

ГБУЗ «Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический)»
(Санкт-Петербург, Россия)

ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России
(Санкт-Петербург, Россия)

Северо-Западный
государственный
медицинский университет
им. И.И. Мечникова
(Санкт-Петербург, Россия)

ПАНОПУХОЛЕВЫЕ БИОМАРКЕРЫ

Ф.В. Моисеенко

TUMOR-AGNOSTIC BIOMARKERS

Ф.В. Моисеенко

Доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации; профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.

F.V. Moiseenko

Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Chemotherapy, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological); Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 197758, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A.

Огромный объем данных о биологических особенностях рака, полученный в ходе многочисленных исследований на протяжении последних 30 лет, позволил не только выделить отдельные подгруппы для гистологически различных опухолей, но и увидеть сходные черты в их патогенезе. Многие из известных на настоящий момент мишеней для противоопухолевых препаратов могут присутствовать в различных по происхождению солидных опухолях. BRAF, PI3CA, NTRK, KRAS, NRAS и многие другие мишени могут играть ключевую роль в опухолях совершенно различного происхождения. Именно поэтому их исследование играет принципиальное значение для определения оптимальной тактики лечения и должно учитываться несмотря на их редкость для некоторых форм опухолей. В данной работе на широко известных примерах авторы постарались обсудить различные варианты молекулярных маркеров, которые можно использовать для определения тактики лечения.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, молекулярные маркеры, MSI, TMB, BRAF, NTRK.

A huge amount of data obtained during last 30 years in multiple translational works allowed both to break particular tumor types into subgroups based on molecular markers but also to create pan-tumor subgroups based on particular markers. These evidence suggest the new approach to diagnostic and treatment algorithms should be implemented. Despite the rarity of some molecular markers the possibility of their presence must be kept in mind in order to achieve optimal results in patient's treatment.

Keywords: malignant tumours, cancer, molecular markers, MSI, TMB, BRAF, NTRK.

Исторически подход, направленный на блокирование драйверных нарушений при солидных опухолях, был основан на гистологической селекции. Результатом такого подхода стала регистрация многих низкомолекулярных препаратов или антагонистических моноклональных антител для лечения отдельных гистологических форм, имеющих конкретные молекулярные нарушения. Развитие методов молекулярного анализа, а также накопление данных о генетических нарушениях, наблюдаемых при различных опухолях, позволило говорить о возможности выявления одних и тех же нарушений при совершенно различных по происхождению опухолях. Так, транслокации RET, FGFR1, FGFR2, FGFR3, NRG1, мутации MET, ERBB2, PIK3CA и AKT выявлены при многих опухолях. Кроме описательного значения данные наблюдения могут иметь и прямое применение для определения тактики лечения пациентов с одним видом мутаций, но разными видами опухолей, что и легло в основу так называемых «basket» исследований [1, 2]. Одним из результатов подобных исследований стала демонстрация того, что в зависимости от маркера эффективность терапии может зависеть, а может и не быть связана с гистологической формой опухоли.

Ниже вниманию читателя представлены некоторые из панопухольевых маркеров, которые уже сейчас могут применяться для стратификации пациентов и выбора эффективных вариантов лечения.

Микросателлитная нестабильность

Микросателлиты, также называемые короткими tandemными повторами или простыми повторами, являются дубликатами определенных последовательностей ДНК длиной в 1–6 нуклеотидов [3]. Микросателлиты обычно располагаются ближе к концевым фрагментам хромосом и содержат от 15–65 повторов. В пределах ДНК микросателлиты могут локализоваться как около кодирующих, так и у некодирующих регионов, а также в пределах интронов. Каждый специфичный для микросателлитов сайт состоит из двух частей – центральной и периферической. Принято считать, что механизм формирования микросателлитов основан на слиянии ДНК в процессе репликации или несоответствие между основными группами достраиваемой и читаемой цепочек в процессе репликации и восстановления ДНК, результатом чего является один или более повторов. При нормальных условиях система репарации ДНК, в частности система коррекции неспаренных оснований (mismatch repair – MMR) может восстанавливать репликационные ошибки. Однако, в условиях дефицита механизмов репарации вероятность репликационных ошибок возрастает.

С точки зрения частоты микросателлитов, нестабильность может быть разделена на три основных типа. Высокий уровень нестабильности (MSI-H), низкий уровень нестабильности (MSI-L), стабильность

(MSS) [4]. При этом, в связи с клинической целесообразностью, MSI-L и MSS в настоящее время могут объединяться. С точки зрения механизмов, лежащих в основе нарушений механизмов репарации, выделяют опухоли без очевидной связи с наследственными факторами и процессы, связанные с синдромом Линча. Существенно чаще встречаются спорадические нарушения генов репарации, возникающие при эпигенетической инактивации генов, в частности за счет их метилирования. Похожие с точки зрения фенотипических проявлений результаты имеет и аутосомнодоминантное наследование инактивирующих мутаций в генах репарации, наблюдающееся при синдроме Линча.

С учетом того, что практически всегда появление большего числа микросателлитов связано с функциональным нарушением части белков, отвечающих за репарацию неспаренных оснований, которая может происходить за счет мутационных изменений, передающихся по наследству, или эпигенетически за счет их метилирования, что наблюдается при спорадических формах опухолей с дефицитом MMR (MMRd). Именно на определении экспрессии 4 генов репарации hMLH1, hPMS2, hMSH2, hMSH6 и основан наиболее распространенный способ иммуногистохимической детекции, обладающий чувствительностью 89–95% [5]. Прочие методы, основаны на выявлении числа и качества микросателлитов. Наиболее распространенным является система на основе ПЦР, позволяющая исследовать 5 сайтов BAT-26, NR-21, BAT-25, MONO-27 и NR-24 и определить наличие нестабильности той или иной степени с вероятностью 100%, что и позволяет считать этот метод «золотым стандартом» определения MSI [6]. Детекция специфических нарушений, наблюдаемых при MSI, возможна также и с помощью таргетного секвенирования следующего поколения, например MSK's IMPACT [7].

Наиболее известным с молекулярно-генетической точки зрения нарушением, проявляющимся в опухолях с неполноценной системой репарации неспаренных оснований, является изменение мутационного профиля. Анализ данных TCGA показал, что объединяющим все опухоли нарушением, проявляющимся при возникновении нарушений вышеописанной системы, является появление повторяющихся специфических локусов (микросателлитов) [8]. Тем не менее, могут также наблюдаться и специфичные для каждого вида опухолей нарушения которые могут затрагивать различные трансмембранные белки, белки ответа на стресс и повреждение ДНК, молекулы, связанные с переходом клеток в M-фазу. Немаловажно, что кроме описанных нарушений присутствуют и другие молекулярные особенности.

Одной из наиболее частых локализацией опухолей, ассоциированных с MMR, является толстый кишечник. Наиболее часто MMRd встречаются в опухолях с локализацией в проксимальных отделах кишечника, низкой дифференцировкой, а также на-

личием муцинозного или перстневидноклеточного компонента. Крайне любопытной и актуальной с точки зрения применения современных иммунотерапевтических препаратов, является высокое разнообразие инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, формирующих лимфоидные агрегаты на периферии инвазивного фронта опухоли [9].

При рассмотрении всех стадий вместе прогноз пациентов с наследственным или спорадическим MMRd существенно не отличается от такового для MMRp опухолей, однако наличие существенных различий в биологии процесса приводит к значимым различиям в распределении стадий между этими формами опухолей. Так, среди опухолей II и III стадий MMRd ассоциированные опухоли составляют 15–20% и имеют более благоприятный прогноз, в то время как при распространенном заболевании – лишь 5% [10]. По-видимому, биология карциногенеза, связанного с нарушением MMR, предполагает меньшую способность к формированию отдаленных изменений. Тем не менее, распространенные MMRd опухоли толстой кишки имеют более негативный прогноз, чем опухоли с полноценной системой репарации [11, 12]. Одним из возможных объяснений этой закономерности является значительно более высокая частота мутаций BRAF, достигающая 50% при MMRd опухолях в сравнении с 5–10% MMRp образований кишечника [13].

Описанный выше механизм может лежать в основе более чем 15-ти различных видов опухолей [14]. Второй по частоте присутствия MSI опухолью является рак тела матки – это молекулярный механизм может присутствовать в 30–40% эндометриальных опухолей и 2% серозных опухолей. Значительно реже встречаются MSI ассоциированные опухоли желудка (8–22%), пищевода (7%), поджелудочной железы (8–17%), яичников (10%), почек (2%), мочевого пузыря (1%), легкого (<1%), молочной железы (<1%).

В силу описанных выше причин опухоли с наличием неполноценности системы репарации неспаренных оснований оказались высокочувствительны к ингибиторам контрольных точек, в частности антиPD-1 препаратам. Сразу в нескольких исследованиях было показано, что монотерапия ниволумабом и пембролизумабом может быть высокоэффективной у пациентов с подобным патогенезом опухолей. Так, в качестве примера можно привести исследование CheckMate 142, в котором у больных с MMRd колоректальным раком объективные эффекты наблюдались в 34% случаев, а без прогрессирования в течение года оставались 44% больных. Еще более выраженный эффект имеет комбинация ипилимумаба и ниволумаба – частота объективных ответов – 64%, а полных клинических регрессов – 9% [15]. Сходные результаты были получены при исследовании другого ингибитора PD-1, но уже при различных опухолях ассоциированных с MMRd, что подтверждает концепцию панопухолевого биомаркера [16].

