

«УТВЕРЖДАЮ»

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский



исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
член корр. РАН, д.м.н., профессор
А.М. Беляев
2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Ермака Никиты Андреевича на тему «Клинико-морфологические характеристики и иммунологические механизмы эффективности иммунотаргетной терапии у больных с прогрессирующим раком эндометрия», представленной к защите в диссертационный совет 24.1.215.06 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.3. Патологическая физиология.

Актуальность темы диссертационной работы

Рак эндометрия (РЭ) является одной из значимых проблем здравоохранения во всем мире. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения Российской Федерации РЭ занимает третье место по частоте встречаемости (7,8%) (Каприн А.Д. и соавт., 2025).

В соответствии с клиническими рекомендациями тактика лечения РЭ при прогрессировании определяется локализацией и сроком прогрессирования, облучением данной зоны в анамнезе, а также гистологическим типом опухоли. Возможно проведение хирургического вмешательства или лучевой терапии в

комбинации с системным лечением, включающим полихимиотерапию по схеме карбоплатин + паклитаксел. Ключевым фактором является наличие или отсутствие мутаций, ассоциированных с дефицитом системы репарации неспаренных оснований. С 2020 года для лечения MSS/pMMR рака эндометрия применяют иммунотаргетную терапию (ИТТ) в виде комбинации препаратов пембролизумаба и ленватиниба. Данная комбинация продемонстрировала обнадеживающую противоопухолевую активность, её применение увеличивает частоту объективных ответов до 38,3 %. Однако эти показатели далеки от желаемых, что определяет необходимость изучения молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе терапевтического действия данной комбинации и поиска критериев стратификации пациенток с целью интенсификации лекарственного лечения. В ряде исследований показана связь ряда иммунологических параметров с эффективностью применения пембролизумаба и ленватиниба. Среди них можно указать содержание CD8⁺ лимфоцитов в периферической крови при гепатоцеллюлярной карциноме, вариабельность T-клеточного рецептора при раке легкого, инфильтрация резидентными тканевыми T-клетками памяти ткани опухолей эпителиального происхождения различных локализаций. Изучение содержания циркулирующих в крови клеток иммунной системы, которое может быть ассоциировано с эффективностью ИТТ, является перспективным для клинической практики, поскольку забор крови является малоинвазивным вмешательством и позволяет оценивать динамику параметров в процессе проводимого лечения.

Важным аспектом эффективной ИТТ является влияние факторов, модулирующих состояние иммунной системы. Так, один из возможных механизмов терапевтического действия ленватиниба может быть связан с его способностью снижать уровни цитокинов IL-6 и TNF- α , а также увеличивать уровень IL-10. Другим важным фактором являются биологические свойства опухоли. Мутагенез, высокий уровень которого характерен для

злокачественных клеток, изменяет биологические свойства опухоли, а вместе с этим и опухолевое микроокружение.

Таким образом, все выше изложенное определило цель настоящего исследования, посвященного изучению клинико-морфологических характеристик и иммунологических механизмов эффективности иммунотаргетной терапии у больных с прогрессирующим раком эндометрия.

Научная новизна исследования

Показано, что ИТТ модулирует иммунную систему, что выражается в снижении количества PD-1⁺клеток в общем пуле лимфоцитов и количества PD-1⁺CD8⁺T-лимфоцитов, а также оказывает селективное угнетающее влияние на экспрессию VEGFR в неклассической популяции моноцитов. Эффективное применение ИТТ сопровождается изменениями в состоянии иммунной системы, противоположными таковым под влиянием опухолевой прогрессии (возрастание количества CD8⁺CD69⁺активированных лимфоцитов, количества VEGFR⁺ моноцитов классической популяции, снижение количества PD-1⁺лимфоцитов, PD-1⁺CD8⁺лимфоцитов, экспрессии VEGFR на моноцитах неклассической популяции относительно показателей на начальных этапах ИТТ).

Доказано изменение динамики цитотоксической активности лимфоцитов в ходе ИТТ: индекс цитотоксичности увеличивается к 6 месяцам лечения, приближаясь к показателям больных РЭ, у которых не наблюдали прогрессирование заболевания или не проводили противоопухолевое лечение. Определено влияние длительной ИТТ на изменение цитокинового профиля в сыворотке крови (снижение уровня как провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8, так и цитокина с противовоспалительной активностью IL-10 по сравнению с показателями до начала ИТТ). Выявлено, что эффективная ИТТ ассоциирована с увеличением содержания МСР-1.

