

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRAF И NRAS В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ПАЦИЕНТОВ С МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

¹Стефанова Ю. Ю. ORCID ID 0009-0004-9311-7175,

¹Порханова Н. В. ORCID ID 0009-0005-0655-0980,

¹Мурашко Р. А. ORCID ID 0000-0001-8873-8461,

²Максимов А. Ю. ORCID ID 0000-0002-9471-3903,

²Тимофеева С. В. ORCID ID 0000-0002-5945-5961

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация;

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, e-mail: timofeeva.sophia@gmail.com

Меланома представляет собой одну из наиболее агрессивных форм злокачественных новообразований кожи, так как она стремительно метастазирует и имеет высокий риск рецидивирования. Изучение генетических и молекулярных особенностей меланомы имеет ключевое значение для совершенствования терапевтических подходов и индивидуализации лечения. Цель исследования заключалась в определении мутационного статуса генов *BRAF* и *NRAS* в опухолевых образцах пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом меланомы кожи. В исследование были включены 112 пациентов с морфологически верифицированной меланомой кожи, проходивших лечение с 2018 по 2024 г. (48 мужчин, 64 женщины; средний возраст $58,2 \pm 12,4$ года). В качестве материала использовали образцы опухолевой ткани FFPE. Анализ мутаций *BRAF* (V600E) осуществляли методом ПЦР в реальном времени, редкие варианты *BRAF* и мутации *NRAS* – классической ПЦР с последующим секвенированием по Сэнгеру. Статистическую обработку данных выполняли в программе *Statistica 13.0*, применяя критерии χ^2 Пирсона и Манна – Уитни. Мутации в генах *BRAF* и *NRAS* были выявлены у 78 (69,6 %) пациентов. Митотическая активность была выше в опухолях без мутаций. За период наблюдения (медиана 36 месяцев) прогрессирование заболевания отмечено у 95 (84,8 %) пациентов, общая частота рецидивов – 79,5 %. Медиана общей выживаемости для всей когорты составила 48 месяцев: наименьшая – у пациентов с мутацией *BRAF* (39 месяцев), промежуточная – при мутациях *NRAS* (52 месяца), наилучшая – в группе дикого типа (58 месяцев). Медиана выживаемости без прогрессирования также была наименьшей в группе с мутацией *BRAF* (17 месяцев). Рецидив поражения регионарных лимфатических узлов чаще встречался у пациентов с мутацией *BRAF*. Полученные данные подтверждают гетерогенность меланомы по молекулярно-генетическим характеристикам и подчеркивают важность комплексного анализа мутационного профиля для стратификации пациентов и выбора оптимальной тактики лечения.

Ключевые слова: онкология, злокачественные новообразования, меланома, *NRAS*, *BRAF*.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF DETERMINING MUTATIONS IN THE BRAF AND NRAS GENES IN TUMOR TISSUE OF PATIENTS WITH MELANOMA

¹Stefanova Yu. Yu. ORCID ID 0009-0004-9311-7175,

¹Porkhanova N. V. ORCID ID 0009-0005-0655-0980,

¹Murashko R. A. ORCID ID 0000-0001-8873-8461,

²Maksimov A. Yu. ORCID ID 0000-0002-9471-3903,

²Timofeeva S. V. ORCID ID 0000-0002-5945-5961

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation;

²Federal State Budgetary Institution National “Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation, e-mail: timofeeva.sophia@gmail.com

Melanoma is one of the most aggressive forms of skin cancer, as it rapidly metastasizes and has a high risk of recurrence. Understanding the genetic and molecular characteristics of melanoma is crucial for improving therapeutic approaches and individualizing treatment. The aim of the study was to determine the mutational status of the *BRAF* and *NRAS* genes in tumor samples from patients with a histologically confirmed diagnosis of

