

Определение мутационного статуса гена *BRAF* у пациентов с меланомой в рутинной клинической практике. Результаты опроса

К.В. Орлова✉, Л.В. Демидов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Согласно действующим клиническим рекомендациям, пациентам с неоперабельной и/или метастатической меланомой (НММ) в целях выбора лекарственной терапии должно быть проведено молекулярно-генетическое исследование на наличие мутаций в гене *BRAF* V600. Доступность и сроки его проведения могут отличаться в регионах России.

Цель. Оценить возможность, доступность и сроки проведения молекулярно-генетического исследования при меланоме в России.

Результаты. С 15 ноября по 11 декабря 2023 г. проводили опрос, в котором приняли участие 32 респондента (врачи-онкологи и заведующие отделениями/лабораториями) из различных федеральных округов, где диагностику и лечение НММ ежегодно проходят от 1 до 1000 пациентов. Мутация в гене *BRAF* определяется в среднем у 79,1% больных. Длительность исследования составила около 15 (3–35) дней. В локальном учреждении определение происходило в 60% случаев, в рамках программы диагностики Российского общества клинической онкологии – в 21,1%, других программ – в 18,9%.

Заключение. Отмечена широкая доступность определения мутации в гене *BRAF* на территории РФ благодаря следующим факторам: внедрение программ молекулярно-генетической диагностики, в частности Российского общества клинической онкологии, а также иных, спонсируемых фармацевтическими компаниями; возможность тестирования по полису обязательного медицинского страхования. Однако примерно 21% (20,9%) пациентов с НММ мутацию в гене *BRAF* не определяют даже при наличии собственной лаборатории в учреждении. Стоит еще раз подчеркнуть важность тестирования: определение мутации в гене *BRAF* необходимо всем пациентам с меланомой, начиная с III стадии заболевания, особенно в тех случаях, когда лечение начинают с иммунотерапии и есть время для планового получения результата мутации в гене *BRAF*.

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

Для цитирования: Орлова К.В., Демидов Л.В. Определение мутационного статуса гена *BRAF* у пациентов с меланомой в рутинной клинической практике. Результаты опроса. Современная Онкология. 2024;26(1):36–38. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202630

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Detection of mutations in the *BRAF* in patients with melanoma in routine clinical practice: Survey results

Kristina V. Orlova✉, Lev V. Demidov

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Background. According to current clinical guidelines, patients with inoperable and/or metastatic melanoma (IMM) should undergo a molecular genetic study for the presence of mutations in the *BRAF* V600 gene in order to select drug therapy. Its accessibility and timing may vary in the regions of Russia.

Aim. To assess the possibility, accessibility, and timing of a molecular genetic study for melanoma in Russia.

Results. From November 15, 2023, to December 11, 2023, a survey was conducted, which included 32 respondents (oncologists and heads of departments/laboratories) from various federal districts, where 1 to 1000 IMM patients are being diagnosed and treated annually. A mutation in the *BRAF* gene was detected in 79,1% of patients. The duration of the study was about 15 (3–35) days. The mutations were detected in a local institution in 60% of cases, within the Russian Society of Clinical Oncology diagnostic program in 21,1%, and in other programs in 18,9%.

Conclusion. The wide accessibility of the detection of *BRAF* gene mutations in the Russian Federation was reported due to the following factors: the introduction of molecular genetic diagnostics programs, in particular the Russian Society of Clinical Oncology program, as well as other programs sponsored by pharmaceutical companies and the possibility of testing under a compulsory health insurance policy. However, approximately 21% (20,9%) of patients with IMM do not test for mutations in the *BRAF* gene, even if they have their own laboratory in the institution. It is crucial to test all patients with melanoma from stage III onwards for *BRAF* mutations, especially when treatment is started with immunotherapy and there is enough time for the *BRAF* mutation result to be routinely obtained.

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

For citation: Orlova KV, Demidov LV. Detection of mutations in the *BRAF* in patients with melanoma in routine clinical practice: Survey results. Journal of Modern Oncology. 2024;26(1):36–38. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202630

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Орлова Кристина Вячеславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния опухолей кожи отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: krisman03@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0442-5917

Демидов Лев Вадимович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием опухолей кожи отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-8562-6082

✉ Kristina V. Orlova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: krisman03@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0442-5917

Lev V. Demidov – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-8562-6082

Введение

В 2002 г. Н. Davies и соавт. представили данные о наличии активирующей мутации в гене *BRAF* при различных злокачественных новообразованиях вместо – ЗНО [1]. Так, мутации в гене *BRAF* описаны при меланоме кожи, колоректальном раке, аденокарциноме легкого, глиоме, саркоме, раке молочной железы и раке печени.

