

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «25» июня 2026 г., № 61

О присуждении Мандриной Марьяне Олеговне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Интегрированная химиотерапия как новый подход к терапии I линии пациентов НМРЛ с мутацией EGFR L858R в 21 экзоне», по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите «16» апреля 2026 года (протокол заседания №35) диссертационным советом 21.1.032.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, приказ о создании диссертационного совета Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 11.04.2012 г. №105/нк (с изменениями от 07.11.2019 г. №1072/нк, от 03.06.2021 г. №561/нк, от 25.05.2022 г. №522/нк, от 19.05.2025 г. №421/нк, от 20.01.2026 г. №5/нк).

Соискатель Мандрина Марьяна Олеговна, «21» июля 1996 года рождения.

В 2019 году соискатель окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

В 2024 году соискатель окончила аспирантуру на базе кафедры последипломного образования врачей департамента профессионального образования ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Работает в должности врача-онколога поликлинического отделения службы внебюджетной медицинской деятельности централизованных вспомогательных клинических подразделений ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Диссертация выполнена на кафедре последипломного образования врачей департамента профессионального образования ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Экзамены кандидатского минимума сданы по дисциплинам: онкология, лучевая терапия «17» апреля 2023 г., иностранный язык (английский) «27» января 2023 г., история и философия науки «16» января 2023 г. Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 03/2025 выдана «29» января 2025 года ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Научный руководитель - доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН Лактионов Константин Константинович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, аппарат управления, первый заместитель директора; НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отдел лекарственного лечения, отделение противоопухолевой лекарственной терапии №3, заведующий.

Официальные оппоненты:

Орлов Сергей Владимирович - доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»», Курчатовский комплекс медицинской приматологии, научный руководитель;

Корниецкая Анна Леонидовна - кандидат медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена, отдел лекарственного лечения опухолей, ведущий научный сотрудник

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Чхиквадзе Владимиром Давидовичем, доктором медицинских наук, профессором, лаборатория хирургических технологий в онкологии научно-исследовательского отдела хирургии, урологии, гинекологии и инвазивных технологий в онкологии, заведующий, и утвержденном Солодким Владимиром Алексеевичем доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, и.о. директора, указала, что диссертационная работа Мандриной Марьяны Олеговны на тему «Интегрированная химиотерапия как новый подход к терапии I линии пациентов НМРЛ с мутацией EGFR L858R в 21 экзоне» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение актуальной научной задачи, в связи с отсутствием эффективных, доступных и не повышающих токсичность вариантов лекарственного лечения при наличии в опухоли мутации L858R в 21 экзоне в гене EGFR, а именно, - показано статистически значимое увеличение общей выживаемости при интегрированных курсах химиотерапии в таргетное лечение I линии на фоне приемлемого профиля токсичности по сравнению с монотерапией ИТК. Диссертационная работа соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 года №1786), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее

автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 6 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 2 работы, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 2 работы.

В опубликованных работах отражены предварительные результаты применения интегрированной химиотерапии в таргетное лечение, определены частота объективного ответа, выживаемость без прогрессирования и токсичность на фоне применения комбинации таргетной и химиотерапии; отражен подход к лечению пациентов немелкоклеточного рака легких, опухоль которых несет мутацию L858R в 21 экзоне гена EGFR.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации по теме диссертации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 70%, объем научных изданий составляет 0,542 печатных листов. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Особенности лекарственного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого с мутацией EGFR L858R в 21-м экзоне / М. О. Мандрина, Т. Д. Барболина, Л. Ю. Владимирова [и др.] // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18. – №10. – С. 54-59.