cutaneous melanoma. The study included 112 patients with morphologically verified cutaneous melanoma treated from 2018 to 2024 (48 men, 64 women; mean age 58.2 ± 12.4 years). FFPE tumor tissue samples were used. Analysis of BRAF (V600E) mutations was performed using real-time PCR, while rare BRAF variants and NRAS mutations were analyzed using conventional PCR followed by Sanger sequencing. Statistical data processing was performed using Statistica 13.0 software using the Pearson χ^2 and Mann-Whitney tests. Mutations in the BRAF and NRAS genes were detected in 78 patients (69.6 %). Mitotic activity was higher in tumors without mutations. During the follow-up period (median 36 months), disease progression was observed in 95 patients (84.8 %), with an overall recurrence rate of 79.5 %. The median overall survival for the entire cohort was 48 months: the shortest was in patients with a BRAF mutation (39 months), intermediate in those with NRAS mutations (52 months), and the best in the wild-type group (58 months). Median progression-free survival was also shortest in the BRAF-mutated group (17 months). Regional lymph node recurrence was more common in patients with a BRAF mutation. The obtained data confirm the heterogeneity of melanoma in terms of molecular genetic characteristics and emphasize the importance of a comprehensive analysis of the mutational profile for patient stratification and selection of optimal treatment tactics.

Keywords: oncology, malignant neoplasms, melanoma, NRAS, BRAF.

Введение

Меланома представляет собой злокачественное новообразование, происходящее из меланоцитов — клеток нейрэктодермального происхождения, ответственных за синтез пигмента меланина. Патогенез меланомы является многофакторным процессом, требующим сложного взаимодействия экзогенных и эндогенных факторов риска [1].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в течение последнего десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости меланомой кожи [2]. По состоянию на 2024 г. в мире было зарегистрировано около 130 000 новых случаев заболевания [3], из них в России порядка 5540 случаев [4, 5]. В связи с этим углубленное изучение генетических и молекулярных характеристик меланомы приобретает первостепенное значение для разработки новых, более эффективных стратегий таргетной терапии [6].

Ключевую роль в инициации и прогрессии меланомы кожи играет сигнальный каскад *Ras-Raf-MEK-ERK* митоген-активированной протеинкиназы (MAPK) (рис. 1) [7].

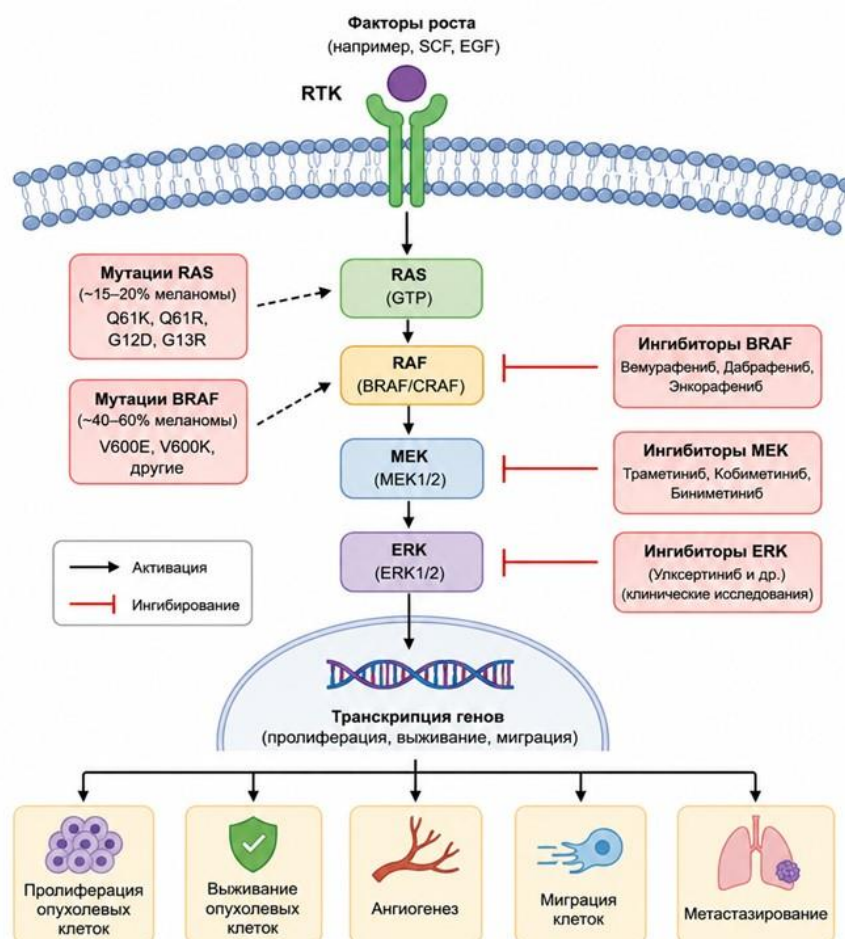


Рис. 1. Схема сигнального пути MAPK (Ras-Raf-MEK-ERK) при меланоме.