В 2017 г. опубликованы результаты анализа секвенирования 153 554 образцов из разных типов опухолей в базе данных AACR GENIE v12.1 [2]. Изменения в гене *BRAF* обнаружены в 9173 случаях, что составило 6% всех образцов. Распространенность значительно варьировала в зависимости от типа опухоли и гистологии, при этом наибольшую частоту распределения (41%) наблюдали при раке щитовидной железы (рис. 1).

Мутации *BRAF* функционально разделены на 3 разных класса, которые имеют различные уровни зависимости от RAS. Мутации I класса, которые включают V600E/K/D, не зависят от RAS и, следовательно, сохраняют высокий уровень активности, на что не влияет передача сигналов RAS даже в их мономерном статусе. Мутации II класса включают те из них, которые не относятся к V600, например G469A, K601E и L597Q, а также слияния и делеции. Будучи также независимым от RAS, класс II обладает промежуточной мономерной киназной активностью и обычно требует димеризации для функционирования. Мутации III класса, включая D594 и G466, зависят от RAS и для активации должны образовывать димеры. Данный класс сильно зависит от вышестоящей активации и часто встречается с вышестоящими мутациями, включая RAS, в отличие от I и II классов, которые обычно демонстрируют взаимное исключение из-за нижестоящего ингибирования RAS через ERK [4–7]. Мутации I класса чаще встречаются и характеризуются высокой чувствительностью к таргетной терапии (ТТ) ингибиторами *BRAF* и *MEK*.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, меланоцитарные образования подразделяют на 9 различных категорий в соответствии с ассоциированным кумулятивным солнечным повреждением (КСП) на кожу, которое коррелирует с молекулярными изменениями [8]. Самая обширная группа – меланомы, ассоциированные с низким уровнем КСП, или поверхностно распространяющиеся меланомы, характеризующиеся частым наличием мутации в гене *BRAF* V600 [9]. Не ассоциированные с КСП меланомы включают акральные меланомы, меланомы слизистистой оболочки и увеальную меланому, при которых обычно не встречаются мутации в генах *BRAF*, *NRAS* или *NF1* (трижды негативный диккий тип), но которые могут иметь мутации *KIT* или *SF3B1* [9].

Наиболее распространенным вариантом мутации в гене *BRAF* является V600E (замена валина на глутаминовую кислоту), которая встречается примерно в 80% случаев меланом с *BRAF*-мутацией, V600K обнаруживается в 15% случаев, а мутации V600R/M/D/G – примерно в 5% [10]. Некоторые крупные исследования, проведенные в Австралии [11], Техасе [12] и Флориде [13], показывают, что генотип V600E распространен не во всех популяциях, а V600K (превращение валина в лизин) может составлять 20% или более меланом с мутацией *BRAF*.

В 2011 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США зарегистрировало первый ингибитор *BRAF*, продемонстрировавший достоверное увеличение частоты объективных эффектов, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости пациентов с неоперабельной и/или метастатической меланомой (НММ) кожи по сравнению со стандартной химиотерапией [14]. По сути, с 2011 г. открылась новая эра в лечении пациентов с НММ – использование ТТ. Результаты последующих исследований продемонстрировали улучшение показателей выживаемости при использовании комбинированной ТТ ингибиторами *BRAF* и *MEK* [15,16].

В настоящее время определение мутации в гене *BRAF*, а также использование комбинированной ТТ ингибиторами *BRAF* и *MEK* составляют стандарт терапии пациентов с меланомой и входят как в отношении лечения метастатических форм, так и в контексте назначения адъювантной таргетной терапии в клинические рекомендации (КР) всех стран, включая и Россию [17–20].

Цель – оценить возможность, доступность и сроки проведения молекулярно-генетического исследования при меланоме в России.

Материалы и методы

В августе 2023 г. разработан опросник, содержащий вопросы о возможности определения мутации в гене *BRAF* и других мутаций

Рис. 1. Различные опухоли с мутацией в гене *BRAF* по результатам секвенирования 153 554 образцов в базе данных AACR GENIE v12.1 [Адапт. и перевод. из: 3].
Fig. 1. Various tumors with a mutation in the *BRAF* gene based on the results of sequencing 153,554 samples in the AACR GENIE v12.1 database [Adapted and translated from: 3].



(*NRAS*, *KIT*), а также уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови у пациентов с НММ. Опросник отправили 10 независимым экспертам – онкологам и авторам КР по лечению меланомы и других ЗНО. После внесения всех правок его разместили на сайте профессиональной Ассоциации специалистов по проблемам меланомы (<https://melanoma.pro/survey-therapy-short>).

