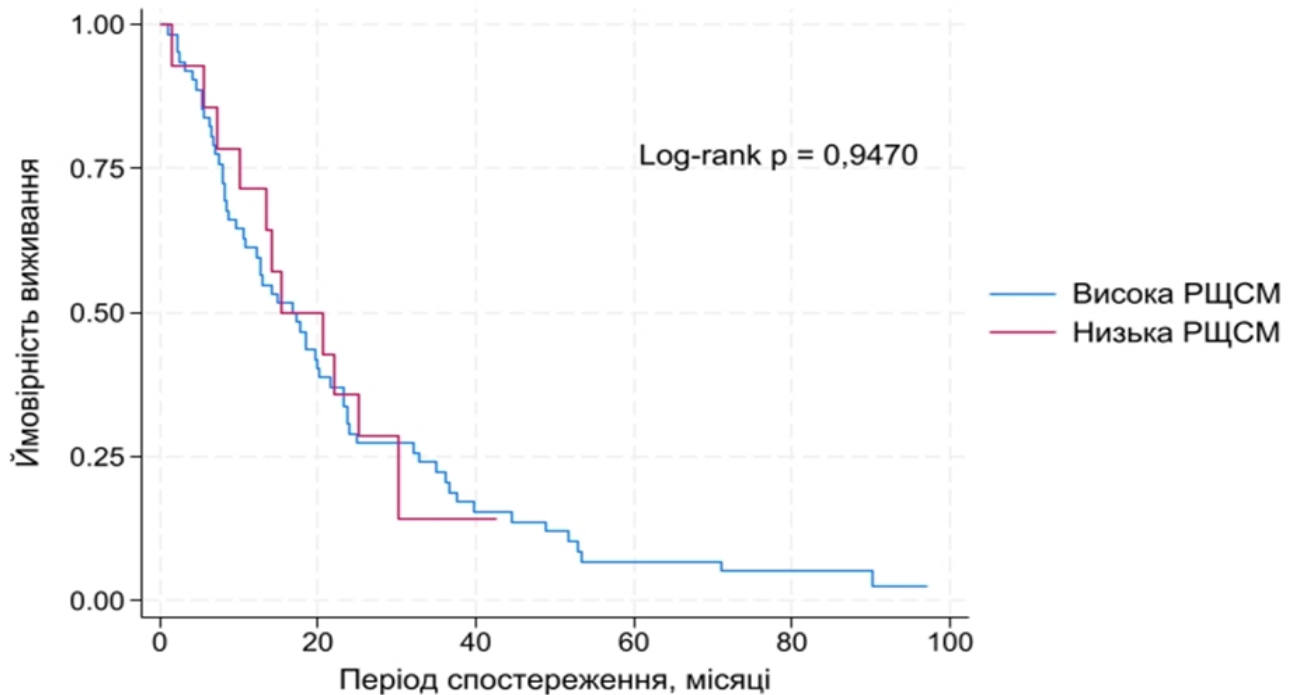


Рисунок 11 – Загальна виживаність хворих на метастатичний НДКРЛ, стратифікованих за радіологічною щільністю скелетних м'язів

Пацієнти з об'єктивною відповіддю на лікування мали вищий ІСМ ($60,52 \pm 17,49 \text{ см}^2/\text{м}^2$) порівняно з тими, у кого відповіді не було ($55,18 \pm 12,50 \text{ см}^2/\text{м}^2$);

аналогічно при досягнутому контролі над захворюванням — $58,66 \pm 15,14 \text{ см}^2/\text{м}^2$ проти $53,00 \pm 17,84 \text{ см}^2/\text{м}^2$. Проте статистично значущих відмінностей не виявлено ($p = 0,460$ і $p = 0,730$). Для РЩСМ середні значення при наявності та відсутності об'єктивної відповіді були подібними ($48,85 \pm 10,02 \text{ НУ}$ і $49,78 \pm 10,88 \text{ НУ}$; $p = 0,532$). Водночас при досягнутому контролі над захворюванням показник був вищим ($56,22 \pm 8,04 \text{ НУ}$ проти $48,36 \pm 10,34 \text{ НУ}$), різниця статистично значуща ($p = 0,031$).

Таким чином, отримані результати доповнюють попередні спостереження, підтверджуючи тенденцію до кращої клінічної відповіді у пацієнтів із вищими ІСМ, та підкреслюють прогностичне значення РЩСМ у контексті досягнення контролю над захворюванням.

Прогностичне значення імунних фенотипів у хворих на метастатичний недрібноклітинний рак легень. У дослідження було включено 86 пацієнтів з метастатичним НДКРЛ, які отримували імунотерапію у стандартних клінічних умовах.

Для дослідження гетерогенності пухлинного мікрооточення був проведений аналіз головних компонент на основі експресії CD8^+ , STAT6^+ та співвідношення $\text{CD163}^+/\text{CD68}^+$. Двовимірною проекцією продемонструвала наявність трьох чітко відокремлених груп пацієнтів, які відповідали імунним фенотипам: нейтральному/змішаному, імуноактивному та імуносупресивному (рис. 12).

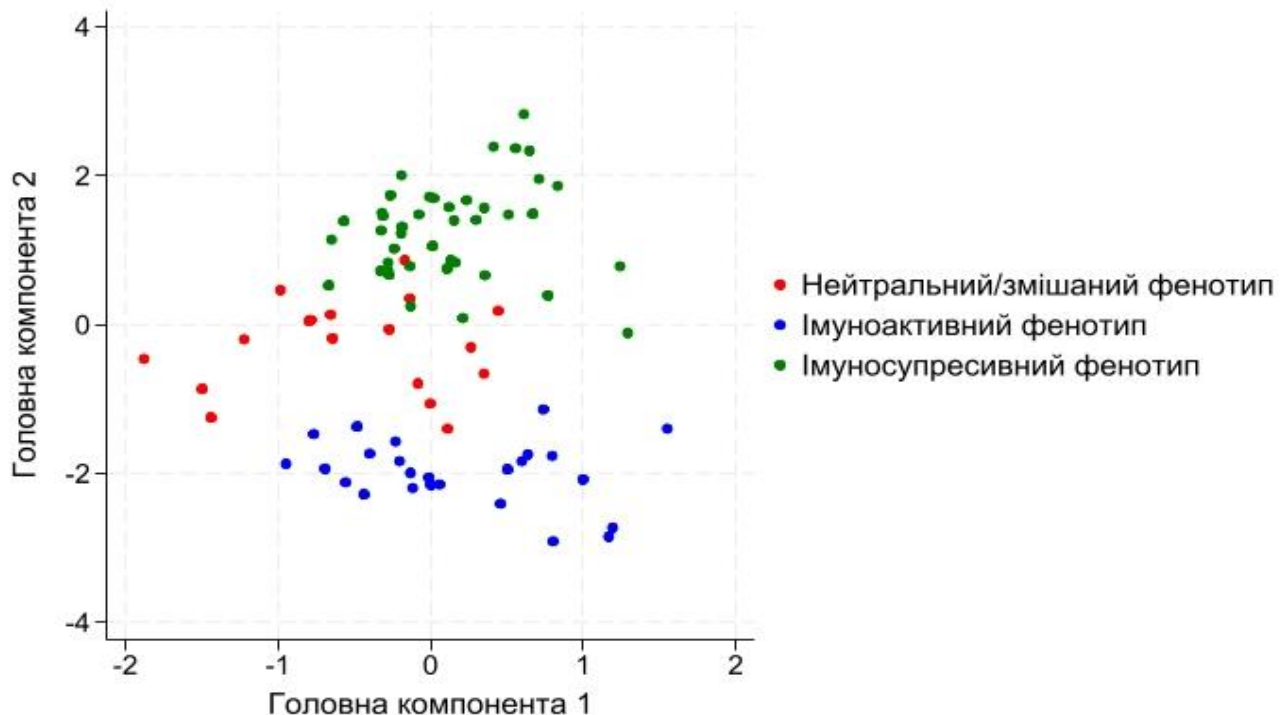


Рисунок 12 – Аналіз головних компонент експресії CD8^+ , STAT6^+ та співвідношення $\text{CD163}^+/\text{CD68}^+$ у пацієнтів з метастатичним НДКРЛ, які отримували імунотерапію

Виявлено статистично значущі відмінності між кривими виживаності у трьох фенотипах ($\chi^2 = 35,29$; $p < 0,001$). При цьому пацієнти з імуноактивним фенотипом

мали достовірно кращу виживаність без прогресування у порівнянні з імуносупресивним та нейтральним/змішаним фенотипами, тоді як імуносупресивний фенотип асоціювався з найвищою частотою прогресування (рис. 13).

