

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України Захаричева Валерія Дмитровича 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 фахом 14.01.07 – онкологія

1. Актуальність обраної теми дисертації.

Рак легень і надалі посідає провідні позиції серед причин онкологічної смертності у світі, причому більшість випадків цього захворювання припадає саме на недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ). Попри значні досягнення у сфері системної терапії, для значної частини пацієнтів прогноз залишається несприятливим, що обумовлює необхідність подальшого пошуку більш ефективних і персоналізованих підходів до лікування. Впровадження інгібіторів імунних контрольних точок стало важливим кроком у розвитку сучасної онкології, оскільки ці препарати сприяють активації власних протипухлинних механізмів імунної відповіді організму та забезпечують клінічно значуще підвищення виживаності у частини пацієнтів.

Водночас клінічна практика демонструє виражену неоднорідність результатів імунотерапії: якщо в одних хворих спостерігається тривала стабілізація або навіть регресія пухлинного процесу, то інші не досягають очікуваного терапевтичного ефекту. Така варіабельність відповіді свідчить про складність і багатофакторність взаємодії між пухлиною, імунною системою та організмом пацієнта, що підкреслює необхідність пошуку нових предикторів ефективності застосування інгібіторів імунних контрольних точок.

Додаткової актуальності цій проблемі надають висока вартість імунонкологічних препаратів, а також обмежена доступність сучасних молекулярно-генетичних діагностичних методів у межах національної системи охорони здоров'я. У зв'язку з цим особливої ваги набувають підходи,

засновані на використанні доступних клінічних, лабораторних, морфологічних та радіологічних показників, які відображають імунний і метаболічний статус пацієнта. Об'єднання цих параметрів у цілісну прогностичну модель відповідає сучасним принципам персоналізованої медицини та визначає високу наукову і практичну значущість представленого дисертаційного дослідження.

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 наукові положення та висновки дисертації ґрунтуються на результатах аналізу клінічного матеріалу 247 пацієнтів із недрібноклітинним раком легень, які проходили імунотерапевтичне лікування в Сумському обласному клінічному онкологічному центрі, а також на даних обстеження 809 хворих на недрібноклітинний рак легень, отриманих із відкритої онкогеномної бази The Cancer Genome Atlas.

Представлені у дисертаційній роботі наукові положення та практичні рекомендації мають чітку структуру, відзначаються логічною послідовністю та належним науковим обґрунтуванням, що підтверджується результатами виконаних досліджень. Для реалізації поставленої мети авторкою використано комплекс сучасних методологічних підходів, серед яких клінічні, гістологічні, імуногістохімічні, молекулярно-генетичні, лабораторні та клініко-лабораторні методи, рентгенологічні дослідження, інформаційно-аналітичні й статистичні інструменти, кластерний і метааналітичний аналіз, а також методи цифрової обробки інформації, включаючи математичне моделювання та веб-програмування.

Усі визначені завдання дослідження повністю реалізовані та опрацьовані на високому сучасному науковому рівні. Сформульовані висновки є належно аргументованими, логічно випливають із отриманих результатів і повною мірою відповідають поставленій меті та завданням дисертаційної роботи.

4. Достовірність положень і висновків, сформульованих у дисертації

Обсяг проаналізованих даних є достатнім для підтвердження достовірності положень і висновків, сформульованих у дисертації. У дослідженні застосовано комплекс сучасних клінічних, морфологічних, рентгенологічних і молекулярно-біологічних методів. Для вивчення геномних і транскриптомних характеристик пухлин використано інформацію щодо пацієнтів із недрібноклітинним раком легень, отриману з відкритої онкогеномної платформи The Cancer Genome Atlas.

Висока надійність результатів забезпечена використанням сучасних статистичних методів аналізу. Зокрема, для визначення найбільш інформативних показників запалення за критеріями чутливості та специфічності застосовували ROC-аналіз; оцінку загальної виживаності здійснювали за методом Каплана–Майєра; порівняння показників виживаності між групами проводили за допомогою лог-рангового тесту (Log-rank test). Вплив сукупності клініко-патологічних характеристик пацієнтів і біологічних особливостей пухлини на показники виживаності оцінювали з використанням багатofакторної регресійної моделі Кокса із застосуванням методу Бреслоу. Статистичну обробку отриманих даних виконували в програмному середовищі StataCorp (Stata V.19.5, Texas, USA; 2025).