2. Анализ эффективности интегрированной химиотерапии в лечении пациентов с немелкоклеточным раком легкого с мутацией EGFR L858R в 21 экзоне ингибиторами тирозинкиназы первого и второго поколения / М. О. Мандрина, Т. Д. Барболина, Л. Ю. Владимирова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2024. – №32. – С. 7-13.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова

Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва. Отзыв подписан Аллахвердиевым Арифом Керимовичем, доктором медицинских наук, заведующим отделом торакоабдоминальной хирургии. В отзыве указано, что диссертационная работа является самостоятельным, законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена важная задача для практического здравоохранения - повышение эффективности результатов лечения пациентов метастатическим НМРЛ, в опухоли которых выявлена мутация L858R в 21 экзоне гена EGFR. Диссертация соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации 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 диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия;

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной онкологический диспансер», г. Новосибирск. Отзыв подписан Козловым Вадимом Викторовичем, доктором медицинских наук, заместителем главного врача по медицинской части. В отзыве указано, что диссертационная работа является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, имеющая важное значение для практического здравоохранения – улучшение результатов лечения пациентов метастатическим НМРЛ, в опухоли которых выявлена мутация L858R в 21 экзоне гена EGFR. Диссертация соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации 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 диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Орлов Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН и Корниецкая Анна Леонидовна, кандидат медицинских наук, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, являющихся экспертами по специальности диссертации, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.

Ведущая организация, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан подход к лечению пациентов немелкоклеточного рака легких, опухоль которых несет мутацию L858R в 21 экзоне гена EGFR;

предложен оптимальный и наиболее рациональный объем лекарственного лечения в качестве терапии I линии представленный приемом ингибиторов тирозинкиназы первого и второго поколения (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб) с интеграцией трех курсов химиотерапии по схеме паклитаксел и карбоплатин после двух месяцев таргетного лечения с последующим продолжением таргетной

терапии при отсутствии прогрессирования, позволяющий увеличить эффективность терапии не повышая уровень токсичности;

доказана необходимость разработки отдельного подхода к лечению пациентов немелкоклеточным раком легких, опухоль которых несет мутацию L858R в 21 экзоне гена EGFR;

введен в рутинную практику новый комбинированный режим лекарственной терапии для лечения пациентов с немелкоклеточным раком легких, опухоль которых несет мутацию L858R в 21 экзоне гена EGFR.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны потребность разработки иного терапевтического подхода к лечению пациентов с немелкоклеточным раком легких, опухоль которых несет мутацию L858R в 21 экзоне гена EGFR и необходимость его внедрения в широкую клиническую практику, по сравнению с пациентами, в опухоли которых обнаружена делеция в 19 экзоне в связи с различным клиническим прогнозом и ответом на таргетное лечение;

Применительно к проблематике диссертации результативно **использован** комбинированный подход к лекарственному лечению, включающий в себя применение как таргетных препаратов ингибиторов тирозинкиназы первого (гефитиниб) и второго поколения (афатиниб), так и трех курсов интегрированной химиотерапии по схеме паклитаксел и карбоплатин, позволивший продемонстрировать увеличение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости;

изложены убедительные доказательства того, что применение экспериментального комбинированного предложенного варианта лечения позволит статистически значимо улучшить результаты выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с применением монотерапии таргетными препаратами;

раскрыты основные преимущества и относительная безопасность использования экспериментального комбинированного лекарственного подхода,

сочетающего в себе прием таргетных препаратов первого поколения (гефитиниб) и второго поколения (афатиниб) и проведение курсов химиотерапии по схеме паклитаксел и карбоплатин;

изучены эффективность и безопасность применения комбинированного лекарственного подхода на основе сочетания приема таргетных препаратов и интеграции в лечение I линии курсов химиотерапии. Проведен анализ результатов выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости. Оценен профиль токсичности. Проведен анализ клинического течения заболевания, локализации метастазирования, влияния продолжения таргетной терапии в последующих линиях лечения, а также влияние экспериментального подхода к лечению на эффективность последующих линий терапии. Выполнена оценка частоты выявления мутаций резистентности T790M в обеих группах и было доказано отсутствие влияния экспериментального подхода к лечению на данный показатель. Отдельно проанализированы последующие линии терапии и выполнено сравнение эффективности последующего лечения в экспериментальной группе и группе контроля;