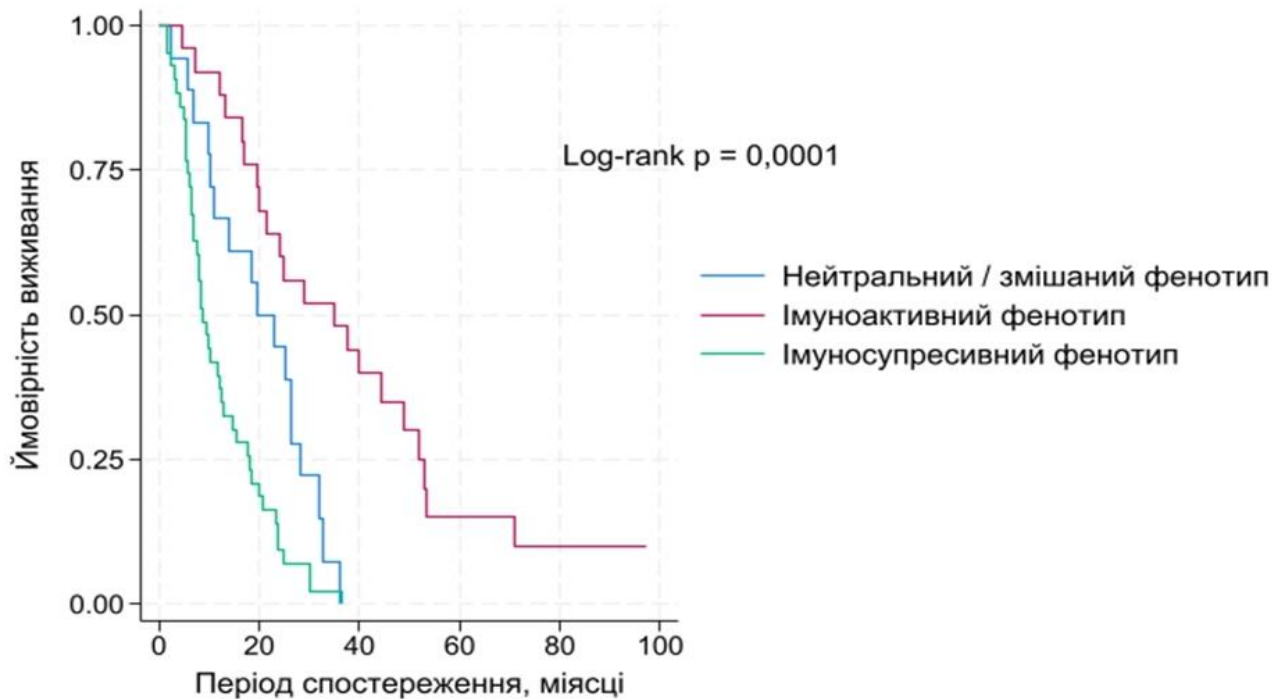


Рисунок 13 – Криві Каплана–Майєра, що демонструють загальну виживаність у пацієнтів з метастатичним НДКРЛ, залежно від імунного фенотипу пухлинного мікрооточення

У багатовимірному регресійному аналізі Кокса єдиним незалежним предиктором ризику прогресування виявилось співвідношення $CD163^+/CD68^+$, яке асоціювалося зі статистично значущим підвищенням ризику ($HR = 4,34$; 95% ДІ: 2,51–7,51; $p < 0,001$). Жоден із інших показників, включно з $CD8^+$, $STAT6^+$ та імунними фенотипами, не продемонстрував незалежного впливу на виживаність без прогресування.

Таким чином, хоча криві Каплана–Майєра продемонстрували кращу виживаність пацієнтів з імуноактивним фенотипом, результати багатовимірного аналізу свідчать, що саме показник $CD163^+/CD68^+$ є ключовим незалежним предиктором як виживаності у хворих на метастатичний НДКРЛ, які отримували імунотерапію.

Регуляторні Т-клітини як предиктор відповіді на імунотерапію у хворих на метастатичний недрібноклітинний рак легень. У дослідженні взяли участь 86 пацієнтів із метастатичним НДКРЛ, яких було розподілено на дві групи залежно від рівня експресії $Foxp3^+$: 21 пацієнт із низькою експресією та 65 – з високою. У пацієнтів із високою експресією $Foxp3^+$ медіана загальної виживаності становила 12,2 місяців (міжквартильний інтервал 6,9–23,7 міс.), що було достовірно нижче порівняно

з пацієнтами, які мали низьку експресію Foxp3⁺. У них медіана загальної виживаності досягала 30,1 місяця (міжквартильний інтервал 16,8–49,0 міс., Log-rank p=0,0008).

Отже, отримані результати вказують на те, що високий рівень інфільтрації Foxp3⁺ регуляторними Т-клітинами асоціюється зі зниженою виживаністю у пацієнтів із метастатичним НДКРЛ, які отримують ПКТ. Проте, регресійний аналіз не підтвердив незалежного прогностичного значення даного показника.

Імуногенерна стратифікація пухлинного мікрооточення при хірургічно пролікованому недрібноклітинному раку легень. Усього до дослідження було включено 42 пацієнти з хірургічно пролікованим НДКРЛ. На основі аналізу головних компонент і кластеризації методом k-середніх було виділено два фенотипово відмінні імунні кластери: імунно активний (n = 14) та імуносупресивний (n = 28).

Пацієнти імунно активного кластеру демонстрували довший період загальної виживаності, ніж пацієнти імуносупресивного кластеру (114,5 місяців проти 38,1 місяців, відповідно). Проте, статистично значущої різниці між кривими не виявлено ($\chi^2 = 0,61$; p = 0,4354).

За результатами секвенування нового покоління у 42 зразках пухлинної тканини НДКРЛ загалом було виявлено 11 мутацій. У пацієнтів імуноактивного кластера (n = 14) мутації були виявлені у трьох осіб (21,4 %). Серед них – одна мутація EGFR Leu858Arg (с.2573T>G), одна заміна KRAS G12C (с.34G>T) та одна мутація KRAS A146S (с.436G>T).

Серед пацієнтів імуносупресивного кластера (n = 28) мутації виявлено у восьми осіб (28,6 %). У цій групі зафіксовано один випадок мутації EGFR Leu858Arg, одну транслокацію ALK (злиття EML4–ALK між екзонами 6 і 20; координати хромосоми chr2:42503838–29447579), а також шість мутацій у гені KRAS: дві G12C (с.34G>T), одну G12A (с.35G>C) та дві G12D (с.35G>A). Крім того, в одному випадку було виявлено мутацію BRAF V600E (с.1799T>A).

Таким чином, імунний фенотип пухлинного мікрооточення може мати певне прогностичне значення, але не являється незалежним предиктором виживаності.

Прогностичне значення TP53 та PD-L1 залежно від виду ад'ювантної терапії у хворих на недрібноклітинний рак легень. У дослідження було включено 42 пацієнти з хірургічно пролікованим НДКРЛ, які отримували лікування у вигляді хіміотерапії (n = 27; 64,3 %) або комбінації ПКТ та хіміотерапії (n = 15; 35,7 %). Мутантний тип 53 частіше спостерігалися у групі ПКТ+хіміотерапія (60,0 %), тоді як дикий тип p53 переважав у групі хіміотерапії (63,0 %), проте ця різниця не досягла статистичної значущості. Найбільш значущу відмінність виявлено при порівнянні експресії PD-L1: у групі ПКТ+хіміотерапія усі пацієнти (100,0 %) мали позитивну експресію PD-L1, тоді як у групі хіміотерапії позитивну експресію мали лише 55,6 % пацієнтів (p = 0,003). Було проаналізовано медіани виживаності без прогресування та загальної виживаності у підгрупах хірургічно пролікованих пацієнтів із НДКРЛ залежно від типу p53, експресії PD-L1 та виду медикаментозної терапії (табл. 2).

Таблиця 2 – Медіани виживаності хірургічно пролікованих хворих на НДКРЛ у залежності від типу p53, експресії PD-L та типу медикаментозної терапії

Статус пацієнтів	Дикий тип p53, міс.	Мутантний тип p53, міс.	Log-rank p
Вживаність без прогресування			
PD-L-негативні пацієнти, що отримували хіміотерапію, n=12	109,4	98,8	0,3595
PD-L-позитивні пацієнти, що отримували хіміотерапію, n=15	7,4	5,7	0,3935
PD-L-позитивні пацієнти, що отримували хіміотерапію та ПКТ, n=15	9,1	93,8	0,0293
Загальна виживаність			
PD-L-негативні пацієнти, що отримували хіміотерапію, n=12	114,5	103,8	0,3189
PD-L-позитивні пацієнти, що отримували хіміотерапію, n=15	14,3	19,1	0,2629
PD-L-позитивні пацієнти, що отримували хіміотерапію та ПКТ, n=15	36,4	Медіана не досягнута	0,4923

Отже, у хірургічно пролікованих хворих на НДКРЛ з позитивною експресією PD-L1 мутації TP53, визначені імуногістохімічно, асоціюються з достовірно вищою виживаністю без прогресування при застосуванні ад'ювантної хіміо- та імунотерапії.

Імунний підтип як модератор прогностичної значущості мутацій у хворих на аденокарциному легень: аналіз даних TCGA. У дослідження було включено 390 хворих на аденокарциному легень. Медіана загальної виживаності у пацієнтів із високим імунним підтипом становила 59,7 місяця, що суттєво перевищувало показники групи із середньою імунною активністю (45,2 місяця) та особливо групи з низьким імунним підтипом (29,9 місяця, Log-rank p = 0,0017).

У підгрупі пацієнтів із загалом сприятливим імунним мікрооточенням, мутації STK11 та поєднання мутацій KRAS+TP53 залишаються несприятливими прогностичними факторами (рис. 14). У хворих із середнім імунним підтипом статистично значущими прогностичними предикторами загальної виживаності були вік, ко-мутація KRAS+STK11, ко-мутація KRAS+KEAP1 та ко-мутація STK11+KEAP1. У пацієнтів з низьким імунним підтипом жодний із досліджуваних факторів не виявився статистично значущим (усі p > 0,05). Водночас спостерігалися тенденції до підвищення ризику смерті у пацієнтів з мутацією KRAS.

Таким чином, взаємодія між мутаційним профілем та імунним мікрооточенням пухлини є ключовим чинником, що впливає на виживаність хворих на аденокарциному легень. Мутації STK11, KEAP1, KRAS та TP53 мають значний прогностичний вплив залежно від імунного підтипу пухлини.

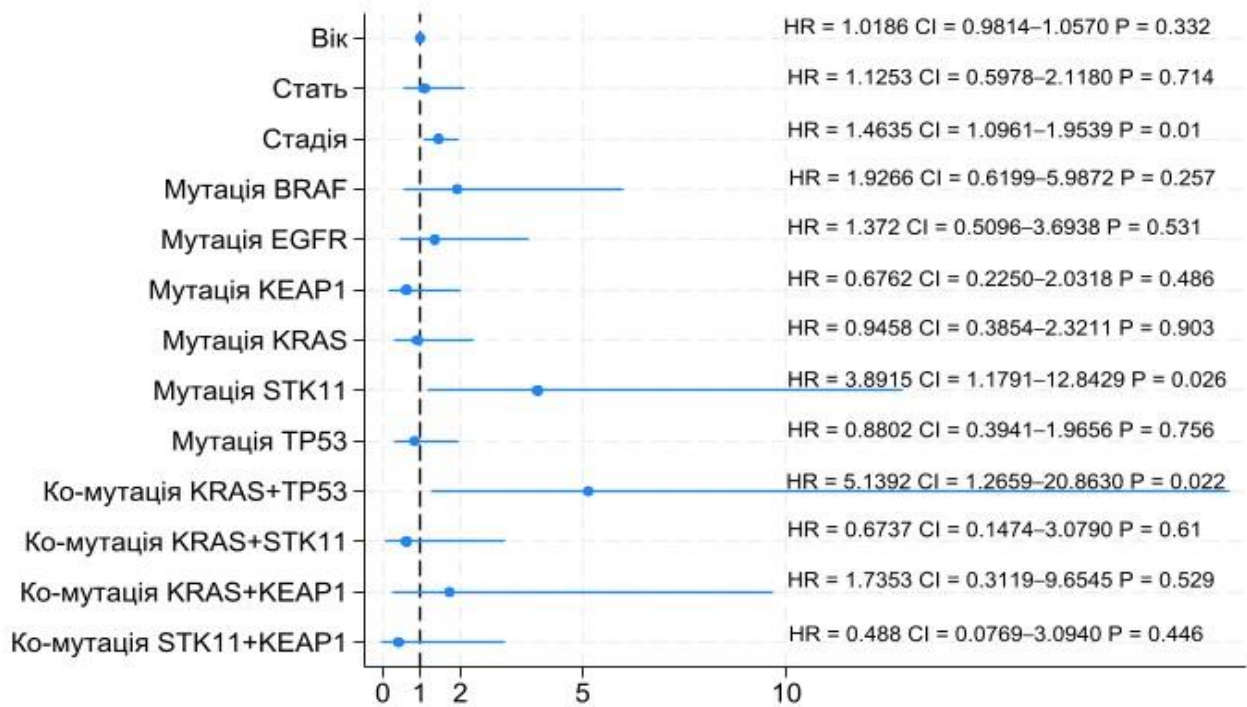


Рисунок 14 – Лісовий графік, що демонструє прогностичні фактори виживаності у пацієнтів з високим імунним підтипом за даними регресії Кокса

Молекулярні та імунні предиктори виживаності при плоскоклітинній карциномі легень: дослідження на основі даних TCGA. У цьому дослідженні проаналізовано взаємозв'язок між мутаційним статусом, імунним підтипом та загальною виживаністю у 419 пацієнтів із плоскоклітинною карциномою легень. Дослідження було зосереджено на найбільш часто змінених генах (TP53, TTN, PIK3CA та KEAP1/NFE2L2), причому їхній прогностичний вплив оцінювався як окремо, так і в комбінаціях.

Порівняння виживаності пацієнтів залежно від імунного підтипу показало, що у групі з високою/середньою імунною активністю медіана загальної виживаності була 57,1 місяця, а у групі з низькою імунною активністю – 44,9 місяця. Не зважаючи на тенденцію до кращої виживаності у пацієнтів з вищою імунною активністю, різниця між групами не була статистично значущою (Log-rank test: $\chi^2(1) = 1,14$, $p = 0,2854$).

Наявність мутацій у TP53 була пов'язана зі статистично значущим покращенням загальної виживаності ($p = 0,0361$), як і мутації у TTN ($p = 0,0123$). Найбільш вагомий позитивний прогностичний ефект виявлено у пацієнтів із поєднаними мутаціями в TTN та TP53 ($p = 0,0006$). Загалом, результати вказують на те, що мутації у TP53 та TTN, особливо в поєднанні, можуть мати позитивне прогностичне значення у пацієнтів з плоскоклітинними карциномами легень, на відміну від ізольованих змін у PIK3CA або KEAP1/NFE2L2.

Прогностична цінність IFN γ -асоційованого генного підпису при аденокарциномі легень: дані TCGA. У дослідженні було проаналізовано зв'язок між експресією IFN γ -асоційованого генного підпису, клінічними й молекулярно-

генетичними характеристиками 390 хворих на аденокарциному легень. Пацієнти були поділені на дві групи відповідно до експресії IFN γ -асоційованого генного підпису: із низькою (n = 201) та високою (n = 189) експресією.

Пацієнти з високою експресією IFN γ -асоційованого генного підпису мали довшу виживаність (медіана 47,4 місяці) порівняно з групою з низькою експресією IFN γ -асоційованого генного підпису (медіана 41,2 місяці; Log-rank p = 0,0438).

З метою оцінки імунної активності пухлин для досліджуваної когорти було побудовано теплову карту експресії 10 IFN γ -асоційованих генів: CXCL9, CXCL10, CXCL11, IDO1, IRF9, CCR5, STAT1, PRF1, IFNG та HLA-DRA. Дані впорядковано за результатами ієрархічної кластеризації (рис. 15).

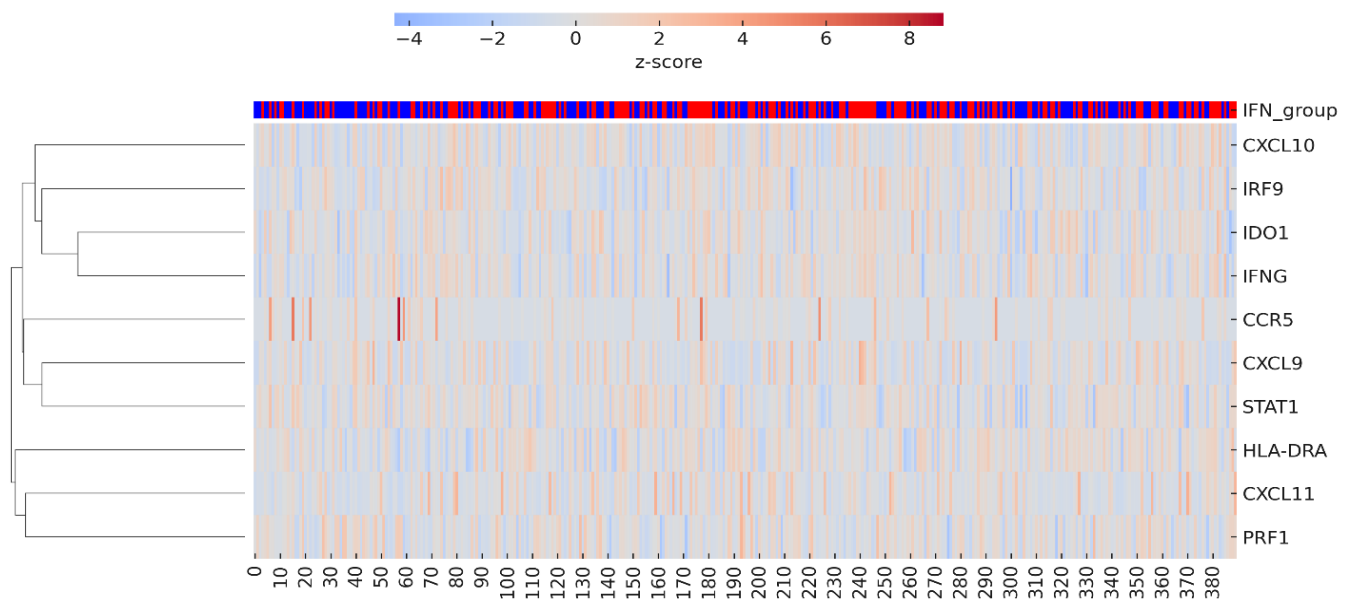


Рисунок 15 – Теплова карта експресії IFN γ -асоційованих генів у пацієнтів із аденокарциномною легень

Отримані результати свідчать про наявність чітких патернів експресії між окремими пацієнтами, що дозволяє ідентифікувати підгрупи з потенційною чутливістю до імунотерапії. За даними регресійного аналізу єдиним предиктором, що мав статистично значущий зв'язок із гіршою виживаністю, була мутація гена STK11 (HR = 1,52; 95% ДІ: 1,01–2,30; p = 0,045).

