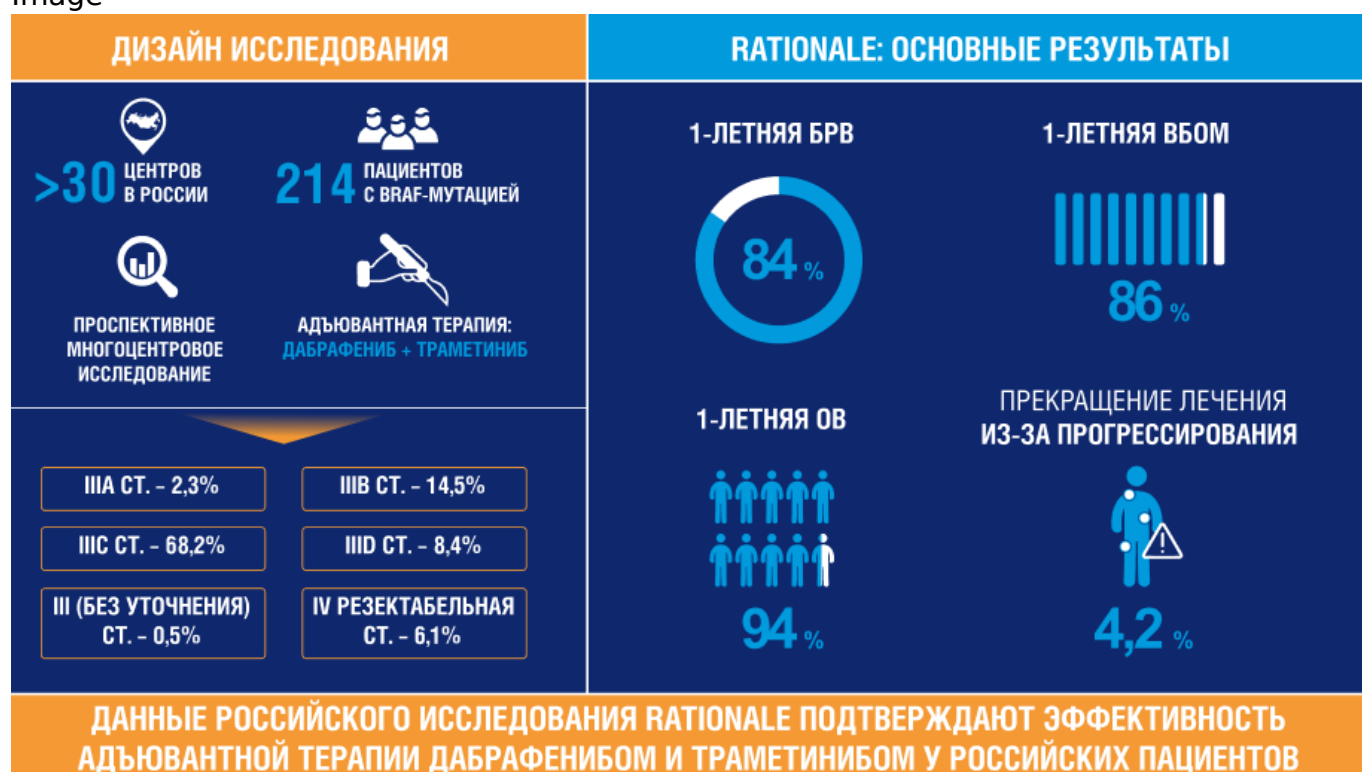


Исследование Rationale: результаты адъювантной таргетной терапии при меланоме кожи в России

Исследование Rationale: результаты адъювантной таргетной терапии при меланоме кожи в России

Image



Эффективность таргетной терапии (ТТ) у пациентов с меланомой кожи подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ)¹. Несмотря на это, практикующие врачи всегда с интересом ждут результатов исследований реальной клинической практики (РКП). Такое внимание прежде всего обусловлено тем, что популяция пациентов, получающих лечение исследуемым препаратом в реальных условиях, может значительно отличаться от когорты пациентов, включенных в РКИ в соответствии с жесткими критериями протокола. Кроме того, характеристики пациентов в определенном географическом регионе могут иметь свои особенности. Так, например, частота мутации BRAF у российских пациентов с меланомой кожи составляет около 60%², что выше, чем в других популяциях (35—50%³).

В 2025 году было завершено исследование Rationale — первое исследование РКП, оценивающее эффективность и безопасность комбинации дабрафениба и траметиниба популяции российских пациентов с меланомой кожи¹¹.