RTK – рецептор тирозинкиназы; SCF – стволовой фактор; EGF – эпидермальный фактор роста; RAS, RAF, MEK, ERK – ключевые белки сигнального пути MAPK.

Пунктирные стрелки – активация сигнального пути; красные T-образные линии – точки приложения таргетных препаратов, блокирующих соответствующие киназы. Мутации RAS и BRAF приводят к конститутивной активации пути и стимулируют пролиферацию, выживание, миграцию и метастазирование опухолевых клеток.

Примечание: составлен авторами на основе источника [7]

Соответственно, меланома может быть классифицирована на основе молекулярного драйвера пути MAPK, который включает BRAF и NRAS мутации [8]. Нарушение в функционировании этого пути приводит к постоянной активации передачи митогенных сигналов, что стимулирует неконтролируемую пролиферацию опухолевых клеток и способствует прогрессированию заболевания [9].

Наиболее частой генетической абберацией при меланоме является мутация в гене BRAF, в частности замена валина глутаминовой кислотой в 600-м кодоне (V600E). Экспериментальные данные, полученные на трансгенных мышинных моделях с экспрессией

BRAF V600E, убедительно доказывают, что данная мутация является драйверным событием в инициации опухолевого роста. Фармакологическое ингибирование мутантного белка *BRAF* приводит к блокированию пролиферации клеток меланомы, индукции апоптоза и подавлению роста опухолевых ксенотрансплантатов [10].

Эпидемиологические исследования демонстрируют корреляцию между типом мутации *BRAF* и характером воздействия ультрафиолетового излучения. Мутация *V600E* чаще ассоциирована с развитием меланомы у молодых пациентов с историей периодического интенсивного солнечного воздействия. В то же время мутация *V600K* более характерна для опухолей, возникающих на фоне хронического кумулятивного солнечного повреждения у лиц пожилого возраста [11].

Активация онкогена *NRAS* происходит вследствие точечных мутаций, наиболее часто затрагивающих кодоны 12 и 13 экзона 2, а также кодон 61 экзона 3. Прогностическое значение мутаций *NRAS* остается предметом научных дискуссий [12]. В то время как некоторые ранние исследования указывали на их ассоциацию с более благоприятным прогнозом и выживаемостью пациентов, более поздние работы свидетельствуют о том, что наличие мутации *NRAS* может быть независимым предиктором снижения выживаемости при IV стадии заболевания [13, 14].

Несмотря на значительные успехи в разработке комбинированной таргетной терапии ингибиторами *BRAF* и *MEK*, общее биологическое и прогностическое значение мутационного статуса генов *BRAF* и *NRAS* требует дальнейшего изучения.

Цель исследования – комплексная оценка выживаемости и определение мутационного статуса генов *BRAF* и *NRAS* в опухолевом материале пациентов с диагнозом «меланома кожи» для уточнения их роли в прогнозе заболевания.

Материал и методы исследования

В ретроспективное исследование включены взрослые пациенты (старше 18 лет) с морфологически верифицированной первичной или метастатической меланомой кожи, проходившие лечение в 2018–2024 гг. Критериями включения являлись наличие достаточного количества опухолевой ткани в парафиновых блоках (FFPE) для молекулярно-генетического исследования и доступность клинических данных. Критериями исключения служили отсутствие морфологической верификации диагноза, содержание опухолевых клеток менее 30 % после микродиссекции, наличие синхронных или метакронных злокачественных новообразований другой локализации (за исключением *carcinoma in situ*) и отсутствие данных динамического наблюдения.

В исследование вошли 112 пациентов, в том числе 48 (42,9 %) мужчин и 64 (57,1 %) женщины. Средний возраст составил $58,2 \pm 12,4$ года (27–85 лет). Медиана толщины опухоли

по Бреслоу составила 2,8 мм (0,8–6,5 мм), изъязвление выявлено у 45 (40,2 %) пациентов. Для молекулярного анализа использовали образцы первичных опухолей (75; 67,0 %) и метастатических очагов (37; 33,0 %), преимущественно регионарных лимфатических узлов. У большинства пациентов функциональный статус соответствовал ECOG 0–1 (82,1 %), повышение уровня ЛДГ отмечалось у 43 (38,4 %) больных. Часть исследуемой когорты ранее использовалась для анализа мутационного статуса [5]; в настоящей работе впервые представлены результаты анализа клинических исходов и выживаемости.

