



Распространенность различных подтипов мутации в гене *BRAF* у пациентов с метастатической меланомой в России на основании собственных исследований

К.В. Орлова, к.м.н., Л.В. Демидов, д.м.н.

Адрес для переписки: Кристина Вячеславовна Орлова, krisman03@gmail.com

Для цитирования: Орлова К.В., Демидов Л.В. Распространенность различных подтипов мутации в гене *BRAF* у пациентов с метастатической меланомой в России на основании собственных исследований. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (22): 38–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-22-38-40

*Мутация в гене *BRAF* является ключевой при меланоме кожи. Ее распространенность варьирует в зависимости от региона проживания и других клинико-морфологических характеристик. Определение мутации в гене *BRAF* у пациентов с метастатической меланомой является первостепенным молекулярно-генетическим исследованием, которое может повлиять на выбор лекарственной терапии. Как показали клинические исследования, важно не только определение наличия или отсутствия мутации в гене *BRAF*, но и определение генотипа мутации *BRAF*, которое имеет клиническую и практическую значимость. В данной статье мы рассмотрели результаты собственных исследований, оценили распространенность мутации в гене *BRAF* и генотипов, а также провели корреляцию мутации с возрастом пациентов и локализацией меланомы.*

Ключевые слова: меланома, мутация в гене *BRAF* V600, V600K, V600R, метастатическая меланома кожи

Введение

В 2023 г. зарегистрировано 11 605 новых случаев меланомы в России [1], что сопоставимо с данными за 2022 г. (11 923 новых случая) [2] и 2021 г. (11 412 новых случаев) [3]. Ультрафиолетовое излучение выступает в качестве основного фактора риска развития меланомы. Знание различных молекулярных типов меланомы позволяет лучше охарактеризовать их и выбрать возможные подходы к лекарственной терапии. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения меланоцитарные образования делятся на девять различных вариантов в зависимости от кумулятивного солнечного повреждения, которое коррелирует с молекулярными изменениями [4]. Наиболее обширная группа — меланомы, ассоциированные с низким уровнем кумулятивного солнечного повреждения, или по-

верхностно распространяющиеся меланомы, характеризующиеся частым наличием мутации в гене *BRAF* типа V600 [5].

Мутация в гене *BRAF* является наиболее частым генетическим изменением при меланоме кожи и встречается примерно в 40–60% случаев [6, 7]. При меланоме выявлено более 80 мутаций в 15-м экзоне гена *BRAF* [8]. При этом большинство из них – это замена одной аминокислоты на валин 600 [8]. Наиболее распространенным генотипом является V600E (замена валина на глутаминовую кислоту), который встречается примерно в 80% случаев меланом с *BRAF*-мутацией, V600K – в 15% случаев, а мутации V600R/M/D/G – примерно в 5% случаев [9]. При этом частота генотипа V600E или V600K может варьировать в зависимости от популяции. Знание точной локализации мутации в гене *BRAF*



важно, поскольку эффективность лекарственной терапии отличается при разных альтерациях.

Цель настоящего исследования – изучить распространенность различных генотипов мутации в гене *BRAF* в России на основании наблюдательных исследований у пациентов с метастатической меланомой, получающих лекарственную терапию.

Материал и методы

За основу данных были взяты результаты двух исследований: ретроспективного многоцентрового исследования проспективно ведущейся базы данных по оценке эффективности и переносимости таргетной терапии (исследование ADMIRE, NCT03663647) и проспективного многоцентрового исследования оценки эффективности и переносимости терапии анти-PD1 в России (исследование FORA, NCT05120024). Молекулярно-генетическое исследование проводилось в соответствии с принятой рутинной практикой в медицинском учреждении, где выполнялось тестирование. Результаты тестирования вносились в индивидуальную регистрационную карту пациентов на протяжении всего исследования в тот момент, когда был получен результат.

Результаты

В исследование FORA было включено 632 пациента: с меланомой кожи – 90,5%, без выявленного первичного очага (ВПО) – 90,5%, с увеальной и меланомой конъюнктивы – 6,5% (n = 45), с меланомой слизистой локализации – 3,0% (n = 21). Мутация в гене *BRAF* V600 была определена у 601 (86%) пациента (среди всех пациентов – с меланомой кожи и без ВПО, с опухолями слизистой и увеальной локализации), из них мутация *BRAF* V600 встречалась у 210 (34,9%) пациентов, у 391 (65,1%) мутация *BRAF* V600 не была выявлена.