Результаты

С 15 ноября по 11 декабря 2023 г. проводили опрос, в котором приняли участие 32 респондента (врачи-онкологи и заведующие отделениями/лабораториями) из Центрального (n=10), Приволжского (n=6), Северо-Западного (n=5), Сибирского (n=5), Дальневосточного (n=3), Южного (n=2), Северо-Кавказского (n=1) федеральных округов. В учреждениях, которые приняли участие в опросе, диагностику и/или лечение с НММ ежегодно проходят от 1 до 1000 пациентов. Мутация в гене *BRAF* определена в среднем у 79,1% больных. Длительность исследования составила около 15 (3–35) дней. В локальном учреждении определение происходило в 60% случаев, в рамках программы диагностики Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) – в 21,1%, других программ – в 18,9%.

При сравнении времени определения мутации в гене *BRAF* при наличии лаборатории в учреждении или при определении в рамках других программ разницы получено не было. Во время как была получена разница при сравнении частоты определения мутации в гене *BRAF* в локальной лаборатории (20–62,5%) и в рамках программ RUSSCO (12–37,5%); $p=0,001$.

Дополнительно проведен анализ частоты назначения определения мутации в гене *BRAF* при наличии лаборатории в своем учреждении и при ее отсутствии. При наличии лаборатории в своем учреждении – 67,1%, при отсутствии лаборатории – 32,9%; $p<0,001$.

Обсуждение

При выборе лекарственной терапии 1-й линии у пациентов с НММ кожи отдается предпочтение назначению ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (анти-PD1 + анти-CTLA4) либо монотерапии анти-PD1 вне зависимости от мутации в гене *BRAF*, что отражено в КР всех стран [17–20]. Однако у пациентов с симптомами, связанными с распространенностью опухолевого процесса, в случае быстрого прогрессирования заболевания при отсутствии времени для реализации эффекта иммунотерапии (ИТ) или при наличии абсолютных противопоказаний к проведению ИТ ингибиторами контрольных точек иммунного ответа более остро встает вопрос о статусе мутации в гене *BRAF*. В опросе приняли участие специалисты, которые ежегодно встречаются с различным числом пациентов (от 1 до 1000). Ежегодно один пациент зарегистрирован в ответе заведующего отделением детской онкологии и гематологии, что связано с крайне низкими показателями заболеваемости меланомой кожи у детей. Из 32 опрошенных 12 ответили, что определение мутации

в гене *BRAF* не проводят в учреждении, где они работают, а в большинстве случаев его осуществляют в рамках программы RUSSCO.

По результатам нашего опроса в среднем определение мутации занимает 15 (3–35) дней, что в целом является приемлемым для России. Сложности в отдельных регионах после их выявления могут быть отдельно обсуждены и устранены. Интересно, например, что проведенное в Онкологическом центре принцессы Маргарет (г. Торонто, Канада) в 2022 г. ретроспективное исследование 66 случаев тестирования *BRAF* у взрослых пациентов с меланомой демонстрирует среднее время 12 дней (95% доверительный интервал – ДИ 8–15), когда морфолог направляет материал, по сравнению с 20 днями (95% ДИ 16–23), если тест был запрошен другим специалистом; $p < 0,001$. Когда тест *BRAF* и биопсию проводили в одном и том же учреждении, среднее время выполнения *BRAF* составляло 13 дней (95% ДИ 6–19), тогда как если образец был передан из другого учреждения – 19 (95% ДИ 16–21); $p = 0,02$. В исследовании, опубликованном в 2022 г. в журнале *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, рассматривали сроки определения мутации в гене *BRAF* у пациентов с меланомой в случае, если тест заказывает морфолог или клиницист, до получения финального морфологического заключения у пациентов с впервые диагностированной НММ или с положительными результатами биопсии сторожевого лимфоузла (reflex testing). По результатам работы сделан вывод о том, что внедрение рекомендаций reflex testing существенно не повлияло на общее количество тестов *BRAF*, назначенных пациентам с меланомой, но позволило значимо сократить время по сравнению с рутинным – с $52,5 \pm 5,6$ до $18,6 \pm 1,0$ дня; $p < 0,001$. У пациентов, получавших системную терапию, использование reflex testing сокращало время до лечения с $71,7 \pm 11,4$ до $37,7 \pm 4,6$ дня; $p = 0,02$.

