



Национальный  
медицинский  
исследовательский  
центр онкологии  
им. Н.Н. Блохина

# Мутация в гене *BRAF* у пациентов с меланомой: анализ результатов наблюдательного исследования и сопоставление с данными литературы

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. Мутация в гене *BRAF* у пациентов с меланомой: анализ результатов наблюдательного исследования и сопоставление с данными литературы. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (5): 94–99.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-94-99

Мутация в гене *BRAF* является наиболее важной терапевтической мишенью и самым частым генетическим изменением при меланоме кожи, встречаясь в 40–60% случаев. При меланоме выявлено более 80 соматических мутаций в экзоне 15 гена *BRAF*, и в 95% случаев это V600 (замена одной аминокислоты на валин 600). Наиболее распространенным генотипом является V600E (замена валина на глутаминовую кислоту), которая встречается примерно в 80% случаев меланом с мутацией в гене *BRAF*. При этом распространенность мутаций варьирует и различна в различных странах и регионах проживания.

**Цель работы** – оценка частоты назначения молекулярно-генетического исследования опухоли и выявления мутации в гене *BRAF* в России на основании результатов наблюдательного исследования в сравнении с имеющимися данными медицинской литературы в других странах.

**Материал и методы.** В период с октября 2020 г. по октябрь 2022 г. в исследование FORA (FORteca Real practice Assessment) – многоцентровое проспективное наблюдательное исследование эффективности терапии пролголимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике в России (NCT05120024) – было включено 700 пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой, получавших пролголимаб в рамках реальной клинической практики в онкологических учреждениях различного уровня на территории Российской Федерации. Информация о пациентах собиралась на платформе, разработанной для данного исследования. Наряду с другими параметрами, такими как пол, возраст на момент постановки диагноза, стадия болезни, локализация первичной опухоли, метастатических очагов, уровень лактатдегидрогеназы и др., индивидуальная регистрационная карта пациента содержала в себе графу о молекулярно-генетических характеристиках опухоли, а именно: мутация в гене *BRAF* – есть vs нет vs не определялась с указанием типа мутации vs V600 без уточнения.

**Выводы.** Определение мутации в гене *BRAF* было назначено 561 (88,8%) из 632 пациентов с меланомой кожи и без выявленного первичного очага, получавших терапию пролголимабом. Из них у 210 (37,4%) мутация была выявлена. Частота выявления мутации в гене *BRAF* была выше у пациентов в возрасте до 50 лет (< 50 лет – 59,4%, ≥ 50 лет – 29,1%;  $p < 0,001$ ), а также у пациентов с локализацией первичной меланомы на туловище (42,6% против 30,2% в области нижних конечностей,  $p = 0,031$ ; 42,6% против 26,2% в области верхних конечностей,  $p = 0,021$ ). Подтип V600E был выявлен в 67,6%, V600K – в 7,1% случаев. Низкая частота выявления мутации типа V600E обусловлена высокой частотой определения мутации в гене *BRAF* V600 без уточнения (23,8%), что связано с особенностями лабораторного оборудования и наборами реагентов, которые используются в лабораториях в регионах РФ.

**Ключевые слова:** меланома, мутация в гене *BRAF*



## Введение

Международное агентство по изучению рака (МАИР) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в рамках проекта GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) опубликовали результаты эпидемиологического исследования, завершено в мае 2022 г. Обращает на себя внимание общий тренд на увеличение числа новых случаев меланомы. В 2020 г. во всем мире зарегистрировано 325 000 новых случаев меланомы (174 000 мужчин и 151 000 женщин) и 57 000 смертей (32 000 мужчин и 25 000 женщин). По прогнозам, к 2040 г. количество новых случаев меланомы увеличится до 510 000 и смертей от нее – до 96 000 при условии сохранения темпов, наблюдавшихся в 2020 г. [1].

Последняя классификация ВОЗ признала специфические генетические факторы, приводящие к развитию меланомы, и классифицирует меланоцитарные образования на девять различных категорий в соответствии с ассоциированным кумулятивным солнечным повреждением кожи, которое коррелирует с молекулярными изменениями [2]. Самая обширная группа – меланомы, ассоциированные с низким уровнем кумулятивного солнечного повреждения, или поверхностно-распространяющиеся меланомы, характеризующиеся частым наличием мутации в гене *BRAF* V600 [3].

Мутация в гене *BRAF* является наиболее важной терапевтической мишенью и самым частым генетическим изменением при меланоме кожи, встречаясь в 40–60% случаев [4, 5]. При меланоме выявлено более 80 соматических мутаций в экзоне 15 гена *BRAF*, и в 95% случаев это V600 (замена одной аминокислоты на валин 600) [6]. Наиболее распространенным генотипом является V600E (замена валина на глутаминовую кислоту), которая встречается примерно в 80% случаев меланом с *BRAF*-мутацией; V600K встречается в 15% случаев; а мутации V600R/M/D/G – примерно в 5% случаев [7]. При этом распространенность мутаций варьирует и различна в различных странах и регионах проживания. Мутации в гене *BRAF* в 56,1% случаев были выявлены в Словении [8], в 44,9% – в США (штат Техас) [9], в 37,7% – в австралийской популяции [10], в 35% случаев – в датской популяции [11].

В 2014 г. были представлены результаты всероссийского молекулярно-эпидемиологического исследования меланомы. В работу включены 1035 пациентов с меланомой III–IV стадий, проживающих в семи субъектах Российской Федерации. Мутации в гене *BRAF* были выявлены у 627 (60,6%) пациентов (V600E в 563 случаях, другие мутации – 64). Частота мутаций в гене *BRAF* оказалась заметно выше у относительно молодых пациентов (< 50 лет – 72,9%; ≥ 50 лет – 57,1%;  $p = 0,000003$ ). При этом 710 меланом, включенных в исследование, были расположены на не подвергающихся хроническому воздействию ультрафиолетового излучения участках кожных покровов. Именно эта разновидность новообразований

характеризовалась максимальной встречаемостью мутаций *BRAF* (63,9%) [12].

В соответствии с клиническими рекомендациями, одобренными научно-практическим советом Минздрава России, пациентам с меланомой кожи, у которых диагностированы или заподозрены регионарные и отдаленные метастазы меланомы, и при метастазах меланомы без выявленного первичного очага (ВПО) (стадии III и IV или эквивалент) рекомендуется выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *BRAF* (экзон 15), что может повлиять на выбор лекарственной терапии.

*Цель работы* – оценка частоты назначения анализов на молекулярно-генетические характеристики опухоли и выявления мутации в гене *BRAF* в России на основании результатов наблюдательного исследования в сравнении с имеющимися данными медицинской литературы для других стран.

## Материал и методы

В период с октября 2020 г. по октябрь 2022 г. в исследование FORA (FORteca Real practice Assessment) – многоцентровое проспективное наблюдательное исследование эффективности терапии пролголимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике в России (NCT05120024) – было включено 700 пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой, получавших пролголимаб в рамках реальной клинической практики в онкологических учреждениях различного уровня на территории Российской Федерации. Основные критерии включения: морфологически подтвержденный диагноз меланомы; метастатическая и/или неоперабельная форма; проведение лекарственной терапии пролголимабом вне рамок клинических исследований; наличие подписанной пациентом формы информированного согласия. В наблюдательное исследование включены пациенты с любым типом меланомы (слизистых оболочек, увеальная или меланома кожи/без ВПО), которым назначен пролголимаб и пациент получил хотя бы одно введение. Цель данного исследования – оценка безопасности и эффективности терапии пролголимабом у пациентов с меланомой в рутинной практике. Информация о пациентах собиралась на платформе, разработанной для данного исследования. Наряду с другими параметрами, такими как пол, возраст на момент постановки диагноза, стадия болезни, локализация первичной опухоли, метастатических очагов, уровень лактатдегидрогеназы и др., индивидуальная регистрационная карта (ИРК) пациента содержала в себе графу о молекулярно-генетических характеристиках опухоли, а именно: мутация в гене *BRAF* – есть vs нет vs не определялась с указанием типа мутации vs V600 без уточнения.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов описательной статистики. Для качественных и категориальных показателей



(пол, тип мутации и др.) представлены абсолютные значения в формате n/N, а также доля пациентов в каждой категории (%). Нормальность распределения количественных переменных рассчитывалась с помощью критерия Шапиро – Уилка. В связи с распределением, отличным от нормального, различия между группами рассчитывались с использованием критерия Манна – Уитни. Различия между долями были рассчитаны с помощью критерия хи-квадрат по Пирсону.

## Результаты

В анализ частоты определения мутации в гене *BRAF* у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой включены 698 пациентов из исследования FORA (два пациента исключены по причине дублирования в других центрах). Средний возраст составил  $62,9 \pm 12,7$  года (медиана 62,00 (52,00; 69,00) года, от 18 до 94 лет), при этом более 50% – в возрасте старше 60 лет. У 632 пациентов (90,4%) – меланома кожи и меланома без ВПО, у 45 (6,4%) – увеальная меланома, у 21 (3,0%) – меланомой кожи и слизистых локализаций. Тестирование для определения мутации в гене *BRAF* V600 выполнено 601 пациенту (среди всех пациентов – с меланомой кожи и без ВПО, с меланомой слизистой и увеальной локализаций), из них мутация в гене *BRAF* подтипа V600 выявлена у 210 пациентов, что составило 34,9%, у 391 (65,1%) мутация *BRAF* V600 не была выявлена. У 169 (80,5%) пациентов мутация в гене *BRAF* была определена до начала терапии (в среднем за 11,7 месяца до начала), у 41 (19,5%) – после начала терапии (в течение трех месяцев, в среднем за 23 дня после начала терапии).

В данной статье мы остановимся на описании 632 пациентов с меланомой кожи и без ВПО, для которых

определение мутации в гене *BRAF* является важным и обязательным в соответствии с клиническими рекомендациями для определения тактики лекарственного лечения. Определение мутации в гене *BRAF* 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 (табл. 1).

При сравнении групп пациентов с мутацией в гене *BRAF* и ее отсутствием отмечена разница в возрасте пациентов. Пациенты с мутацией в гене *BRAF* моложе (60,00 (48,75; 69,00)), чем пациенты, у которых мутация не выявлена (65,00 (60,00; 73,00),  $p < 0,001$ ). Частота мутаций в гене *BRAF* оказалась заметно выше у относительно молодых пациентов ( $< 50$  лет – 59,4%,  $\geq 50$  лет – 29,1%;  $p < 0,001$ ).

При сравнении частоты выявления мутации в гене *BRAF* в зависимости от локализации замечено, что у пациентов с локализацией первичного очага на туловище чаще встречалась мутация *BRAF*, чем с локализацией на нижних конечностях (42,6% против 30,2%,  $p = 0,031$ ) и на верхних конечностях (42,6% против 26,2%,  $p = 0,021$ ).

Дополнительно в ИРК заполнялась информация по типу мутации в гене *BRAF*, который выявлен. Среди 210 пациентов, у которых обнаружена мутация в гене *BRAF*, наиболее часто выявлялась V600E – 67,6%, без уточнения подтипа – 23,8%, V600K – 7,1% и др. Более подробно характеристика представлена в таблице 2.