Мутационная нагрузка (ТМВ)

Мутационная нагрузка – это мера, определяющая число уникальных мутаций на единицу генома, измеряемую в мегабазах, содержащуюся в опухолевых клетках. К настоящему моменту в нескольких предклинических исследованиях была показана связь между выраженностью этого количественного маркера и эффективностью иммунотерапии [8]. Основной особенностью опухолей с высоким уровнем ТМВ, которая определяет большую вероятность предсуществования противоопухолевого иммунитета и эффективности текущего поколения ингибиторов контрольных точек, является более высокая вероятность наличия опухолевых неоантигенов [17]. Распознавание неоантигенов Т-лимфоцитами хозяина является критическим механизмом, определяющим последующий эффект иммунотерапии.

Стандартным методом определения мутационной нагрузки является выполнение полногеномного секвенирования, при котором на основании калькуляции числа мутаций, выявленных при анализе порядка 30 Мб ДНК, определяется уровень мутационной нагрузки [18]. В то же время, существуют и более экономически целесообразные методы – например, FoundationOne CDx – пример таргетного секвенирования следующего поколения, которые позволяют оценить мутационную нагрузку анализом значительно более коротких участков – 0,8 Мб [19]. К сожалению, казалось бы, такая объективная характеристика генома той или иной ткани, как число мутаций на единицу генома, в случае опухолевой ткани оказывается относительной. Так, мутационная нагрузка может различаться в зависимости от органа, из которого получен материал, тканевого состава биоптата, в частности соотношения опухолевой и неопухолевого ткани.

Альтернативным источником опухолевой ДНК на современном этапе развития молекулярно-генетических технологий может быть циркулирующая в плазме опухолевая ДНК. В то время, как использование этого альтернативного ткани источника позволяет преодолеть ограничения солитарной биопсии в идентификации гетерогенности опухолевых очагов, вне всякого сомнения, поднимает целый ряд технических вопросов относительно тканевого происхождения анализируемых нуклеиновых кислот и точной идентификации опухолевых мутаций.

Первые данные о возможной роли мутационной нагрузки в идентификации чувствительных к иммунотерапии пациентов были получены в рамках исследования, включившего более 27 видов опухолей [20]. Эта комплексная работа подтвердила наличие связи между уровнем мутационной нагрузки и эффективностью анти-PD-1 препаратов. На следующем этапе было проведено проспективное исследование KEYNOTE-158, которое продемонстрировало эффективность монотерапии пембролизумабом у больных

с >10 мут/Мб и определило регистрацию показания для этого препарата FDA. В рамках мультикогортного исследования эффективность монотерапии пембролизумабом оценивалась у пациентов с 10 видами злокачественных солидных опухолей: НМРЛ (n=34), раком шейки матки (n=16), раком эндометрия (n=16), раком вульвы (n=16), раком анального канала (n=16). Любопытно, что для включения 102 пациентов с высоким уровнем ТМВ потребовалось включить в скрининг 1073 больных из которых 688 (87%) имели менее 10 мут/Мб. Основным формальным наблюдением в этой работе стала констатация более высокой частоты объективных ответов в группе с высокой ТМВ – у 30/102 пациентов (29%) против 43/688 (6%) в группе без высокой мутационной нагрузки. Тем не менее, кроме приведенных выше позитивных результатов исследование породило и ряд вопросов [15]. Например, может ли высокий уровень ТМВ являться универсальным маркером при том, что эффективность анти-PD-1 у больных с hTMB и разными видами опухолей существенно различалась. Так, максимальная частота объективных ответов была выявлена у больных с эндометриальными опухолями (47%), а у минимальная у больных с раком анального канала – 7%. Могут ли выводы исследования, сделанные на основании 10 нозологий, транслироваться на все остальные виды опухолей, часть из которых, например, рак молочной железы, колоректальный рак совершенно точно имеют отличные черты взаимодействия с иммунной системой? Кроме того, вполне возможно, что отобранный для включения в исследование уровень числа мутаций не является универсальным. Так, в одном из небольших исследований у резистентных к терапии больных колоректальным раком и как минимум 9 мут/Мб монотерапия ингибиторами контрольных точек не позволила выявить клинически значимую эффективность – ЧОО 11%, ВДП – 9,3 недели [21]. Гипотезу о более высоком числе мутаций необходимым для выделения чувствительной группы при колоректальном раке поддерживают и результаты некоторых других работ [22, 23].

Несмотря на несомненную и значимую связь между числом мутаций и эффектом иммунотерапевтических препаратов, по-видимому, также может иметь значение и качественный состав этих нарушений. Так, при некоторых опухолях с невысоким уровнем мутационной нагрузки – карциноме Меркеля, раке почки, мезотелиоме могут наблюдаться выраженные и продолжительные ответы от применения анти-PD-1 ингибиторов. В качестве примера подобных мутаций можно привести нарушения приводящие к сдвигу рамки считывания, а также мутации, влияющие на сплайсинг РНК. Подобные нарушения имеют тенденцию к формированию более иммуногенных неоантигенов [19, 24].

Таким образом, несмотря на достоверную связь между числом мутаций и эффективностью ингиби-

торов контрольных точек, данный вопрос нуждается в значительном уточнении и дальнейшем изучении.

NTRK

NTRK1 был впервые описан в 1982 году Мариано Барбаццидом и соавторами в ходе экспериментов, направленных на идентификацию активирующих злокачественную трансформацию клеток генов [25]. Было показано, что возникновение протоонкогена происходит за счет слияния части немышечного тропомиозина и рецептора тирозин киназы [26]. Спустя несколько лет, в 1989 году, этой же группой была выделена мДНК (сDNA), кодирующая NTRK1 протоонкоген, а также описан его продукт – протеин длиной 790 аминокислот, имеющий особенности, характерные для поверхностных тирозин-киназных рецепторов [27]. На следующем этапе был идентифицирован лиганд – neurotrophin nerve growth factor (NGF), через который были определены и другие члены семейства TRK – TRKB и TRKC. Также было показано, что активация внутриклеточного тирозин-киназного домена происходит после связывания лиганда с внеклеточным доменом, чаще всего с его Ig2 частью, вслед за которой происходит гомодимеризация [28].

Патологическая активация TRK протеина может происходить за счет различных механизмов. Соматические мутации NTRK описаны для колоректального рака, рака легкого как нейроэндокринного, так и эпителиального происхождения, злокачественной меланомы кожи [29, 30]. Их роль, однако, не настолько очевидна как при других драйверных мутациях, поскольку многие из них ассоциированы со сниженной способностью к формированию опухолей *in vivo* при сравнении с рецептором дикого типа. Вторым видом активации является посттрансляционная модификация, которая для NTRK1 включает формирование нескольких сплайс вариантов, характеризующихся онкогенными свойствами: TRKAIII для нейробластомы, Δ TRK для острого миеломелокоза. Любопытно, что оба этих варианта, наблюдаемые в гематологии, характеризуются потерей внеклеточного домена, который, как уже говорилось выше, отвечает за взаимодействие с лигандом [31]. Наконец гиперэкспрессия встречается как механизм активации TRK при многих видах опухолей, таких как рак молочной железы, рак легкого, нейробластома, цилиндромы и многие другие.

Тем не менее, наиболее распространенным механизмом нарушения функции NTRK, наблюдаемым в онкологии являются транслокации *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3* [32]. Внутри- и межхромосомные абберации при которых 3' конец последовательности *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3* сопоставляется с 5' концом последовательностей других генов, приводят к формированию химерного онкопротеина, характеризующегося лиганд-независимой конститутивной киназной активностью. Надо сказать, что механизм активации

внутриклеточных сигнальных каскадов зависит от особенностей транслокации и размеров остаточного фрагмента TRK и партнера по гибридизации. Кроме особенностей самого рецептора, на онкогенную активность полученного химерного белка также могут влиять и тканеспецифичные особенности и связанная с ними предсуществующая система активированных сигнальных молекул.

Первым клиническим примером нарушений было выявление транслокации ETV6-NTRK3 при фибросаркоме [33]. К настоящему моменту накоплены уже довольно значимые данные об распространенности этих механизмов среди различных видов солидных опухолей [34]. Предложено принципиальное разделение на редкие опухоли с высокой частотой транслокаций NTRK, например, секреторная карцинома молочной железы, мезобластическая нефрома, детские фибросаркомы – для которых патогенетическая роль этого вида транслокаций может наблюдаться у 90% больных и вторая группа это более частые опухоли, но со значительно меньшей частотой этого вида нарушений [35–38]. Так, при папиллярной опухоли щитовидной железы, гастроинтестинальных стромальных опухолях (ГИСТ) без классических молекулярных драйверов (KIT, PDGFR, RAS) транслокации NTRK могут выявляться в 5–25% случаев. В то же время при опухолях легкого, меланом, раке поджелудочной железы, почек, меланом, первичных опухолях головного мозга транслокации NTRK могут выявляться, но частота не превышает 1% [39].