Установлено, что при прогрессирующем MSS/pMMR раке эндометрия состояние иммунной системы модулируется цитокинами. Увеличение уровня IL-8, TNF- α и IFN- γ сопровождалось снижением содержания CD16⁺ моноцитов, CD14⁺CD16⁺ моноцитов и VEGFR⁺CD14⁻CD16⁻ клеток моноцитарного гейта. Увеличение уровня IL-6 связано со снижением экспрессии CD14 и VEGFR на поверхности моноцитов, а также с уменьшением CD8 на поверхности лимфоцитов и снижением числа CD69⁺CD8⁺ лимфоцитов.

На основании полученных данных выявлены дополнительные факторы прогноза эффективности ИТТ у больных с прогрессирующим MSS/pMMR раком эндометрия. Установлено, что неблагоприятными факторами прогноза являются степень дифференцировки опухоли G3, наличие множественных очагов прогрессирования, метастазы в головном мозге, уровень CD8⁺CD69⁺ активированных лимфоцитов выше 99,5% от общего количества CD8⁺ лимфоцитов в периферической крови, которые могут учитываться при назначении ИТТ у больных с прогрессирующим MSS/pMMR раке эндометрия.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Выполненная работа является комплексным исследованием, которое имеет как теоретическое, так и практическое значение, так как вносит вклад в медицинскую науку, расширяя границы знаний о закономерностях иммунного ответа в ходе ИТТ у больных прогрессирующим MSS/pMMR раком эндометрия. Обнаруженные клиничко-морфологические и иммунологические параметры, ассоциированные с различной эффективностью терапии, дополняют знания о механизмах действия комбинации пембролизумаба и ленватиниба. Данные о сопряженности популяционного состава клеток иммунной системы периферической крови с различными биологическими факторами, такими как цитокиновый профиль, опухолевое микроокружение, соматические мутации в ткани опухоли, расширяют фундаментальные знания о

патогенезе рака эндометрия. Результаты исследования имеют значение для практического здравоохранения, поскольку в ходе его выполнения был обнаружен иммунологический предиктор прогноза эффективности длительность ответа на на терапию ИТТ пембролизумабом и леватинибом.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Ермака Н.А. выполнена на соответствующем методологическом уровне и характеризуется обоснованным выбором объектов исследования, корректной постановкой задач и адекватным подбором современных методов для их решения. Примененный комплекс иммунологических и молекулярно-биологических подходов соответствует цели исследования и позволяет получить достоверные и воспроизводимые результаты.

Объём и структура исследуемого клинического материала являются достаточными для решения поставленных задач и проведения статистически обоснованного анализа. Формирование исследуемых групп выполнено с учётом клинико-морфологических параметров и MSI статуса, что обеспечивает корректность межгрупповых сравнений и интерпретации полученных данных.

Морфологическая верификация опухолевого материала проведена в соответствии с современными классификационными и диагностическими критериями. Цитофлуориметрические и иммуноферментные исследования выполнены с использованием валидированных антител, стандартизированных протоколов и адекватных контрольных процедур.

Применение МТТ-теста цитотоксичности позволило провести *in vitro* оценку функциональных изменений, а именно цитотоксической активности лимфоцитов периферической крови по отношению к клеткам рака эндометрия у пациенток на разных этапах ИТТ.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием адекватных методов анализа, включая метод Каплана-Мейера, непараметрические критерии, дисперсионный анализ, Log-Rank тест, корреляционный анализ и ROC-анализ. Выбор статистических подходов соответствует характеру исследуемых данных и позволяет обоснованно оценивать взаимосвязи между иммунологическими параметрами крови и опухолевого микроокружения, клинико-морфологическими характеристиками и эффективностью ИТТ.

Положения, выносимые автором на защиту, логично вытекают из полученных экспериментальных и клинико-морфологических данных, внутренне согласованы и подтверждены результатами комплексного анализа. Выводы диссертационной работы являются аргументированными, статистически обоснованными и отражают реальные закономерности, выявленные в ходе исследования.

Таким образом, используемые в диссертационной работе методы исследования, объём и качество проанализированного материала, а также применённые подходы к статистической обработке данных обеспечивают высокую степень обоснованности и достоверности полученных результатов, выводов, научных положений и практических рекомендаций.

Объём и структура диссертации, оценка ее завершенности в целом

Работа построена по традиционному принципу, включает введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов, главы с изложением и обсуждением собственных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы и приложение. Диссертация содержит 135 страниц машинописного текста, 25 рисунков, 9 таблиц. Список литературы включает 151 источник, из которых 37% датированы последними пятью годами.