В исследовании Rationale, проведенном на базе более 30 исследовательских центров,

были оценены клинические исходы у двух когорт пациентов — получавших ТТ комбинацией дабрафениба и траметиниба в адъювантном режиме после удаления меланомы кожи и по поводу метастатической меланомы. В данной статье мы обсуждаем результаты адъювантной ТТ в исследовании Rationale, сравниваем их с данными РКИ [COMBI-AD¹](#) и отвечаем на вопрос: воспроизводятся ли данные РКИ в российской реальной клинической практике?

Дизайн исследования Rationale¹¹

Проведенное исследование представляет собой проспективное неинтервенционное многоцентровое исследование, включившее 214 пациентов, получавших адъювантную ТТ после удаления меланомы кожи.

Пациенты посещали исследовательские центры в соответствии с обычной клинической практикой и проходили стандартные процедуры и обследования в соответствии с клиническими рекомендациями и решением врача. Период наблюдения в рамках исследования составлял 1 год, что соответствует рекомендуемой продолжительности адъювантной терапии⁴.

Первичной конечной точкой эффективности исследования Rationale являлась 1-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ).

Характеристики пациентов в исследовании Rationale¹¹

Исходные демографические и клинические данные пациентов, включенных в исследование Rationale, в сравнении с данными пациентов в исследовании COMBI-AD приведены в таблице 1.

Таблица 1. Сравнение характеристик пациентов, получавших адъювантную ТТ в исследованиях Rationale и COMBI-AD^{5, 6}

Image

Показатель	Rationale n = 214	COMBI-AD n = 438
Пол, n (%)		
мужской	91 (42,5%)	244 (55,7%)
женский	123 (57,5%)	194 (44,3%)
Клиническая стадия меланомы на момент проявления заболевания по AJCC 8, n (%)		
III (без уточнения)	1 (0,5%)	4 (0,9%)
IIIA	5 (2,3%)	50 (11,4%)
IIIB	31 (14,5%)	145 (33,1%)
IIIC	146 (68,2%)	217 (49,6%)
IIID	18 (8,4%)	22 (5,0%)
IV резектабельная	13 (6,1%)	—
Изъязвление первичной опухоли, n (%)		
Да	115 (53,7%)	179 (40,9%)
Нет	52 (24,3%)	253 (57,8%)
Нет данных	47 (22,0%)	6 (1,3%)
Опухолевое поражение регионарных лимфатических узлов, n (%)		
1 регионарный л/у	108 (50,5%)	177 (40,7%)
2–3 регионарных л/у	54 (25,2%)	158 (36,5%)
4 и более регионарных л/у	25 (11,7%)	73 (16,8%)
Нет данных	27 (12,6%)	26 (6,0%)
Тип BRAF мутации, n (%)		
V600 (без уточнения)	67 (31,3%)	—
V600E	142 (66,3%)	397 (91,5%)
V600K	4 (1,9%)	41 (8,5%)
Другая	1 (0,5%)	—
Статус ECOG		
0	147 (68,7%)	405 (93,3%)
1	66 (30,8%)	33 (6,7%)
2	1 (0,5%)	—

В исследовании Rationale у пациентов чаще была диагностирована меланома стадий IIIB (14,5%) и IIIC (68,2%) (по AJCC 8). У большинства пациентов (53,7%) меланома была с изъязвлением. В большинстве случаев при молекулярно-генетическом тестировании была обнаружена мутация BRAF V600E (66,3%), у 31,3% пациентов была диагностирована мутация V600 без уточнения подтипа.

У пациентов в исследовании Rationale несколько чаще, чем в исследовании COMBI-AD, встречалось изъязвление первичной опухоли, более тяжелое функциональное состояние и более распространенные стадии меланомы (IIIC и IIID)⁵.

Эффективность адъювантной таргетной терапии в исследовании Rationale¹¹

Медиана продолжительности наблюдения за пациентами составила 12 (от 0,07 до 13) месяцев.

Основные показатели эффективности лечения у пациентов, включенных в исследование Rationale, в сравнении с данными пациентов в исследовании COMBI-AD⁵ приведены

Таблица 2. Показатели эффективности адъювантной ТТ в исследованиях Rationale и COMBI-AD⁵

Image

Показатель	Rationale n = 214	COMBI-AD n = 438
1-летняя БРВ, %	84	88
1-летняя ВБОМ, %	86	71
1-летняя ОВ, %	94	97

В исследовании Rationale не были достигнуты медианы БРВ, общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без отдаленных метастазов (ВБОМ).