Далее мы подробнее остановимся на мутации в гене *BRAF* в основной подгруппе пациентов с меланомой кожи или без ВПО, при которой эта мутация наиболее часто встречается. Определение мутации в гене *BRAF* было назначено 561 (88,8%) из 632 пациентов с меланомой кожи и без ВПО, получавших терапию пролголимабом. Из них у 210 (37,4%) мутация была выявлена. Таким образом, среди пациентов с меланомой кожи и меланомой без ВПО распространенность мутации в гене *BRAF* составила 37,4%. Дополнительно проведена корреляция между возрастом и локализацией. Пациенты с мутацией в гене *BRAF* были более молодого возраста (60,00 [48,75; 69,00]), чем пациенты, у которых мутация выявлена не была (65,00 [60,00; 73,00]; p < 0,001). Частота мутации в гене *BRAF* оказалась выше у относительно молодых пациентов (< 50 лет – 59,4%, ≥ 50 лет – 29,1%; p < 0,001). При сравнении частоты выявления мутации в гене *BRAF* в зависимости от локализации первичной опухоли кожи выявлено, что у пациентов с локализацией первичного очага на туловище чаще встречалась мутация в гене *BRAF*, чем у пациентов с локализацией на нижних конечностях (42,6% про-

Таблица. Подтипы мутации в гене *BRAF* у пациентов с метастатической меланомой в РФ

Подтип мутации	Число случаев (n = 592), абс. (%)
V600E	426 (72)
V600K	38 (6,4)
V600R	3 (0,5)
V600D	2 (0,3)
Редкие мутации <i>BRAF</i> nonV600	6 (1,0)
V600 без уточнения подтипа	117 (19,8)

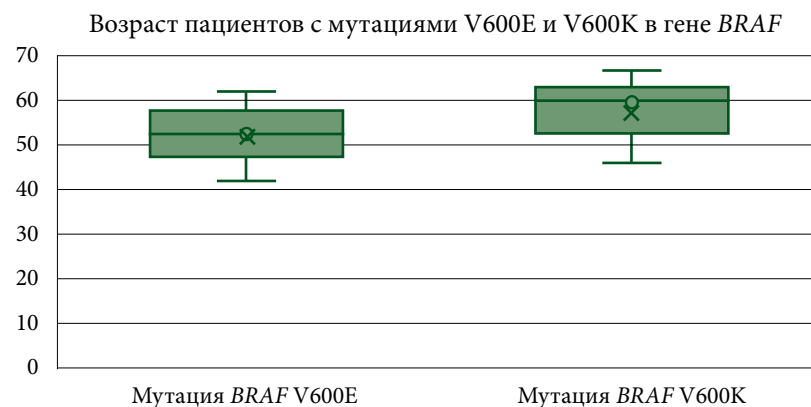


Рис. Различия пациентов с мутациями *BRAF* V600E и *BRAF* V600K по возрасту

тив 30,2%; p = 0,031) и на верхних конечностях (42,6 против 26,2%; p = 0,021).

Для проведения анализа распространенности различных генотипов мутации в гене *BRAF* были объединены результаты тестирования из двух исследований: 210 взрослых пациентов, получавших терапию пролголимабом, которые имели мутацию *BRAF* V600, из исследования FORA и 382 пациента с мутацией в гене *BRAF* V600, получавших ингибиторы *BRAF*/+/-МЕК, из ретроспективного исследования ADMIRE. Таким образом, в анализ суммарно вошло 592 пациента с мутацией в гене *BRAF* из двух исследований. Средний возраст пациентов составил 52,05±15,30 года.

Среди мутаций была проведена оценка распространенности подтипов: V600E, V600R, V600D или V600K. Подтип мутации не был определен у 116 (20%) пациентов, что связано с особенностями использования методики тестирования без различий спецификации V600E или V600K (таблица). Среди V600 мутаций наиболее часто встречалась V600E (426 пациентов – 72%). Ограничением данного анализа является использование в рутинной практике в части учреждений в России методики проведения тестирования, не позволяющей оценить генотип или более редкие варианты мутации.