Материалом исследования служили образцы опухолевой ткани FFPE. Перед выделением ДНК выполняли макро- и микродиссекцию для обеспечения содержания опухолевых клеток не менее 30 %.

Геномную ДНК выделяли с использованием набора QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (QIAGEN, Германия) согласно инструкции производителя. Контроль качества и количественную оценку ДНК проводили методами спектрофотометрии (NanoDrop) и флуориметрии (Qubit). Для дальнейшего анализа использовали образцы с отношением A260/A280 1,8–2,0 и концентрацией ДНК не менее 20 нг/мкл.

Мутацию *BRAF* V600E определяли методом аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad, США). Редкие варианты *BRAF* и мутации *NRAS* выявляли методом классической ПЦР с последующим секвенированием по Сэнгеру (ABI Prism 3500, Applied Biosystems, США), охватывающим экзоны 2 и 3 гена *NRAS*. Предел чувствительности метода составлял 15–20 % мутантных аллелей. В связи с небольшим числом пациентов с редкими вариантами мутаций анализ проводился на уровне мутационного статуса генов *BRAF* и *NRAS*.

Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica 13.0. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона, количественных – критерий Манна – Уитни. Общую (OS) и безрецидивную (PFS) выживаемость оценивали методом Каплана – Мейера с использованием Log-rank-теста. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование были включены 112 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом «меланома кожи». Гендерное распределение было следующим: 48 (42,9 %) мужчин и 64 (57,1 %) женщины. Средний возраст на момент постановки диагноза составил $58,2 \pm 12,4$ года (диапазон от 27 до 85 лет). Распределение по стадиям заболевания согласно классификации *TNM* 8 было следующим: II стадия – у 7 (6,3 %) пациентов, III стадия – у 68 (60,7 %), IV стадия – у 37 (33,0 %) пациентов.

Мутации в исследуемых генах были выявлены у 78 (69,6 %) пациентов. Общая структура мутационного профиля представлена на рис. 2.

