

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, провідного наукового співробітника відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин Інституту клінічної радіології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України» Сивак Любові Андріївни на дисертаційну роботу Москаленко Юлії Василівни «Предиктори ефективності інгібіторів імунних контрольних точок у хворих на недрібноклітинний рак легень», яка подана до спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01 державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія»

### Актуальність обраної теми дисертації

Недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ) є найпоширенішою гістологічною формою раку легень та однією з провідних причин смертності від злоякісних новоутворень у світі. Впровадження інгібіторів імунних контрольних точок (ІКТ) кардинально трансформувало підходи до лікування цієї групи пацієнтів, відкривши можливість досягнення тривалого контролю над хворобою, що раніше було практично недосяжним з використанням хімієтерапії.

Як відомо, відповідь на імунотерапію залишається неоднорідною: значна частина пацієнтів не демонструє клінічного ефекту або стикається з раннім прогресуванням, що підкреслює потребу у визначенні достовірних предикторів її ефективності. Невиправдане призначення імунотерапії пов'язане не лише з економічними витратами, а також із ризиком погіршення якості життя пацієнтів, розвитком імунно-опосередкованих ускладнень і втратою часу для своєчасного переходу до альтернативних лікувальних стратегій.

Незважаючи на інтенсивні наукові пошуки, жоден окремий біомаркер наразі не забезпечує достатньої прогностичної точності щодо призначення імунотерапії. Це обґрунтовує доцільність застосування комплексного підходу

з урахуванням клінічних особливостей пацієнта, показників системного запалення, параметрів складу тіла, характеристик імунного мікрооточення та молекулярних властивостей пухлини.

Отже, пошук доступних і клінічно значущих маркерів прогнозування відповіді на ПКТ залишається актуальною проблемою сучасної онкології і має не лише медичну, а й вагому соціально-економічну цінність.

**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.

**Ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Основні положення та висновки дисертаційної роботи базуються на аналізі клінічного матеріалу, отриманого від 247 пацієнтів із недрібноклітинним раком легень, які проходили імунотерапію в Сумському обласному клінічному онкологічному центрі, а також на даних 809 хворих на НДКРЛ, представлених у відкритій онкогеномній базі The Cancer Genome Atlas.

Наукові положення й практичні рекомендації сформульовано чітко та підтверджено результатами проведених досліджень. Авторкою застосовано широкий спектр сучасних методів, зокрема клінічні, гістологічні, імуногістохімічні, молекулярно-генетичні, лабораторні, клініко-лабораторні, рентгенологічні, інформаційно-аналітичні та статистичні підходи. Крім того, використано кластерний і мета-аналітичний аналіз, а також інструменти цифрової обробки даних, зокрема математичне моделювання та веб-програмування.

Усі поставлені завдання дослідження виконано й розглянуто відповідно до сучасних наукових стандартів. Отримані 12 висновків є обґрунтованими,

послідовно впливають зі змісту роботи та повністю узгоджуються з визначеною метою й завданнями дослідження.

### **Достовірність положень і висновків, сформульованих у дисертації**

Обсяг проаналізованого матеріалу є достатнім для обґрунтування достовірності сформульованих у дисертації положень і висновків. У роботі використано комплекс сучасних клінічних, морфологічних, рентгенологічних і молекулярно-біологічних методів дослідження. Для проведення аналізу на рівні геному та транскриптому пухлини були використані дані пацієнтів із недрібноклітинним раком легень відкритої онкогеномної платформи The Cancer Genome Atlas (TCGA).

Надійність отриманих результатів забезпечена застосуванням широкого спектра актуальних статистичних підходів. Зокрема, для визначення найбільш чутливих і специфічних показників запалення використовували ROC-аналіз; оцінювання загальної виживаності проводили методом Каплана-Майєра; для порівняння показників виживаності між групами застосовували лог-ранговий тест (Log-rank test). Вплив сукупності клініко-патологічних характеристик пацієнтів і особливостей пухлини на показники виживаності аналізували за допомогою багатофакторної регресійної моделі Кокса з використанням методу Бреслоу. Статистичну обробку даних здійснювали в програмному середовищі Stata V.19.5 (Stata Corp, Texas, USA; 2025).