## Обсуждение

Отрадно отметить, что подавляющему большинству пациентов (88,8%) с метастатической и/или неоперабельной меланомой назначается определение мутации в гене *BRAF*. Распространенность мутации в гене *BRAF* среди пациентов с меланомой кожи и без ВПО, по данным исследования FORA, составила 37,4%. Этот показатель ниже при сравнении с результатами молекулярно-эпидемиологического исследования, опубликованными ранее в 2014 г. в России, тогда частота выявления мутации в гене *BRAF* составила 60,6%. Вероятнее всего, это связано с различиями популяциями пациентов, принимавших участие в исследованиях: в исследовании FORA включались пациенты более старшего возраста по сравнению с молекулярно-эпидемиологическим исследованием, а также пациенты, которым назначалась монотерапия анти-PD-1, в то время как в молекулярно-эпидемиологическое исследование направлялся материал пациентов, которым в первую очередь планировалось назначение таргетной терапии. По данным нашего исследования, пациенты с мутацией в гене *BRAF* моложе (60,00 года (48,75; 69,00)), чем пациенты, у которых мутация не выявлена (65,00 года (60,00; 73,00),  $p < 0,001$ ). При этом частота выявления мутации в гене *BRAF* была выше у пациентов в возрасте до 50 лет ( $< 50$  лет – 59,4%,  $\geq 50$  лет –

Таблица 1. Частота назначения анализов на молекулярно-генетические характеристики опухоли и частота выявления мутации в гене *BRAF* у пациентов с меланомой кожи и меланомой без выявления первичного очага

Мутация в гене <i>BRAF</i>	Число случаев (n = 632), абс. (%)
Определялась, среди них: нет/не выявлена	561 (88,8)
есть/выявлена	351/561 (62,6)
	210/561 (37,4)
Не определялась/нет данных	71/632 (11,2)

Таблица 2. Характеристика подтипов мутации в гене *BRAF* у пациентов с меланомой кожи и без выявления первичного очага

Подтип мутации	Число случаев (n = 210), абс. (%)
V600E	142 (67,6)
V600K	15 (7,1)
Редкие мутации <i>BRAF</i> nonV600	2 (1)
V600 без уточнения подтипа	51 (24,3)



Таблица 3. Возраст пациентов и мутация в гене BRAF по данным наблюдательных исследований реальной клинической практики использования иммунотерапии при метастатической меланоме в мире

Все пациенты с оценкой	FORA, 2024 г. (пролголимаб) n = 561	Kirkwood J.M, 2024 г. (ниволумаб или пембролизумаб n = 147 vs комбинация ипилимумаб + ниволумаб)	Kirkwood J.M, 2024 (ниволумаб или пембролизумаб vs комбинация ипилимумаб + ниволумаб) n = 81	Kuzmanovszki D., 2022 г. (опыт одного центра) (ниволумаб/пембролизумаб) n = 119	Mohr P., 2022 г. (анализ регистра ADOReg) (пембролизумаб) n = 664	Monestier S., 2021 г. (ниволумаб) n = 400	
Возраст	62 года (18–93)	69 лет (19–94)	61 год (23–88)	69 лет (57–75)	70 лет (22–96)	66 лет (средний)	
Пол	Женщины	54,4%	29%	40%	42,9%	40,1%	38,8%
	Мужчины	45,6%	71%	60%	57,1%	59,9%	61,3%
Мутация в гене BRAF +	37,4%	38%	48%	33,3%	26,1%	32,4%	
Тип меланомы	Метастатическая меланомы кожи	Метастатическая меланомы (все локализации: кожи – 94%, слизистых – 2%, увеальная – 4%)	Метастатическая меланомы (все локализации: кожи – 88%, слизистых – 6%, увеальная – 6%)	Метастатическая меланомы кожи	Метастатическая меланомы (все локализации)	Метастатическая меланомы (все локализации)	