Отримані результати характеризуються високою переконливістю, а сформульовані у дисертаційній роботі висновки є належно аргументованими та повною мірою відповідають визначеним меті й завданням дослідження.

5. Новизна дослідження та одержаних результатів.

Дисертаційне дослідження вирізняється значною науковою новизною,

що зумовлена застосуванням комплексного інтегративного підходу до вивчення предикторів ефективності імунотерапії у пацієнтів із недрібноклітинним раком легень. Уперше у вітчизняній онкології реалізовано поєднання клінічних, імунологічних, морфологічних, радіологічних, молекулярно-генетичних і транскриптомних характеристик у межах єдиної багаторівневої системи оцінювання відповіді на терапію інгібіторами імунних контрольних точок.

Принципово новим є визначення часу доби введення інгібіторів імунних контрольних точок як незалежного прогностичного фактора загальної виживаності. Показано, що проведення інфузій у ранкові години пов'язане з кращими клінічними результатами, а підтвердження цього явища за допомогою метааналізу відкриває новий напрям досліджень у сфері циркадної імуноонкології. Уперше для української популяції встановлено, що старший вік пацієнтів не знижує ефективності імунотерапії, однак впливає на характер і частоту імунозалежних побічних ефектів, що дає підстави для перегляду ролі імуносенесценції в умовах сучасного лікування.

Новизною відзначаються також результати щодо впливу тютюнопаління: встановлено, що тривалий стаж паління має різний прогностичний ефект залежно від виду системної терапії, що відображає складні взаємозв'язки між мутаційним навантаженням, імуногенністю пухлини та механізмами дії інгібіторів імунних контрольних точок. Уперше продемонстровано відсутність негативного впливу інгаляційних кортикостероїдів на ефективність імунотерапії, водночас підтверджено несприятливий ефект тривалого застосування системних кортикостероїдів.

Важливим науковим результатом є встановлення прогностичного значення параметрів складу тіла, зокрема радіологічної щільності підшкірної та вісцеральної жирової тканини, а також характеристик скелетної мускулатури, що дозволило виокремити імунометаболічні фенотипи відповіді на терапію інгібіторами імунних контрольних точок. Уперше для української популяції проведено комплексне дослідження індексів системного запалення

та доведено незалежну предиктивну цінність шкали LEM.

Новими є також результати щодо особливостей пухлинного мікрооточення та молекулярних чинників ефективності імунотерапії, зокрема значення співвідношення CD163⁺/CD68⁺, просторової організації CD8⁺ Т-лімфоцитів, експресії FoxP3 і STAT6, а також мутаційних профілів KRAS, STK11, KEAP1, TP53 і транскриптомних підписів, асоційованих із сигнальним шляхом IFN γ .

Завершальним елементом наукової новизни є створення першого в Україні інтегративного прототипу цифрової платформи підтримки клінічних рішень IMMU-LUNG, що забезпечує персоналізоване прогнозування результатів імунотерапії на основі багатофакторної моделі та формує підґрунтя для подальшого розвитку національних цифрових рішень у сфері персоналізованої онкології.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Отримані результати дисертаційної роботи мають вагоме теоретичне значення, оскільки розширюють сучасні наукові уявлення про механізми формування відповіді на терапію інгібіторами імунних контрольних точок у пацієнтів із недрібноклітинним раком легень. У дослідженні обґрунтовано багатофакторну природу ефективності імунотерапії та показано тісний взаємозв'язок між клінічними характеристиками хворого, імунометаболічним статусом організму, особливостями пухлинного мікрооточення і молекулярно-генетичними властивостями пухлини. Представлені результати поглиблюють концепцію імунної гетерогенності НДКРЛ, конкретизують значення системного запалення, параметрів складу тіла, імуносенесценції та циркадних ритмів у формуванні протипухлинної імунної відповіді, а також доповнюють сучасні теоретичні засади персоналізованої імуноонкології.

Практична цінність дослідження полягає у можливості впровадження отриманих результатів у клінічну діяльність. Виявлені клінічно значущі предиктори ефективності імунотерапії сприяють оптимізації вибору лікувальної тактики, режимів застосування інгібіторів імунних контрольних

точок, визначенню тривалості лікування та організації моніторингу імунозалежних ускладнень. Запропонований підхід до оцінювання складу тіла, показників системного запалення та характеристик пухлинного мікрооточення дозволяє ідентифікувати групи підвищеного ризику та підвищити точність прогнозування клінічних результатів.

Особливе практичне значення має розроблений інтегративний прототип цифрової платформи підтримки клінічних рішень IMMUN-LUNG, який забезпечує персоналізоване прогнозування перебігу захворювання та оцінку ризиків у пацієнтів із НДКРЛ, що отримують імунотерапію, і може застосовуватися в умовах реальної клінічної практики без необхідності використання складних технічних ресурсів. Сукупність отриманих результатів формує науково-методологічну основу для подальшого розвитку національних цифрових рішень у сфері персоналізованої онкології.

7. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Слід підкреслити, що ключові наукові положення та результати дисертаційного дослідження повною мірою відображені у публікаційній активності автора, яка налічує загалом 41 наукову працю. До їх числа входять 25 статей, серед яких 22 опубліковані у фахових наукових виданнях України, зокрема 9 – у журналах категорії «Б», а 13 – у вітчизняних виданнях, що індексуються у наукометричних базах SCOPUS та/або Web of Science. Ще 3 статті надруковані у закордонних наукових журналах, які індексуються у базах даних SCOPUS та Web of Science та належать до кватилів Q1–Q2.

Окрім цього, за результатами дослідження опубліковано 2 розділи у колективних монографіях, а також 13 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій. Додатковим підтвердженням наукової новизни та практичної значущості отриманих результатів є отримане свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір комп'ютерна програма.

Сукупність наведених публікацій та результатів апробації переконливо засвідчує достатню повноту представлення матеріалу, наукову

обґрунтованість і високу достовірність результатів дисертаційного дослідження.

8. Структура і зміст дисертації.

Дисертація викладена українською мовою, її загальний обсяг становить 411 сторінок друкованого тексту, з яких 321 сторінку складає основний текст. Робота структурована за традиційною схемою і включає вступ, огляд літератури, розділ «Матеріали та методи дослідження», чотири розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки та список використаних джерел. Бібліографія налічує 634 джерела, серед яких 9 подано кирилицею та 625 – латиницею. Дисертація ілюстрована 45 таблицями та 67 рисунками. Додано анотацію українською та англійською мовами, відомості про публікації здобувача за темою дисертації та ключові слова, що відповідають змісту дослідження.

У вступі авторка обґрунтовує актуальність теми, пов'язану з високою захворюваністю та смертністю від недрібноклітинного раку легень, а також із проблемами впровадження імунотерапії. Чітко визначено мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, окреслено наукову новизну та практичне значення. На основі аналізу літератури виокремлено невирішені питання прогнозування ефективності інгібіторів імунних контрольних точок і обґрунтовано необхідність інтегративного підходу до стратифікації пацієнтів.

Розділ 1 «Огляд літератури» має логічну структуру та узагальнює сучасні дані щодо біології НДКРЛ, механізмів імунної відповіді та дії імунотерапії. Розглянуто ключові біомаркери (PD-L1, мутаційне навантаження, мікрооточення, системне запалення) та клінічні фактори (вік, тютюнопаління, терапія, склад тіла). Підкреслено обмеження окремих маркерів і необхідність багатофакторних моделей.

У розділі 2 наведено матеріали та методи дослідження, характеристику пацієнтів та дані онкогеномних баз. Визначено критерії відбору, схеми лікування та підходи до оцінки відповіді. Використано комплекс сучасних методів — клінічних, морфологічних, імуногістохімічних, молекулярно-

генетичних, біоінформатичних і статистичних. Застосовано аналіз виживаності, регресійні моделі, ROC-аналіз, кластеризацію та метааналіз, що забезпечує достовірність результатів.

У розділах 3–6 представлені власні результати. У розділі 3 досліджено клінічні предиктори ефективності імунотерапії. Проаналізовано вплив демографічних і клінічних чинників, функціонального стану та лікування на виживаність.

Новим результатом стало виявлення хронобіологічного ефекту: ранкове введення інгібіторів імунних контрольних точок асоціюється з кращою загальною виживаністю. Це підтверджено багатофакторним аналізом і метааналізом, що дозволяє розглядати час введення як незалежний прогностичний фактор. Встановлено також, що вік не впливає на ефективність терапії, але визначає профіль токсичності. Тютюнопаління має різний вплив залежно від терапії, що відображає взаємодію мутаційного навантаження та імуногенності пухлини. Доведено різний вплив кортикостероїдів: інгаляційні форми безпечні, тоді як тривале системне застосування є несприятливим.

Окремо проаналізовано лабораторні індекси системного запалення (NLR, PLR, SII та ін.), визначено їх порогові значення за ROC-аналізом та доведено незалежну прогностичну значущість. Важливим результатом є валідація шкали LEM для української популяції. Показано, що системне запалення відображає взаємодію пухлини та імунної системи і дозволяє стратифікувати пацієнтів без дорогих молекулярних тестів.

Досліджено також склад тіла, що дозволило сформулювати концепцію «імунометаболічного оптимуму», яка пов'язує метаболічний статус із ефективністю лікування.

Розділ 4 присвячено пухлинному мікрооточенню. Вивчено інфільтрацію CD8⁺, FoxP3⁺, CD68⁺, CD163⁺ та STAT6. Показано, що висока цитотоксична інфільтрація асоціюється з кращим прогнозом, а імуносупресивні профілі — з гіршим. Оцінено просторову організацію імунних клітин як важливий прогностичний фактор.

У розділі 5 виконано молекулярно-генетичний і транскриптомний аналіз. Досліджено мутації KRAS, STK11, KEAP1, TP53 та IFN γ -підписи. Встановлено, що окремі мутації знижують ефективність терапії, а комбінований аналіз значно підвищує точність прогнозу. Показано необхідність інтеграції біомаркерів.

У розділі 6 розроблено інтегральну прогностичну модель ризику з використанням регресії Кокса та бутстреп-аналізу. Створено бальну систему стратифікації та реалізовано веб-платформу IMMUN-LUNG, яка забезпечує персоналізоване прогнозування та клінічні рекомендації без додаткового програмного забезпечення.

У заключному розділі узагальнено вплив клінічних, лабораторних, морфологічних і молекулярних факторів на ефективність імунотерапії.

Робота завершується 12 обґрунтованими висновками та 10 рекомендаціями, що відповідають меті й завданням дослідження. Отримані результати мають значне теоретичне та практичне значення для розвитку персоналізованої імунонкології.

9. Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення.

1. У дослідженні використовувалися пацієнти, що отримували моноімунотерапію та комбінацію інгібіторів імунних контрольних точок з хіміотерапією. Це потенційно ускладнює повну стандартизацію впливу лікувальних факторів і потребує подальшого підтвердження в більш однорідних когортах.

2. Не для всієї клінічної вибірки були доступні розширені молекулярно-генетичні та транскриптомні дані, що могло частково обмежити повноту інтегративного аналізу. Це знижує деталізацію окремих висновків і підкреслює необхідність майбутніх досліджень із більш повним біомаркерним профілюванням.

Також дозвольте, будь ласка, задати питання:

1. Чим обґрунтовано вибір саме індексів системного запалення як ключових предикторів ефективності імунотерапії?

2. Яке клінічне значення має визначений вами мінімальний термін проведення імунотерапії для досягнення ефекту?

3. Наскільки практично доцільно використовувати модель IMMUN-LUNG у рутинній роботі онкологічних закладів України?

Перераховані 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, поданого на обговорення спеціалізованої Вченої ради.

10. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

Практичні рекомендації щодо впровадження результатів дисертаційної роботи є науково обґрунтованими та логічно впливають із отриманих у дослідженні даних. Застосування запропонованих підходів сприяє підвищенню обґрунтованості відбору пацієнтів, для яких імунотерапія має найбільший потенціал клінічної ефективності, а також забезпечує більш раціональне використання сучасних імунонкологічних препаратів у клінічній практиці.

Розроблений у межах дослідження прототип цифрової платформи підтримки клінічних рішень може бути використаний для індивідуалізованого прогнозування перебігу онкологічного процесу та оцінювання ризику на основі інтеграції багаторівневих клінічних і біологічних показників. Запропонований інструмент розширює можливості стандартної клінічної практики, забезпечуючи додаткову аналітичну підтримку при прийнятті терапевтичних рішень у режимі реального часу та підвищуючи точність персоналізованого підходу до лікування.

Крім того, узагальнені результати дослідження можуть бути використані в освітній і науково-методичній діяльності, зокрема під час підготовки навчальних посібників, методичних рекомендацій і колективних