Отримані результати є переконливими, а висновки дисертаційної роботи – обґрунтованими та такими, що повністю відповідають поставленій меті й завданням дослідження.

### **Новизна дослідження та отриманих результатів**

У межах дисертаційної роботи вперше в Україні реалізовано комплексне міждисциплінарне дослідження, яке об'єднало клінічні, імунологічні, морфологічні, рентгенологічні, генетичні та транскриптомні характеристики пацієнтів із НДКРЛ з метою виявлення предикторів ефективності ПКТ. Новаторським є встановлення часу введення препарату як незалежного чинника, що впливає на загальну виживаність: ранкові інфузії ПКТ продемонстрували

статистично значущу перевагу над вечірніми. Підтвердження цього спостереження результатами мета-аналізу формує новий доказовий підхід – концепцію циркадної імунотерапії.

Науково обґрунтовано, що похилий вік не знижує ефективності ПКТ, але впливає на спектр імунозалежних побічних реакцій; також визначено мінімальну тривалість лікування, необхідну для досягнення оптимального клінічного результату.

Окрему наукову новизну становлять дані щодо тютюнопаління: досліджено різноспрямований прогностичний вплив тривалого стажу паління при застосуванні хіміотерапії та імунотерапії, що відображає складні механізми взаємодії тютюново-індукованого мутагенезу, регуляції PD-L1 та імуногенності пухлинного процесу.

Науково доведено відсутність негативного впливу інгаляційних кортикостероїдів на результати ПКТ за наявності водночас несприятливого впливу тривалого застосування системних кортикостероїдів на показники виживаності та відповідь на лікування.

Вперше досліджено прогностичне значення щільності підшкірної та вісцеральної жирової тканини, а також параметрів скелетної мускулатури; окреслено поняття «імунометаболічного оптимуму» щільності підшкірної жирової клітковини як маркера кращої терапевтичної відповіді.

Науково обґрунтовано предиктивну значущість лабораторних показників периферичної крові: вперше для вітчизняної популяції здійснено комплексну оцінку індексів системного запалення та доведено незалежну прогностичну роль шкали LEM.

До нових наукових результатів належать також дані щодо імуного мікрооточення пухлини (зокрема співвідношення CD163/CD68, просторові характеристики CD8, FoxP3, STAT6) і результати інтегративного аналізу мутаційного ландшафту (KRAS, STK11, KEAP1, TP53) у поєднанні з IFN $\gamma$ -асоційованими транскриптомними підписами.

Принципово новим досягненням стала розробка першого в Україні інтегрованого прототипу цифрової системи підтримки клінічних рішень IMMULUNG, у якій багатофакторну математичну модель трансформовано в зручну бальну шкалу та створено автономний веб-модуль для персоналізованого прогнозування виживаності й оцінювання індивідуального ризику.

### **Теоретичне і практичне значення результатів дослідження**

Результати, отримані в межах дисертаційного дослідження, мають істотну практичну та теоретичну цінність для розвитку персоналізованих підходів до імунотерапії недрібноклітинного раку легень. У практичному аспекті доведено, що застосування інгібіторів імунних контрольних точок у ранкові години пов'язане з підвищенням показників загальної виживаності, що відкриває можливість для впровадження циркадно орієнтованих стратегій лікування без потреби в додаткових фінансових або організаційних ресурсах.

Встановлення більшої частоти імуноопосередкованих побічних ефектів у пацієнтів старшого віку обґрунтовує доцільність індивідуалізованого підходу до терапії супроводу та посиленого контролю за побічними ефектами у цієї категорії хворих. Обґрунтування мінімальної ефективної тривалості лікування ПКТ (щонайменше 8 міс.) сприяє прийняттю зважених клінічних рішень щодо продовження або завершення терапії.

За результатами дослідження продемонстровано різноспрямований вплив тривалості тютюнопаління на ефективність лікування залежно від типу системної терапії, що має практичне значення при виборі між хіміє- та імунотерапевтичними підходами. На основі аналізу композиції тіла, індикаторів системного запалення та характеристик пухлинного мікрооточення авторкою виділено групи пацієнтів підвищеного ризику прогресування захворювання та вдосконалено їх стратифікацію, зокрема із застосуванням шкали LEM як доступного й інформативного предиктора відповіді на ПКТ.