29,1%,  $p < 0,001$ ). Эти данные сопоставимы с ранее опубликованными результатами молекулярно-эпидемиологического исследования, где частота мутаций в гене *BRAF* оказалась заметно выше у относительно молодых пациентов ( $< 50$  лет – 72,9%;  $\geq 50$  лет – 57,1%;  $p = 0,00003$ ), а также у пациентов с локализацией первичного очага на туловище (42,6% против 30,2% в области нижних конечностей,  $p = 0,031$ ; 42,6% против 26,2% в области верхних конечностей,  $p = 0,021$ ). Эта закономерность еще раз в большей степени характеризует популяции пациентов: по имеющимся на сегодняшний день данным, меланомы с мутацией гена *BRAF* связана с более молодым возрастом пациента, отсутствием кумулятивного солнечного повреждения, локализацией на туловище, большим количеством невусов на теле. При этом если сравнить возраст пациентов, выявление мутации в гене *BRAF* по данным наблюдательных ретроспективных исследований других стран, то видны сопоставимые результаты в группах пациентов, получающих монотерапию анти-PD-1: средний возраст пациентов был старше 62 лет, мутация в гене *BRAF* V600 встречалась у 26,1–38% пациентов (табл. 3) [13–16].

Во всем мире, и Россия не исключение, наиболее распространена мутация V600E. По данным нашего исследования, подтип V600E был выявлен в 67,6%, V600K – в 7,1% случаев. Низкая частота выявления мутации типа V600E в ежедневной клинической практике обусловлена высокой частотой определения мутации в гене *BRAF* V600 без

уточнения (23,8%), что связано с особенностями лабораторного оборудования и наборами реагентов, которые используются в лабораториях в регионах РФ. Однако важно отметить, что определение подтипа мутации является важным для пациентов с меланомой как для прогноза заболевания, так и для предиктивного значения эффективности таргетной анти-*BRAF*-терапии. В ранее опубликованном ретроспективном наблюдательном исследовании ADMIRE при сравнении пациентов, получающих таргетную анти-*BRAF*-терапию с мутацией V600E ( $n = 284$ ) и другими мутациями (V600K, V600D, V600R) ( $n = 32$ ) медиана общей выживаемости (ОВ) составила 20,5 месяца по сравнению с 11,9 месяца в группе редких подтипов мутации в гене *BRAF* соответственно. Показатель 12-месячной и 24-месячной ОВ составил 71,8% vs 46,0% и 43,0% vs 36,8% соответственно ( $p = 0,0268$ ). Похожие различия были получены и в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП) ( $p = 0,0481$ ) [17]. В рандомизированном клиническом исследовании III фазы IMSPige150 (сравнение комбинированной таргетной и иммунотерапии с комбинированной таргетной терапией: вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб vs вемурафениб + кобиметиниб) были отмечены показатели более худшей ОВ среди пациентов с другими типами мутаций (V600K/D/R) vs V600E. Медиана ОВ при подтипе мутации V600E составила 42,2 месяца (30,4 – не достигнута) в группе комбинированной таргетной и иммунотерапии по сравнению с 25,1 месяца (19,3–31,6) в группе





комбинированной таргетной терапии (ОР 0,76, 95% ДИ 0,58–1,00); при V600K/D/R – 28,8 месяца (10,9 – не достигнута) в группе комбинированной таргетной и иммунотерапии по сравнению с 42,4 месяца (25,8 – не достигнута) в группе комбинированной таргетной терапии (ОР 1,53, 95% ДИ 0,77–3,03). При этом комбинированная таргетная и иммунотерапия оказалась менее эффективна при редких вариантах мутации в гене *BRAF* [18]. К сожалению, у 11,2% (n = 71) пациентов, получающих лекарственную терапию по поводу метастатической и/или неоперабельной меланомы, мутацию в гене *BRAF* не определяли совсем. Данные по мутации собирались и обновлялись на протяжении всего исследования, исследователям напоминалось о важности определения мутации и внесения информации в ИРК. Последнее обновление данных было проведено в октябре 2023 г. Среди 71 пациента, которым не была определена мутация в гене *BRAF*, 25 (~35%) умерли, 38 (~54%) живы, в отношении восьми человек нет обновленных данных на момент написания статьи. Более 50% пациентов, которым все еще необходимо определение мутации в гене *BRAF* в ходе лечения, данный тест не проведен. Отчасти это можно объяснить тем, что врачи зарегистрировали эффект на фоне проводимой иммунотерапии и верят, что знания о мутации в гене *BRAF* у пациентов им не требуются: из 38 пациентов, что живы на момент анализа, 29 пациентам не требуется назначение дальнейшей терапии (у одного (2,6%) пациента зарегистрирован полный ответ на фоне терапии пролголимабом, у 18 (47,4%) пациентов – частичный ответ и у десяти (26,3%) – стабилизация). Однако у шести (15,8%) пациентов зарегистрировано прогрессирование заболевания, а у трех (7,9%) – нет обновленных данных.

## Литература

1. Arnold M., Singh D., Laversanne M., et al. Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040. *JAMA Dermatol.* 2022; 158 (5): 495–503.
2. Elder D.E., Massi D., Scolyer R.A., et al. Classification of skin tumours, 4th ed. International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2018; p. 470.
3. Hayward N.K., Wilmott J.S., Waddell N., et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature.* 2017; 545: 175–180.
4. Davies H., Bignell G.R., Cox C., et al. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer. *Nature.* 2002; 417: 949–954.
5. 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.
6. Arkenau H.T., Kefford R., Long G.V. Targeting *BRAF* for patients with melanoma. *Br. J. Cancer.* 2011; 104 (3): 392–398.
7. 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.
8. Moltara M.E., Novakovic S., Boc M., et al. Prevalence of *BRAF*, NRAS and c-KIT mutations in Slovenian patients with advanced melanoma. *Radiol. Oncol.* 2018; 52 (3): 289–295.
9. Greaves W.O., Verma S., Patel K.P., et al. Frequency and spectrum of *BRAF* mutations in a retrospective, single-institution study of 1112 cases of melanoma. *J. Mol. Diagn.* 2013; 15 (2): 220–226.
10. Lyle M., Haydu L.E., Menzies A.M., et al. The molecular profile of metastatic melanoma in Australia. *Pathology.* 2016; 48 (2): 188–193.

Таким образом, мы вновь видим «магическую» цифру порядка 20% пациентов, которым необходимо определение мутации в гене *BRAF*, но оно не проведено. Ранее опубликованные нами результаты опроса среди специалистов в РФ продемонстрировали, что частота определения мутации в гене *BRAF* у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой составляет 79,1%. Таким образом, около 20% пациентов мутация в гене *BRAF* не определяется.

## Заключение

Примерно 90% пациентов в рутинной практике проводится определение мутации в гене *BRAF*, по данным многоцентрового наблюдательного исследования. Это высокий процент, который в том числе был достигнут обновлением информации в ИРК по статусу молекулярных изменений и напоминанием врачам о важности тестирования и внесения информации в ИРК. 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. У 169 (80,5%) пациентов мутация в гене *BRAF* была определена до начала терапии (в среднем за 11,7 месяца до начала) и у 41 – после начала терапии (19,5%) (в течение трех месяцев, в среднем за 23 дня после начала терапии). При этом частота выявления мутации в гене *BRAF* была выше у пациентов в возрасте до 50 лет (< 50 лет – 59,4%, ≥ 50 лет – 29,1%; p < 0,001), а также у пациентов с локализацией первичного очага на туловище (42,6% vs 30,2% в области нижних конечностей, p = 0,031). Все эти данные подтверждают сегодняшнее понимание того, что мутация в гене *BRAF* чаще встречается у более молодых пациентов и с локализацией на туловище. ☺