проведена модернизация алгоритма терапевтического подхода к лечению пациентов с немелкоклеточным раком легких, опухоль которых несет мутацию L858R в 21 экзоне гена EGFR, обеспечившая статистически значимое увеличение показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан и внедрен в практическую деятельность комбинированный лекарственный подход в качестве терапии I линии представленный приемом ингибиторов тирозинкиназы первого и второго поколения (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб) с интеграцией трех курсов химиотерапии по схеме паклитаксел и карбоплатин и последующим продолжением таргетной терапии для лечения пациентов с немелкоклеточным раком легких, опухоль которых несет мутацию L858R в 21 экзоне гена EGFR;

определены перспективы более широкого практического использования полученных результатов, а также дальнейших научных исследований, проведенных на большей когорте пациентов;

создан и представлен новый терапевтический подход к лечению пациентов с немелкоклеточным раком легких, опухоль которых несет мутацию L858R в 21 экзоне гена EGFR.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Работа выполнена на высоком методологическом уровне, на достаточном по количеству наблюдений клиническом материале, использованные методики соответствовали поставленным задачам;

теория построена на известных проверенных данных, о том, что показатели выживаемости и ответа на таргетное лечение не одинаковы между двумя чувствительными мутациями (L858R в 21 экзоне и делеция в 19 экзоне) в гене EGFR, что требует разработки отдельных терапевтических подходов к лечению пациентов в зависимости от выявленного варианта;

идея базируется на том, что добавление химиотерапии к таргетному лечению может позволить преодолеть возникающую резистентность к таргетным препаратам и улучшить показатели выживаемости по сравнению с использованием только таргетной терапии. Данная идея возникла на анализе мировой практики, и нашла свое подтверждение в ином исполнении в ряде исследований (например, FLAURA2);

использован комбинированный подход к лекарственному лечению, результаты которого анализировались в сравнении с данными литературы и собственным опытом в рамках ретроспективного анализа;

установлено, что предложенный лекарственный подход позволил статистически значимо увеличить выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость по сравнению с использованием только таргетной терапии в монорежиме;

проведено сравнение результатов автора и данных литературы, полученных ранее по рассматриваемой тематике, установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках;

использованы современные методики обработки информации: в рамках статистического анализа проведено вычисление медиан исследуемых признаков, статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия), для сравнения групп в отношении количественных переменных применялся тест Манна-Уитни, для сравнения качественных переменных применялся точный тест Фишера, для анализа времени до наступления событий использовался метод Каплана-Мейера, для сравнения групп применялся лог-ранговый тест, а также проводилась оценка отношения рисков (hazardratio, HR) с соответствующим 95% ДИ с помощью однофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса.

Личный вклад соискателя состоит в планировании всех этапов диссертационной работы, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, непосредственном сборе данных о 45 пациентов НМРЛ, опухоль которых несет мутацию L858R в 21 экзоне гена EGFR, в том числе прошедших обследование в рамках проспективной части исследования в научно-консультативном отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, статистической обработке собранных данных. Автором самостоятельно интерпретированы полученные данные и подготовлены основные публикации по выполненной работе на основании набранного материала. Диссертационная работа является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена важная задача для развития онкологии.

Диссертация Мандриной Марьяны Олеговны посвящена актуальной теме, имеет важное научно-практическое значение и соответствует всем требованиям

На заседании «25» июня 2026 года диссертационный совет принял решение за решение актуальной научной задачи – улучшение результатов лечения пациентов немелкоклеточным раком легкого, опухоль которых несет мутацию L858R в 21 экзоне гена EGFR, имеющей значение для развития онкологии, присудить Мандриной М.О. ученую степень кандидата медицинских наук.

Председательствующий
диссертационного совета,
д.б.н., профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета,
Д.М.Н.

[Handwritten signature]

Красильников М.А.



Гордеев С.С.