

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

кандидата медицинских наук, ведущего научного сотрудника отдела лекарственного лечения опухолей учреждения Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Корниецкой Анны Леонидовны на диссертационную работу Мандриной Марьяны Олеговны на тему «Интегрированная химиотерапия как новый подход к терапии I линии пациентов НМРЛ с мутацией EGFR L858R в 21 экзоне», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы исследования

Рак легкого занимает лидирующие позиции среди онкологических заболеваний по распространенности и агрессивности течения. Наиболее частым гистологическим вариантом выступает аденокарцинома, для которой свойственно присутствие драйверных мутаций, при этом доминирующей является мутация в гене EGFR.

Хотя к чувствительным мутациям в гене EGFR причисляют два молекулярно-генетических события - делецию в 19-м экзоне и замену L858R в 21-м экзоне, - реакция на медикаментозную терапию может кардинально различаться в зависимости от конкретного типа нарушения, обнаруженного в опухоли. В частности, использование ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) при варианте L858R не дает столь выраженного объективного ответа и прироста выживаемости без прогрессирования, как при делеции в 19-м экзоне, и не обеспечивает статистически значимого преимущества в общей выживаемости.

Следовательно, создание терапевтических стратегий, способных повысить эффективность лечения этой группы больных, представляет собой важную и насущную задачу для практического здравоохранения.

Научная новизна

Новизна работы не подлежит сомнению, поскольку в ней впервые на крупной российской выборке проведено исследование, охватившее исключительно пациентов с мутацией L858R. Осуществлена оценка объективного ответа, выживаемости без прогрессирования, выполнен сравнительный анализ частоты нежелательных явлений между экспериментальной и контрольной когортами, а также частоты возникновения мутации резистентности T790M. Проанализированы показатели общей выживаемости при внедрении комбинированной лекарственной схемы.

Отдельно изучено воздействие экспериментального режима на результаты последующих линий терапии, включая случаи повторного назначения таргетных агентов.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационное исследование Мандриной М. О. базируется на применении корректного статистического инструментария для обработки данных. Предварительно была сформулирована статистическая гипотеза, а объем выборки оказался достаточным для получения надежных выводов. В научном труде детально разобраны клинические характеристики болезни и осуществлено сопоставление исходов лечения в контрольной и экспериментальной группах. Материалы исследования освещены в двух статьях, опубликованных в изданиях, входящих в перечень ВАК РФ. Уровень организации исследования, интерпретации и представления данных целиком гарантирует объективность и достоверность сделанных выводов.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

Внедрение нового подхода к ведению больных с активирующей мутацией EGFR L858R в 21-м экзоне дало возможность увеличить не только выживаемость без прогрессирования, но и добиться статистически значимого роста общей выживаемости в сравнении с действующими стандартными схемами. Эти результаты получены без

сопутствующего повышения токсичности в экспериментальной группе, при этом новый режим не уменьшил частоту появления мутации резистентности T790M.

Разработанная тактика, подразумевающая добавление циклов химиотерапии к таргетной терапии при немелкоклеточном раке легкого с мутацией L858R в гене EGFR, уже интегрирована в практическую работу отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Включение данной методики в рутинную клиническую практику позволит кардинально улучшить результаты терапии этой категории больных. Итоги исследования используются в повседневной лечебной деятельности.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционном научном стиле. Материал размещен на 106 страницах машинописного текста и включает введение, три главы, заключение, выводы и практические рекомендации. Завершается работа библиографическим перечнем, насчитывающим 111 источников.

Во введении автор аргументирует актуальность темы, ее научную новизну и практическую значимость, формулирует положения, выносимые на защиту, и приводит сведения об апробации.

В главе «Обзор литературы» представлен углубленный анализ исторического контекста и текущего состояния проблемы лекарственной терапии и ответа на нее при наличии мутации L858R в 21-м экзоне гена EGFR, что всесторонне подтверждает актуальность выполненной работы.

Рассмотрены ключевые этапы изучения эффективности таргетных средств, освещены данные исследований, касающихся разнообразных вариантов комбинированного лечения - как с включением антиангиогенных препаратов, так и при сочетании таргетной и химиотерапии в различных режимах и комбинациях.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит описание дизайна работы, критериев отбора и исключения участников из протокола, а также характеристику пациентов.

В исследование проспективно набирали больных в экспериментальную группу, сравнение осуществляли с ретроспективной контрольной когортой. В экспериментальной группе на начальном этапе в течение двух месяцев применяли таргетную терапию ИТК первого либо второго поколения, после чего прием препаратов приостанавливали и проводили три цикла химиотерапии с дальнейшим контрольным обследованием и возобновлением приема таргетных средств.

В контрольной группе больные получали ИТК первого либо второго поколения в монотерапии вплоть до наступления прогрессирования или неприемлемых токсических реакций. Базовые параметры - пол, возраст, стадия заболевания и распространенность процесса - не демонстрировали статистически значимых расхождений между группами.

В главе «Результаты исследования» приведены данные об объективном ответе на экспериментальную схему, медианах выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, проведено сопоставление с контрольной группой, проанализированы выраженность токсичности на фоне экспериментального лечения и частота обнаружения мутации резистентности.

Полученные в диссертации результаты свидетельствуют о статистически значимом возрастании медианы выживаемости без прогрессирования и о достоверном увеличении медианы общей выживаемости. Экспериментальная схема не сопровождалась ростом частоты серьезных нежелательных явлений (III-IV степени) относительно контроля. Комбинированный подход в первой линии терапии также не ухудшал действенность последующих линий лекарственного воздействия. Частота выявления мутации T790M в обеих группах оказалась идентичной.

В главе «Заключение» дана интерпретация полученных результатов, резюмированы ключевые положения работы и их практическая ценность.

Таким образом, в диссертации убедительно доказана эффективность и обоснована перспектива широкого применения комбинированной лекарственной тактики для указанной когорты больных.

Заключение

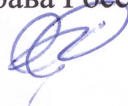
Диссертация Мандриной Марьяны Олеговны по теме «Интегрированная химиотерапия как новый подход к терапии I линии пациентов НМРЛ с мутацией EGFR

L858R в 21 экзоне» представляет собой завершенное научно-квалификационное исследование, в рамках которого решена практическая задача улучшения исходов у пациентов, чьи опухоли несут мутацию L858R в гене EGFR. В ходе работы установлено статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости при использовании изученного комбинированного режима в сравнении с таргетной монотерапией.

Диссертация полностью отвечает требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», введенного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции с изменениями от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент

Кандидат медицинских наук (14.01.12 – Онкология,
3.1.6. Онкология, лучевая терапия
в действующей номенклатуре специальностей),
ведущий научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей
Московского научно-исследовательского
Онкологического института имени П.А. Герцена
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России



Корниецкая Анна Леонидовна

05.06.2026г.

Подпись к.м.н., Корниецкой А. Л. заверяю

Ученый секретарь Московского научно-исследовательского
Онкологического института имени П.А. Герцена
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
кандидат биологических наук



Жарова Елена Петровна

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал
федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, тел. +7 (495) 150-11-22, электронная
почта mnioi@mail.ru, <https://new.nmicr.ru/mnioi>.