Статистически значимых различий в зависимости от локализации первичной опухоли не выявлено. Возраст пациентов с выявленной мутацией V600E более молодой, чем у пациентов с V600K: (52,5 [42,00; 62,00] против 59,5 [46,00; 66,5]; p = 0,026) (рис.).



Обсуждение

Многочисленные популяционные исследования демонстрируют корреляцию с клинико-патологическими характеристиками и наличием мутаций гена *BRAF*. Тем не менее эти результаты не являются окончательными и варьируют в зависимости от популяции и проанализированных образцов. В различных исследованиях сообщалось, что мутации *BRAF* чаще встречаются в коже, периодически подвергавшейся воздействию солнечного света, что коррелирует с подтипом поверхностно распространяющейся меланомы и локализацией на туловище [10]. Мутация *BRAF V600E* часто ассоциируется с поверхностно распространяющейся меланомой, более молодым возрастом пациента

и участками кожи, не связанными с кумулятивным солнечным повреждением, такими как туловище и проксимальные области конечностей. Напротив, мутации *BRAF V600K* чаще встречаются на участках кожи, подверженных кумулятивному солнечному повреждению, таких как голова и шея, у пациентов старшего возраста [11]. Эту корреляцию подтвердило и наше исследование. Однако отдельно стоит отметить определение мутации в гене *BRAF* без указания подтипа, что составляет 19,8% от всех пациентов с мутацией. Мы рекомендуем проведение молекулярно-генетического исследования, позволяющего разделять подтипы мутаций в гене *BRAF V600*, что может повлиять на выбор и планирование лекарственной терапии. ☺

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 239 с.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
4. Elder D.E., Massi D., Scolyer R.A. WHO classification of skin tumours: World health organization classification of tumours. 4th ed. – Lyon: International agency for research on cancer, 2018. Vol.11.
5. Hayward N.K., Wilmott J.S., Waddell N., et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*. 2017; 545 (7653): 175–180.
6. Davies H., Bignell G.R., Cox C., et al. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer. *Nature*. 2002; 417 (6892): 949–954.
7. Edlundh-Rose E., Egyházi S., Omholt K., et al. *NRAS* and *BRAF* mutations in melanoma tumours in relation to clinical characteristics: a study based on mutation screening by pyrosequencing. *Melanoma Res*. 2006; 16 (6): 471–478.
8. Arkenau H.-T., Kefford R, Long G.V. Targeting *BRAF* for patients with melanoma. *Br. J. Cancer*. 2011; 104 (3): 392–398.
9. Castillo P., Marginet M., Jares P., et al. Implementation of an NGS panel for clinical practice in paraffin-embedded tissue samples from locally advanced and metastatic melanoma patients // *Explor. Target. Antitumor. Ther*. 2020; 1 (2): 101–108.
10. Flaherty K.T., Hodi F.S., Fisher D.E. From genes to drugs: targeted strategies for melanoma. *Nat. Rev. Cancer*. 2012; 12 (5): 349–361.
11. Menzies A.M., Haydu L.E., Visintin L., et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K *BRAF*-mutant metastatic melanoma. *Clin. Cancer Res*. 2012; 18 (12): 3242–3249.

The Prevalence of Various Subtypes of Mutation in the *BRAF* Gene in Patients with Metastatic Melanoma in Russia Based on Own Research

K.V. Orlova, PhD, L.V. Demidov, PhD

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Contact person: Kristina V. Orlova, krisman03@gmail.com

A mutation in the BRAF gene is key in skin melanoma. Its prevalence varies depending on the region of residence and other clinical and morphological characteristics. The determination of a mutation in the BRAF gene in patients with metastatic melanoma is a primary molecular genetic study that may influence the choice of drug therapy. As clinical studies have shown, it is important not only to determine the presence or absence of a mutation in the BRAF gene, but also to determine the genotype of the BRAF mutation, which has clinical and practical significance. In this article, we reviewed the results of our own research, assessed the prevalence of mutations in the BRAF gene and genotypes, and also correlated with the age of patients and the localization of melanoma.

Keywords: melanoma, mutation in the *BRAF* gene V600, V600K, V600R, metastatic melanoma of the skin