Таким чином, за результатами багатofакторного аналізу, мутація STK11, але не ступінь експресії IFN γ -асоційованого генного підпису, виявилась єдиним незалежним фактором ризику зменшення загальної виживаності у досліджуваній когорті пацієнтів.

Прогностична цінність IFN γ -асоційованого генного підпису при плоскоклітинній карциномі легень: дані TCGA. У групі пацієнтів з низькою експресією IFN γ -підпису медіана виживаності становила 44,8 місяця, тоді як у групі з високою експресією – 55,2 місяця. Статистично значущої відмінності між групами не виявлено ($\chi^2(1) = 0,37$; p = 0,5453).

Для оцінки незалежного впливу клініко-патологічних та молекулярно-генетичних змінних на загальну виживаність пацієнтів була проведена регресія Кокса (рис. 16).

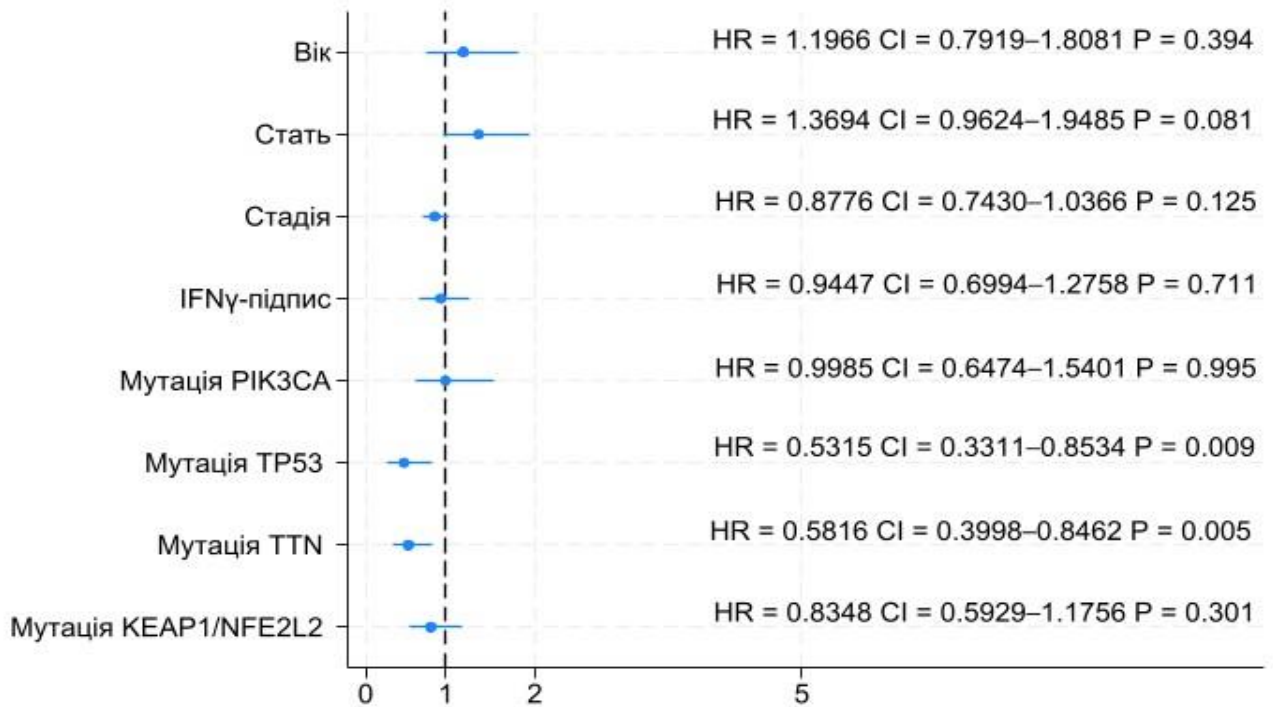


Рисунок 16 – Лісовий графік, що показує вплив факторів, асоційованих із загальною виживаністю пацієнтів у моделі регресії Кокса

Наявність мутації TP53 була асоційована зі зниженням ризику смерті (HR = 0,53; 95% ДІ: 0,33–0,85; $p = 0,009$), як і мутація TTN (HR = 0,58; 95% ДІ: 0,40–0,85; $p = 0,005$). Інші змінні, включаючи вік, стать, стадію хвороби, мутації в генах PIK3CA, KEAP1/NFE2L2, а також рівень IFN γ -асоційованого генного підпису, не виявили статистично значущого впливу на загальну виживаність.

Таким чином, IFN γ -підпис відображає імунну активність пухлинного мікросередовища, однак його прогностична цінність у хворих на плоскоклітинну карциному легень залишається обмеженою.

Розробка цифрової платформи підтримки клінічних рішень IMMU-LUNG.

На основі визначених незалежних предикторів ефективності ІКТ у хворих на метастатичний НДКРЛ було здійснено покрокову трансформацію статистичної моделі у прогностичну шкалу, яка лягла в основу прототипу цифрової платформи підтримки клінічних рішень IMMU-LUNG. Модель включала як клінічні, так і імунологічні, біохімічні та радіологічні характеристики, що відображають багаторівневу біологію пухлини та організму пацієнта.

Основою алгоритму стала сумарна бальна шкала, сформована на попередньому етапі дослідження. Для кожного пацієнта алгоритм послідовно:

- 1) зчитує значення усіх релевантних предикторів;
- 2) присвоює їм відповідні бали згідно з трансформацією β -коефіцієнтів;
- 3) розраховує інтегральний прогностичний індекс;
- 4) визначає групу ризику відповідно до встановлених порогових значень;

5) виводить ймовірнісні показники виживаності у ключові часові точки.

Особливістю IMMUN-LUNG є те, що алгоритм не лише класифікує пацієнта, а й автоматично генерує прогностичні показники виживаності, засновані на фактичних даних кривих Каплана-Майєра для кожної групи ризику. У такий спосіб цифровий модуль відтворює прогностичні криві у точках 6, 12, 18, 24, 30 та 36 місяців, що дозволяє отримувати персоналізовану оцінку імовірності виживаності. Додатково алгоритм враховує медіану виживаності для відповідної групи (36,3 міс для низького ризику, 19,6 міс – для проміжного, 7,9 міс – для високого), інтегруючи її у фінальну інтерпретацію результатів.

Реалізація алгоритму у цифровому середовищі дала змогу створити інструмент, який поєднує статистичну точність із клінічною зручністю. Прототип дає можливість швидко й стандартизовано проводити індивідуальний прогноз, мінімізуючи суб'єктивну інтерпретацію. Платформа IMMUN-LUNG відображає системну інтеграцію отриманих у дослідженні даних і може розглядатися як завершений етап трансляції наукових результатів у практичний цифровий інструмент для підтримки клінічних рішень. Реалізований прототип доступний у відкритому доступі за стабільною URL-адресою: <https://yuliia-moskalenko.github.io/immu-lung-score/>.

ВИСНОВКИ

НДКРЛ залишається провідною причиною онкологічної смертності у світі, включно з Україною. Попри досягнення сучасної імунотерапії, відповідь на лікування ПКТ є гетерогенною, що зумовлює потребу в глибшому розумінні біологічних детермінант ефективності терапії. У дисертаційному дослідженні проаналізовано прогностичне значення клінічних, біохімічних, морфометричних, імунологічних та молекулярно-генетичних характеристик на рівні організму, пухлини та її мікрооточення. Робота спрямована на виявлення незалежних факторів, асоційованих із виживаністю пацієнтів, та формування персоналізованого підходу до прогнозування ефективності ПКТ при метастатичному НДКРЛ. Отримані результати стали основою для побудови цифрового інструменту підтримки клінічних рішень, що інтегрує багаторівневі біомаркери у зручну прогностичну систему.

1. Ранкове введення інгібіторів імунних контрольних точок асоціюється з достовірним подовженням загальної виживаності порівняно з вечірніми інфузіями (експонований розмір ефекту 2,07; $p < 0,001$), що підтверджує клінічну доцільність циркадного підходу до імунотерапії пацієнтів з метастатичним НДКРЛ.

2. У пацієнтів віком понад 70 років під час терапії інгібіторами імунних контрольних точок частіше трапляються імуноопосередковані побічні ефекти ($p = 0,046$), однак загальна виживаність та частота об'єктивної відповіді не відрізняються від показників у молодших пацієнтів, що підкреслює важливість віково-орієнтованого моніторингу токсичності без обмеження доступу до інгібіторів імунних контрольних точок. Водночас суттєве прогностичне значення має тривалість терапії інгібіторами імунних контрольних точок: лікування менш ніж 8 місяців підвищує ризик неефективності терапії більш ніж утричі ($HR = 3,637$; $p = 0,0001$), що визначає

мінімально необхідну тривалість лікування для досягнення оптимального клінічного ефекту.

3. У пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень та стажем паління ≥ 28 пачко-років, які отримували інгібітори імунних контрольних точок, спостерігається достовірно вища загальна виживаність (HR = 0,63; $p = 0,013$), гіперекспресія PD-L1 ($p = 0,0001$) та значно краща об'єктивна відповідь на лікування порівняно з аналогічною підгрупою, яка отримувала хіміотерапію (75,6% проти 27,5%; $p = 0,0045$), що свідчить про доцільність урахування статусу паління під час планування імунотерапії.

4. Супутнє призначення системних кортикостероїдів під час терапії інгібіторами імунних контрольних точок достовірно погіршує як виживаність без прогресування (HR = 3,94; $p = 0,0001$), так і загальну виживаність (HR = 6,53; $p = 0,0001$), особливо при використанні стероїдів тривалої дії з паліативною метою. Натомість інгаляційні кортикостероїди не знижують ефективність імунотерапії, демонструючи найвищу об'єктивну відповідь на лікування (87,5%; $p = 0,0001$), а супутня ХОЗЛ асоціюється з достовірно кращою загальною виживаністю (HR = 0,17; $p = 0,004$).

5. Індекс співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR) та система оцінки ризику LEM є значущими прогностичними інструментами для хворих на метастатичний НДКРЛ, що отримують інгібіторів імунних контрольних точок. Високий NLR ($\geq 3,6$) є незалежним негативним прогностичним фактором загальної виживаності (HR = 2,33; $p = 0,015$), тоді як низький NLR асоціюється з вищою об'єктивною відповіддю на лікування (57,1% проти 32,8%; $p = 0,0213$). Система LEM забезпечує ефективну стратифікацію ризику: наявність трьох факторів ризику (ECOG ≥ 2 , абсолютна кількість лімфоцитів $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ та метастази в легені та/або плевру) пов'язана з найгіршою загальною виживаністю (медіана 4,2 міс; HR = 1,81; $p = 0,0001$).

6. Радіологічна щільність підшкірної жирової тканини є перспективним маркером ефективності інгібіторів імунних контрольних точок при метастатичному НДКРЛ. Помірна щільність ($-106 \dots -100$ HU) асоціюється з найкращою загальною виживаністю (HR = 0,32; $p = 0,002$) порівняно з нижчими та вищими значеннями. Виявлена U-подібна нелінійна залежність свідчить про зв'язок між метаболічним статусом і відповіддю на інгібітори імунних контрольних точок. Натомість радіологічна щільність вісцеральної жирової клітковини не демонструє достовірного впливу на загальну виживаність, однак модифікує ефект експресії PD-L1 ($p < 0,0001$).

7. У чоловіків із метастатичним НДКРЛ індекс скелетних м'язів та їх радіологічна щільність не асоціюються із загальною чи безпрогресійною виживаністю. Водночас вищий індекс скелетних м'язів ($\geq 39,0$ cm^2/m^2 для ІМТ $< 24,9$ та ≥ 60 cm^2/m^2 для ІМТ $\geq 25,0$) та більша щільність м'язів ($\geq 40,0$ HU для ІМТ $< 24,9$ та $\geq 53,0$ HU для $\geq 25,0$) корелюють з кращою клінічною відповіддю на імунотерапію, причому щільність скелетної мускулатури достовірно впливає на досягнення контролю над захворюванням ($p = 0,031$). Ізольованим незалежним предиктором тривалішої виживаності є експресія PD-L1 $\geq 50\%$ (HR = 0,29; $p = 0,001$), проте існує статистично значуща взаємодія між експресією PD-L1 та індексом скелетних м'язів (p

для взаємодії = 0,027), що вказує на потенційну модифікаторну роль саркопенії в реалізації імунної відповіді.

8. Незважаючи на суттєві відмінності в тривалості виживаності між імунноактивним, імуносупресивним і нейтральним/змішаним імунними фенотипами пухлинного мікрооточення (Log-rank $p = 0,0001$), жоден із них не має незалежного прогностичного значення. Єдиним достовірним предиктором загальної виживаності є високе співвідношення CD163⁺/CD68⁺, яке відображає переважання M2-орієнтованого макрофагального середовища (HR = 4,34; $p < 0,001$). Висока інфільтрація пухлини Foxp3⁺ регуляторними Т-клітинами також асоціюється зі зниженням виживаності, однак не має незалежного прогностичного значення, що обмежує її застосування як клінічного біомаркера.

9. У хірургічно пролікованих хворих на НДКРЛ ідентифіковано два імунні фенотипи пухлинного мікрооточення – імунно активний та імуносупресивний, що різняться щільністю CD8⁺ Т-клітин, макрофагів M1/M2 і регуляторних Т-клітин FoxP3⁺. Пацієнти з імунно активним фенотипом демонструють вищу медіану загальної (114,5 проти 38,1 місяця) та безрецидивної виживаності (98,8 проти 27,8 місяця), проте ці відмінності не досягають статистичної значущості (log-rank $p = 0,4354$ та $p = 0,5433$ відповідно), що свідчить про обмежену прогностичну цінність стратифікації пухлинного мікрооточення в цій когорті. Водночас у PD-L1-позитивних пацієнтів, які отримують ад'ювантну хімотерапію +імунотерапію, мутації TP53 асоціюються з достовірно вищою виживаністю без прогресування (медіана 93,8 проти 9,1 міс.; $p = 0,029$), що вказує на потенційну предиктивну роль TP53 у поєднанні з PD-L1 при оцінці відповіді на імунотерапію.

10. Імунний підтип пухлинного мікрооточення модифікує прогностичне значення соматичних мутацій при недрібноклітинному раку легень. У пацієнтів з аденокарциномою несприятливий прогноз асоціюється з мутацією STK11 (HR = 3,89; $p = 0,026$), ко-мутаціями KRAS+TP53 (HR = 5,14; $p = 0,022$), KRAS+KEAP1 (HR = 6,67; $p = 0,022$) та STK11+KEAP1 (HR = 16,60; $p = 0,010$), однак цей ефект залежить від імунного підтипу пухлини. Натомість у плоскоклітинній карциномі мутації TTN і TP53, особливо їх поєднання, асоціюються з достовірно кращою виживаністю (медіана 63,7 міс. проти 27,8 міс.; $p = 0,0065$), переважно в підгрупі з високою та середньою імунною активністю. Отримані результати підтверджують, що поєднаний аналіз імунного та мутаційного профілю має вирішальне значення для точнішої оцінки прогнозу пацієнтів.

11. IFN γ -асоційований генний підпис відображає рівень імунної активності пухлинного мікрооточення при НДКРЛ, однак має обмежене прогностичне значення. У хворих на аденокарциному легень високий рівень IFN γ -підпису асоціюється зі статистично достовірно довшою загальною виживаністю (медіани: 47,4 проти 41,2 міс.; Log-rank $p = 0,0438$), проте не являється незалежним предиктором у багатофакторному аналізі. Натомість єдиним достовірним фактором ризику виступає мутація STK11 (HR = 1,52; $p = 0,045$). У плоскоклітинному підтипі IFN γ -підпис не асоціюється із тривалістю виживаності, тоді як прогностичну значущість демонструють мутації TP53 (HR = 0,53; $p = 0,009$) і TTN (HR = 0,58; $p = 0,005$), що асоціюються із покращенням прогнозу. Отримані результати підтверджують

важливість урахування гістологічного варіанту пухлини при інтерпретації імуногенних сигнатур.

12. На основі незалежних клінічних, імунологічних, морфометричних та радіологічних предикторів ефективності ПКТ розроблено інтегральну прогностичну шкалу, що лягла в основу цифрової платформи підтримки клінічних рішень IMMULUNG. Побудована модель відтворює складну біологію відповіді на імунотерапію при метастатичному НДКРЛ та дозволяє стратифікувати пацієнтів за рівнем ризику з високою точністю прогнозування (AUC = 0,9457). Реалізований цифровий прототип забезпечує автоматизоване персоналізоване прогнозування та доступний для використання за посиланням: <https://yuliia-moskalenko.github.io/immu-lung-score/>.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. За умови контрольованої токсичності та відсутності ознак прогресування захворювання, терапію ПКТ доцільно продовжувати щонайменше протягом 8 місяців, що асоціюється з покращенням загальної виживаності пацієнтів з метастатичним НДКРЛ.