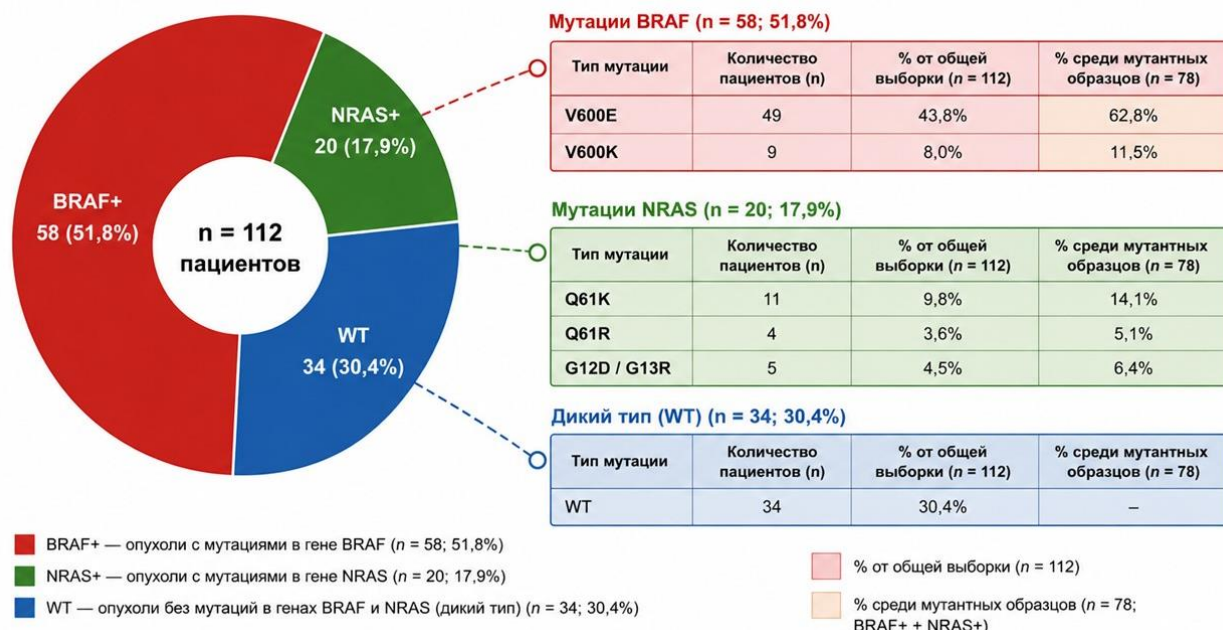


Рис. 2. Частоты и типы мутаций в генах BRAF и NRAS.

Примечание: составлен авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Сочетанные мутации в генах BRAF и NRAS в пределах одной опухоли не выявлены ни у одного пациента, что подтверждает их взаимную эксклюзивность.

Анализ локализации первичной опухоли выявил статистически значимую связь с мутационным статусом ($\chi^2 = 24,7$; $p < 0,001$). У пациентов с мутациями в гене BRAF поражение кожи головы и шеи встречалось наиболее часто (62,1 %, n = 36/58), тогда как в группе дикого типа эта локализация наблюдалась лишь у 28,6 % (n = 10/34) пациентов. Аналогичная тенденция прослеживалась и для мутаций NRAS, хотя и с меньшей частотой (45,0 %, n = 9/20).

Митотическая активность (определяемая как наличие ≥ 1 митоза в поле зрения) была достоверно выше в группе без мутаций (84,6 %) по сравнению с группами BRAF-мутантных (63,4 %) и NRAS-мутантных (66,7 %) опухолей ($p = 0,002$).

За период наблюдения (медиана 36 месяцев) прогрессирование заболевания было зафиксировано у 95 (84,8 %) пациентов. Общая частота рецидивов составила 79,5 %. Структура рецидивов и метастазирования в зависимости от мутационного статуса представлена на рис. 3.

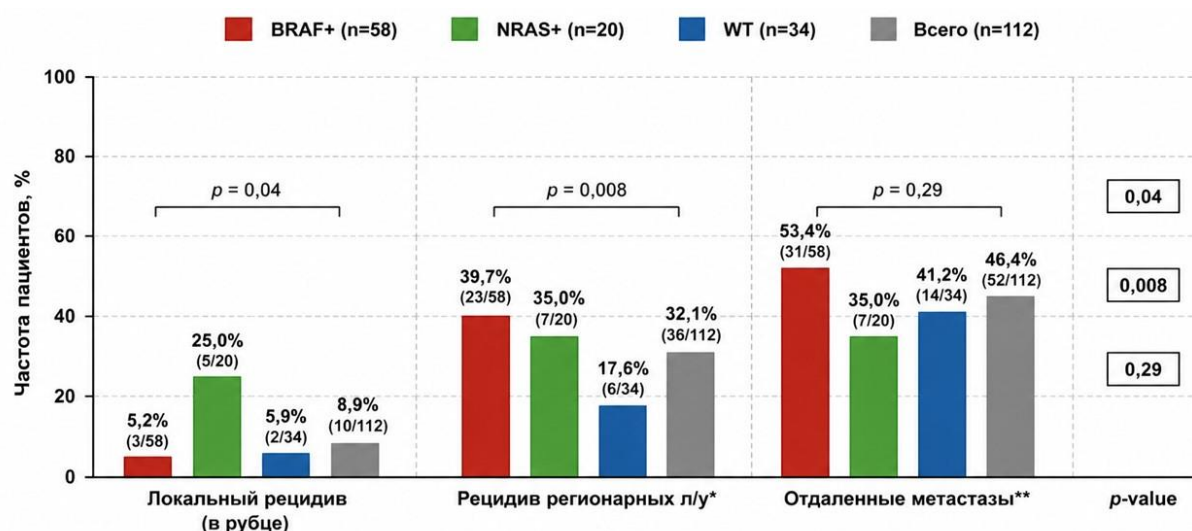


Рис. 3. Прогрессирование заболевания в зависимости от наличия мутаций;
 p -value – значение χ^2 -теста Пирсона для распределения сравнения распределения типов прогрессирования между группами (статистически значимые различия при $p < 0,05$)
 Примечание: составлен авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Анализ выживаемости показал значимые различия между группами. Медиана общей выживаемости (OS) для всей когорты составила 48 месяцев. При этом пациенты с мутацией *BRAF* имели наихудший прогноз: медиана OS составила 39 месяцев против 58 месяцев в группе дикого типа (*Log-rank test* $p = 0,03$). Группа с мутациями *NRAS* занимала промежуточное положение с медианой OS 52 месяца (рис. 4).