11. Larsen A.C., Dahl C., Dahmcke C.M., et al. BRAF mutations in conjunctival melanoma: investigation of incidence, clinicopathological features, prognosis and paired premalignant lesions. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94 (5): 463–470.
12. Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Кекеева Т.В. и др. Первое Всероссийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене BRAF. *Архив патологии.* 2014; 3: 65–73.
13. Kirkwood J.M., Kottschade L.A., McWilliams R.R., et al. Real-world outcomes with immuno-oncology therapies in advanced melanoma: final results of the OPTIMIZe registry study. *Immunotherapy.* 2024; 16 (1): 29–42.
14. Kuzmanovszki D., Kiss N., Tóth B., et al. Anti-PD-1 monotherapy in advanced melanoma – real-world data from a 77-month-long retrospective observational study. *Biomedicines.* 2022; 10: 1737.
15. Mohr P., Scherrer E., Assaf C., et al. Real-world therapy with pembrolizumab: outcomes and surrogate endpoints for predicting survival in advanced melanoma patients in Germany. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (7): 1804.
16. Monestier S., Dalle S., Mortier L., et al. Effectiveness and safety of nivolumab in patients with advanced melanoma: a multicenter, observational study. *Int. J. Cancer.* 2021; 148 (11): 2789–2798.
17. Orlova K.V., Ledin E.V., Zhukova N.V., et al. Real-world experience with targeted therapy in BRAF mutant advanced melanoma patients: results from a multicenter retrospective observational study advanced melanoma in Russia (experience) (ADMIRE). *Cancers (Basel).* 2021; 13 (11): 2529.
18. Ascierto P.A., Stroyakovskiy D., Gogas H., et al. Overall survival with first-line atezolizumab in combination with vemurafenib and cobimetinib in BRAFV600 mutation-positive advanced melanoma (IMspire150): second interim analysis of a multicentre, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2023; 24 (1): 33–44.

## Mutation in the BRAF Gene in Patients with Melanoma: Analysis of the Results of an Observational Study and Comparison with Literature Data

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 the most important therapeutic target and the most common genetic change in skin melanoma, occurring in 40–60% of cases. In melanoma, more than 80 somatic mutations were detected in exon 15 of the BRAF gene and in 95% of cases it is V600 (replacement of one amino acid with valine 600). The most common genotype is V600E (replacement of valine with glutamic acid), which occurs in about 80% of cases of melanomas with a mutation in the BRAF gene. At the same time, the prevalence of mutations varies and varies in different countries and regions of residence.*

*The aim of the work is to evaluate the frequency of assays for molecular genetic characteristics of a tumor and the detection of mutations in the BRAF gene in Russia based on the results of an observational study in comparison with available data from the medical literature in other countries.*

***Material and methods.** In the period from October 2020 to October 2022 The FORA (FORteca Real practice Assessment) study, a multicenter prospective observational study of the effectiveness of prolgolimab therapy in patients with metastatic melanoma in real clinical practice in Russia (NCT05120024), included 700 patients with metastatic and/or inoperable melanoma who received prolgolimab as part of real clinical practice in oncological institutions at various levels in the Russian Federation. Patient information was collected on a platform developed for this study. Along with other parameters such as gender, age at the time of diagnosis, stage of the disease, localization of the primary tumor, metastatic foci, lactate dehydrogenase level, etc., the individual registration card of the patient contained a graph about the molecular genetic characteristics of the tumor. Namely: the mutation in the BRAF gene is vs is not vs was not determined with the indication of the type of mutation vs V600 without clarification.*

***Conclusions.** Determination of a mutation in the BRAF gene was assigned to 561 (88.8%) of 632 patients with melanoma of the skin and without an identified primary focus who received prolgolimab therapy. Of these, 210 (37.4%) had the mutation detected. The frequency of detection of mutations in the BRAF gene was higher in patients under the age of 50 (< 50 years – 59.4%, ≥ 50 years – 29.1%;  $p < 0.001$ ), as well as in patients with primary melanoma localization on the trunk (42.6% vs. 30.2% in the lower extremities,  $p = 0.031$ ; 42.6% versus 26.2% in the upper extremities,  $p = 0.021$ ). The V600E subtype was detected in 67.6%, and V600K in 7.1% of cases. The low frequency of detection of the V600E type mutation is due to the high frequency of detection of mutations in the BRAF V600 gene without specification (23.8%), which is due to the peculiarities of laboratory equipment and reagent kits used in laboratories in the regions of the Russian Federation.*

**Keywords:** melanoma, mutation in the BRAF gene