

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, члена-корреспондент РАН, научного руководителя Курчатовского комплекса медицинской приматологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»» Орлова Сергея Владимировича 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

Среди злокачественных новообразований рак легкого является одним из самых распространенных и агрессивно протекающих опухолевых заболеваний. Для аденокарцином, наиболее часто встречающегося гистологического подтипа рак легкого, характерно наличие драйверных мутаций, наиболее распространенной среди которых являются мутации в гене EGFR.

Несмотря на то, что к чувствительным мутациям в гене EGFR относятся два молекулярно-генетических нарушения: делеция в 19 экзоне гена EGFR и мутация L858R в 21 экзоне, ответ на лекарственную терапию в зависимости от того, какой конкретно вариант выявлен в опухоли пациента, может существенно отличаться. Так применение ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) при мутации L858R не позволяет достичь выраженного объективного ответа и увеличения выживаемости без прогрессирования, как при наличии в опухоли делеции в 19 экзоне, не приводит к статистически значимому выигрышу в общей выживаемости.

Таким образом, разработка терапевтических подходов, позволяющих улучшить результаты лечения данной когорты пациентов является важной и актуальной задачей, стоящей перед практическим здравоохранением.

Научная новизна

Научная новизна работы не вызывает сомнения, так как впервые на значительном количестве человек в Российской Федерации проведено исследование только с участием пациентов, в опухоли которых выявлена мутация L858R, проведена оценка объективного ответа, выживаемости без прогрессирования, выполнено сравнение частоты нежелательных явлений между контрольной и экспериментальной группами, а также частоты выявления мутации резистентности T790M, проведен анализ результатов общей выживаемости при применении комбинированного лекарственного подхода. Отдельно была проведена оценка влияния экспериментального лечения на результаты терапии на последующих линиях лечения, в том числе при повторном применении таргетных препаратов.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Мандриной М. О. выполнена с использованием корректных статистических методов для анализа полученных результатов. Перед началом исследования была рассчитана статистическая гипотеза, набрано достаточное количество пациентов для получения достоверных результатов. В научной работе проанализированы клинические особенности заболевания и проведен сравнительный анализ результатов лечения между контрольной и экспериментальной группами. Результаты исследования представлены в 2 публикациях, представленных в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Уровень

проведения исследования, анализа и изложения полученных данных полностью обеспечивает объективность и достоверность полученных результатов.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

Применение нового подхода к лечению пациентов с активирующей мутацией EGFR L858R в 21 экзоне позволило увеличить не только выживаемость без прогрессирования, но и статистически значимо повысило общую выживаемость по сравнению с имеющимися стандартными вариантами терапии. Данные результаты были достигнуты без увеличения частоты нежелательных явлений среди пациентов экспериментальной группы, а применение экспериментального подхода не снизило частоту встречаемости мутации резистентности T790M. Разработанный терапевтический подход, включающий в себя добавление курсов химиотерапии в проводимое таргетное лечение пациентов немелкоклеточным раком легкого при мутации L858R в гене EGFR, уже внедрен в практическую деятельность 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». Внедрение нового подхода в широкую клиническую практику позволит значительно улучшить результаты лечения данной категории пациентов. Результаты исследования используются в практической лечебной деятельности.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа написана в классическом литературном стиле. 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, отражены положения, выносимые на защиту, результаты апробации.

В главе «Обзор литературы» автором выполнен подробный анализ исторических данных и современного состояния проблемы лекарственного лечения и ответа на него при наличии в опухоли мутации L858R в 21 экзоне гена EGFR, что в полной мере обосновывает актуальность выполненного автором исследования. Разобраны основные вехи в исследовании эффективности таргетных препаратов, представлены результаты исследований, посвященных различным вариантам комбинированной терапии, как с использованием антиангиогенных препаратов, так и при использовании различных схем и вариантов комбинации таргетного лечения и химиотерапии.

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

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. Основные характеристики, такие как пол, возраст, стадия заболевания и распространённость процесса не имели статистически значимых отличий между пациентами обеих групп.

В главе «Результаты исследования» представлены результаты объективного ответа на экспериментальный вариант лечения, медианы выживаемости без прогрессирования, медианы общей выживаемости, проведено сравнение с

контрольной группой, оценена выраженность токсичности на фоне экспериментального лечения, частота выявления мутации резистентности.

Результаты диссертационной научной работы демонстрируют 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]).

Экспериментальное лечение не повышало частоту развития нежелательных явлений III-IV степени по сравнению с контрольной группой. Комбинированный лекарственный подход в I линии терапии, также не снижал эффективность последующих линий лекарственного лечения. Частота выявления мутации резистентности T790M в обеих группах была идентичной.

В главе «Заключение» представлен анализ полученных результатов, отражены основные положения работы и их практическая ценность.

Таким образом, в диссертационной работе обоснованно доказана эффективность и перспективность для широкого внедрения комбинированного лекарственного подхода для данной категории пациентов.

Заключение

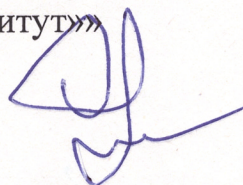
Диссертационная работа Мандриной Марьяны Олеговны на тему «Интегрированная химиотерапия как новый подход к терапии I линии пациентов НМРЛ с мутацией EGFR L858R в 21 экзоне» является научно-квалификационным исследованием, по результатам которого решена практическая задача по улучшению результатов лечения у пациентов, в опухоли которых выявлена мутация L858R в гене EGFR. В рамках данной работы установлено статистически значимое увеличение общей выживаемости при

применении изученного комбинированного подхода по сравнению с монотерапией таргетными препаратами.

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 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.01.12 – Онкология), члена-корреспондент РАН, научный руководитель Курчатовского комплекса медицинской приматологии ФГБУ «НИЦ «Курчатовский институт»



Орлов Сергей Владимирович

04.06.2026.

Подпись д.м.н., члена-корреспондент РАН Орлова С. В. заверяю

Заместитель директора - Главный ученый секретарь

ФГБУ «НИЦ «Курчатовский институт»

Доктор физико-математических наук



Алексеева Ольга Анатольевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»»

Адрес 123182 Россия, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1, тел. +7 (499) 196-95-39, электронная почта: nrcki@nrcki.ru, сайт <https://nrcki.ru>