Исторически обоснованным подходом для выявления различных транслокаций при солидных опухолях является FISH и RT-PCR, тем не менее, определение транслокаций NTRK более часто проводилось с помощью NGS, что возможно связано с относительно недавним выявлением этих нарушений и их невысокой частотой. Несмотря на все более широкое применение новых технологий, FISH и ПЦР остаются обоснованной заменой для этих дорогостоящих методов и не теряют своего места в клинической диагностике [39]. Любопытно, что в качестве суррогатного маркера при скрининге на наличие транслокаций, может использоваться определение гиперэкспрессии TRK. В небольшой работе ИГХ определение экспрессии пан-TRK позволило выявить экспрессию в 20 из 21 исследованного и положительного случая [40]. Сходные результаты были получены для панели из 79 образцов детских мезенхимальных опухолей, где положительная окраска пан-TRK антителом позволила идентифицировать транслокации с чувствительностью 97% и специфичностью 98% [41]. Крайне любопытно, что наблюдаемый при ИГХ скрининге паттерн окраски (мембранный, цитоплазматический, перинуклеарный, ядерный) различается, что может предполагать различия в биологической роли химерного белка в зависимости от партнера для транслокации.

На настоящий момент существует несколько тирозин-киназных ингибиторов, обладающих активностью против TRKA, TRKB и/или TRKC. Препараты могут быть условно разделены на мультитирозин-киназные ингибиторы, обладающие широким ингибирующим спектром, и более узкие по эффективности препараты. Группа мультитирозин-киназных ингибиторов включает энтрактиниб, кризотиниб, кабозантиниб, лестауритиниб, алтиратиниб, форетиниб, понатиниб, нинтеданиб и другие. Ларотректиниб является на настоящий момент наиболее специфичным ингибитором TRK [42]. Другой активно изучаемый в клинических исследованиях препарат, обладающий активностью против TRK – энтрактиниб, также обладает дополнительной способностью блокировать ROS1 и ALK [43]. Как и во многих других случаях, применение этих препаратов при условии наличия транслокаций TRK приводит к реализации противоопухолевого эффекта за счет ингибирования MAPK, PI3K-AKT и STAT [44]. К настоящему моменту получены данные ранних исследований этих препаратов. Так, в рамках исследований 1–2 фазы ларотректиниб получали около 50 пациентов с транслокациями TRK, при этом была продемонстрирована крайне обнадеживающая частота объективных ответов – 75%, а частота полных регрессов 13–16% [42]. Важно отметить, что отбор пациентов для включения в исследования производился на основании наличия транслокации NTRK, что позволило включить пациентов с различными видами злокачественных опухолей: меланомой, ГИСТ, опухолями щитовидной железы, колоректальным и НМРЛ. В течение года после включения в исследование 55% остались без прогрессирования, а ответ продолжался у 71% пациентов.

BRAF

Мутации в BRAF, NRAS и KRAS компонентах MAPK/ERK сигнального каскада идентифицированы при многих видах солидных опухолей: меланоме, колоректальном раке, папиллярном раке щитовидной железы, раке легкого и яичников [45–49]. Среди них BRAF является одним из наиболее сильных активаторов этого сигнального каскада, что и определяет его роль в патогенезе опухолей. Так, около 7% опухолей человека ассоциированы с мутациями BRAF из которых 90% составляет мутация V600E [50].

BRAF относится к семейству серин/треонинных протеин киназ. Это семейство состоит из 3 белков: ARAF, CRAF (RAF-1) и BRAF, из которых последний обладает максимальной киназной активностью. Основной функцией BRAF является регуляция сигнального пути MAPK/ERK, который присутствует во всех эукариотических клетках [51]. Сигнальный каскад RAS/RAF/MAPK/ERK функционирует как передатчик сигнала от внеклеточного окружения в ядро. Внеклеточные сигналы, среди которых гормоны, цитокины и различные ростовые факторы, взаимодействуют с

рецепторами и активируют G-протеины семейства RAS. Активирование RAS индуцирует конформационные изменения в RAF, рекрутирует его к клеточной мембране и инициирует его киназную активность [52]. При этом, ARAF и СКФА требуют дополнительного фосфорилирования для полной активации, что и определяет их менее высокую активность.

В гене BRAF идентифицировано более 40 различных мутаций, которые разделены на 3 класса [50, 53]. Класс I включает такие молекулярные нарушения, среди которых и наиболее частая мутация V600E, изменения при которых позволяют мономеру BRAF активировать нижележащие каскады. Мутации класса II позволяют формироваться постоянно активным димерам, а мутации класса III снижают или инактивируют киназную активность белка [54]. Описаны также наследственные нарушения *braf* и *craf*, ассоциированные с синдромом LEOPARD, который характеризуется множественные гранулярно клеточными опухолями [55]. Соматические мутации *braf* обычно исключают наличие других активирующих нарушений, что предполагает ключевую роль активации сигнального каскада RAS/RAF/MAPK/ERK в патогенезе опухолей. Так, замена тимина на аденин в позиции 1799 приводит к замене глутамина на валин – мутация V600E, что позволяет повысить активность киназы более чем в 500 раз. Подобные изменения позволяют достичь активации ERK1/2 без получения дополнительных сигналов из внеклеточного матрикса.

Мутации BRAF выявлены при многих солидных опухолей. Наиболее часто мутации выявляются при злокачественной меланоме. Возникновение BRAF ассоциированных меланом характерно для нехронического повреждения солнечным ультрафиолетом, что отличает патогенез этих опухолей от p53 мутированных образований, наблюдаемых при хронической инсоляции [56]. При этом взаимосвязь инсоляции и *braf*-мутированной меланомы сложна. Так, этот тип опухолей редко появляется на слизистых, а также мало инсолируемых поверхностях тела, такие как ладони и подошвы, предполагая определенную роль экспозиции солнечным лучам. В тоже время, активация этого сигнального каскада редко наблюдается также и при хроническом повреждении солнечными лучами.

Другим видом солидных опухолей, при котором нарушение RAS/RAF сигнального пути выявляется со значимой частотой является колоректальный рак. В то время как канонический путь карциногенеза при колоректальном раке основан на пошаговом накоплении мутаций и трансформации аденоматозных полипов в аденокарциномы, альтернативный путь связан с возникновением мутаций в описываемом каскаде. Спорадические мутации *kras* и *braf* встречаются при 51% и 10% колоректальных опухолей соответственно [57]. Важно отметить, что мутации BRAF более чем в 3 раза чаще встречаются при опухолях с неполноценной системой репарации неспаренных

оснований. Последние исследования по профилированию опухолей толстой кишки определили, что наличие мутации BRAF также сильно коррелирует с CIMP подтипом [58].

Относительно недавно было показана возможность существования опухолей легкого, ассоциированных с мутациями BRAF. В отличие от меланомы или даже колоректального рака, при НМРЛ частота мутаций значительно ниже – 1-3% при аденокарциноме легкого [59–60]. Принципиальной особенностью подгруппы НМРЛ, ассоциированных с наличием мутаций BRAF, является то, что в отличие от прочих опухолей легкого с активирующими мутациями, она включает большое число курильщиков [61–63]. Тем не менее, около 20–30% опухолей с мутацией BRAF выявлялись у пациентов без курения в анамнезе, что не позволяет исключить их из скрининга на наличие этих молекулярных нарушений. В отличие от мутаций EGFR, встречающихся существенно чаще у лиц азиатского происхождения, активирующие мутации BRAF встречаются у всех этносов в равной мере с некоторой тенденцией к меньшей встречаемости у лиц азиатского происхождения (0,8–2,0%) [64–66]. Таким образом, группа опухолей легкого, ограниченная наличием мутаций BRAF, является существенно более гетерогенной, что не позволяет ограничить популяцию для проведения тестирования этого вида молекулярных нарушений.

В понимании прогностического значения мутаций BRAF при НМРЛ на настоящий момент отсутствует окончательная ясность, так, в нескольких работах были получены противоречивые выводы. В итальянском исследовании среди больных после радикального лечения выживаемость пациентов с наличием BRAF мутации (n=21) как безрецидивная (15,2 против 52,1 мес, p<0,001), так и общая выживаемость (29,3 против 72,4 мес, p<0,001) была существенно ниже таковой для пациентов в диким типом гена [62]. В тоже время, другие работы демонстрировали противоположные закономерности (например, 22,1 против 14,5 мес., p=0,095) [67]. Независимо от гистогенеза, наличие мутаций BRAF характеризует плохой прогноз и низкую чувствительность к традиционной цитостатической терапии [45].

В отличие от меланомы мутации BRAF при аденокарциноме легкого представлены нарушениями в кодоне V600 в 50% случаев. Кроме них нарушения встречаются и другие изменения в экзоне 15, а также мутации в экзоне 11. Любопытно, что выявленные к настоящему моменту нарушения могут носить как активирующий (например: G469A/V, K601E, L597R), так и инактивирующий (i.e., D594G, G466V) характер [68].

На настоящий момент получено достаточно веских аргументов в пользу того, что таргетное блокирование BRAF является оправданной и высокоэффективной тактикой для пациентов с различными солидными опухолями [1]. Однако, также очевидно и то, что опу-

холи различного происхождения, несмотря на наличие мутации BRAF или даже одной и той же мутации BRAF V600E обладают различной чувствительностью к изолированному блокированию этого белка. Так, монотерапия антиBRAF обладает эффективностью например при меланоме и НМРЛ, но практически не приводит к эффектам при колоректальном раке [1, 69, 70]. В равной степени это относится и к более эффективной при меланоме и НМРЛ комбинации BRAF и MEK ингибитора [71]. Биологические особенности колоректальных опухолей с мутациями BRAF, в частности присутствие шунтирующих сигнальных каскадов требуют дополнения к комбинации BRAF и MEK еще и антиEGFR [72]. Существенные различия между различными по гистогенезу опухолями с мутациями BRAF наблюдаются также и длительности эффективного ингибирования BRAF. Так, применение актуальных на настоящий момент препаратов при злокачественной меланоме позволяет достичь 5-ти летней выживаемости больше чем у 30% пациентов, в то же время при НМРЛ эти показатели существенно скромнее [73–75].

Таким образом, мутации BRAF могут применяться в качестве маркера чувствительности к таргетной терапии при нескольких видах частых солидных опухолей. Тем не менее, биологические особенности каждого из заболеваний не позволяют на настоящий момент применить одинаковые терапевтические подходы для всех опухолей с этим молекулярным нарушением.

Заключение

Вне всякого сомнения, развитие методов генетического анализа, расширение применения высокопродуктивных методов молекулярного анализа позволило перейти от описательного к синтетическому этапу развития таргетных подходов в онкологии. Актуальный на настоящий «evidence based» подход для определения оптимального противоопухолевого воздействия у каждого пациента требует проведения крупных, длительных и зачастую дорогостоящих исследований, что, вне всякого сомнения, играет ключевую роль в обоснованности тех или иных препаратов для конкретных групп пациентов. Тем не менее, выделение отдельных подгрупп, часто характеризующихся крайне небольшим числом пациентов, накладывает существенные ограничения на возможность исследования роли отдельных препаратов при отдельных опухолях с конкретными молекулярными нарушениями. В данной статье описаны лишь несколько частных примеров биологических маркеров, наблюдающихся с разной частотой при различных по своему происхождению опухолях. Тем не менее, даже на основании приведенных выше примеров, в ближайшей перспективе можно ожидать дальнейшего изменения парадигмы подтверждения клинической эффективности препаратов с направленным механизмом действия, что будет связано не только с более широким применением принципа «basket trial», но также возможно и с моделированием эффективности препаратов *in silico*.

Список литературы

- Hyman D.M., Puzanov I., Subbiah V., Faris J.E., Chau I., Blay J.Y., Wolf J., Raje N.S., Diamond E.L., Hollebecque A., Gervais R., Elez-Fernandez M.E., Italiano A., Hofbeinz R.D., Hidalgo M., Chan E., Schuler M., Lasserre S.F., Makrutzki M., Sirzen F., Veronese M.L., Tabernero J., Baselga J. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations // *N Engl J Med.* – 2015. – Т. 373, № 8. – С. 726-36.
- Hyman D.M., Smyth L.M., Donoghue M. T.A., Westin S.N., Bedard P.L., Dean E.J., Bando H., El-Khoueiry A.B., Perez-Fidalgo J.A., Mita A., Schellens J. H. M., Chang M.T., Reichel J.B., Bouvier N., Selcuklu S.D., Soumerai T.E., Torrisi J., Erinjeri J.P., Ambrose H., Barrett J.C., Dougherty B., Foxley A., Lindemann J.P.O., McEwen R., Pass M., Schiavon G., Berger M.F., Chandarlapaty S., Solit D.B., Banerji U., Baselga J., Taylor B.S. AKT Inhibition in Solid Tumors With AKT1 Mutations // *J Clin Oncol.* – 2017. – Т. 35, № 20. – С. 2251-2259.
- Garrido-Ramos M.A. Satellite DNA: An Evolving Topic // *Genes (Basel).* – 2017. – Т. 8, № 9.
- Bonneville R., Krook M.A., Chen H.Z., Smith A., Samorodnitsky E., Wing M. R., Reeser J. W., Roychowdhury S. Detection of Microsatellite Instability Biomarkers via Next-Generation Sequencing // *Methods Mol Biol.* – 2020. – Т. 2055. – С. 119-132.
- Cheah P.L., Li J., Looi L. M., Koh C.C., Lau T.P., Chang S.W., Teoh K.H., Mun K.S., Nazarina A.R. Screening for microsatellite instability in colorectal carcinoma: Practical utility of immunohistochemistry and PCR with fragment analysis in a diagnostic histopathology setting // *Malays J Pathol.* – 2019. – Т. 41, № 2. – С. 91-100.
- Arulananda S., Thapa B., Walkiewicz M., Zapparoli G.V., Williams D.S., Dobrovic A., John T. Mismatch Repair Protein Defects and Microsatellite Instability in Malignant Pleural Mesothelioma // *J Thorac Oncol.* – 2018. – Т. 13, № 10. – С. 1588-1594.
- Hempelmann J.A., Lockwood C.M., Konnick E.Q., Schweizer M.T., Antonarakis E.S., Lotan T.L., Montgomery B., Nelson P.S., Klemfuss N., Salipante S.J., Pritchard C.C. Microsatellite instability in prostate cancer by PCR or next-generation sequencing // *J Immunother Cancer.* – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 29.
- Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C., Aparicio S.A., Behjati S., Biankin A.V., Bignell G.R., Bolli N., Borg A., Borresen-Dale A.L., Boyault S., Burkhardt B., Butler A. P., Caldas C., Davies H.R., Desmedt C., Eils R., Eyfjord J.E., Foekens J.A., Greaves M., Hosoda F., Hutter B., Illic T., Imbeaud S., Imielinski M., Jager N., Jones D.T., Jones D., Knappskog S., Kool M., Lakhani S. R., Lopez-Otin C., Martin S., Munsbi N. C., Nakamura H., Northcott P.A., Pajic M., Papadomanuil E., Paradiso A., Pearson J.V., Puente X. S., Raine K., Ramakrishna M., Richardson A.L., Richter J.,

Rosenstiel P., Schlesner M., Schumacher T.N., Span P.N., Teague J. W., Totoki Y., Tutt A.N., Valdes-Mas R., van Buuren M.M., van 't Veer L., Vincent-Salomon A., Waddell N., Yates L.R., Australian Pancreatic Cancer Genome I., Consortium I.B. C., Consortium I. M.-S., PedBrain I., Zucman-Rossi J., Futreal P. A., McDermott U., Lichter P., Meyerson M., Grimmond S.M., Siebert R., Campo E., Shibata T., Pfister S.M., Campbell P.J., Stratton M.R. Signatures of mutational processes in human cancer // *Nature*. – 2013. – Т. 500, № 7463. – С. 415-21.

9. Shia J., Holck S., Depetris G., Greenson J.K., Klimstra D.S. Lynch syndrome-associated neoplasms: a discussion on histopathology and immunohistochemistry // *Fam Cancer*. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 241-60.

10. Ribic C. M., Sargent D. J., Moore M. J., Thibodeau S. N., French A. J., Goldberg R. M., Hamilton S. R., Laurent-Puig P., Gryfe R., Shepherd L. E., Tu D., Redston M., Gallinger S. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer // *N Engl J Med*. – 2003. – Т. 349, № 3. – С. 247-57.

11. Colle R., Coben R., Cochereau D., Duval A., Lascols O., Lopez-Trabada D., Afchain P., Trouilloud I., Parc Y., Lefevre J.H., Flejou J.F., Surcek M., Andre T. Immunotherapy and patients treated for cancer with microsatellite instability // *Bull Cancer*. – 2017. – Т. 104, № 1. – С. 42-51.

12. Venderbosch S., Nagtegaal I.D., Maughan T.S., Smith C.G., Cheadle J.P., Fisher D., Kaplan R., Quirke P., Seymour M. T., Richman S.D., Meijer G.A., Ylstra B., Heideman D.A., de Haan A.F., Punt C.J., Koopman M. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies // *Clin Cancer Res*. – 2014. – Т. 20, № 20. – С. 5322-30.

13. Lochhead P., Kuchiba A., Imamura Y., Liao X., Yamauchi M., Nishihara R., Qian Z.R., Morikawa T., Shen J., Meyerhardt J.A., Fuchs C.S., Ogino S. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication // *J Natl Cancer Inst*. – 2013. – Т. 105, № 15. – С. 1151-6.

14. Dudley J. C., Lin M.T., Le D.T., Eshleman J. R. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade // *Clin Cancer Res*. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 813-20.

15. Strickler J. H., Hanks B. A., Khasraw M. Tumor Mutational Burden as a Predictor of Immunotherapy Response: Is More Always Better? // *Clin Cancer Res*. – 2021. – Т. 27, № 5. – С. 1236-1241.

16. Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., Skora A.D., Luber B.S., Azad N.S., Laheru D., Biedrzycki B., Donehower R.C., Zaheer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Duffy S.M., Goldberg R.M., de la Chapelle A., Koshiji M., Bhajee F., Huebner T., Hruban R.H., Wood L.D., Cuka N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Zhou S., Cornish T.C., Taube J.M., Anders R.A., Eshleman J.R., Vogelstein B., Diaz L. A., Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency // *N Engl J Med*. – 2015. – Т. 372, № 26. – С. 2509-20.

17. McGranahan N., Furness A.J., Rosenthal R., Ramskov S., Lyngaa R., Saini S.K., Jamal-Hanjani M., Wilson G.A., Birkbak N.J., Hiley C.T., Watkins T.B., Shafi S., Murugaesu N., Mitter R., Akarca A.U., Linares J., Marafioti T., Henry J.Y., Van Allen E.M., Miao D., Schilling B., Schadendorf D., Garraway L. A., Makarov V., Rizvi N. A., Snyder A., Hellmann M.D., Mergoub T., Wolchok J.D., Shukla S.A., Wu C.J., Peggs K.S., Chan T.A., Hadrup S.R., Quezada S. A., Swanton C. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade // *Science*. – 2016. – Т. 351, № 6280. – С. 1463-9.

18. Kim H., Zheng S., Amini S.S., Virk S.M., Mikkelsen T., Brat D.J., Grimsby J., Sougnez C., Muller F., Hu J., Sloan A.E., Coben M.L., Van Meir E.G., Scarpace L., Laird P.W., Weinstein J.N., Lander E.S., Gabriel S., Getz G., Meyerson M., Chin L., Barnholtz-Sloan J. S., Verbaak R.G. Whole-genome and multisector exome sequencing of primary and post-treatment glioblastoma reveals patterns of tumor evolution // *Genome Res*. – 2015. – Т. 25, № 3. – С. 316-27.

19. Chan T. A., Yarchoan M., Jaffee E., Swanton C., Quezada S. A., Stenzinger A., Peters S. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic // *Ann Oncol*. – 2019. – Т. 30, № 1. – С. 44-56.

20. Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E. M. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition // *N Engl J Med*. – 2017. – Т. 377, № 25. – С. 2500-2501.

21. Meiri E., Garrett-Mayer E., Halabi S., Mangat P.K., Shrestha S., Abn E.R., Osayameh O., Perla V., Schilsky R.L. Pembrolizumab (P) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with high tumor mutational burden (HTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study // *Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – Т. 38, № 4 suppl. – С. 133.

22. Chen E.X., Jonker D.J., Loree J.M., Kennecke H.F., Berry S.R., Couture F., Abmad C.E., Goffin J.R., Kavan P., Harb M., Colwell B., Samimi S., Samson B., Abbas T., Aucoin N., Aubin F., Koski S.L., Wei A.C., Magoski N.M., Tu D., O'Callaghan C.J. Effect of Combined Immune Checkpoint Inhibition vs Best Supportive Care Alone in Patients With Advanced Colorectal Cancer: The Canadian Cancer Trials Group CO.26 Study // *JAMA Oncol*. – 2020. – Т. 6, № 6. – С. 831-838.

23. Fukuoka S., Hara H., Takahashi N., Kojima T., Kawazoe A., Asayama M., Yoshii T., Kotani D., Tamura H., Mikamoto Y., Hirano N., Wakabayashi M., Nomura S., Sato A., Kuwata T., Togashi Y., Nishikawa H., Shitara K. Regorafenib Plus Nivolumab in Patients With Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase Ib Trial (REGONIVO, EPOC1603) // *J Clin Oncol*. – 2020. – Т. 38, № 18. – С. 2053-2061.

24. Slansky J.E., Spellman P. T. Alternative Splicing in Tumors - A Path to Immunogenicity? // *N Engl J Med*. – 2019. – Т. 380, № 9. – С. 877-880.

25. Pulciani S., Santos E., Lauer A. V., Long L.K., Aaronson S.A., Barbacid M. Oncogenes in solid human tumours // *Nature*. – 1982. – Т. 300, № 5892. – С. 539-42.

26. Martin-Zanca D., Hughes S.H., Barbacid M. A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences // *Nature*. – 1986. – Т. 319, № 6056. – С. 743-8.

27. *Bracconi P., Andres C., Ndiaye A.* Structural properties of magnesium stearate pseudopolymorphs: effect of temperature // *Int J Pharm.* – 2003. – Т. 262, № 1-2. – С. 109-24.
28. *Deimhardt K., Chao M. V.* Trk receptors // *Handb Exp Pharmacol.* – 2014. – Т. 220. – С. 103-19.
29. *Geiger T.R., Song J.Y., Rosado A., Peeper D.S.* Functional characterization of human cancer-derived TRKB mutations // *PLoS One.* – 2011. – Т. 6, № 2. – С. e16871.
30. *Harada T., Yatabe Y., Takeshita M., Koga T., Yano T., Wang Y., Giaccone G.* Role and relevance of TrkB mutations and expression in non-small cell lung cancer // *Clin Cancer Res.* – 2011. – Т. 17, № 9. – С. 2638-45.
31. *Reuther G.W., Lambert Q.T., Caligiuri M.A., Der C.J.* Identification and characterization of an activating TrkA deletion mutation in acute myeloid leukemia // *Mol Cell Biol.* – 2000. – Т. 20, № 23. – С. 8655-66.
32. *Vaishnavi A., Le A. T., Doebele R. C.* TRKING down an old oncogene in a new era of targeted therapy // *Cancer Discov.* – 2015. – Т. 5, № 1. – С. 25-34.
33. *Knezevich S.R., McFadden D.E., Tao W., Lim J.F., Sorensen P.H.* A novel ETV6-NTRK3 gene fusion in congenital fibrosarcoma // *Nat Genet.* – 1998. – Т. 18, № 2. – С. 184-7.
34. *Cocco E., Scaltriti M., Drilon A.* NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2018. – Т. 15, № 12. – С. 731-747.
35. *Drilon A., Li G., Dogan S., Gounder M., Shen R., Arcila M., Wang L., Hyman D.M., Hechtman J., Wei G., Cam N.R., Christiansen J., Luo D., Maneval E.C., Bauer T., Patel M., Liu S.V., Ou S.H., Farago A., Shaw A., Shoemaker R.F., Lim J., Hornby Z., Multani P., Ladanyi M., Berger M., Katabi N., Ghossein R., Ho A.L.* What hides behind the MASC: clinical response and acquired resistance to entrectinib after ETV6-NTRK3 identification in a mammary analogue secretory carcinoma (MASC) // *Ann Oncol.* – 2016. – Т. 27, № 5. – С. 920-6.
36. *Halalsheb H., McCarville M.B., Neel M., Reynolds M., Cox M. C., Pappo A. S.* Dramatic bone remodeling following larotrectinib administration for bone metastasis in a patient with TRK fusion congenital mesoblastic nephroma // *Pediatr Blood Cancer.* – 2018. – Т. 65, № 10. – С. e27271.
37. *Davis J.L., Lockwood C.M., Albert C.M., Tsuchiya K., Hawkins D.S., Rudzinski E.R.* Infantile NTRK-associated Mesenchymal Tumors // *Pediatr Dev Pathol.* – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 68-78.
38. *Laetsch T.W., DuBois S.G., Mascarenhas L., Turpin B., Federman N., Albert C.M., Nagasubramanian R., Davis J.L., Rudzinski E., Feraco A.M., Tuch B.B., Ebata K.T., Reynolds M., Smith S., Cruickshank S., Cox M.C., Pappo A.S., Hawkins D.S.* Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study // *Lancet Oncol.* – 2018. – Т. 19, № 5. – С. 705-714.
39. *Amatu A., Sartore-Bianchi A., Siena S.* NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types // *ESMO Open.* – 2016. – Т. 1, № 2. – С. e000023.
40. *Hechtman J.F., Benayed R., Hyman D.M., Drilon A., Zehir A., Frosina D., Arcila M.E., Dogan S., Klimstra D.S., Ladanyi M., Jungbluth A.A.* Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions // *Am J Surg Pathol.* – 2017. – Т. 41, № 11. – С. 1547-1551.
41. *Rudzinski E.R., Lockwood C.M., Stobr B.A., Vargas S.O., Sberidan R., Black J.O., Rajaram V., Laetsch T.W., Davis J.L.* Pan-Trk Immunohistochemistry Identifies NTRK Rearrangements in Pediatric Mesenchymal Tumors // *Am J Surg Pathol.* – 2018. – Т. 42, № 7. – С. 927-935.
42. *Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S., DuBois S.G., Lassen U.N., Demetri G.D., Nathenson M., Doebele R.C., Farago A. F., Pappo A.S., Turpin B., Dowlati A., Brose M. S., Mascarenhas L., Federman N., Berlin J., El-Deiry W.S., Baik C., Deeken J., Boni V., Nagasubramanian R., Taylor M., Rudzinski E.R., Meric-Bernstam F., Sohail D. P.S., Ma P.C., Raez L.E., Hechtman J.F., Benayed R., Ladanyi M., Tuch B.B., Ebata K., Cruickshank S., Ku N.C., Cox M.C., Hawkins D.S., Hong D.S., Hyman D. M.* Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children // *N Engl J Med.* – 2018. – Т. 378, № 8. – С. 731-739.
43. *Menichincheri M., Ardini E., Magnaghi P., Avanzi N., Banfi P., Bossi R., Buffa L., Canevari G., Ceriani L., Colombo M., Corti L., Donati D., Fasolini M., Felder E., Fiorelli C., Fiorentini F., Galvani A., Isacchi A., Borgia A.L., Marchionni C., Nesi M., Orrenius C., Panzeri A., Pesenti E., Rusconi L., Saccardo M. B., Vanotti E., Perrone E., Orsini P.* Discovery of Entrectinib: A New 3-Aminoindazole As a Potent Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), c-ros Oncogene 1 Kinase (ROS1), and Pan-Tropomyosin Receptor Kinases (Pan-TRKs) inhibitor // *J Med Chem.* – 2016. – Т. 59, № 7. – С. 3392-408.
44. *Drilon A., Nagasubramanian R., Blake J.F., Ku N., Tuch B.B., Ebata K., Smith S., Lauriault V., Kolakowski G.R., Brandhuber B.J., Larsen P. D., Boubana K. S., Winski S. L., Hamor R., Wu W. I., Parker A., Morales T.H., Sullivan F.X., DeWolf W.E., Wollenberg L.A., Gordon P.R., Douglas-Lindsay D.N., Scaltriti M., Benayed R., Raj S., Hanusch B., Schram A.M., Jonsson P., Berger M.F., Hechtman J.F., Taylor B.S., Andrews S., Rothenberg S.M., Hyman D.M.* A Next-Generation TRK Kinase Inhibitor Overcomes Acquired Resistance to Prior TRK Kinase Inhibition in Patients with TRK Fusion-Positive Solid Tumors // *Cancer Discov.* – 2017. – Т. 7, № 9. – С. 963-972.
45. *Houben R., Becker J.C., Kappel A., Terbeyden P., Brocker E.B., Goetz R., Rapp U.R.* Constitutive activation of the Ras-Raf signaling pathway in metastatic melanoma is associated with poor prognosis // *J Carcinog.* – 2004. – Т. 3. – С. 6.
46. *Ikenoue T., Hikiba Y., Kanai F., Tanaka Y., Imamura J., Imamura T., Ohta M., Ijichi H., Tateishi K., Kawakami T., Aragaki J., Matsumura M., Kawabe T., Omata M.* Functional analysis of mutations within the kinase activation segment of B-Raf in human colorectal tumors // *Cancer Res.* – 2003. – Т. 63, № 23. – С. 8132-7.
47. *Lin K.L., Wang O.C., Zhang X. H., Dai X.X., Hu X.Q., Qu J.M.* The BRAF mutation is predictive of aggressive clinicopathological characteristics in papillary thyroid microcarcinoma // *Ann Surg Oncol.* – 2010. – Т. 17, № 12. – С. 3294-300.

48. Naoki K., Chen T.H., Richards W.G., Sugarbaker D.J., Meyerson M. Missense mutations of the BRAF gene in human lung adenocarcinoma // *Cancer Res.* – 2002. – Т. 62, № 23. – С. 7001-3.
49. Sadlecki P., Walentowicz P., Bodnar M., Marszalek A., Grabiec M., Walentowicz-Sadlecka M. Determination of BRAF V600E (VE1) protein expression and BRAF gene mutation status in codon 600 in borderline and low-grade ovarian cancers // *Tumour Biol.* – 2017. – Т. 39, № 5. – С. 1010428317706230.
50. Cantwell-Dorris E. R., O'Leary J. J., Szeils O. M. BRAFV600E: implications for carcinogenesis and molecular therapy // *Mol Cancer Ther.* – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 385-94.
51. Robinson M.J., Cobb M.H. Mitogen-activated protein kinase pathways // *Curr Opin Cell Biol.* – 1997. – Т. 9, № 2. – С. 180-6.
52. Garnett M.J., Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene // *Cancer Cell.* – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 313-9.
53. Yao Z., Yaeger R., Rodrik-Outmezguine V.S., Tao A., Torres N.M., Chang M.T., Drosten M., Zhao H., Cecchi F., Hembrough T., Michels J., Baumert H., Miles L., Campbell N.M., de Stanchina E., Solit D. B., Barbacid M., Taylor B.S., Rosen N. Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS // *Nature.* – 2017. – Т. 548, № 7666. – С. 234-238.
54. Lin Q., Zhang H., Ding H., Qian J., Lizaso A., Lin J., Han-Zhang H., Xiang J., Li Y., Zhu H. The association between BRAF mutation class and clinical features in BRAF-mutant Chinese non-small cell lung cancer patients // *J Transl Med.* – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 298.
55. Gunson T. H., Hashim N., Sharpe G.R. Generalized lentiginosis, short stature, and multiple cutaneous nodules-quiz case. LEOPARD syndrome (LS) associated with multiple granular cell tumors (GCTs) // *Arch Dermatol.* – 2010. – Т. 146, № 3. – С. 337-42.
56. Urano Y., Asano T., Yoshimoto K., Iwabana H., Kubo Y., Kato S., Sasaki S., Takeuchi N., Uchida N., Nakanishi H., et al. Frequent p53 accumulation in the chronically sun-exposed epidermis and clonal expansion of p53 mutant cells in the epidermis adjacent to basal cell carcinoma // *J Invest Dermatol.* – 1995. – Т. 104, № 6. – С. 928-32.
57. Rajagopalan H., Bardelli A., Lengauer C., Kinzler K.W., Vogelstein B., Velculescu V. E. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status // *Nature.* – 2002. – Т. 418, № 6901. – С. 934.
58. Weisenberger D.J., Siegmund K.D., Campan M., Young J., Long T.I., Faasse M.A., Kang G.H., Widschwendter M., Weener D., Buchanan D., Koh H., Simms L., Barker M., Leggett B., Levine J., Kim M., French A.J., Thibodeau S.N., Jass J., Haile R., Laird P.W. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer // *Nat Genet.* – 2006. – Т. 38, № 7. – С. 787-93.
59. Paik P. K., Arcila M.E., Fara M., Sima C.S., Miller V.A., Kris M.G., Ladanyi M., Riely G.J. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations // *J Clin Oncol.* – 2011. – Т. 29, № 15. – С. 2046-51.
60. Brustugun O.T., Khattak A.M., Tromborg A.K., Beigi M., Beiske K., Lund-Iversen M., Helland A. BRAF-mutations in non-small cell lung cancer // *Lung Cancer.* – 2014. – Т. 84, № 1. – С. 36-8.
61. Litvak A.M., Paik P.K., Woo K.M., Sima C.S., Hellmann M.D., Arcila M.E., Ladanyi M., Rudin C.M., Kris M.G., Riely G.J. Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers // *J Thorac Oncol.* – 2014. – Т. 9, № 11. – С. 1669-74.
62. Marchetti A., Palma J. F., Felicioni L., De Pas T. M., Chiari R., Del Grammasio M., Filice G., Ludovini V., Brandes A. A., Chella A., Malorgio F., Guglielmi F., De Tursi M., Santoro A., Crino L., Buttitta F. Early Prediction of Response to Tyrosine Kinase Inhibitors by Quantification of EGFR Mutations in Plasma of NSCLC Patients // *J Thorac Oncol.* – 2015. – Т. 10, № 10. – С. 1437-43.
63. De Langen A.J., Smit E.F. Therapeutic approach to treating patients with BRAF-mutant lung cancer: latest evidence and clinical implications // *Ther Adv Med Oncol.* – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 46-58.
64. Kinno T., Tsuta K., Shiraishi K., Mizukami T., Suzuki M., Yoshida A., Suzuki K., Asamura H., Furuta K., Kobno T., Kushima R. Clinicopathological features of nonsmall cell lung carcinomas with BRAF mutations // *Ann Oncol.* – 2014. – Т. 25, № 1. – С. 138-42.
65. Chen D., Zhang L.Q., Huang J. F., Liu K., Chuai Z.R., Yang Z., Wang Y.X., Shi D.C., Liu Q., Huang Q., Fu W.L. BRAF mutations in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2014. – Т. 9, № 6. – С. e101354.
66. Baik C.S., Myall N.J., Wakelee H. A. Targeting BRAF-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: From Molecular Profiling to Rationally Designed Therapy // *Oncologist.* – 2017. – Т. 22, № 7. – С. 786-796.
67. Tissot C., Couraud S., Tanguy R., Bringuier P.P., Girard N., Souquet P. J. Clinical characteristics and outcome of patients with lung cancer harboring BRAF mutations // *Lung Cancer.* – 2016. – Т. 91. – С. 23-8.
68. Cardarella S., Ogino A., Nishino M., Butaney M., Shen J., Lydon C., Yeap B.Y., Sholl L.M., Johnson B.E., Janne P.A. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer // *Clin Cancer Res.* – 2013. – Т. 19, № 16. – С. 4532-40.
69. Sosman J.A., Kim K.B., Schuchter L., Gonzalez R., Pavlick A.C., Weber J.S., McArthur G.A., Hutson T.E., Moschos S.J., Flaberty K.T., Hersey P., Kefford R., Lawrence D., Puzanov I., Lewis K.D., Amaravadi R.K., Chmielowski B., Lawrence H.J., Shtyr Y., Ye F., Li J., Nolop K.B., Lee R.J., Joe A.K., Ribas A. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib // *N Engl J Med.* – 2012. – Т. 366, № 8. – С. 707-14.
70. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., Haanen J.B., Ascierto P., Larkin J., Dummer R., Garbe C., Testori A., Maio M., Hogg D., Lorigan P., Lebbe C., Jouary T., Schadendorf D., Ribas A., O'Day S.J., Sosman J.A., Kirkwood J.M., Eggermont A.M., Dreno B., Nolop K., Li J., Nelson B., Hou J., Lee R.J., Flaberty K.T., McArthur G.A., Group B.-S. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation // *N Engl J Med.* – 2011. – Т. 364, № 26. – С. 2507-16.

71. Flaberty K.T., Infante J.R., Daud A., Gonzalez R., Kefford R.F., Sosman J., Hamid O., Schuchter L., Cebon J., Ibrahim N., Kudchadkar R., Burris H.A., 3rd, Falchook G., Algazi A., Lewis K., Long G.V., Puzanov I., Lebowitz P., Singh A., Little S., Sun P., Allred A., Ouellet D., Kim K. B., Patel K., Weber J. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations // *N Engl J Med.* – 2012. – Т. 367, № 18. – С. 1694-703.

72. Shahjehan F., Kamatham S., Chandrasekharan C., Kasi P. M. Binimetinib, encorafenib and cetuximab (BEACON Trial) combination therapy for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer // *Drugs Today (Barc).* – 2019. – Т. 55, № 11. – С. 683-693.

73. Hauschild A., Ascierto P.A., Schadendorf D., Grob J.J., Ribas A., Kiecker F., Dutriaux C., Demidov L.V., Lebbe C., Rutkowski P., Blank C.U., Gutzmer R., Millward M., Kefford R., Haas T., D'Amelio A., Jr., Gasal E., Mookerjee B., Chapman P. B. Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib monotherapy: Analysis from phase 2 and 3 clinical trials // *Eur J Cancer.* – 2020. – Т. 125. – С. 114-120.

74. Ribas A., Daud A., Pavlick A. C., Gonzalez R., Lewis K.D., Hamid O., Gajewski T.F., Puzanov I., Wongchenko M., Rooney I., Hsu J.J., Yan Y., Park E., McArthur G.A. Extended 5-Year Follow-up Results of a Phase Ib Study (BRIM7) of Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutant Melanoma // *Clin Cancer Res.* – 2020. – Т. 26, № 1. – С. 46-53.

75. Planchard D., Besse B., Groen H. J. M., Souquet P. J., Quoix E., Baik C.S., Barlesi F., Kim T. M., Mazieres J., Novello S., Rigas J.R., Upalawanna A., D'Amelio A. M., Jr., Zhang P., Mookerjee B., Johnson B. E. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2016. – Т. 17, № 7. – С. 984-993.

References

1. Hyman D.M., Puzanov I., Subbiah V., Faris J.E., Chou I., Blay J.Y., et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2015; 373(8): 726-36.

2. Hyman D.M., Smyth L.M., Donoghue M.T.A., Westin S.N., Bedard P.L., Dean E.J., et al. AKT Inhibition in Solid Tumors With AKT1 Mutations. *J Clin Oncol.* 2017; 35(20): 2251-9.

3. Garrido-Ramos M.A. Satellite DNA: An Evolving Topic. *Genes (Basel).* 2017; 8(9).

4. Bonneville R., Krook M.A., Chen H.Z., Smith A., Samorodnitsky E., Wing M.R., et al. Detection of Microsatellite Instability Biomarkers via Next-Generation Sequencing. *Methods Mol Biol.* 2020; 2055: 119-32.

5. Cheah P.L., Li J., Looi L.M., Kob C.C., Lau T.P., Chang S.W., et al. Screening for microsatellite instability in colorectal carcinoma: Practical utility of immunohistochemistry and PCR with fragment analysis in a diagnostic histopathology setting. *Malays J Pathol.* 2019; 41(2): 91-100.

6. Arulananda S., Thapa B., Walkiewicz M., Zapparoli G.V., Williams D.S., Dobrovic A., et al. Mismatch Repair Protein Defects and Microsatellite Instability in Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2018; 13(10): 1588-94.

7. Hempelmann J.A., Lockwood C.M., Konnick E.Q., Schweizer M.T., Antonarakis E.S., Lotan T.L., et al. Microsatellite instability in prostate cancer by PCR or next-generation sequencing. *J Immunother Cancer.* 2018; 6(1): 29.

8. Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C., Aparicio S.A., Behjati S., Biankin A.V., et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 2013; 500(7463): 415-21.

9. Shia J., Holck S., Depetris G., Greenson J.K., Klimstra D.S. Lynch syndrome-associated neoplasms: a discussion on histopathology and immunohistochemistry. *Fam Cancer.* 2013; 12(2): 241-60.

10. Ribic C.M., Sargent D.J., Moore M.J., Thibodeau S.N., French A.J., Goldberg R.M., et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(3): 247-57.

11. Colle R., Cohen R., Cochereau D., Duval A., Lascols O., Lopez-Trabada D., et al. Immunotherapy and patients treated for cancer with microsatellite instability. *Bull Cancer.* 2017; 104(1): 42-51.

12. Venderbosch S., Nagtegaal I.D., Maughan T.S., Smith C.G., Cheadle J.P., Fisher D., et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(20): 5322-30.

13. Lochhead P., Kuchiba A., Imamura Y., Liao X., Yamauchi M., Nishihara R., et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105(15): 1151-6.

14. Dudley J.C., Lin M.T., Le D.T., Esbleman J.R. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(4): 813-20.

15. Strickler J.H., Hanks B.A., Khasraw M. Tumor Mutational Burden as a Predictor of Immunotherapy Response: Is More Always Better? *Clin Cancer Res.* 2021; 27(5): 1236-41.

16. Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2509-20.

17. McGranahan N., Furness A.J., Rosenthal R., Ramskov S., Lyngaa R., Saini S.K., et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science.* 2016; 351(6280): 1463-9.

18. Kim H., Zheng S., Amimi S.S., Virk S.M., Mikkelsen T., Brat D.J., et al. Whole-genome and multisector exome sequencing of primary and post-treatment glioblastoma reveals patterns of tumor evolution. *Genome Res.* 2015; 25(3): 316-27.

19. Chan T.A., Yarchoan M., Jaffee E., Swanton C., Quezada S.A., Stenzinger A., et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann Oncol.* 2019; 30(1): 44-56.

20. Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E.M. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med.* 2017; 377(25): 2500-1.
21. Meiri E., Garrett-Mayer E., Halabi S., Mangat P.K., Shrestha S., Abn E.R., et al. Pembrolizumab (P) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with high tumor mutational burden (HTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2020; 38(4_suppl): 133.
22. Chen E.X., Jonker D.J., Loree J.M., Kennecke H.F., Berry S.R., Couture F., et al. Effect of Combined Immune Checkpoint Inhibition vs Best Supportive Care Alone in Patients With Advanced Colorectal Cancer: The Canadian Cancer Trials Group CO.26 Study. *JAMA Oncol.* 2020; 6(6): 831-8.
23. Fukuoka S., Hara H., Takahashi N., Kojima T., Kawazoe A., Asayama M., et al. Regorafenib Plus Nivolumab in Patients With Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase Ib Trial (REGONIVO, EPOC1603). *J Clin Oncol.* 2020; 38(18): 2053-61.
24. Slansky J.E., Spellman P.T. Alternative Splicing in Tumors – A Path to Immunogenicity? *N Engl J Med.* 2019; 380(9): 877-80.
25. Pulciani S., Santos E., Lauver A.V., Long L.K., Aaronson S.A., Barbacid M. Oncogenes in solid human tumours. *Nature.* 1982; 300(5892): 539-42.
26. Martin-Zanca D., Hughes S.H., Barbacid M. A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences. *Nature.* 1986; 319(6056): 743-8.
27. Bracconi P., Andres C., Ndiaye A. Structural properties of magnesium stearate pseudopolymorphs: effect of temperature. *Int J Pharm.* 2003; 262(1-2): 109-24.
28. Deinhardt K., Chao M.V. Trk receptors. *Handb Exp Pharmacol.* 2014; 220: 103-19.
29. Geiger T.R., Song J.Y., Rosado A., Peepker D.S. Functional characterization of human cancer-derived TRKB mutations. *PLoS One.* 2011; 6(2): e16871.
30. Harada T., Yatabe Y., Takeshita M., Koga T., Yano T., Wang Y., et al. Role and relevance of TrkB mutations and expression in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(9): 2638-45.
31. Reuther G.W., Lambert Q.T., Caligiuri M.A., Der C.J. Identification and characterization of an activating TrkA deletion mutation in acute myeloid leukemia. *Mol Cell Biol.* 2000; 20(23): 8655-66.
32. Vaishnavi A., Le A.T., Doebele R.C. TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov.* 2015; 5(1): 25-34.
33. Knezevich S.R., McFadden D.E., Tao W., Lim J.F., Sorensen P.H. A novel ETV6-NTRK3 gene fusion in congenital fibrosarcoma. *Nat Genet.* 1998; 18(2): 184-7.
34. Cocco E., Scaltriti M., Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15(12): 731-47.
35. Drilon A., Li G., Dogan S., Gounder M., Shen R., Arcila M., et al. What hides behind the MASC: clinical response and acquired resistance to entrectinib after ETV6-NTRK3 identification in a mammary analogue secretory carcinoma (MASC). *Ann Oncol.* 2016; 27(5): 920-6.
36. Halalsheb H., McCarville M.B., Neel M., Reynolds M., Cox M.C., Pappo A.S. Dramatic bone remodeling following larotrectinib administration for bone metastasis in a patient with TRK fusion congenital mesoblastic nephroma. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65(10): e27271.
37. Davis J.L., Lockwood C.M., Albert C.M., Tsuchiya K., Hawkins D.S., Rudzinski E.R. Infantile NTRK-associated Mesenchymal Tumors. *Pediatr Dev Pathol.* 2018; 21(1): 68-78.
38. Laetsch T.W., DuBois S.G., Mascarenhas L., Turpin B., Federman N., Albert C.M., et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2018; 19(5): 705-14.
39. Amatu A., Sartore-Bianchi A., Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open.* 2016; 1(2): e000023.
40. Hechtman J.F., Benayed R., Hyman D.M., Drilon A., Zehir A., Frosina D., et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. *Am J Surg Pathol.* 2017; 41(11): 1547-51.
41. Rudzinski E.R., Lockwood C.M., Stobr B.A., Vargas S.O., Sheridan R., Black J.O., et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Identifies NTRK Rearrangements in Pediatric Mesenchymal Tumors. *Am J Surg Pathol.* 2018; 42(7): 927-35.
42. Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S., DuBois S.G., Lassen U.N., Demetri G.D., et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018; 378(8): 731-9.
43. Menichincheri M., Ardini E., Magnaghi P., Avanzi N., Banfi P., Bossi R., et al. Discovery of Entrectinib: A New 3-Aminoindazole As a Potent Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), c-ros Oncogene 1 Kinase (ROS1), and Pan-Tropomyosin Receptor Kinases (Pan-TRKs) inhibitor. *J Med Chem.* 2016; 59(7): 3392-408.
44. Drilon A., Nagasubramanian R., Blake J.F., Ku N., Tuch B.B., Ebata K., et al. A Next-Generation TRK Kinase Inhibitor Overcomes Acquired Resistance to Prior TRK Kinase Inhibition in Patients with TRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Cancer Discov.* 2017; 7(9): 963-72.
45. Houben R., Becker J.C., Kappel A., Terbeyden P., Brocker E.B., Goetz R., et al. Constitutive activation of the Ras-Raf signaling pathway in metastatic melanoma is associated with poor prognosis. *J Carcinog.* 2004; 3: 6.
46. Ikenoue T., Hikiba Y., Kanai F., Tanaka Y., Imamura J., Imamura T., et al. Functional analysis of mutations within the kinase activation segment of B-Raf in human colorectal tumors. *Cancer Res.* 2003; 63(23): 8132-7.

47. Lin K.L., Wang O.C., Zhang X.H., Dai X.X., Hu X.Q., Qu J.M. The BRAF mutation is predictive of aggressive clinicopathological characteristics in papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(12): 3294-300.
48. Naoki K., Chen T.H., Richards W.G., Sugarbaker D.J., Meyerson M. Missense mutations of the BRAF gene in human lung adenocarcinoma. *Cancer Res*. 2002; 62(23): 7001-3.
49. Sadlecki P., Walentowicz P., Bodnar M., Marszalek A., Grabiec M., Walentowicz-Sadlecka M. Determination of BRAF V600E (VE1) protein expression and BRAF gene mutation status in codon 600 in borderline and low-grade ovarian cancers. *Tumour Biol*. 2017; 39(5): 1010428317706230.
50. Cantwell-Dorris E.R., O'Leary J.J., Sheils O.M. BRAFV600E: implications for carcinogenesis and molecular therapy. *Mol Cancer Ther*. 2011; 10(3): 385-94.
51. Robinson M.J., Cobb M.H. Mitogen-activated protein kinase pathways. *Curr Opin Cell Biol*. 1997; 9(2): 180-6.
52. Garnett M.J., Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell*. 2004; 6(4): 313-9.
53. Yao Z., Yaeger R., Rodrik-Outmezguine V.S., Tao A., Torres N.M., Chang M.T., et al. Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS. *Nature*. 2017; 548(7666): 234-8.
54. Lin Q., Zhang H., Ding H., Qian J., Lizaso A., Lin J., et al. The association between BRAF mutation class and clinical features in BRAF-mutant Chinese non-small cell lung cancer patients. *J Transl Med*. 2019; 17(1): 298.
55. Gunson T.H., Hasbim N., Sharpe G.R. Generalized lentiginosis, short stature, and multiple cutaneous nodules--quiz case. LEOPARD syndrome (LS) associated with multiple granular cell tumors (GCTs). *Arch Dermatol*. 2010; 146(3): 337-42.
56. Urano Y., Asano T., Yoshimoto K., Iwabana H., Kubo Y., Kato S., et al. Frequent p53 accumulation in the chronically sun-exposed epidermis and clonal expansion of p53 mutant cells in the epidermis adjacent to basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol*. 1995; 104(6): 928-32.
57. Rajagopalan H., Bardelli A., Lengauer C., Kinzler K.W., Vogelstein B., Velculescu V.E. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature*. 2002; 418(6901): 934.
58. Weisenberger D.J., Siegmund K.D., Campan M., Young J., Long T.L., Faasse M.A., et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet*. 2006; 38(7): 787-93.
59. Paik P.K., Arcila M.E., Fara M., Sima C.S., Miller V.A., Kris M.G., et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol*. 2011; 29(15): 2046-51.
60. Brustugun O.T., Khattak A.M., Tromborg A.K., Beigi M., Beiske K., Lund-Iversen M., et al. BRAF-mutations in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2014; 84(1): 36-8.
61. Litvak A.M., Paik P.K., Woo K.M., Sima C.S., Hellmann M.D., Arcila M.E., et al. Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2014; 9(11): 1669-74.
62. Marchetti A., Palma J.F., Felicioni L., De Pas T.M., Chiari R., Del Grammasco M., et al. Early Prediction of Response to Tyrosine Kinase Inhibitors by Quantification of EGFR Mutations in Plasma of NSCLC Patients. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(10): 1437-43.
63. de Langen A.J., Smit E.F. Therapeutic approach to treating patients with BRAF-mutant lung cancer: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol*. 2017; 9(1): 46-58.
64. Kinno T., Tsuta K., Shiraishi K., Mizukami T., Suzuki M., Yoshida A., et al. Clinicopathological features of nonsmall cell lung carcinomas with BRAF mutations. *Ann Oncol*. 2014; 25(1): 138-42.
65. Chen D., Zhang L.Q., Huang J.F., Liu K., Chuai Z.R., Yang Z., et al. BRAF mutations in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(6): e101354.
66. Baik C.S., Myall N.J., Wakelee H.A. Targeting BRAF-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: From Molecular Profiling to Rationally Designed Therapy. *Oncologist*. 2017; 22(7): 786-96.
67. Tissot C., Couraud S., Tanguy R., Bringuier P.P., Girard N., Souquet P.J. Clinical characteristics and outcome of patients with lung cancer harboring BRAF mutations. *Lung Cancer*. 2016; 91: 23-8.
68. Cardarella S., Ogino A., Nishino M., Butaney M., Shen J., Lydon C., et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(16): 4532-40.
69. Sosman J.A., Kim K.B., Schuchter L., Gonzalez R., Pavlick A.C., Weber J.S., et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med*. 2012; 366(8): 707-14.
70. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., Haanen J.B., Ascierto P., Larkin J., et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011; 364(26): 2507-16.
71. Flaberty K.T., Infante J.R., Daud A., Gonzalez R., Kefford R.F., Sosman J., et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2012; 367(18): 1694-703.
72. Shajjehan F., Kamatham S., Chandrasekharan C., Kasi P.M. Binimetinib, encorafenib and cetuximab (BEACON Trial) combination therapy for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *Drugs Today (Barc)*. 2019; 55(11): 683-93.
73. Hauschild A., Ascierto P.A., Schadendorf D., Grob J.J., Ribas A., Kiecker F., et al. Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib monotherapy: Analysis from phase 2 and 3 clinical trials. *Eur J Cancer*. 2020; 125: 114-20.
74. Ribas A., Daud A., Pavlick A.C., Gonzalez R., Lewis K.D., Hamid O., et al. Extended 5-Year Follow-up Results of a Phase Ib Study (BRIM7) of Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutant Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2020; 26(1): 46-53.
75. Planchard D., Besse B., Groen H.J.M., Souquet P.J., Quoix E., Baik C.S., et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(7): 984-93.