

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри онкології та радіології Буковинського державного медичного університету МОЗ України Іващука Олександра Івановича на дисертаційну роботу Москаленко Юлії Василівни "Предиктори ефективності інгібіторів імунних контрольних точок у хворих на недрібноклітинний рак легень" на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія

1. Актуальність обраної теми дисертації.

Недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ) залишається однією з провідних причин смертності від раку у світі. Впровадження інгібіторів імунних контрольних точок суттєво змінило підходи до лікування цього захворювання. Блокування PD-1/PD-L1 або CTLA-4 дає змогу не лише тривало контролювати перебіг хвороби, а й формувати стійку протипухлинну відповідь, що раніше було майже недосяжним при традиційній терапії. Сьогодні такі препарати застосовують як при метастатичному процесі, так і на ранніх стадіях – до операції для зменшення пухлини та після неї для профілактики рецидиву.

Попри клінічні переваги, імунотерапія є вартісною і створює значне фінансове навантаження. Тривале лікування хронічних форм НДКРЛ підвищує витрати як для системи охорони здоров'я, так і для пацієнтів. До того ж неефективне застосування цих препаратів може погіршити якість життя, спричинити побічні ефекти й відтермінувати перехід до інших методів лікування. У зв'язку з цим важливим є визначення надійних предикторів ефективності терапії, що дозволить раціональніше використовувати ресурси та забезпечити доступність інноваційного лікування.

Оцінка відповіді на імунотерапію ускладнюється значною варіабельністю результатів: частина пацієнтів досягає тривалої ремісії, тоді як інші не реагують або швидко прогресують. Це підкреслює багатфакторність механізмів відповіді та потребу в комплексному аналізі маркерів.

В Україні наразі бракує ефективних інструментів для індивідуального прогнозування результатів імунотерапії. Хоча міжнародні рекомендації враховують PD-L1 і мутаційне навантаження пухлини, їх точність обмежена. З огляду на обмежений доступ до сучасних молекулярних технологій, актуальним є створення адаптованих прогностичних моделей на основі доступних клінічних і лабораторних показників.

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

Дисертаційна робота Москаленко Ю.В. є складовою Рамкової програми Європейського Союзу з наукових досліджень та інновацій «Горизонт 2020» «Роль системи репарації ДНК у патогенезі та імуногенності раку легень», номер державної реєстрації: 0123U102755, шифр теми: РН/ 11 – 2023, прикладна, термін виконання: 2023–2024 рр..

3. Ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Основні висновки дисертаційного дослідження базуються на аналізі клінічних даних 247 пацієнтів із недрібноклітинним раком легень, які отримували терапію інгібіторами імунних контрольних точок у Сумському обласному клінічному онкологічному центрі, а також на інформації з відкритої онкогеномної бази The Cancer Genome Atlas, що охоплює 809 хворих.

У роботі використано широкий спектр методів: клінічні, гістологічні, імуногістохімічні, молекулярно-генетичні, лабораторні та рентгенологічні дослідження. Додатково застосовувалися підходи кластерного й мета-аналізу, а також методи цифрової обробки даних, включаючи математичне моделювання та веб-програмування.

Усі поставлені завдання виконано відповідно до сучасних наукових вимог. Отримані результати є узгодженими між собою, логічно впливають із проведеного аналізу та повністю відповідають меті й завданням дослідження.

4. Достовірність положень і висновків, сформульованих у дисертації.

Обсяг проаналізованого матеріалу є достатнім для забезпечення

надійності та достовірності положень і висновків, сформульованих у дисертаційній роботі. Дослідження ґрунтується на використанні комплексу сучасних наукових підходів, включаючи клінічні, морфологічні, рентгенологічні та молекулярно-біологічні методи. Це дозволило провести всебічну оцінку особливостей перебігу захворювання, а також виявити ключові фактори, що впливають на ефективність лікування.

Для аналізу геномних і транскриптомних характеристик пухлин були використані дані пацієнтів із недрібноклітинним раком легень, отримані з відкритої онкогеномної платформи The Cancer Genome Atlas. Застосування цього масиву даних забезпечило високу репрезентативність вибірки та посилило наукову обґрунтованість отриманих результатів.

Надійність висновків підтверджується використанням широкого спектра сучасних статистичних методів. Для визначення найбільш чутливих і специфічних маркерів системного запалення застосовували ROC-аналіз. Оцінка загальної виживаності проводилася методом Каплана–Майєра, тоді як для порівняння виживаності між різними групами використовувався лог-ранговий тест. Вплив поєднання клініко-патологічних характеристик пацієнтів та особливостей пухлинного процесу на показники виживаності оцінювали за допомогою багатфакторної регресійної моделі Кокса із застосуванням методу Бреслоу.

Статистична обробка даних здійснювалася у програмному середовищі Stata V.19.5 (StataCorp, Texas, USA; 2025). Крім того, для реалізації прототипу цифрової платформи підтримки клінічних рішень було застосовано методи веб-програмування.

Отримані результати є переконливими, науково обґрунтованими та повністю узгоджуються з поставленою метою й визначеними завданнями дослідження.

5. Новизна дослідження та одержаних результатів.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у багаторівневому підході до аналізу чинників, що визначають ефективність імунотерапії у

пацієнтів із недрібноклітинним раком легень. На відміну від більшості попередніх досліджень, які переважно концентрувалися на окремих біомаркерах, у цій роботі здійснено комплексну інтеграцію клінічних, лабораторних, морфологічних, радіологічних, імунологічних та молекулярно-генетичних показників у межах єдиної аналітичної моделі.

Окремим принципово новим результатом є встановлення впливу часу доби введення інгібіторів імунних контрольних точок на показники загальної виживаності. Це дало змогу обґрунтувати необхідність врахування циркадних ритмів при плануванні імунотерапії. Отримані дані додатково підтверджені метааналітичним узагальненням, що підсилює їх доказову значущість і формує основу для розвитку нового напрямку – хронобіологічно орієнтованої імуноонкології.

Уперше для української популяції пацієнтів із НДКРЛ показано, що вік не є обмежувальним фактором ефективності інгібіторів імунних контрольних точок. Водночас встановлено його вплив на характер і частоту розвитку імунозалежних побічних реакцій. Новими є також результати щодо диференційованого впливу тютюнопаління на ефективність системної терапії, які вказують на складну взаємодію між мутаційним навантаженням пухлини та механізмами дії імунотерапії.

Важливим внеском у наукову новизну є визначення прогностичного значення показників складу тіла, індексів системного запалення та характеристик пухлинного мікрооточення. Зокрема, встановлено роль співвідношення $CD163^+/CD68^+$ та особливостей просторової організації $CD8^+$ Т-лімфоцитів. Уперше також проведено інтегративний аналіз ключових мутаційних профілів у поєднанні з $IFN\gamma$ -асоційованими транскриптомними сигнатурами в контексті відповіді на інгібітори імунних контрольних точок.

Завершальним і концептуально новим результатом роботи є розробка вітчизняного прототипу цифрової платформи підтримки клінічних рішень. Вона дозволяє трансформувати багатофакторну прогностичну модель у практичний інструмент для персоналізованого прогнозування перебігу

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Одержані в межах дисертаційного дослідження результати мають суттєве теоретичне значення, оскільки розширюють сучасні уявлення про клінічні та біологічні чинники, що визначають ефективність імунотерапії при недрібноклітинному раку легень. У роботі запропоновано концептуальне обґрунтування багатофакторної природи відповіді на інгібітори імунних контрольних точок та доведено, що результат лікування формується внаслідок взаємодії імунних, метаболічних, запальних і молекулярно-генетичних механізмів.

Отримані дані поглиблюють сучасні уявлення про роль системного запалення, складу тіла, явищ імуносенесценції та циркадних ритмів у формуванні протипухлинної імунної відповіді. Таким чином, вони доповнюють і уточнюють існуючі теоретичні моделі персоналізованої імуноонкології.

Практичне значення роботи полягає в можливості використання її результатів для вдосконалення клінічної тактики лікування пацієнтів із НДКРЛ, які отримують імунотерапію. Виявлені предиктори ефективності інгібіторів імунних контрольних точок дають змогу більш обґрунтовано підходити до вибору режимів введення препаратів, визначення тривалості лікування та планування моніторингу імунозалежних побічних реакцій.

Запропоновані підходи до оцінки складу тіла, маркерів системного запалення та характеристик пухлинного мікрооточення можуть бути використані для раннього виявлення пацієнтів із підвищеним ризиком несприятливого перебігу захворювання, що має важливе значення для персоналізації лікування.

Окрему практичну цінність має розроблений у межах дослідження інтегративний прототип цифрової платформи підтримки клінічних рішень IMMUNO-LUNG. Він забезпечує індивідуалізовану оцінку ризику та прогнозу виживаності на основі доступних клініко-біологічних показників. Завдяки

простоті впровадження та автономному функціонуванню цей інструмент може бути використаний у реальній клінічній практиці та створює основу для подальшого розвитку національних цифрових рішень в онкології.

7. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні наукові результати повністю висвітлені у наукових працях автора, загальна кількість яких складає 41 наукову працю, зокрема 25 статей, з яких 22 належать до наукових фахових видань України (з них 9 – у журналах категорії Б та 13 у вітчизняних виданнях, які індексуються у наукометричній базі даних SCOPUS та/або Web of Science) та 3 – до закордонних наукових видань, з яких 3 індексуються у наукометричній базі SCOPUS та Web of Science (Q1 та Q2). Крім того, опубліковано 2 розділи в колективних монографіях. У матеріалах науково-практичних конференцій опубліковано 13 тез доповідей. Дисертанткою отримане 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір комп'ютерна програма. Наведене вище цілком доводить достатню повноту і високу достовірність результатів дослідження.

8. Структура і зміст дисертації.

Дисертаційна робота оформлена відповідно до загальноприйнятих вимог і представлена українською мовою. Загальний обсяг становить 411 сторінок друкованого тексту, з яких 321 сторінка припадає на основний зміст дослідження. Структура дисертації включає вступ, огляд наукової літератури, розділ із характеристикою матеріалів і методів, чотири розділи власних досліджень, узагальнення та аналіз отриманих результатів, висновки і список використаних джерел. Бібліографія містить 634 найменування, з яких 9 джерел подано кирилицею, а 625 – латиницею. Робота ілюстрована 45 таблицями та 67 рисунками.

У вступі авторка обґрунтовує актуальність теми, зумовлену високою захворюваністю та смертністю від недрібноклітинного раку легень, а також сучасними труднощами застосування імунотерапії. Чітко визначено мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, окреслено наукову новизну та

практичне значення. На основі аналізу літератури сформульовано невирішені проблеми прогнозування ефективності інгібіторів імунних контрольних точок і доведено доцільність інтегративного підходу до стратифікації пацієнтів.

Перший розділ містить системний огляд сучасних даних щодо біології НДКРЛ, механізмів імунної відповіді та дії інгібіторів імунних контрольних точок. Узагальнено ключові біомаркери (PD-L1, мутаційне навантаження, характеристики мікрооточення, системне запалення), а також клінічні чинники (вік, тютюнопаління, лікування, склад тіла). Підкреслено обмеження окремих маркерів і необхідність багатофакторних моделей прогнозування.

У другому розділі наведено дизайн дослідження, характеристику пацієнтів і критерії їх відбору, а також аналіз відкритих онкогеномних баз даних. Використано комплекс клінічних, морфологічних, імуногістохімічних, молекулярно-генетичних, лабораторних, рентгенологічних і біоінформатичних методів. Застосовано сучасні статистичні підходи: аналіз виживаності, регресійні моделі, ROC-аналіз, кластеризацію та метааналіз, що забезпечило надійність результатів.

У розділах 3–6 подано результати власних досліджень. У третьому розділі визначено клінічні предиктори ефективності імунотерапії. Проаналізовано вплив віку, статі, тютюнопаління, супутньої патології та лікування на виживаність. Встановлено, що ранкове введення препаратів асоціюється з кращою виживаністю, що підтверджує значення циркадних ритмів. Вік не впливає на ефективність терапії, але визначає профіль токсичності. Виявлено складну залежність між тютюнопалінням, мутаційним навантаженням і відповіддю на лікування. Показано роль тривалості терапії та впливу кортикостероїдів.

Важливе місце займає аналіз лабораторних маркерів системного запалення. Доведено прогностичну цінність індексів крові (NLR, PLR, SII та ін.), визначено їх порогові значення за ROC-аналізом. Валідація шкали LEM підтвердила її незалежну прогностичну роль. Запропоновано використання цих показників для стратифікації пацієнтів без дорогих молекулярних тестів.

Також досліджено склад тіла, що дозволило сформувати концепцію «імунометаболічного оптимуму».

Четвертий розділ присвячено пухлинному мікрооточенню. Оцінено інфільтрацію CD8⁺, FoxP3⁺ клітин, макрофагів CD68⁺/CD163⁺ та STAT6. Показано, що висока цитотоксична інфільтрація асоціюється з кращим прогнозом, тоді як імуносупресивні профілі – з гіршим. Розкрито значення просторової організації імунних клітин як фактора відповіді на терапію.

У п'ятому розділі представлено молекулярно-генетичний і транскриптомний аналіз. Досліджено мутації KRAS, STK11, KEAP1, TP53 та їх вплив на виживаність і відповідь на лікування. Вивчено IFN γ -асоційовані сигнатури. Доведено перевагу комбінованого підходу над використанням одного біомаркера.

У шостому розділі створено інтегральну прогностичну модель ризику з використанням багатофакторного аналізу Кокса. Пацієнтів стратифіковано за рівнем ризику, а модель реалізовано у цифровій платформі IMMUN-LUNG, що забезпечує клінічну інтерпретацію результатів і підтримку прийняття рішень.

Узагальнення результатів демонструє комплексний вплив клінічних, імунологічних, метаболічних і генетичних факторів на ефективність імунотерапії. Робота має вагомое теоретичне і практичне значення та сприяє розвитку персоналізованої імуноонкології.

9. Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення.

1. Більшість даних отримано з ретроспективного аналізу клінічної вибірки та відкритих баз. Це може обмежувати можливість повністю виключити вплив прихованих змішаних факторів і не дозволяє однозначно встановлювати причинно-наслідкові зв'язки між предикторами та результатами лікування.

2. Розроблена прогностична модель та цифрова платформа IMMUN-LUNG продемонстрували ефективність на наявних даних, однак потребують подальшої перевірки у незалежних проспективних когортах та в різних

клінічних центрах. Це важливо для підтвердження її універсальності та стабільності в реальній клінічній практиці.

Перелічені у процесі рецензування роботи недоліки не носять принципового характеру і не впливають на достовірність основних результатів, висновків, рекомендацій і ніскільки не зменшують оригінальності, масштабності і значимості дослідження.

Разом з тим у процесі ознайомлення з роботою виникли запитання, на які хочу отримати відповідь у процесі дискусійного обговорення:

Чи можна вважати розроблену прогностичну модель універсальною для інших популяцій пацієнтів з НДКРЛ, зважаючи на те, що основна вибірка сформована в одному клінічному центрі та частково базується на ретроспективних даних? Як Ви можете пояснити біологічний механізм впливу часу доби введення і

Наскільки реально впровадити Вашу модель та платформу IMMUN-LUNG у щоденну клінічну практику в умовах обмежених ресурсів українських онкологічних закладів, і які саме компоненти моделі є критичними для її роботи?

10. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційного дослідження можуть бути рекомендовані до впровадження у широкій клінічній практиці закладів охорони здоров'я, які надають спеціалізовану онкологічну допомогу пацієнтам із недрібноклітинним раком легень. Запропоновані у роботі підходи до оцінки ефективності імунотерапії доцільно використовувати вже на етапі планування лікування, що дозволяє обґрунтовано обирати тактику ведення пацієнтів та індивідуалізувати режими застосування інгібіторів імунних контрольних точок.

Визначені у дослідженні клінічно значущі предиктори відповіді на імунотерапію можуть бути застосовані для стратифікації хворих за рівнем ризику та прогнозу перебігу захворювання. Це, у свою чергу, сприятиме більш

раціональному використанню імуноонкологічних препаратів, підвищенню ефективності лікування та своєчасному коригуванню терапевтичної стратегії залежно від індивідуальних особливостей пацієнта.

Рекомендовано враховувати такі параметри, як режим введення інгібіторів імунних контрольних точок, тривалість терапії, показники системного запалення, характеристики складу тіла пацієнта та особливості пухлинного мікрооточення. Комплексна оцінка цих факторів дозволяє сформулювати більш точний індивідуальний план лікування та подальшого спостереження.

Розроблений у межах дисертації інтегративний прототип цифрової платформи підтримки клінічних рішень IMMUN-LUNG може бути впроваджений як допоміжний інструмент для прогнозування перебігу захворювання та оцінки ефективності імунотерапії в умовах реальної клінічної практики. Завдяки автономному функціонуванню та відсутності потреби у спеціалізованому програмному забезпеченні цей інструмент придатний для використання як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах, зокрема у закладах із обмеженими технічними можливостями.

Окрім клінічного застосування, результати дослідження доцільно використовувати в освітньому процесі при підготовці лікарів-інтернів і слухачів закладів післядипломної освіти. Вони також можуть бути враховані при розробці навчально-методичних матеріалів, клінічних рекомендацій та наукових оглядів, присвячених сучасним підходам у імуноонкології.

11. Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційну роботу Москаленко Юлії Василівни "Предиктори ефективності інгібіторів імунних контрольних точок у хворих на недрібноклітинний рак легень", яка виконана у Сумському державному університеті, слід кваліфікувати як закінчену науково-дослідну роботу, яка містить нове вирішення актуальної наукової проблеми сучасної науки. За актуальністю, новизною отриманих результатів дослідження, їх практичним значенням, об'ємом досліджень та рівнем методичного вирішення

поставлених завдань, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах, дисертація Москаленко Ю.В. повністю відповідає паспорту наукової спеціальності 14.01.07 "Онкологія" та вимогам пп. 7, 8, 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17 листопада 2021 р. і вимогам щодо оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 р №40 (зі змінами, внесеними згідно постанови КМУ №502 від 19.05.2023 р. та №507 від 03.05.2024 р.), а її авторка заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 "Онкологія".

Офіційний опонент:

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

Олександр ІВАЩУК

Підпис	<i>Іващук</i>
	засвідчую:
Начальник відділу кадрів	
Буковинського державного медичного університету	



М. Ан. Греческо Скошній

*Відрук оригінального опонента
картінов у спецраду 18.05.26р.*

Секретар спецради  *Оксана Алексівна*