Заключение

Отмечена широкая доступность определения мутации в гене *BRAF* на территории Российской Федерации благодаря следующим факторам: внедрение программ молекулярно-генетической диагностики, в частности RUSSCO, а также иных, спонсируемых фармацевтическими компаниями; возможность тестирования по полису обязательного медицинского страхования. Определение мутации занимает в среднем 15 (3–35) дней, хотя срок ожидания, составляющий 35 дней, в некоторых регионах может стать критичным для пациентов с НММ, в частности с симптомными метастазами и быстрым их ростом. Около 21% пациентов с НММ не направляются на тестирование с целью выявления мутации в гене *BRAF*, что может значительно затруднить выбор лекарственной терапии у пациентов с симптомами болезни или в случае развития прогрессирования на фоне

ИТ. С учетом того, что время определения мутации в гене *BRAF* значимо не отличается от того, определяется ли мутация в гене *BRAF* в лаборатории учреждения или в рамках других программ, возможно рекомендовать определение мутации в удобном для клинициста учреждении. Клиницисту важно помнить об определении мутации в гене *BRAF* всем пациентам с меланомой, начиная с III стадии заболевания, особенно в тех случаях, когда лечение начинают с ИТ и есть время для планового получения результата мутации в гене *BRAF*.

Обращает на себя внимание разница в назначении тестирования при наличии и при отсутствии своей лаборатории в учреждении, что побуждает рекомендовать организацию лабораторий молекулярной генетики для тестирования на наиболее распространенные и таргетируемые варианты мутаций при различных опухолях в регионах.

Тем регионам, у которых нет возможностей организации лабораторий для проведения тестирования или есть сложности с интерпретацией результатов тестирования, целесообразно шире использовать возможности молекулярно-генетической диагностики в рамках программы RUSSCO и других программ поддержки пациентов. Данные анализы выполняют в крупных референсных лабораториях, использующих современные методы детекции мутации в гене *BRAF*.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Опрос проведен при поддержке Ассоциации специалистов по проблемам меланомы.

Disclosure of interests. The authors declare that they have no competing interests. The survey was supported by the Melanoma Association.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949–54. DOI:10.1038/nature00766
- AACR Project GENIE: Powering Precision Medicine through an International Consortium. *Cancer Discov*. 2017;7(8):818–31. DOI:10.1158/2159-8290.CD-17-0151
- Gouda MA, Subbiah V. Precision oncology for BRAF-mutant cancers with BRAF and MEK inhibitors: from melanoma to tissue-agnostic therapy. *ESMO Open*. 2023;8(2):100788. DOI:10.1016/j.esmoop.2023.100788
- Yao Z, Yaeger R, Rodrik-Outmezguine VS, et al. Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS. *Nature*. 2017;548(7666):234–8. DOI:10.1038/nature23291
- Dankner M, Rose AAN, Rajkumar S, et al. Classifying BRAF alterations in cancer: new rational therapeutic strategies for actionable mutations. *Oncogene*. 2018;37(24):3183–99. DOI:10.1038/s41388-018-0171-x
- Yaeger R, Corcoran RB. Targeting Alterations in the RAF-MEK Pathway. *Cancer Discov*. 2019;9(3):329–41. DOI:10.1158/2159-8290.CD-18-1321
- Dankner M, Wang Y, Fazelzad R, et al. Clinical Activity of Mitogen-Activated Protein Kinase-Targeted Therapies in Patients With Non-V600 BRAF-Mutant Tumors. *JCO Precis Oncol*. 2022;6:e2200107. DOI:10.1200/PO.22.00107
- Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. 4th ed. France, Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2018.
- Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*. 2017;545:175–80.
- 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):101–8. DOI:10.37349/etat.2020.00006
- Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1239–46. DOI:10.1200/JCO.2010.32.4327
- Jakob JA, Bassett RL Jr, Ng CS, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer*. 2012;118(16):4014–23. DOI:10.1002/cncr.26724
- Cheng S, Chu P, Hinshaw M, et al. Frequency of mutations associated with targeted therapy in malignant melanoma patients. *J Clin Oncol*. 2011;29(15). DOI:10.1200/jco.2011.29.15_suppl.18597
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507–16. DOI:10.1056/NEJMoa1103782
- Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1248–60. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30122-X
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9992):444–51. DOI:10.1016/S0140-6736(15)60898-4
- Seth R, Agarwala SS, Messersmith H, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2023;41(30):4794–820. DOI:10.1200/JCO.23.01136
- Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1435–48. DOI:10.1016/j.annonc.2020.07.004
- Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. *Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO*. 2023;13:291–310 [Stroykovskiy DL, Abduloeva NK, Demidov LV, et al. Practical guidelines for drug treatment of skin melanoma. *Malignant Tumours: RUSSCO Practical Guidelines*. 2023;13:291–310 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-352-1–291-310
- Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022;170:256–84. DOI:10.1016/j.ejca.2022.04.018

Статья поступила в редакцию /
The article received: 15.01.2024

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU