

© И.А. Демидова¹, С.Н. Алексахина², А.Е. Друй³, Т.В. Кекеева⁴,
 А.С. Мартьянов^{2,5}, Я.И. Третьякова², Н.А. Фирсова², М.Л. Филипенко⁶, Г.А. Цаур^{7,8},
 А.С. Цуканов⁹, Е.Н. Имянитов^{2,5}

Межлабораторный контроль качества тестирования мутаций в гене *BRAF*: опыт Межрегиональной общественной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии (МОО ОМГО)

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, Российская Федерация

⁷Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Российская Федерация

⁸Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург, Российская Федерация

⁹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Irina A. Demidova¹, Svetlana N. Aleksakhina², Alexander E. Druy³, Tatyana V. Kekeeva⁴,
 Alexandr S. Martianov^{2,5}, Yana I. Tretyakova², Natalia A. Firsova², Maksim L. Filipenko⁶,
 Gregory A. Tsaur^{7,8}, Alexey S. Tsukanov⁹, Evgeny N. Imyanitov^{2,5}

Interlaboratory Quality Control of *BRAF* Mutation Testing: The Experience of the Russian Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology

¹Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, the Russian Federation

²N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

³Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, the Russian Federation

⁴N.P. Bochkov Medical Genetics Research Center, Moscow, the Russian Federation

⁵Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁶Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, the Russian Federation

⁷Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, the Russian Federation

⁸Research Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, the Russian Federation

⁹A.N. Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Moscow, the Russian Federation

Введение. Опухоли, содержащие мутацию в кодоне 600 гена *BRAF*, демонстрируют чувствительность к ингибиторам *BRAF*-киназы. Молекулярно-генетическое тестирование данного гена является неотъемлемым компонентом диагностических мероприятий, применяемых в отношении меланом кожи, карцином толстой кишки, легкого, щитовидной железы, а также некоторых других разновидностей опухолей. Частота мутаций *BRAF*, наблюдаемая у россий-

Introduction. Tumors harboring *BRAF* V600 mutations demonstrate sensitivity to *BRAF* kinase inhibitors. Molecular genetic testing for this mutation represents an essential diagnostic component for cutaneous melanoma, colorectal, lung, and thyroid carcinomas, among other malignancies. Reported *BRAF* mutation frequencies in Russian cutaneous melanoma patients range from 28 to 60 %, suggesting substantial interlaboratory variability in testing procedures.

ских пациентов с меланомой кожи, по данным различных публикаций, колеблется от 28 до 60 % — это указывает на высокую вероятность межлабораторных вариаций в процедуре тестирования.

Цель. Оценка качества тестирования мутаций *BRAF* в различных лабораториях.

Материалы и методы. Для организации контроля качества определения *BRAF*-статуса в меланомах была подготовлена панель из 15 образцов опухолей, которые продемонстрировали идентичные результаты молекулярно-генетического анализа в двух референсных лабораториях Межрегиональной общественной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии (МОО ОМГО).

Результаты. Панель была предложена 13 лабораториям, которые выразили предварительный интерес к участию в данном проекте. 10 лабораторий подтвердили согласие принять образцы в работу, четыре из которых продемонстрировали удовлетворительные результаты тестирования: одна лаборатория правильно определила статус *BRAF* во всех предоставленных образцах и три лаборатории ошиблись в одном из тестов. Не было зафиксировано ни одного ложноположительного результата. К основным причинам неудовлетворительных итогов относились несоблюдение заранее оговоренного двухнедельного срока тестирования (две лаборатории), три и более ложноотрицательных результата (три лаборатории) и отказ принять в работу более половины образцов вследствие недоступности процедуры диссекции опухолевых клеток (одна лаборатория).

Выводы. По итогам данной инициативы, можно сделать вывод о наличии существенных межлабораторных вариаций в отношении качества молекулярно-генетических исследований. Необходимы дальнейшие усилия, которые позволят снизить риск ошибок при тестировании биологического материала на предмет наличия мутаций.

Ключевые слова: мутации гена *BRAF*; молекулярная онкология; контроль качества

Для цитирования: Демидова И.А., Алексахина С.Н., Друй А.Е., Кекеева Т.В., Мартынов А.С., Третьякова Я.И., Фирсова Н.А., Филипенко М.Л., Цаур Г.А., Цуканов А.С., Имянитов Е.Н. Межлабораторный контроль качества тестирования мутаций в гене *BRAF*: опыт Межрегиональной общественной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии (МОО ОМГО). *Вопросы онкологии*. 2025; 71(6): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2485

✉ Контакты: Имянитов Евгений Наумович, evgeny@imyanitov.spb.ru

Введение

Мутации в кодоне 600 гена *BRAF* были открыты в 2002 г. в результате направленного поиска активирующих событий в генах, кодирующих протеинкиназы [1]. Дальнейшие исследования установили, что нарушения *BRAF* характерны для меланом кожи, карцином толстой кишки, легкого, щитовидной железы, а также отдельных разновидностей глиом, волосато-клеточного лейкоза и некоторых других категорий опухолей [2]. На основании этих данных были разработаны таргетные ингибиторы *BRAF* — вемурафениб, дабрафениб и энкорафениб [3], которые, как правило, применяются в комбинации с другими лекарственными средствами; при этом выбор «компаньона» обычно зависит от типа опухо-

Aim. To assess the quality of *BRAF* mutation testing across various diagnostic laboratories.

Materials and Methods. A quality control panel comprised 15 melanoma samples with concordant *BRAF* status confirmed by two reference laboratories of the Russian Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology.

Results. The samples were distributed to 13 laboratories expressing preliminary interest in participation. Ten laboratories accepted the samples for analysis. Four demonstrated satisfactory performance: one laboratory achieved 100 % concordance, while three made a single testing error. No false-positive results were recorded. Primary reasons for unsatisfactory performance included failure to meet the predefined 2-week testing deadline (two laboratories), ≥ 2 false-negative results (three laboratories), and refusal to process >50 % of samples due to unavailable tumor dissection capabilities (one laboratory).

Conclusion. This initiative reveals significant quality variations in molecular genetic testing across laboratories, highlighting the need for further efforts to reduce diagnostic errors in mutation analysis.

Keywords: *BRAF* gene mutations; molecular oncology; quality control

For Citation: Irina A. Demidova, Svetlana N. Aleksakhina, Alexander E. Druy, Tatyana V. Kekeeva, Alexander S. Martianov, Yana I. Tretyakova, Natalia A. Firsova, Maksim L. Filipenko, Gregory A. Tsaur, Alexey S. Tsukanov, Evgeny N. Imyanitov. Interlaboratory quality Control of mutation testing in the *BRAF* gene: experience Interregional Public Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology (MOO OMGO). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(6): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2485

ли [4, 5]. Примечательно, что FDA присвоила мутации *BRAF* V600E статус «агностической» мишени [5].

Мутации *BRAF* могут затрагивать экзоны 11 и 15, при этом они подразделяются на три класса в зависимости от их функциональной роли [6]. Существенно, что в настоящий момент только мутации т. н. первого класса, а именно аминокислотные замены, затрагивающие кодон 600, являются мишенью для терапии *BRAF*-ингибиторами. По-видимому, исследование *BRAF* является самым доступным тестом в онкологии, т. к. анализу подлежит всего один триплет нуклеотидов. В то же время некоторую трудность для аллель-специфических ПЦР-тестов представляет определенное разнообразие этих мутаций: в то время как около 90 % замен приходится на

V600E и 10 % на V600K, в отдельных редких случаях наблюдаются мутации V600R, V600M, V600D и V600G [6]. Следует признать, что полный спектр мутаций *BRAF* V600 покрывается не всеми существующими диагностическими наборами [7, 8].