Во введении автор аргументирует актуальность, степень разработанности темы, отражает новизну и практическую значимость работы, последовательно излагает цель исследования, решаемые задачи и основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе приведен обзор современного состояния вопроса по данным литературы. Автор рассматривает проблему РЭ в современной онкологии, роль терапии ингибиторами контрольных точек, в том числе и в терапии рака эндометрия. Далее автор останавливается на описании известных иммунологических механизмов реализации терапевтических эффектов пембролизумаба и ленватиниба, целесообразности применения иммунологических показателей периферической крови в качестве предиктивных критериев. Затем автор рассматривает вопросы, связанные с наличием генетических мутаций при раке эндометрия и их связь с эффективностью иммунотерапии. Обзор литературы заканчивается кратким заключением, где автор определяет место и значение предпринятого исследования в системе существующих научных положений.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» находится описание дизайна и материала исследования, а также подробно охарактеризованы методы, которые автор использовал в своей диссертационной работе. В исследование включено 98 пациенток с раком эндометрия I-IV стадии (T1-4, N0-2, M0-1). Основную группу составили 60 пациенток с прогрессирующим раком эндометрия, которые получали ИТТ. При этом у всех больных, включенных в исследование, проводилось определение статуса MSIH/dMMR опухоли методом иммуногистохимии. С помощью метода проточной цитометрии автором была проведена оценка фенотипических особенностей моноцитов, лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови и в опухолевом микроокружении. Также было осуществлено изучение их цитотоксических функций в МТТ-тесте. Иммуноферментный анализ был применен для исследований содержания ряда цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10,

VEGF, TNF, IFN- γ и MCP-1) в сыворотке крови больных. Все избранные методы исследования и статистического анализа результатов адекватны поставленным задачам.

Глава 3 посвящена результатам собственных исследований, касающиеся клинико-морфологических особенностей и отдаленных результатов ИТТ у больных с прогрессирующим MSS/pMMR раком эндометрия. Объективный ответ при проведении ИТТ составил 41,6%, в том числе частичный ответ наблюдался в 23,3% случаев, стабилизация процесса в 18,3%. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила $29,69 \pm 7,05$ %, общая выживаемость - $45,25 \pm 9,09$ %. При сроке наблюдения 45 мес. Медиана ВБП составила 12,6 мес. Сравнительная характеристика иммунологических параметров у больных РЭ, неотягощенных прогрессированием и противорецидивной терапией, и больных с MSS/pMMR прогрессирующим РЭ, продемонстрировала, что ИТТ модулирует иммунологические показатели, ассоциированные с молекулярно-клеточными механизмами действия пембролизумаба и ленватиниба. Отмечено снижение количества PD-1⁺клеток в общем пуле лимфоцитов и PD-1⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов при проведении лечения, а также избирательное угнетающее влияние терапии на экспрессию VEGFR в неклассической популяции моноцитов по сравнению с их содержанием до начала ИТТ.

Изучение связи состояния иммунной системы с эффективностью проводимой ИТТ у больных с прогрессирующим MSS/pMMR раком эндометрия позволило установить, что при эффективной ИТТ состояние иммунной системы больных приближается к таковому у пациентов, неотягощенных прогрессированием и противоопухолевым лечением, что проявляется в увеличении цитотоксической активности лимфоцитов, в возрастании содержания CD8⁺CD69⁺активированных лимфоцитов, количества VEGFR⁺CD14⁺CD16⁻моноцитов, увеличении экспрессии молекулы CD14 на моноцитах при одновременном снижении содержания PD-1⁺лимфоцитов,

коммитированных PD-1⁺CD45RO⁺ лимфоцитов и экспрессии VEGFR на CD14⁺CD16⁺ моноцитах. В тоже время отсутствие эффективности ИТТ у больных раком эндометрия сопровождается увеличением числа VEGFR⁺CD14⁺CD16⁺ клеток моноцитарного гейта и усилением экспрессии рецептора VEGF на клетках данной субпопуляции по сравнению с соответствующими показателями до начала ИТТ.

Исследование автором влияния опухолевой прогрессии и противоопухолевой терапии на содержание цитокинов в циркуляции продемонстрировало, что длительное проведение ИТТ у больных с прогрессирующим MSS/pMMR раком эндометрия сопровождается снижением уровня цитокинов IL-6, IL-8, IL-10 по сравнению с показателями до начала ИТТ, эффективность которой ассоциирована также с содержанием MCP-1 в периферической крови больных раком эндометрия. Значения иммунологических показателей, связанных с механизмами терапевтических эффектов пембролизумаба и ленватиниба, находятся в функциональной связи с цитокиновым профилем пациенток и субпопуляционным составом иммунокомпетентных клеток, инфильтрирующих опухоль эндометрия.

Автором диссертационного исследования была проведена оценка предиктивной ценности иммунологических параметров как маркеров эффективности ИТТ у больных с прогрессирующим MSS/pMMR раком эндометрия, которые включают степень дифференцировки опухоли G1-G2, единичные очаги прогрессирования вне зависимости от локализации, метастазы в головном мозге и содержание CD8⁺CD69⁺ лимфоцитов менее 99,5% от общей доли CD8⁺ клеток периферической крови.

В главе 4 «Обсуждение» автор обобщает полученные результаты и приводит подробный сравнительный анализ всей совокупности данных, имеющих в мировой литературе, с детальным обсуждением отдельных результатов, что дает основания для формирования полноценных выводов. В

завершении диссертационной работы сделано заключение, обобщающее данные, полученные автором, и их актуальность.

Выводы целиком вытекают из результатов исследования, соответствуют цели и задачам исследования.

Автореферат, 6 научных работ, из которых 4 статьи опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ, полно отражают результаты исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы диссертационной работы Ермака Н.А. могут быть использованы в научной и практической деятельности учреждений онкологического профиля при изучении клинико-морфологических и иммунологических характеристик больных прогрессирующим микросателлитно-стабильным раком эндометрия, ассоциированных с эффективностью ИТТ.

Результаты исследования также могут быть учтены при разработке и валидации прогностических моделей и подходов к персонализации применения иммунотаргетных препаратов.

Материалы диссертационной работы могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах онкологии и патологической физиологии, а также в системе последиplomного и дополнительного профессионального образования врачей.

Соответствие диссертационной работы паспорту научной специальности

Диссертационная работа Ермака Никиты Андреевича «Клинико-морфологические характеристики и иммунологические механизмы

эффективности иммунотаргетной терапии у больных с прогрессирующим раком эндометрия» соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, а именно пунктам п.2 «Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.)» и п.10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов», и паспорту научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология, а именно пунктам п.6. «Изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин и механизмов развития неполного выздоровления и формирования хронического течения болезни» и п.7. «Изучение реактивности и резистентности организма, комплекса его видовых, этнических, половых, возрастных, конституциональных, генетических и других индивидуальных особенностей, определяющих характер его реагирования на действие внешних патогенных факторов».

Вопросы и замечания

Язык изложения диссертации является научным, последовательным и выдержанным. Терминология используется корректно, логических и стилистических несоответствий в тексте не выявлено. Оформление работы в целом соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Принципиальные замечания по существу диссертационного исследования отсутствуют.

Заключение

Диссертационная работа Ермака Никиты Андреевича «Клинико-морфологические характеристики и иммунологические механизмы эффективности иммунотаргетной терапии у больных с прогрессирующим

раком эндометрия» является самостоятельной, завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая значение для онкологии и патологической физиологии. В работе обоснована предикторная ценность относительного содержания $CD8^+CD69^+$ активированных лимфоцитов в периферической крови при прогнозировании длительности ответа на иммунотаргетную терапию у больных прогрессирующим раком эндометрия, а также определено значение клинкоморфологических и иммунологических параметров для прогноза эффективности иммунотаргетной терапии при прогрессирующим микросателлитно-стабильном раке эндометрия.

По объему, методологии, методическому уровню выполненных исследований, актуальности, научной новизне, практической значимости и количеству публикаций по теме исследования, представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации п.п. 9-14 «Положения ВАК МО РФ о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 №101, от 18.03.2023 №415, от 25.01.2024 №62 с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2025), а ее автор Ермак Никита Андреевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв заслушан и обсужден на совместном заседании научного отдела онкоиммунологии и научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии

им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
протокол № 37 от «06» апреля 2026 г.

Заведующий научным отделом – ведущий научный сотрудник научного отдела
инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
проф., д.м.н. (14.01.12 – Онкология, 03.01.04 – Биохимия)

Т.Ю. Семиглазова

Ведущий научный сотрудник научного отдела онкоиммунологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
д.б.н. (3.1.6. – Онкология, лучевая терапия, 3.2.7. – Иммунология)

А.Б. Данилова

Подписи Семиглазовой Т.Ю., Даниловой А.Б. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава
России, д.м.н.

А.О. Иванцов



Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения
Российской Федерации. Адрес: 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул.
Ленинградская, дом 68. Тел: (812)439-95-55; (812)439-95-66; (812)439-95-54. E-mail:
center.petrova@niiioncologii.ru