Теоретична значущість роботи полягає в розширенні знань щодо імунометаболічних, поведінкових та молекулярних чинників, що визначають ефективність імунотерапії, а також у формуванні цілісного інтегративного

підходу до прогнозування клінічних результатів. Створений прототип цифрової платформи IMMUN-LUNG має вагому прикладну цінність як перший в Україні інструмент такого формату, забезпечуючи оперативне персоналізоване прогнозування виживаності та оцінювання ризиків і закладаючи підґрунтя для подальшого розвитку національних систем підтримки клінічних рішень у сфері імуноонкології.

### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях**

Основні наукові результати повністю висвітлено у наукових працях автора, загальна кількість яких складає 41 наукову працю, зокрема 25 статей, з яких 22 опубліковано у наукових фахових виданнях 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 – у закордонних наукових виданнях, 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. Оформлено одне свідоцтво на авторське право на твір комп'ютерна програма. Наведене вище цілком доводить достатню повноту і високу достовірність результатів дослідження.

### **Структура і зміст дисертації**

Дисертація побудована за загальноприйнятою схемою, викладена українською мовою на 411 сторінках друкованого тексту, з яких 321 - основна частина. Структура роботи охоплює вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів, чотири розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів, висновки та список використаних джерел. Бібліографічний список налічує 634 позиції, з яких 9 подано кирилицею, а 625 – латиницею. Роботу доповнено 45 таблицями та 67 рисунками.

Анотація дисертації подана українською та англійською мовами, зі списком публікацій авторки, що відображають основні результати дослідження та засвідчують апробацію отриманих матеріалів. Ключові слова відповідають основному змісту наукової праці та відображають тематику дослідження.

У «Вступі» обґрунтовано актуальність теми з огляду на високу захворюваність і смертність від недрібноклітинного раку легень та виклики впровадження імунотерапії. Чітко сформульовано мету і завдання, визначено об'єкт і предмет дослідження, окреслено наукову новизну та практичне значення. На основі аналізу сучасної літератури авторка виокремлює невирішені питання прогнозування ефективності інгібіторів імунних контрольних точок і обґрунтовує необхідність інтегративного підходу до стратифікації пацієнтів.

Розділ 1 «Огляд літератури» логічно структурований і охоплює біологію НДКРЛ, механізми протипухлинної імунної відповіді та принципи дії імунотерапії. Детально проаналізовано клінічні та молекулярні предиктори відповіді, зокрема PD-L1, мутаційне навантаження, характеристики пухлинного мікрооточення і системного запалення. Розглянуто роль віку, паління, супутньої терапії та композиції тіла. Підкреслено обмеження окремих біомаркерів і доцільність багатофакторних моделей.

У розділі 2 «Матеріали та методи» наведено характеристику клінічного матеріалу та даних онкогеномних баз, визначено критерії включення/виключення, описано клінічні параметри і підходи до оцінки відповіді. Використано комплекс сучасних методів: клінічних, морфологічних, імуногістохімічних, молекулярно-генетичних, біоінформатичних і статистичних. Обґрунтовано застосування аналізу виживаності, регресій, ROC-аналізу, кластеризації та мета-аналізу.

Розділ 3 присвячений клінічним предикторам ефективності імунотерапії. Оцінено вплив віку, статі, стажу паління, функціонального статусу, супутніх станів і лікування на виживаність. Вперше показано значущість хронобіологічного чинника: ранкове введення препаратів асоціюється з кращою загальною виживаністю, що підтверджено багатофакторним аналізом і мета-аналізом. Вивчено мінімальну тривалість терапії, роль паління та супутніх кортикостероїдів (несприятливий вплив системних форм). Проаналізовано лабораторні показники і індекси системного запалення; визначено їх порогові значення та незалежну прогностичну роль. Валідовано шкалу LEM.

Також досліджено композицію тіла і сформульовано концепцію «імунометаболічного оптимуму».