Наиболее изученными в отношении статуса гена *BRAF* являются меланомы кожи. Повышенная встречаемость мутаций *BRAF* V600 наблюдается в меланомах, расположенных на наиболее чувствительных к УФ-ожогам участках кожи, а также у пациентов молодого возраста [9]. Тем не менее, различия в характеристиках больных не могут полностью объяснить вариации в частотах выявления мутаций в гене *BRAF* у российских пациентов. Действительно, анализ исследований, опубликованных отечественными специалистами, демонстрирует колебание частот мутаций *BRAF* V600 от 28 до 60 % [9–13]. Вероятно, на подобный показатель влияют различные технические аспекты лабораторного анализа нарушений в гене *BRAF*. Межрегиональной общественной организацией молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии (МОО ОМГО) была принята попытка оценить качество тестирования мутаций *BRAF* в различных лабораториях.

Материалы и методы

Контрольные образцы были приготовлены в специализированном патоморфологическом отделении референсного класса с соблюдением правил первичной преаналитической обработки и верифицированы квалифицированным онкопатологом. Биологический материал предоставлялся в виде четырех 10-микронных срезов на предметных стеклах. Один срез предназначался для окрашивания гематоксилином и эозином с целью визуализации клеток меланомы, три остальных — для диссекции опухолевых клеток и выделения ДНК. Мутационный статус гена *BRAF* был определен в двух молекулярно-генетических лабораториях экспертного класса: в первой — с помощью коммерческих наборов, имеющих регистрацию на территории РФ (*cobas BRAF* V600 Mutation Test (Roche Diagnostics) и *BRAF* Codon 600 Mutation Analysis Kit II (EntroGen); во второй — с помощью валидированной панели для высокопроизводительного секвенирования. В комплект контрольных опухолей были включены образцы без мутаций, а также случаи с мутациями *BRAF* V600E, V600K и V600R. Существенно, что для рассылки были выбраны только те случаи, которые не вызвали никаких проблем в отношении выделения ДНК, а также при определении статуса *BRAF* ни в одной из участвовавших в подготовке образцов лабораторий.

Результаты

Интерес к участию в раунде высказали руководители 13 лабораторий, предварительно оповещенных персоналом МОО ОМГО по электронной почте с целью подтверждения готовности к прохождению контроля качества тестирования *BRAF*. В письме содержались сведения о данной инициативе, требования к срокам выполнения тестирования и форме выдачи результатов, а также другие информационные материалы. Десять лабораторий подтвердили участие в проекте. Пять лабораторий из десяти расположены на базе специализированных онкологических учреждений (две — в единой структуре с патологоанатомическими отделениями, три — в составе клинко-диагностической лаборатории), две лаборатории работают на базе крупных многопрофильных клиник, две — в коммерческих медицинских организациях, одна — в составе регионального медико-генетического центра. Девять из десяти лабораторий можно отнести к высокопоточным, т. е. выполняющим более 1500 молекулярно-генетических исследований в год (в т. ч. более 300 исследований мутаций гена *BRAF*).

В каждую из 10 лабораторий-участников был выслан набор, состоящий из 15 образцов; помимо этого, были приложены развернутые инструкции. Даты поступления материала были подтверждены как курьерской службой, так и персоналом лабораторий. В объявленных правилах раунда контроля качества был оговорен 14-дневный срок тестирования, исчисляемый с момента получения материала лабораторией. Этот срок, общепринятый в аналогичных международных программах по контролю качества тестирования отдельных мутаций, учитывает не только время на подготовку материала и выполнение молекулярно-генетического теста (ориентировочно три-пять рабочих дней), но и возможность дополнительного анализа отдельных образцов. Несмотря на столь упрощенные требования к срокам тестирования, две лаборатории не справились со своевременным предоставлением результатов. Срок выполнения исследований восьми лабораторий, приславших результаты в указанные временные интервалы, варьировал от 4 до 10 рабочих дней и составил, в среднем, 7,6 рабочих дней, что является, в целом, приемлемым показателем.

Первый этап — оценка пригодности образцов для молекулярно-генетического тестирования — проводился во всех лабораториях, приславших результаты в оговоренные сроки. В учреждениях по-разному отнеслись к необходимости процедуры диссекции опухолевых клеток. В четырех лабораториях макродиссек-

ция проводилась для всех образцов, в то время как в трех коллективах данная манипуляция выполнялось только для меланом с содержанием опухолевых клеток менее 50 %. Одна лаборатория вообще не проводила макродиссекцию и не приняла в работу восемь образцов из 15 (во всех случаях, когда количество опухолевой ткани было менее 20 %). Такой подход был расценен как грубая ошибка.