Вероятность остаться на терапии в течение года составила 87% (95% ДИ: 82%, 91%). Курс по плану завершили 103 (48,1%) пациента. В отношении 77 (36,9%) пациентов нет информации о завершении терапии. 34 (15,9%) пациента досрочно прекратили лечение, из них по причине прогрессирования заболевания — 9 (4,2%). В реальной практике этот показатель оказался даже лучше, чем в исследовании COMBI-AD (5,3%)⁶.

Профиль безопасности адъювантной таргетной терапии в исследовании Rationale¹¹

Частота возникновения нежелательных явлений (НЯ) любой степени тяжести составила 44,9%, НЯ ≥3 степени тяжести — 5,1%. Основные НЯ, развивавшиеся на фоне проведения адъювантной ТТ, представлены в таблице 3.

Таблица 3. НЯ при проведении адъювантной ТТ в исследовании Rationale (n = 214)

Image

НЯ	Любая степень, n (%)	≥3 степени тяжести, n (%)	Подтверждена связь с приемом дабрафениба и (или) траметиниба, n (%)
Любые НЯ	96 (44,9%)	11 (5,1%)	83 (38,8%)
Пирексия	30 (14,0%)	2 (0,9%)	30 (14,0%)
Сыпь, зуд, дерматит	14 (6,5%)	0 (0,0%)	14 (6,5%)
Кардиотоксичность	8 (3,7%)	1 (0,5%)	7 (3,3%)
Увеит	8 (3,7%)	4 (1,9%)	5 (2,3%)
Тошнота	6 (2,8%)	0 (0,0%)	6 (2,8%)
Узловая эритема	3 (1,4%)	0 (0,0%)	3 (1,4%)
Другие НЯ	27 (12,6%)	4 (1,9%)	19 (8,9%)

Наиболее частым НЯ была пирексия. Частота развития пирексии любой степени тяжести составила 14%, 3-й степени тяжести — 0,9%. Для сравнения: в исследовании COMBI-AD общая частота развития пирексии составила 63%, пирексии ≥3 степени тяжести — 5%⁶.

У части пациентов по причине развития НЯ была скорректирована схема лечения (прекращение терапии, прерывание терапии или изменение дозы препарата). Данные по коррекции терапии по причине НЯ представлены в таблице 4.

Таблица 4. Изменение терапии в связи с развитием НЯ в исследовании Rationale

Image

Изменение терапии	По причине НЯ, связанных с приемом:	
	дабрафениба, n (%)	траметиниба, n (%)
Прекращение терапии	6 (2,8%)	24 (11,2%)
Прерывание терапии	22 (10,3%)	7 (3,3%)
Изменение дозы препарата	28 (13,1%)	16 (7,5%)

Изменения качества жизни и функционального статуса у пациентов, получающих адъювантную таргетную терапию в исследовании Rationale¹¹

Проведение адъювантной ТТ не снижало качество жизни пациентов, а по ряду показателей (общее состояние здоровья, физическое состояние, ролевое, эмоциональное, когнитивное и социальное функционирование) демонстрировало тенденцию к его повышению.

Данные других исследований РКТ адъювантной таргетной терапии после удаления меланомы кожи

Rationale — первое российское исследование РКТ, направленное на оценку эффективности адъювантной ТТ комбинацией дабрафениба и траметиниба у пациентов после удаления меланомы кожи¹¹. Однако в мировой клинической практике подобные исследования уже проводились. Каковы их результаты?

[Bai X. и соавт.](#) проанализировали данные 393 пациентов с меланомой кожи IIIA—D стадий, получивших адъювантную ТТ. 1-летняя БРВ составила 92,7%⁷, что превосходит аналогичный показатель в исследованиях COMBI-AD⁵ (88%) и Rationale (84%).

[Placzke J. и соавт.](#) проанализировали данные 101 пациента с III—IV стадиями меланомы кожи, получивших адъювантную ТТ⁸. 2-летняя БРВ составила 66%

(соответствует данным COMBI-AD —67%¹).

1-летняя БРВ в исследовании [Livingstone E. и соавт.](#) (114 пациентов с меланомой кожи IIIA—D стадий, получавших адъювантную ТТ) составила 88%⁹, что соответствует данным COMBI-AD⁵ (88%) и незначительно превосходит результаты Rationale (84%). При медиане наблюдения 25,3 месяца отдаленные рецидивы развились у 35% пациентов. Медиана БРВ среди пациентов с рецидивом составила 17,6 месяца (по всем пациентам — не достигнута).

[Grover P. и соавт.](#) проанализировали данные 80 пациентов, получавших адъювантную ТТ после резекции меланомы IIIA стадии¹⁰. 1-летняя БРВ составила 100%, 2-летняя — 98,5%. 2-летняя ВБОМ составила 100%.

Выводы

Image

Данные исследования РКП Rationale подтверждают эффективность адъювантной ТТ дабрафенибом и траметинибом у российских пациентов после резекции меланомы кожи III стадии:

- 1-летняя ОВ — 94%
- 1-летняя БРВ — 84%
- 1-летняя ВБОМ — 86%

Image

В целом полученные результаты соответствуют данным исследования COMBI-AD⁵ (1-летняя ОВ — 97%, 1-летняя БРВ — 88%), а по показателю 1-летней ВБОМ даже превосходят их (71%).

Image

В исследовании Rationale не было зарегистрировано новых, не описанных ранее НЯ на фоне приема дабрафениба и траметиниба⁵.

Image

Частота развития пирексии составила 14,0% (в 4,5 раза ниже, чем в РКИ⁵).

Image

Проведение адъювантной ТТ не снижало качество жизни пациентов в условиях РКП.

Список сокращений

БРВ — безрецидивная выживаемость;

ВБОМ — выживаемость без отдаленных метастазов;

НЯ — нежелательные явления;

РКИ — рандомизированные клинические исследования;

РКП — реальная клиническая практика;

ОВ — общая выживаемость;

ТТ — таргетная терапия.

Список литературы

1. Long, Georgina V., et al. "Final results for adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma." *New England Journal of Medicine* 391.18 (2024): 1709-1720.
2. Франк Г.А. и соавт. "Первое Всероссийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене BRAF." *Архив патологии* 76.3 (2014): 65-73.
3. Menzer, Christian, et al. "Targeted therapy in advanced melanoma with rare BRAF mutations." *Journal of Clinical Oncology* 37.33 (2019): 3142-3151.
4. Клинические рекомендации МЗ РФ "Меланома кожи и слизистых оболочек 2025". Электронный ресурс: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/921_1 [Дата доступа: 26.02.2026].

5. Dummer, Reinhard, et al. "Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma." *New England Journal of Medicine* 383.12 (2020): 1139-1148.
6. Long, Georgina V., et al. "Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma." *New England Journal of Medicine* 377.19 (2017): 1813-1823.
7. Bai, Xue, et al. "Dabrafenib plus trametinib versus anti-PD-1 monotherapy as adjuvant therapy in BRAF V600-mutant stage III melanoma after definitive surgery: a multicenter, retrospective cohort study." *EClinicalMedicine* 65 (2023).
8. Placzke, Joanna, et al. "Modern approach to melanoma adjuvant treatment with anti-PD1 immune check point inhibitors or BRAF/MEK targeted therapy: multicenter real-world report." *Cancers* 15.17 (2023): 4384.
9. Livingstone, Elisabeth, et al. "Multicenter real-world data of adjuvant treatment and disease outcome of patients with melanoma with high-risk of recurrence." (2022): 9570-9570. <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/210080/poster>.
10. Grover, Piyush, et al. "Efficacy of adjuvant therapy in patients (pts) with AJCC v8 stage IIIA cutaneous melanoma." (2023): 9518-9518. <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/218508>.
11. Самойленко И.В. и соавт. Адъювантная таргетная терапия у пациентов с меланомой кожи: данные российской реальной клинической практики (исследование RATIONALE). *Современная Онкология*. 2025;27(3):246-257.

11507657/ONCO/web/02.26/0

Вам также может быть интересно



Статья

6 минут

Адъювантная таргетная и иммунотерапия: эффективность и влияние на органоспецифическое метастазирование меланомы 3 стадии

Статья

- 23 Июл. 2025

6 минут

Адъювантная таргетная и иммунотерапия: эффективность и влияние на органоспецифическое метастазирование меланомы 3 стадии

[See more details](#)

Hide details



Статья

5 минут

Опции адъювантной терапии при III стадии меланомы кожи

Статья

- 23 Июл. 2025

5 минут

Опции адъювантной терапии при III стадии меланомы кожи

[See more details](#)

Hide details



Статья

3 минуты

Адъювантная таргетная терапия у пациентов с меланомой кожи IIIA стадии

Статья

- 30 Май 2025

3 минуты

Адъювантная таргетная терапия у пациентов с меланомой кожи IIIA стадии

[See more details](#)

Hide details

Теги

- Онкология

Source URL:

<https://pro.novartis.ru/ru-ru/therapeutical-areas/oncology/melanoma/reviews/issledovanie-racionale-rezultaty-adyuvantnoy-targetnoy-terapii-pri-melanome-kozhi-v-rossii>