Розділ 4 висвітлює роль пухлинного мікрооточення. Проведено імуногістохімічний аналіз інфільтрації CD8<sup>+</sup>, FoxP3<sup>+</sup>, CD68<sup>+</sup>, CD163<sup>+</sup> клітин і STAT6, оцінено їх співвідношення. Показано, що імуноактивний профіль асоціюється з кращими результатами, тоді як імуносупресивний – з гіршими. Висока інфільтрація FoxP3<sup>+</sup> клітин пов'язана зі зниженою виживаністю при певних режимах лікування. Виявлено, що мутація TP53 у поєднанні з PD-L1-позитивністю може асоціюватися з кращою безпрогресійною виживаністю.

У розділі 5 представлено геномні та транскриптомні предиктори. Проаналізовано мутації KRAS, STK11, KEAP1, TP53 та їх комбінації. Показано, що ко-мутації (зокрема STK11+KEAP1) погіршують прогноз, тоді як окремі мутації можуть асоціюватися з кращими результатами. IFN $\gamma$ -підпис не мав незалежної прогностичної ролі. Підкреслено переваги інтегрованого аналізу над використанням одиничних біомаркерів.

Розділ 6 описує розробку цифрової платформи IMMUN-LUNG на основі багатофакторної моделі Кокса. Створено бальну систему стратифікації ризику та веб-інструмент для персоналізованого прогнозування виживаності.

У заключному розділі узагальнено результати, що демонструють значення інтеграції клінічних, лабораторних і молекулярних чинників. Дисертаційна робота містить 12 обґрунтованих висновків та практичні рекомендації, які повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження. Отримані результати мають суттєве теоретичне й прикладне значення для розвитку персоналізованої імуноонкології та впровадження інтегративних підходів до прогнозування ефективності лікування.

#### **Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення**

Ми пропонуємо в майбутньому провести наукове дослідження впливу мікробіоти кишківника на ефективність імунотерапії у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень.

Виявлені у процесі рецензування роботи недоліки не носять принципового характеру і не впливають на актуальність, наукову новизну, теоретичну та практичну значимість отриманих результатів і не зменшують оригінальності проведеного дослідження.

#### **Запитання до авторки дисертації в межах наукової дискусії:**

1. Чи впливають на загальну виживаність пацієнтів з недрібноклітинним раком легень імуноопосередковані побічні явища інгібіторів імунних точок?
2. Як впливає індекс маси тіла на ефективність інгібіторів імунних точок?
3. Чи відрізняються механізми резистентності до імунотерапії між PD-1 та PD-L1 інгібіторами у хворих на недрібноклітинний рак легень?

#### **Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності**

За результатами детального розгляду дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) не виявлено.

#### **Висновок**

Дисертаційна робота Москаленко Юлії Василівни «Предиктори ефективності інгібіторів імунних контрольних точок у хворих на недрібноклітинний рак легень» є завершеною науковою працею, у якій подано розв'язання наукової проблеми щодо виявлення незалежних факторів, асоційованих із виживаністю пацієнтів та формування персоналізованого підходу до прогнозування ефективності інгібіторів імунних точок при метастатичному недрібноклітинному раку легень, що має важливе значення для використання в клінічній практиці онкологічних стаціонарів для впровадження індивідуалізованого підходу щодо підвищення ефективності лікування та якості життя цих хворих.

За актуальністю порушеної проблеми, новизною отриманих результатів дослідження, їх практичним значенням, обсягом досліджень та рівнем методичного вирішення поставлених завдань, повнотою викладення матеріалу

в наукових статтях та апробації на наукових форумах, дисертація Москаленко Ю.В. відповідає 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 з постановою КМУ №502 від 19.05.2023 р. та №507 від 03.05.2024 р.), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія».

**Офіційний опонент:**

провідний науковий співробітник  
відділення радіаційної онкогематології  
та трансплантації стовбурових клітин  
Інституту клінічної радіології  
ДУ «Національний науковий центр  
радіаційної медицини, гематології та  
онкології НАМН України»  
доктор медичних наук, професор



Любов СИВАК



Вручу офіційного опонента  
корішчов у спецраду 19.05.26р.

Секретар спецради  Оксана Алексівна