2. При плануванні лікування пацієнтів з метастатичним НДКРЛ доцільно враховувати час доби введення ПКТ. Ранкові інфузії пов'язані з достовірно вищою загальною виживаністю та можуть підвищити ефективність імунотерапії.

3. Імуноопосередковані побічні ефекти частіше виникають у хворих старшого віку (≥ 70 років), однак їхня виживаність і відповідь на інгібітори імунних контрольних точок не поступаються показникам молодших пацієнтів. Це обґрунтовує необхідність віково-орієнтованого підходу до нагляду за токсичністю, але не є підставою для обмеження доступу літніх пацієнтів до ПКТ.

4. Тривалий анамнез паління (≥ 28 пачко-років) асоціюється з більшою чутливістю до ПКТ, зокрема порівняно з хіміотерапією. Цей фактор варто враховувати при виборі лікувальної тактики.

5. Супутнє призначення системних кортикостероїдів пов'язане з достовірним зниженням ефективності ПКТ. За можливості, слід уникати їх використання до та під час активної імунотерапії або ретельно контролювати дозування.

6. Високе нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (NLR $\geq 3,6$) та наявність трьох критеріїв за шкалою LEM (ECOG ≥ 2 , абсолютна кількість лімфоцитів $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ та метастази в легені та/або плевру) є несприятливими факторами та вказують на низьку ймовірність тривалої відповіді на ПКТ.

7. Радіоморфометричні характеристики, зокрема щільність підшкірної жирової клітковини в діапазоні $-106 \dots -100$ HU, можуть слугувати орієнтиром для оцінки метаболічного статусу перед початком ПКТ. З огляду на виявлену U-подібну залежність, пацієнтам із вищою або нижчою щільністю підшкірної жирової тканини рекомендовано індивідуальну нутритивну корекцію з метою оптимізації метаболічного профілю та покращення прогнозу.

8. Імуногістохімічне визначення співвідношення CD163⁺/CD68⁺ макрофагів у зразках пухлини слід розглядати як незалежний прогностичний маркер, що може сприяти стратифікації ризику та індивідуалізації лікувальної тактики пацієнтів, які отримують ПКТ. З огляду на асоціацію високого співвідношення CD163⁺/CD68⁺ з

несприятливими результатами лікування, доцільно розглянути питання про включення пацієнтів із таким імунним профілем до клінічних досліджень, спрямованих на терапевтичну реполяризацію макрофагів пухлинного мікрооточення.

9. При виконанні молекулярно-генетичного профілювання пухлини доцільно враховувати не лише наявність специфічних мутацій, але й гістологічний варіант пухлини та імунний фенотип пухлинного мікрооточення, оскільки прогностичне значення мутацій (зокрема TP53, TTN, STK11) суттєво залежить від морфологічного типу новоутворення та характеру імунної інфільтрації.

10. З метою підвищення точності прийняття клінічних рішень у пацієнтів з метастатичним НДКРЛ, які планують отримувати ПКТ, доцільно використовувати прототип цифрової платформи IMMUN-LUNG. Інструмент забезпечує персоналізовану оцінку ризику на основі багаторівневих клініко-біологічних параметрів і може служити ефективним доповненням до стандартної клінічної практики.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

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

1. Moskalenko Y, Kovchun V, Bohdanov A, Budko V. Subcutaneous adipose tissue radiodensity as a prognostic marker in metastatic non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2026;30(1): 1-9. <https://doi.org/10.5114/wo.2026.159311>. *(Особистий внесок здобувача: розробка дизайну дослідження, відбір КТ-сканів для провчення дослідження, статистична обробка результатів візуалізаційних досліджень, написання тексту статті, формулювання висновків).*

2. Moskalenko YuV, Bohdanov AM, Budko VV. Smoking as a predictor of immune checkpoint inhibitor efficacy in metastatic non-small cell lung cancer patients. *East Ukr Med J*. 2025; 13(4): 1168–1176. [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(4\):1168-1176](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(4):1168-1176). *(Особистий внесок здобувача: розробка дизайну дослідження, опрацювання даних первинної медичної документації, збір клінічних даних, літературний пошук, статистичний аналіз, підготовка статті до публікації).*

3. Moskalenko Y, Kovchun V, Vynnychenko I, Moskalenko R. Association of skeletal muscle radiodensity and skeletal muscle index with immunotherapy response in metastatic non-small cell lung cancer. *Muscles* 2025; 4(4):51. <https://doi.org/10.3390/muscles4040051>. *(Особистий внесок здобувача: формування досліджуваної когорти пацієнтів, розробка дизайну дослідження, відбір КТ-сканів, статистична обробка результатів візуалізаційних досліджень, аналіз літературних джерел, написання тексту статті та формулювання висновків).*

4. Moskalenko Y, Moskalenko R. Prognostic significance of immune phenotypes in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *The journal of V. N. Karazin National University. Series Medicine*. 2025;33(5):689-702. *(Особистий внесок здобувача: розробка дизайну дослідження, формування досліджуваної когорти, аналіз*

результатів морфологічного та імуногістохімічного дослідження, статистична обробка та узагальнення отриманих результатів, написання тексту статті).

5. Moskalenko Y, Yazykov O, Vasylieva O, Smiiian K, Ivakhniuk T, Budko H, Moskalenko R. The Impact of Age on the Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibitors Therapy in Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Geriatrics (Basel)*. 2025;10(4):85. doi: 10.3390/geriatrics10040085. (Особистий внесок здобувача: формування досліджуваної когорти пацієнтів, розробка дизайну дослідження, статистична обробка отриманих даних, аналіз літературних джерел та написання тексту статті).

6. Moskalenko YV. IFN γ -associated gene signature as a potential prognostic biomarker of survival and immunotherapy response in lung adenocarcinoma. *The journal of V. N. Karazin National University. Series Medicine*. 2025;33(4):510-522. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-02>.

7. Moskalenko Y, Hyriavenko N, Derevianko T. Immunogenomic stratification of the tumor microenvironment in surgically treated non-small cell lung cancer: A Ukrainian single-center experience. *Regul. Mech. Biosyst*. 2025;16(3):e25136. <https://doi.org/10.15421/0225136>. (Особистий внесок здобувача: розробка дизайну дослідження, статистичний аналіз результатів імуногістохімічного дослідження, формулювання висновків, підготовка статті до публікації).

8. Moskalenko Y, Kovchun V, Bohdanov A, Budko V, Yazykov O. Visceral Adipose Tissue Radiodensity as a Potential Biomarker of Immunotherapy Efficacy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Galician med. j*. 2025;32(3):e-GMJ2025-A21. <https://doi.org/10.21802/e-GMJ2025-A21>. (Особистий внесок здобувача: добір пацієнтів для участі у дослідженні, розробка дизайну дослідження, відбір КТ-сканів, статистична обробка результатів візуалізаційних досліджень, аналіз літературних джерел та написання тексту статті).

9. Kozakov D, Kobyliak N, Livshun S, Seleznov O, Koshyk O, Matvieieva A, Shparyk Y, Kolesnik O, Moskalenko Y, Vynnychenko O, Moskalenko R, Kropyvko S, Khmel A, Shkarupii B, Sulaieva O. Genetic alterations affect immune contexture of non-small cell lung cancer: Ukrainian study. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1558016. doi: 10.3389/fmed.2025.1558016. (Особистий внесок здобувача: збір зразків пухлинної тканини для молекулярно-генетичного аналізу, написання підрозділу статті).

10. Moskalenko Y., Kravets O., Kovchun V. Clinical outcomes of concurrent use of corticosteroids and immune checkpoint inhibitors in oncology. *Regul Mech Biosyst*. 2025;16(2):e25062. <https://doi.org/10.15421/0225062>. (Особистий внесок здобувача: формування досліджуваної когорти пацієнтів, опрацювання первинної медичної документації, розробка дизайну дослідження, аналіз отриманих даних, підготовка статті до публікації).

11. Moskalenko YV. The role of novel risk-scoring systems in predicting the efficacy of immunotherapy. *The journal of V. N. Karazin National University. Series Medicine*. 2025;33(1):59–68. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-05>.

12. Vynnychenko OI, Moskalenko YV, Moskalenko RA, Dudnichenko OS, Rysovana LM, Hrankina SS. A single-center, cohort study of the mutational profile of Ukrainian patients with non-small cell lung cancer. *Ukr J Radiol Oncol*. 2024; 32(4): 504–517. doi: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.504-517>. (Особистий внесок здобувача:

розробка дизайну дослідження, участь у проведенні молекулярно-генетичного дослідження та написанні тексту статті).

13. Moskalenko Y. Biological mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors and overcoming this resistance: Challenges in medical oncology. Regul. Mech. Biosyst. 2024;15(1):83-91. <https://doi.org/10.15421/022412>.

14. Moskalenko YuV, Vynnychenko OI, Sulaieva OM, Moskalenko RA. The role of next-generation sequencing in lung cancer diagnosis. EUMJ. 2023; 11(3): 214–223. doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(3\):214-223](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(3):214-223) (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, написання підрозділів статті).

15. Smorodska O, Moskalenko Y, Kononenko M, Ivanov S. Inflammation indexes as predictors of disease recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. East Ukr Med J. 2022;10(4):379-388 doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(4\):379-388](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(4):379-388). (Особистий внесок здобувача: аналіз результатів лабораторних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка рукопису до публікації).

16. Moskalenko Y, Smorodska O, Deineka V, Kravets O, Moskalenko R. Prognostic factors for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia. 2022;26(3):239-246. doi:10.5114/wo.2022.120638. (Особистий внесок здобувача: розробка дизайну дослідження, формування когорти пацієнтів, написання тексту статті, формулювання висновків).

Статті, опубліковані в наукових фахових виданнях, затверджених Міністерством освіти і науки України:

17. Moskalenko Y, Hyriavenko N. Timing of infusion and immunotherapy efficacy in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Buk Med Herald. 2025;29(4):89–94. doi:10.24061/2413-0737.29.4.116.2025.15. (Особистий внесок здобувача: відбір публікацій для проведення мета-аналізу, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).

18. Moskalenko YV. Blood count test for predicting the efficacy of immune checkpoint inhibitors. Art of Med. 2025;4(36):26–32. doi:10.21802/artm.2025.4.36.26.

19. Moskalenko YV. Prognostic value of IFN γ -associated genes signature in lung squamous cell carcinoma: TCGA-based analysis. Art of Med. 2025;3(35):58–64. doi:10.21802/artm.2025.3.35.58.

20. Moskalenko Y, Hyriavenko N. Prognostic significance of TP53 and PD-L1 depending on the type of adjuvant therapy in patients with non-small cell lung cancer. Buk Med Herald. 2025;29(3):17–22. doi:10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.3. (Особистий внесок здобувача: формування досліджуваної когорти, відбір зразків пухлинної тканини для проведення імуногістохімічного дослідження, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).

21. Moskalenko Yu, Kovchun V. Molecular and immune predictors of survival in lung squamous cell carcinoma: A TCGA-based analysis. Bull Med Biol Res. 2025;7(3):26–36. doi:10.63341/bmbr/3.2025.26. (Особистий внесок здобувача: формування досліджуваної когорти, збір даних з відкритих онкологічних репозиторіїв,

статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тексту статті).

22. Moskalenko Y, Moskalenko R. Regulatory T cells as predictor of immunotherapy response in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Act. Probl. of the Modern Med.* 2025;25(3):48-3. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.3.48>. (Особистий внесок здобувача: формування досліджуваної когорти, відбір зразків пухлинної тканини для проведення імуногістохімічного дослідження, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, формулювання висновків та написання тексту статті).

23. Moskalenko Y, Kovchun V, Gyriavenko N. Immune subtype as a moderator of the prognostic significance of mutations in lung adenocarcinoma: a TCGA data analysis. *Arch. clin. med.* 2025;31(2):16–22. <https://doi.org/10.21802/acm.2025.2.1>. (Особистий внесок здобувача: формування досліджуваної когорти, збір даних з відкритих онкологічних репозиторіїв, статистичний аналіз отриманих результатів, написання тексту статті).

24. Moskalenko YV, Vynnychenko IO, Smorodska OM, Vynnychenko OI, Moskalenko RA. PD-L1 testing as a way of personalizing the treatment of non-small cell lung cancer. *Likars'ka sprava.* 2019;5-6:40-45. doi: [https://doi.org/10.31640/JVD.5-6.2019\(4\)](https://doi.org/10.31640/JVD.5-6.2019(4)). (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, написання тексту статті та формулювання висновків).

25. Винниченко ІО, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ, Москаленко РА, Піддубний АМ. Бульозний пемфігоїд Левера у хворого на метастатичний рак легені після лікування атезоліумабом. *Клінічна онкологія.* 2019;9(1):55–57. doi: [10.32471/clinicaloncology.2663-466X.38.22146](https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.38.22146). (Особистий внесок здобувача: лікування пацієнта, збір зразків шкіри для проведення імуногістохімічного дослідження, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті).

Розділи монографій, опубліковані у закордонних виданнях:

26. Moskalenko Y. Immune-related toxicity of checkpoint inhibitors. *Medicine and psychology: modern problems, new technologies and ways of developing outdated theories: collective monograph* /ed. Hennadii Slabkyi. Boston: Primedia eLaunch, 2024. p. 124-145. doi: [10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1](https://doi.org/10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1) (Особистий внесок здобувача: літературний пошук, узагальнення отриманих даних, написання тексту статті та формулювання висновків).

27. Moskalenko Y, Smorodska O. Lung cancer biomarkers. *Theoretical and practical aspects of the development of modern scientific research: monograph*/ed. Anita Jankovska. Riga: Izdevniecība “Baltija Publishing”, 2022. p. 212–233. doi: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-195-4-23>. (Особистий внесок здобувача: узагальнення результатів літературного пошуку, написання тексту підрозділів, формулювання висновків).

Опубліковані праці, які додатково відображають наукові результати:

28. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір комп'ютерна програма "IMMU-LUNG: Прототип цифрової платформи підтримки клінічних рішень" №142937 / Ю. В. Москаленко. // заяв. 28.11.2025; опубл. 19.02.2026.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

29. Москаленко Ю. Прогностичне значення імунних фенотипів у хворих на метастатичний недрібноклітинний рак легень. Дев'ята всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»: матеріали. 6–7 листопада 2025 р., м. Дніпро. Дніпро: ДДМУ, 2025: 146–147.

30. Москаленко Ю. Вплив віку на ефективність інгібіторів імунних контрольних точок у хворих на метастатичний недрібноклітинний рак легень. VIII науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів та хвороб та їх фармакологічна корекція»: матеріали. 20 жовтня 2025 р., м. Харків. Харків: НФаУ, 2025: 175–176.

31. Moskalenko Y, Kravets Y. IFN γ -associated genes signature as a potential prognostic biomarker of survival and immunotherapy response in lung adenocarcinoma. 12th International Black Sea coastline countries scientific research conference. 2025 September 26–28, Trabzon. Black Sea Strategic Research and Application Center, 2025: 9.

32. Denysenko A., Moskalenko Y., Moskalenko R. Immune phenotypes in patients with non-small cell lung cancer and their association with smoking. 37-th European Congress of Pathology. 6-10 September 2025, Vienna, Austria: Virchovs Archiv, 2025; 487 (Suppl 1): PS-26-001.

33. Москаленко Ю. Вплив кортикостероїдів на ефективність інгібіторів імунних контрольних точок у хворих на недрібноклітинний рак легень. XXIX конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою»: матеріали. 9–11 квітня 2025 р., м. Тернопіль: ТНМУ. 2025: 44.

34. Sulaieva O., Seleznov O., Kozakov D., Koshyk O., Lapsar H., Livshun S., et al. Immune contexture of non-small cell lung cancer with actionable mutations: deciphering the mechanisms of immune evasion. United States and Canadian Academy of Pathology's 114th Annual Meeting. 22-27 March 2025, Boston, USA: Lab Invest, 2025; Vol. 105, Suppl.1: 48.

35. Москаленко Ю. Поширеність TP53 ко-мутацій у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука – 2024»: матеріали. 5 грудня 2024 р., м. Полтава. Полтава, 2024: 46.

36. Москаленко Ю, Погорелов М. Прогностична роль STAT6 у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень. Восьма всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»: матеріали. 6–8 листопада 2024 р., м. Дніпро. Дніпро: ДДМУ, 2024: 100–102.

37. Москаленко Ю. Індекс маси тіла як предиктор ефективності терапії інгібіторами імунних контрольних точок. X науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних

процесів створення лікарських препаратів»: матеріали. 17–18 жовтня 2024 р., м. Тернопіль: ТНМУ. 2024: 225–226.

38. Moskalenko YV, Kozakov DS, Livshun SS, Panko MI, Sulaieva OM. Association of genetic alterations in the EGFR and ALK genes with PD-L1 expression in non-small cell lung cancer. BioGENext: Next Generation Therapy Conference. Biopolym Cell. 2024; 40(3): 199. <http://dx.doi.org/10.7124/bc.000AC8>.

39. Romaniuk A., Moskalenko Y., Baryshok A., Moskalenko R. Expression of FOXP3 in the microenvironment of non-small cell lung cancer tissue on the background of the application of immunotherapy. 36-th European Congress of Pathology. 7–11 September 2024, Florence, Italy: Virchovs Archiv, 2024; 485 (Suppl 1): 450.

40. Смородська О, Москаленко Ю. Індекси системної запальної реакції як фактор прогнозу рецидиву раку легень. Міжнародна науково-практична конференція «Молодіжна наука заради миру та розвитку»: матеріали. 9–11 листопада 2022 р., м. Чернівці: ЧНУ ім. Ю. Федьковича, 2022: 62–64.

41. Москаленко Ю, Смородська О, Бондаренко Л, Кадурін М. Онїхолізіс як наслідок токсичного впливу інгібіторів імунних контрольних точок. XIV з'їзд онкологів та радіологів України: матеріали. 30 вересня–2 жовтня 2021р., м. Київ: Національний інститут раку, 2021: 282–284.

АНОТАЦІЯ

Москаленко Ю. В. Предиктори ефективності інгібіторів імунних контрольних точок у хворих на недрібноклітинний рак легень. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. – Сумський державний університет МОН України. – Суми, 2026.

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», МОЗ України. – Київ, 2026.

У дисертаційному дослідженні проаналізовано прогностичне значення клінічних, біохімічних, морфометричних, імунологічних та молекулярно-генетичних характеристик на рівні організму, пухлини та її мікрооточення. Робота спрямована на виявлення незалежних факторів, асоційованих із виживаністю пацієнтів, та формування персоналізованого підходу до прогнозування ефективності інгібіторів імунних контрольних точок при метастатичному НДКРЛ. Отримані результати стали основою для побудови цифрового інструменту підтримки клінічних рішень, що інтегрує багаторівневі біомаркери у зручну прогностичну систему.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легень, інгібітори імунних контрольних точок, імунотерапія, предиктори, прогнозування, пухлинне мікрооточення, мутації, імунні фенотипи, прототип цифрової платформи підтримки клінічних рішень.

SUMMARY

Moskalenko Yu. V. Predictors of the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. – Qualifying scientific work submitted as a manuscript.

The thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences in the speciality 14.01.07 – Oncology. – Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine. – Sumy, 2026.

State non-profit enterprise «National Cancer Institute» of the Ministry of Health of Ukraine. – Kyiv, 2026.

The dissertation study analyzes the prognostic significance of clinical, biochemical, morphometric, immunological, and molecular genetic characteristics at the levels of the organism, the tumor, and its microenvironment. The work is aimed at identifying independent factors associated with patient survival and at developing a personalized approach to predicting the efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). The findings served as the basis for the development of a digital clinical decision support tool integrating multilevel biomarkers into a practical prognostic system.

NSCLC remains one of the leading causes of cancer mortality worldwide, including in Ukraine. Although ICI have significantly improved outcomes, their efficacy varies widely. This heterogeneity reflects complex interactions among clinical, immunological, morphometric, and molecular factors. Therefore, integrative and clinically applicable models combining multilevel biomarkers are needed to improve prediction of ICI benefit.

This dissertation presents a comprehensive, multilevel analysis of predictors of immunotherapy efficacy in metastatic NSCLC and develops a personalized prognostic model. The study evaluated independent and combined effects of organismal, tumor, and tumor microenvironment factors on survival. The results formed the basis for IMMULUNG, a digital decision support platform enabling individualized prediction of response to ICI therapy.

The study aimed to identify independent clinical, morphometric, immunological, and molecular-genetic predictors of ICI efficacy, assess their interrelationships, and create a personalized prognostic tool. Research was conducted at three levels: (1) organismal (clinical and systemic biomarkers); (2) tumor (mutational and transcriptomic profiles); and (3) tumor microenvironment (cellular and immune components). Statistical methods included Kaplan–Meier analysis, Cox regression, ROC analysis, spline modeling, and bootstrap resampling. Immunohistochemistry (CD8⁺, FoxP3⁺, CD163⁺/CD68⁺, STAT6⁺), morphometric assessment of skeletal muscle and adipose tissue, and genetic profiling (KRAS, TP53, KEAP1, STK11, TTN) were performed, along with analysis of an IFN γ -associated gene signature.

At the organismal level, a significant chronotherapy effect was demonstrated: morning ICI infusions were associated with longer overall survival compared with evening administration (effect size 2.07; $p < 0.001$). Patients over 70 years more frequently

developed immune-related adverse events ($p = 0.046$), but overall survival did not differ from younger patients, indicating no need for age-based restrictions. Tobacco exposure was an important modifier. Patients with ≥ 28 pack-years had better overall survival (HR = 0.63; $p = 0.013$), higher PD-L1 expression ($p = 0.0001$), and superior objective response to ICI (75.6% vs. 27.5% with chemotherapy; $p = 0.0045$). ICI duration was critical: treatment < 8 months increased the risk of failure more than threefold (HR = 3.637; $p = 0.0001$).

Systemic corticosteroids significantly reduced efficacy (progression-free survival HR = 3.94; overall survival HR = 6.53; both $p = 0.0001$), whereas inhaled corticosteroids did not impair outcomes and were associated with the highest response rate (87.5%; $p = 0.0001$). Interestingly, chronic obstructive pulmonary disease correlated with improved survival (HR = 0.17; $p = 0.004$), possibly reflecting airway immune remodeling.

Among systemic inflammatory markers, elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR ≥ 3.6) independently predicted worse survival (HR = 2.33; $p = 0.015$), while lower NLR correlated with better response (57.1% vs. 32.8%; $p = 0.0213$). The LEM system identified high-risk groups: patients with three risk factors had a median survival of 4.2 months (HR = 1.81; $p = 0.0001$).

Morphometric analysis showed that subcutaneous adipose tissue radiodensity of -106 to -100 HU predicted improved survival (HR = 0.32; $p = 0.002$), with a U-shaped association indicating adverse outcomes at extreme values. Visceral adipose tissue density had no independent prognostic value but significantly modified PD-L1 effects ($p < 0.0001$). Skeletal muscle parameters did not influence survival but were associated with disease control ($p = 0.031$). PD-L1 expression $\geq 50\%$ remained a strong independent predictor (HR = 0.29; $p = 0.001$), with significant interaction between PD-L1 and skeletal muscle index ($p = 0.027$).

Molecular-genetic findings differed by histology. In adenocarcinoma, STK11 mutation predicted worse survival (HR = 3.89; $p = 0.026$), while co-mutations (KRAS+TP53, KRAS+KEAP1, STK11+KEAP1) markedly increased mortality risk (HR up to 16.60). In squamous cell carcinoma, TTN and TP53 mutations were favorable markers, extending median survival to 63.7 months versus 27.8 months ($p = 0.0065$). The IFN γ gene signature was associated with longer survival in adenocarcinoma (47.4 vs. 41.2 months; $p = 0.0438$) but lacked independent significance.

Tumor microenvironment analysis identified immune-active, immunosuppressive, and mixed phenotypes (Log-rank $p = 0.0001$), though none were independent predictors. A high CD163⁺/CD68⁺ ratio, reflecting M2 macrophage predominance, independently predicted poor prognosis (HR = 4.34; $p < 0.001$). FoxP3⁺ regulatory T cells were associated with shorter survival but were not independent factors. In surgically treated patients, immune phenotypes based on CD8⁺ density and M1/M2 ratio showed marked survival differences (114.5 vs. 38.1 months), without statistical significance. In PD-L1–positive patients receiving adjuvant chemoimmunotherapy, TP53 mutation significantly prolonged progression-free survival (93.8 vs. 9.1 months; $p = 0.029$).

Based on independent predictors at organismal, tumor, and microenvironment levels, an integrative prognostic model was developed for metastatic NSCLC patients receiving ICI. The model included clinical parameters, inflammatory markers, morphometric characteristics, and immunological indicators, reflecting the multidimensional biology of immunotherapy response. Genetic variables were excluded to preserve accessibility in Ukrainian clinical settings. The model was constructed using multivariable Cox regression with bootstrap validation and translated into a point-based scoring system stratifying patients into low-, intermediate-, and high-risk groups.

The model was implemented as the web-based IMMUNO LUNG platform, providing numerical and textual interpretation with concise clinical guidance aligned with international recommendations. In conclusion, the identified predictors deepen understanding of ICI response biology and have practical clinical value. The IMMUNO LUNG platform enables personalized risk stratification and may support optimized therapeutic decision-making in metastatic NSCLC.

Keywords: non-small cell lung cancer, immune checkpoint inhibitors, immunotherapy, predictors, prognostication, tumor microenvironment, mutations, immune phenotypes, prototype of a digital clinical decision support platform.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- C163⁺ – кластер диференціації 163
- CD68⁺ – кластер диференціації 68
- CD8⁺ – кластер диференціації 8
- Foxp3⁺ – фактор транскрипції Forkhead box P3
- HR – відношення ризику
- HU – одиниці Гаунсфілда
- IFN- γ – інтерферон-гамма
- PD-1 – білок програмованої загибелі клітини 1
- PD-L1 – ліганд програмованої загибелі клітини 1
- ВЖК – вісцеральна жирова клітковина
- ДІ – довірчий інтервал
- ІКТ – інгібітори імунних контрольних точок
- ІКС – інгаляційні кортикостероїди
- ІСМ – індекс скелетних м'язів
- М1 – прозапальні макрофаги
- М2 – протизапальні макрофаги
- НДКРЛ – недрібноклітинний рак легень
- ПЖК – підшкірна жирова клітковина
- РЩСМ – радіологічна щільність скелетних м'язів
- СКС – системні кортикостероїди