Все лаборатории указали наименование и производителя наборов реагентов, которые использовались для выделения ДНК (табл. 1). Информация об эффективности выделения нуклеиновых кислот была предоставлена шестью лабораториями из восьми, при этом только пять предоставили количественные показатели. Следует прокомментировать, что даже если ПЦР-набор для детекции мутаций не предусматривает необходимость измерения концентрации ДНК; такие измерения должны проводиться в рамках внутреннего контроля качества выполнения лабораторных процедур. Существенно, что все ПЦР-наборы, используемые лабораториями для детекции мутаций *BRAF*, в своих инструкциях указывают необходимое количество/концентрацию ДНК для успешного выполнения исследования. В целом отмечались существенные межлабораторные колебания в количестве выделенной ДНК, что свидетельствует о существовании определенных технических затруднений в отношении данной процедуры.

Для проведения *BRAF*-тестирования все лаборатории использовали наборы реагентов на основе ПЦР, имеющие регистрационное удостоверение Росздравнадзора (табл. 2). Следует отдельно прокомментировать, что три лаборатории выбрали для работы набор *cobas BRAF V600 Mutation Test* (Roche Diagnostics), который не может выявлять включенную в панель мутацию *BRAF V600R*. Оценку качества тестирования

в этом случае проводили не по 15, а по 14 контрольным образцам.

Не было зафиксировано ни одного ложноположительного результата, что указывает на неукоснительное соблюдение мер по предотвращению ПЦР-контаминации всеми участвующими лабораториями. Только одна лаборатория правильно определила статус *BRAF* во всех предоставленных образцах. Еще одна лаборатория ошиблась в одном из 15 тестов. Две лаборатории, применявшие набор *cobas BRAF V600 Mutation Test* (Roche Diagnostics), получили неправильные результаты тестирования в одном из 14 тестов, доступных для данной тест-системы; при этом, в полном соответствии с ограничениями данного набора, они расценили образец с заменой *BRAF V600R* как меланому, которая не содержит значимых мутаций. Три лаборатории представили два и более ложноотрицательных результатов. Наибольшие трудности вызвали образцы с относительно низким содержанием опухолевых клеток. Вероятно, это связано с тем, что аналитическая чувствительность коммерческих наборов, определяемая на искусственных образцах биологического материала, зачастую не соответствует чувствительности при работе с реальными опухолями.

Оценка правильности формирования заключений по результатам анализа, в отличие от анализа параметров, перечисленных выше, носит несколько субъективный характер. Это связано с отсутствием официальных отечественных требований к формированию заключений по результатам молекулярных тестов и в целом несколько неопределенной правовой базой, регулирующей проведение молекулярно-генетических исследований в онкологии и онкогематологии. К несомненным ошибкам следует отнести недостаточность описания используемых наборов для *BRAF*-тестирования: в частности,

Таблица 1. Наборы, использовавшиеся для выделения ДНК в рамках проекта по контролю качества *BRAF*-тестирования

Производитель и название набора	Количество лабораторий, использовавших набор
Roche Diagnostics: <i>cobas® DNA Sample Preparation Kit</i>	4
ТестГен: набор для выделения ДНК человека из фиксированных в формалине и заключенных в парафин тканей (ДНК-ТКАНЬ-Ф)	3
Евроген (НОМОТЕК): набор реагентов для выделения ДНК человека из срезов с FFPE-блоков для диагностики <i>in vitro</i>	1

Table 1. DNA extraction kits used in the *BRAF* testing quality control project

Manufacturer and kit name	Number of participating laboratories
Roche Diagnostics: <i>cobas® DNA Sample Preparation Kit</i>	4
TestGen: A kit for the isolation of human genomic DNA from formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) tissues (DNA-TISSUE-F)	3
Evrogen: Reagent sets for <i>in vitro</i> diagnostic (IVD) use to isolate human DNA from FFPE tissue sections	1

Таблица 2. Наборы реагентов, использовавшиеся для выявления мутаций BRAF в рамках проекта по контролю качества BRAF-тестирования

Производитель и название набора	Количество лабораторий, использовавших набор*
ТестГен: Набор Тест-BRAF-мульти	3
Roche Diagnostics: cobas BRAF V600 Mutation Test	3
Биолинк: набор реагентов для диагностики <i>in vitro</i> для выявления мутации V600E в гене BRAF методом ПЦР в режиме реального времени	1*
EntroGen: BRAF Codon 600 Mutation Analysis Kit II	2*

*Одна из лабораторий заявила об использовании двух наборов (Биолинк / BRAF V600E и EntroGen / BRAF V600E/K/D/R/M).

Table 2. Reagent kits used for BRAF mutation detection in the quality control project

Manufacturer and kit name	Number of participating laboratories*
TestGen: Test-BRAF-multi	3
Roche Diagnostics: cobas® BRAF V600 Mutation Test	3
Biolink: Real-time PCR kit for in vitro detection of BRAF V600E mutation	1*
EntroGen: BRAF Codon 600 Mutation Analysis Kit II	2*

*One laboratory reported using two kits (Biolink for V600E and EntroGen for V600E/K/D/R/M).

каждая из применяемых тест-систем (табл. 2) имеет определенные ограничения по спектру выявляемых мутаций и по проценту опухолевых клеток. Соответствующие комментарии, несомненно, должны отражаться в бланке результатов анализа — они могут иметь существенную медицинскую значимость, например в случае отрицательных результатов анализа мутаций в гене *BRAF*.

Обсуждение

Результаты раунда контроля качества тестирования мутаций в гене *BRAF* представляются несколько неожиданными: по существу, лишь одна из участвующих лабораторий безупречно справилась с анализом панели контрольных образцов, а шесть из восьми лабораторий, своевременно предоставивших результаты, *de facto* не выявили мишени для таргетной терапии в двух и более случаях! По-видимому, именно этим можно объяснить низкую выявляемость мутаций *BRAF*, отраженную в ряде отечественных исследований [12, 13]. *BRAF*-анализ является самым простым тестом в онкологии, т. к. в данном случае исследуется лишь один кодон. Подавляющее большинство других генов, которые анализируются при решении вопроса об индивидуализации терапии, имеют более разнообразный спектр повреждений — в качестве примеров можно привести *EGFR*, *KRAS*, *NRAS*, *PIK3CA* и т. д.

Разумеется, любая инициатива по формированию панели контрольных образцов подразумевает преднамеренное включение не только «простых», но и «трудных» случаев. Например, организаторами проекта были сознательно включены единичные образцы с невысоким со-

держанием опухолевых клеток. Помимо этого, данная панель содержала случай с относительно редкой мутацией — *BRAF* V600R. По-видимому, одной из несомненных рекомендаций по итогам данного проекта является предложение по отказу от диагностических наборов, которые выявляют неполный спектр клинически значимых мутаций. Еще одним очевидным выводом представляется наличие многочисленных свидетельств о недостаточной синхронизации процедур морфологического анализа и молекулярно-генетического тестирования. Например, в панель контрольных образцов сознательно был включен случай базальноклеточной карциномы, т. е. опухоли, которая не является меланомой и не нуждается в тестировании *BRAF*, однако многие лаборатории не уделили никакого внимания этому факту. Если подтверждение морфологического диагноза не является обязательным компонентом молекулярно-генетической диагностики, то адекватная визуализация и диссекция опухолевых клеток представляются абсолютно необходимыми условиями для правильного выполнения тестов. По-видимому, именно недостатки в этом компоненте процесса тестирования мутаций оказались главным источником ошибок.

В нашей стране уже существуют десятки лабораторий, которые занимаются молекулярно-генетической диагностикой в онкологии. Их количество многократно превышает потребности — исходя из показателей онкологической заболеваемости, общее количество пациентов, которые должны проходить тестирование мутаций, вряд ли превышает сто тысяч случаев в год [14]. Никаких рекомендаций по организации подобных лабораторий пока не существует — многие молекулярно-генетические сервисы

предоставляются патологоанатомическими отделениями, клинико-диагностическими лабораториями, коллективами, специализирующимися на ПЦР-диагностике инфекций, и т. д. Результаты, полученные в ходе данного проекта, свидетельствуют о недостаточной онкологической и молекулярно-генетической эрудиции специалистов, вовлеченных в процесс тестирования гена *BRAF*. Именно этим можно объяснить неоптимальный выбор тест-систем, отсутствие внутреннего контроля процедур выделения ДНК и качества тестирования, плохую синхронизацию морфологических и молекулярно-генетических компонентов анализа, существенные недостатки в формировании бланков заключений и т. д.

Заключение

По итогам данного проекта можно высказать ряд соображений. Во-первых, нет никакой необходимости выполнять *BRAF*-тестирование в тех учреждениях, которые не имеют для этого компетенций и инфраструктуры. В Российской Федерации действует система межтерриториальных расчетов в отношении услуг, предоставляемых в рамках ОМС. Недостатки в *BRAF*-тестировании имеют критическое значение для судеб пациентов, которые не получают исключительно эффективное лечение вследствие ошибок в диагностике, поэтому при любых сомнениях лучше воспользоваться услугами тех лабораторий, которые выполняют данную процедуру безупречно. Во-вторых, многие из нюансов молекулярно-генетической диагностики, в частности требования к оборудованию и персоналу лабораторий, особенности организации процедур внешнего и внутреннего контроля качества, правила формирования бланка заключений и т. д., требуют открытого обсуждения в рамках профессионального сообщества. Межрегиональная общественная организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии (МОО ОМГО) приглашает присоединиться к данной дискуссии, например, в рамках публикации комментариев и предложений на страницах журнала «Вопросы онкологии».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа А.С. Мартянова (участие в подготовке и тестировании контрольных образцов) была поддержана грантом РНФ 23-15-00461.

Funding

The work of A.S. Martianov (involvement in the preparation and testing of control samples) was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 23-15-00461).

Соблюдение правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Получено информированное согласие на публикацию данных.

Compliance with the rules of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. Written informed consent was obtained from all participants for the publication of their data.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contributions

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Davies H., Bignell G.R., Cox C., et al. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer. *Nature*. 2002; 417(6892): 949-54.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature00766>.
2. Roa P., Bremer N.V., Foglizzo V., Cocco E. Mutations in the serine/threonine kinase *BRAF*: oncogenic drivers in solid tumors. *Cancers (Basel)*. 2024; 16(6): 1215.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers16061215>.
3. Halle B.R., Johnson D.B. Defining and targeting *BRAF* mutations in solid tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2021; 22(4): 30.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11864-021-00827-2>.
4. Gouda M.A., 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: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.100788>.
5. Aleksakhina S.N., Ivantsov A.O., Imyaninov E.N. Agnostic Administration of targeted anticancer drugs: Looking for a balance between hype and caution. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(7): 4094.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25074094>.
6. Imyaninov E.N., Mitiushkina N.V., Kuligina E.S., et al. Pathways and targeting avenues of *BRAF* in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Ther Targets*. 2024; 28(7): 613-622.-DOI: <https://doi.org/10.1080/14728222.2024.2374742>.
7. Heinzerling L., Kühnapfel S., Meckbach D., et al. Rare *BRAF* mutations in melanoma patients: implications for molecular testing in clinical practice. *Br J Cancer*. 2013; 108(10): 2164-71.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.143>.
8. Qu K., Pan Q., Zhang X., et al. Detection of *BRAF* V600 mutations in metastatic melanoma: comparison of the Cobas 4800 and Sanger sequencing assays. *J Mol Diagn*. 2013; 15(6): 790-5.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2013.07.003>.
9. Bauer J., Büttner P., Murali R., et al. *BRAF* mutations in cutaneous melanoma are independently associated with age, anatomic site of the primary tumor, and the degree of solar elastosis at the primary tumor site. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011; 24(2): 345-51.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2011.00837.x>.
10. Frank G.A., Aleksakhina S.N., Zavalishina L.E., et al. *BRAF* and *NRAS* mutations In Russian melanoma patients: results of a nationwide study. *Melanoma Res*. 2016; 26(5): 442-7.-DOI: <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000278>.

11. Кит О.И., Водолажский Д.И., Ефимова И.Ю., et al. Связь клинико-морфологических особенностей и мутационного статуса гена BRAF в качестве прогностического фактора у больных меланомой кожи. *Медицинская генетика*. 2016; 15(6): 19-24. [Kit O.I., Vodolazhsky D.I., Efimova I.Yu., et al. Relationship of clinical and morphological features and mutational status of the BRAF gene as a prognostic factor in patients with skin melanoma. *Medical Genetics*. 2016; 15(6): 19-24 (In Rus)].
12. 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 фармакоотерапия*. 2024; 20(22): 38-40.-DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-22-38-40>. [Orlova K.V., Demidov L.V. Prevalence of various subtypes of mutation in the BRAF gene in patients with metastatic melanoma In Russia based on their own research. *Effective Pharmacotherapy*. 2024; 20(22): 38-40.-DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-22-38-40> (In Rus)].
13. Титов К.С., Сорокина М.В., Лебедев С.С., et al. Взаимосвязь клинико-морфологических параметров с BRAF-статусом опухоли у пациентов с меланомой кожи I стадии. *Вестник медицинского института «РЕА-ВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2024; 14(3): 74-82.-URL: <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.3.CLIN.2>. [Titov K.S., Sorokina M.V., Lebedev S.S., et al. The relationship of clinical and morphological parameters with the BRAF status of the tumor in patients with stage I skin melanoma. *Bulletin of the Medical Institute REAVIZ (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2024; 14(3): 74-82.-DOI: <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.3.CLIN.2> (In Rus)].
14. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024; 276. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., Malignant neoplasms In Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprina A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution 'NMRC of Radiology' of the Ministry of Health of Russia. 2024; 276 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 05.09.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 14.09.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Ирина Анатольевна Демидова / Irina A. Demidova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4971-9852>; eLibrary SPIN: e87409; Researcher ID (WOS): ABF-9785-2021.

Светлана Николаевна Алексахина / Svetlana N. Aleksakhina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2149-7728>; eLibrary SPIN: e750374; Author ID (Scopus): 36010273200; Researcher ID (WOS): B-2136-2013.

Александр Евгеньевич Друй / Alexander E. Druy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>; eLibrary SPIN: e750374; Author ID (Scopus): 55642317400; Researcher ID (WOS): AAK-2783-2020.

Татьяна Владимировна Кекеева / Tatyana V. Kekeeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-2598>; eLibrary SPIN: e158184; Author ID (Scopus): 6504697033; Researcher ID (WOS): D-1647-2012.

Александр Сергеевич Мартыанов / Aleksandr S. Martianov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7690-8328>; eLibrary SPIN: e1072414; Author ID (Scopus): 57219310050; Researcher ID (WOS): AAV-2949-2021.

Яна Игоревна Третьякова / Yana I. Tretyakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8640-0789>; Researcher ID (WOS): OFN-9045-2025.

Наталья Андреевна Фирсова / Natalia A. Firsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-7235-3999>; Researcher ID (WOS): OFN-8713-2025.

Максим Леонидович Филипенко / Maksim L. Filipenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8950-5368>; eLibrary SPIN: e88404; Researcher ID (WOS): AAU-9552-2020.

Григорий Анатольевич Цаур / Gregory A. Tsaur / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>; eLibrary SPIN: e196672; Author ID (Scopus): 35077826200; Researcher ID (WOS): AAD-1991-2019.

Алексей Сергеевич Цуканов / Alexey S. Tsukanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8571-7462>; eLibrary SPIN: e184780; Author ID (Scopus): 56108852700; Researcher ID (WOS): I-9729-2014.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyaninov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>; eLibrary SPIN: e85179; Researcher ID (WOS): ABG-8619-2021.

