

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

кандидата медицинских наук Румянцева Алексея Александровича о научно-практической значимости диссертационной работы Ермака Никиты Андреевича «Клинико-морфологические характеристики и иммунологические механизмы эффективности иммунотаргетной терапии у больных с прогрессирующим раком эндометрия», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы выполненной работы

В связи с достаточно высокой частотой встречаемости рака эндометрия (третий по частоте рак среди женского населения в России), его терапию следует рассматривать как актуальную проблему для здравоохранения во всем мире. Подробное изучение механизмов, лежащих в основе его прогрессирования, является важным этапом в процессе поиска эффективных терапевтических подходов.

На данный момент, если частота объективных ответов на иммунотерапию пембролизумабом при MSI/dMMR раке эндометрия составляет порядка 60%, то использование данного лечения у пациентов с MSS/pMMR раком эндометрия показывает гораздо меньшую эффективность (11,2%). В связи с этим была предложена иммунотаргетная терапия – комбинация пембролизумаба с ленватинибом, которая показала более высокую эффективность у пациентов с MSS/pMMR раком эндометрия, но и её эффективность составляет не более 40%. Соответственно логичным способом повышения эффективности терапии является поиск дополнительных предикторов эффективности лечения для формирования более четких показаний. Таким образом, актуальность данной темы не вызывает сомнения, как для улучшения фундаментальных знаний о раке эндометрия, так и с практической точки зрения. Перспективным выглядит поиск маркеров

эффективности иммунотаргетной терапии среди параметров самой иммунной системы, посредством которой реализуются терапевтические эффекты пембролизумаба и ленватиниба. Подробное изучение иммунной системы позволит обнаружить новые предикторы для назначения иммунотаргетной терапии, что в итоге повысит не только эффективность, но и уровень персонализации лечения.

Научная новизна исследования

В ходе выполнения кандидатской диссертации Ермаком Н.А. были получены новые данные о выживаемости пациенток с прогрессирующим MSS/pMMR раком эндометрия, получающих иммунотаргетную терапию пембролизумабом и ленватинибом, при сроке наблюдения 45 месяцев. Впервые было определено, что такие клиничко-морфологические характеристики, как степень дифференцировки опухоли, количество очагов прогрессирования и метастазы в головной мозг ассоциированы с различной длительностью ответа на иммунотаргетную терапию. Впервые было показано, как иммунотаргетная терапия влияет на изменение клеточных популяций, которые могут быть ассоциированы с реализацией терапевтических эффектов иммунотаргетной терапии. Впервые были определены функциональные изменения, происходящие с пулом лимфоцитов периферической крови в ходе проводимой иммунотаргетной терапии. Впервые было рассмотрено, как с эффективностью терапии может быть ассоциирован цитокиновый профиль пациенток. Впервые было разработано решающее правило для прогноза эффективности иммунотаргетной терапии у больных с прогрессирующим MSS/pMMR раком эндометрия, включающее следующие параметры: степень дифференцировки опухоли, количество очагов прогрессирования вне зависимости от локализации, метастазы в головной мозг и доля активированных цитотоксических лимфоцитов от общего числа CD8+ лимфоцитов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Приведенные в работе научные положения, выводы и практические рекомендации обладают высокой степенью обоснованности. Все они

непосредственно вытекают из полученных данных, достоверность которых подтверждается показательной клинической выборкой, корректно подобранным биологическим материалом и адекватным применением спектра исследовательских методик.

В качестве материала исследования использовались гепаринизированная венозная кровь, формалин-фиксированная парафинизированная ткань опухоли эндометрия и свежесзамороженная ткань опухоли эндометрия. Критерии включения пациентов чётко определены, дизайн исследования является логичным. Методологическая основа работы полностью соответствует поставленным целям и задачам. Примененный комплекс иммунологических, культуральных и генетических подходов полностью соответствует цели исследования и позволяет получить достоверные и воспроизводимые результаты. Применение методов современной статистики было выполнено корректно, достоверности полученных выводов не вызывает сомнений.

Результаты и выводы диссертации были представлены на 3 научных конференциях. По теме исследования опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК.

Структура и общая характеристика диссертации

Объём диссертационной работы составляет 135 страниц. Структура работы включает введение, четыре главы (аналитический обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение). Изложенные материалы сопровождаются иллюстративным материалом, а именно 9 таблицами и 25 рисунками, наглядно отражающими ключевые положения и результаты исследования. Список литературы включает 151 источник, из них 10 – отечественных и 141 – иностранный.

Во введении обозначена актуальность темы, приведена степень ее изученности, сформулированы цели и задачи исследования. Раздел содержит описание научной новизны, теоретической и практической значимости работы, ее методология, а также соответствие паспортам научных специальностей. На защиту выносятся три основных положения.

Обзор литературы представляет собой анализ современных данных о применении иммунотаргетной терапии при раке эндометрия и роли

различных клеточных популяций иммунной системы в реализации ее терапевтических эффектов.

В главе «Материалы и методы» приведены характеристики групп пациентов, с указанием критериев включения/исключения и полученного материала, а также представлен дизайн исследования. Подробно описаны протоколы пробоподготовки и методология с объяснением принципов использованных методик.

В главах «Результаты собственных исследований» и «Обсуждение результатов» представлены и проанализированы данные, раскрывающие: эффективность иммунотаргетной терапии у пациентов с прогрессирующим MSS/pMMR раком эндометрия и клинико-морфологический “портрет” пациентки с эффективной иммунотаргетной терапией; характеристика иммунологических параметров больных с прогрессирующим MSS/pMMR раком эндометрия на разных этапах терапии и связь конкретных показателей с эффективностью иммунотаргетной терапии; изменение цитотоксичности лимфоцитов периферической крови в ходе проводимой иммунотаргетной терапии; оценка сопряженности мутационного статуса опухоли с эффективностью проводимой терапии и клеточным составом опухолевого микроокружения рака эндометрия; поиск иммунологических предикторов эффективности иммунотаргетной терапии и построение решающего правила для прогноза эффективности при прогрессирующем MSS/pMMR раке эндометрия.

По итогам диссертационного исследования сформулировано семь выводов, соответствующих цели и задачам работы, а также разработаны практические рекомендации.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и даёт представление об основных разделах работы и полученных результатов.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Значимость для медицинской науки и практики полученных в диссертации результатов

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования результаты являются значимыми для медицинской науки и практической онкологии. Научная значимость исследования заключается в нахождении

закономерностей ответа на иммунотаргетную терапию. Был обнаружен факт того, что если пациентки с прогрессирующим MSS/pMMR раком эндометрия не имеют признаков прогрессирования на фоне проводимой иммунотаргетной терапии пембролизумабом и леватинибом в течение 12,6 месяцев, выявленной в исследовании медианы ответа, то и в дальнейшем следует ожидать продолжительного ответа на лечение. Также научную значимость составляют обнаруженные показатели иммунной системы и клинико-морфологические характеристики, которые были ассоциированы с различной длительностью ответа на терапию, что вносит вклад в понимание механизмов действия комбинации пембролизумаба и леватиниба. Результаты, связанные с сопряженностью популяционного состава клеток иммунной системы периферической крови с цитокиновым профилем сыворотки крови, клеточным составом микроокружения опухоли и наличием соматических мутаций в ткани опухоли, вносят вклад в фундаментальные знания о патогенезе рака эндометрия. Практическая значимость заключается в формировании клинико-морфологического портрета пациентки, у которой иммунотаргетная терапия будет наиболее эффективной и в разработанном решающем правиле, позволяющем прогнозировать эффективность лечения у пациентов с прогрессирующим MSS/pMMR раком эндометрия. Данные результаты могут в дальнейшем стать основой для разработки новых методов стратификации пациенток для назначения им высоко эффективной иммунотаргетной терапии.

Замечания и обсуждаемые вопросы

Принципиальных замечаний, ставящих под сомнение достоверность полученных результатов или их научную ценность, диссертационная работа не содержит. Вместе с тем, как и при анализе любого добросовестно выполненного исследования, возникает ряд вопросов и пожеланий, носящих преимущественно дискуссионный характер:

1. Дизайн исследования является проспективным наблюдательным, а основная аналитическая группа включает 60 пациенток. Для столь многомерного и амбициозного аналитического аппарата (клинико-морфологические признаки, фенотип лимфоцитов и моноцитов, цитокиновый профиль, мутационный статус, цитотоксичность in

vitro) такая выборка может не обладать достаточной мощностью, особенно с дроблением на эффективную и неэффективную ИТТ. Желательно более явное обсуждение этого ограничения.

2. Решающее правило, предложенное автором, разработано и проверено на одной и той же когорте больных. Это закономерный этап работы, однако его клиническая применимость до проведения независимой внешней валидации (на независимой когорте или хотя бы методом многократной перекрёстной проверки с поправкой на оптимизм) должна оцениваться с известной осторожностью. В тексте было бы уместно более сдержанное позиционирование этого инструмента — пока скорее как «прогностической гипотезы», нежели как готовой клинической калькуляторной модели. Сам термин «решающее правило» на данном этапе исследований выглядит двусмысленным и может вводить читателя в заблуждение, так как демонстрируется прогностическая значимость, а о предиктивных свойствах сделать определенных выводов не представляется возможным.
3. Разделение групп пациенток на «эффективную» и «неэффективную» ИТТ по медиане ВБП 12,6 месяца, а также выбор пороговых значений для иммунологических показателей — носит, по сути, эмпирический характер. Использование внутренней медианы в качестве разделителя удобно методически, но несколько уязвимо с точки зрения переноса критериев на другие когорты; обсуждение чувствительности результатов к выбору порогов сделало бы выводы более убедительными. Особенно пошла бы на пользу работе внешняя валидация предложенной модели.
4. Интерпретация взаимосвязи между динамикой клеточных популяций (PD-1 лимфоцитов, VEGFR моноцитов), цитокиновым профилем и клиническим ответом в ряде мест изложена с уверенностью, превышающей возможности корреляционного анализа на имеющейся выборке. Часть формулировок, особенно при обсуждении «механизмов» терапевтического действия, целесообразно было бы смягчить до уровня обоснованных предположений, требующих экспериментальной верификации.

5. Автор демонстрирует похвальное стремление охватить как можно более широкий спектр иммунологических и молекулярных параметров. Обратной стороной этой обстоятельности является некоторая стилистическая тяжеловесность изложения и местами избыточная детализация второстепенных подгрупповых сопоставлений, на фоне которой ключевые клинически значимые выводы воспринимаются затруднительно. Более строгая редакторская иерархия результатов («главное — сопутствующее — иллюстративное») пошла бы тексту на пользу.
6. В работе практически не обсуждаются вопросы безопасности и токсичности комбинации пембролизумаба и леватиниба у конкретной анализируемой когорты, хотя именно профиль нежелательных явлений во многом определяет реальную клиническую применимость иммунотаргетной терапии и потенциальную ценность предложенных предикторов. Расширение обсуждения переносимости лечения и связи иммунологических сдвигов с иммуноопосредованными нежелательными явлениями представляется естественным направлением дальнейших исследований.

Перечисленные замечания носят дискуссионный характер, не снижают общей высокой оценки работы и в значительной мере очерчивают направления для дальнейшего развития исследований, которые, не сомневаюсь, уже запланированы авторами исследования.

Заключение

Диссертационная работа Ермака Никиты Андреевича «Клинико-морфологические характеристики и иммунологические механизмы эффективности иммунотаргетной терапии у больных с прогрессирующим раком эндометрия» представляет собой завершённое самостоятельное научное исследование, в котором решена актуальная научная задача — поиск клинико-морфологических и иммунологических предикторов эффективности иммунотаргетной терапии при прогрессирующем MSS/pMMR раке эндометрия. Полученные результаты расширяют представления о механизмах, лежащих в основе терапевтического действия комбинации пембролизумаба и леватиниба, и обосновывают

возможность использования иммунологических показателей в качестве предикторов длительности ответа на иммунотаргетную терапию. Работа отличается достаточным объёмом проведённых исследований, корректной методологией, обоснованностью сформулированных выводов и практических рекомендаций.

По актуальности темы, уровню научной проработки, объёму и качеству выполненных исследований, а также по значимости полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям пунктов 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакции от 16.10.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Автор диссертационной работы, Ермак Н.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №4
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
кандидат медицинских наук

«10» 05 2026 г.

А.А. Румянцев

Подпись кандидата медицинских наук А.А. Румянцева заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России,

кандидат медицинских наук

«10» 05 2026 г.

И.Ю. Кубасова

115522, г. Москва, ул. Каширское шоссе, д.24, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сайт <https://ronc.ru/> / Тел: +7(499)324-11-14. E-mail: info@ronc.ru