

«УТВЕРЖДАЮ»



И.о. директора
ФГБУ «ВНИИТ» Минздрава России
академик РАН, д.м.н., профессор,
В. А. Солодкий

« 19 » мая 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Мандриной Марьяны Олеговны на тему «Интегрированная химиотерапия как новый подход к терапии I линии пациентов НМРЛ с мутацией EGFR L858R в 21 экзоне», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертации

Рак легкого является одной из самых распространенных опухолей среди злокачественных новообразований в мире. Самым распространенным гистологическим вариантом рака легкого является аденокарцинома, а одними из самых часто встречающихся мутаций в аденокарциноме легкого являются мутации в гене EGFR. К чувствительным к таргетной терапии мутациям в гене EGFR относятся делеция в 19 экзоне и мутация L858R в 21 экзоне.

Несмотря на то, что стандартом лечения при обоих вариантах молекулярно-генетического нарушения является применение ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), наблюдаемый ответ на терапию отличается в зависимости от варианта мутации. Пациенты, в опухоли которых обнаружена мутация L858R в 21 экзоне, не получают преимуществ в показателях общей выживаемости при применении таргетной терапии в мнорежиме по сравнению с проведением химиотерапии в I линии независимо от поколения применяемого препарата в I линии. Также у данной когорты пациентов наблюдаются более низкие показатели медианы выживаемости без прогрессирования и объективного ответа на лечение по сравнению с пациентами, в опухоли которых обнаружена делеция в 19 экзоне. Таким образом, разработка новых более эффективных подходов к лечению данной категории пациентов является важной и актуальной задачей.

Связь темы диссертации с планом основных научных работ

Диссертационная работа Мандриной М. О. выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Представленные в работе цели, задачи и результаты направлены на разработку и внедрение современных методов лечения для пациентов с установленным диагнозом метастатического немелкоклеточного рака легких, опухоль которых имеет подтвержденную мутацию L858R в 21 экзоне гена EGFR.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые на значительном количестве пациентов в Российской Федерации проведен комплексный анализ выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости у пациентов с мутацией EGFR L858R в 21 экзоне при применении комбинированного лекарственного подхода, а также оценено влияние данного экспериментального подхода на уровень токсичности проводимой терапии, на частоту последующего выявления мутации резистентности T790M и на эффективность последующих линий лечения.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные в ходе научного исследования результаты позволяют оценивать интегрирование курсов химиотерапии в таргетное лечение данной категории пациентов как новый альтернативный и более эффективный лекарственный подход по сравнению со стандартными, используемыми в настоящее время вариантами монотерапии ИТК.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы Мандриной Марьяны Олеговны представляют собой ценный вклад в развитие современных подходов к терапии метастатического немелкоклеточного рака легкого при наличии мутации L858R. Результаты и выводы могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике онкологическими учреждениями в лечении пациентов с установленным диагнозом аденокарциномы легкого при наличии мутации L858R в 21 экзоне гена EGFR посредством их внедрения в клинические рекомендации. Полученные в ходе диссертационного исследования результаты в дальнейшем могут быть основой для проведения последующих исследований на большей когорте пациентов с включением

дополнительных данных о молекулярно-генетическом статусе (наличии или отсутствии ко-мутаций, экспрессии PD-L).

Личный вклад автора

Автор самостоятельно выполнила сбор и анализ отечественных и зарубежных работ, посвященных данной тематике. Принимала непосредственное участие в разработке дизайна исследования, определении цели и задач исследования, наборе пациентов. Самостоятельно выполнила сбор данных, их статистическую обработку, оформление и обобщение результатов исследования, оформление и представление выводов исследования, написание публикаций по результатам данной работы.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация представляет собой клиническое исследование, выполненное на высоком современном методологическом уровне. В исследование проспективно были включены пациенты в экспериментальную группу, сравнение проводилось с ретроспективной контрольной группы. Пациенты экспериментальной группы получали на первом этапе в течение двух месяцев таргетную терапию ИТК первого или второго поколения, после чего прием препаратов прекращался, и выполнялось интегрирование трех курсов химиотерапии с последующим контрольным обследованием и обратным переходом на таргетное лечение. Пациенты контрольной группы получали таргетную терапию ИТК первого или второго поколения в монорежиме до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Работа изложена на 106 страницах машинописного текста в традиционном стиле, содержит введение 3 главы, заключение, выводы и практические рекомендации. Завершает работу список литературы, состоящий из 111 источников.

В ведении автором обоснована актуальность работы, ее научная новизна и практическая значимость, также во введении отражены положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» автором выполнен подробный анализ современного состояния проблемы лекарственной терапии и ответа на проводимое лечение при наличии в опухоли мутации L858R в 21 экзоне гена EGFR, что в полной мере обосновывает актуальность выполненного автором исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» представлен дизайн исследования, описаны критерии включения и исключения пациентов в протокол, а также представлена характеристика пациентов.

В главе «Результаты исследования» представлены результаты объективного ответа на экспериментальный вариант лечения, медианы выживаемости без

прогрессирования, медианы общей выживаемости, проведено сравнение с контрольной группой.

По результатам исследования установлены статистически значимое повышение медианы выживаемости без прогрессирования с 13 месяцев в контрольной группе до 23 месяцев в экспериментальной (HR 0,50 [95% ДИ: 0,268; 0,942]), а также статистически значимое повышение медианы общей выживаемости с 32 месяцев в контрольной группе пациентов до 43 в экспериментальной ($p = 0,008$, HR 0,467 [95% ДИ: 0,248; 0,881]). Повышения частоты развития нежелательных явлений III-IV степени при применении комбинированного лекарственного подхода при этом отмечено не было. Экспериментальный подход к терапии I линии не снижал эффективность последующих линий лекарственного лечения.

В главе «Заключение» автор приводит подробный анализ полученных результатов. В главе обобщены основные результаты диссертационного исследования, отражены основные положения работы и их практическая ценность. Предоставленные выводы и практические рекомендации полностью соответствуют полученным результатам.

Принципиальных замечаний к работе нет. Структура диссертации, стиль изложения материала, обоснованность выводов и практических рекомендаций соответствуют требованиям, предъявляемым к научным работам.

Заключение

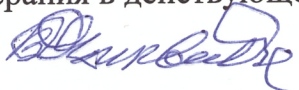
Диссертационная работа Мандриной Марьяны Олеговны «Интегрированная химиотерапия как новый подход к терапии I линии пациентов НМРЛ с мутацией EGFR L858R в 21 экзоне» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение актуальной научной задачи по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, отсутствия 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 года №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.

Отзыв обсужден и одобрен на научно-практической конференции лаборатории хирургических технологий в онкологии научно-исследовательского отдела хирургии, урологии, гинекологии и инвазивных технологий в онкологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России 18 мая 2026 г., протокол № 5.

Заведующий лабораторией хирургических технологий в онкологии научно-исследовательского отдела хирургии, урологии, гинекологии и инвазивных технологий в онкологии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России профессор, доктор медицинских наук по специальности 14.01.12 - Онкология (3.1.6. Онкология, лучевая терапия в действующей номенклатуре научных специальностей)



Чхиквадзе Владимир Давидович

Подпись д.м.н., проф. В.Д. Чхиквадзе заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Цаллагова Земфира Сергеевна