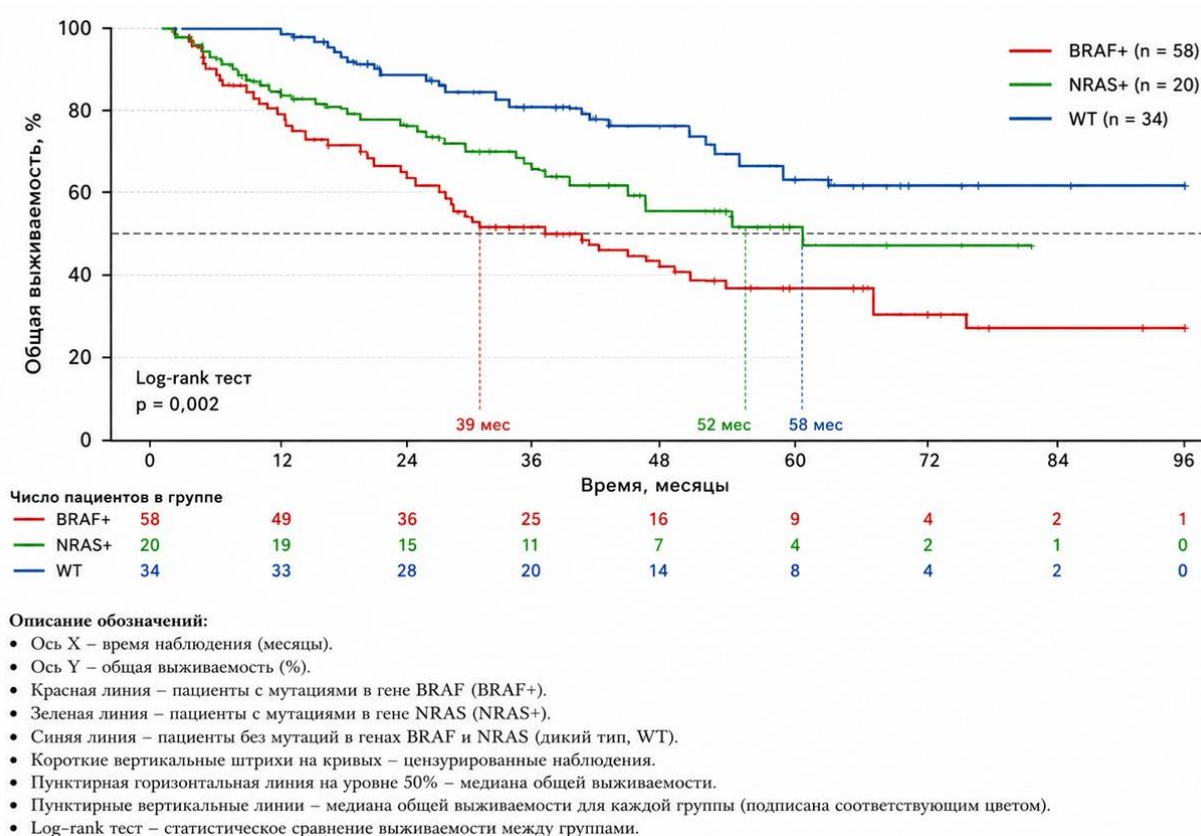


Рис. 4. Кривые Каплана – Мейера общей выживаемости пациентов в зависимости от мутационного статуса генов BRAF и NRAS.

Примечание: составлен авторами по результатам данного исследования

Наиболее значимым фактором неблагоприятного прогноза оказался рецидив поражения регионарных лимфатических узлов. В группе с мутацией *BRAF* этот показатель был достоверно выше (39,7 %) по сравнению с группой дикого типа (17,6 %, $p = 0,008$), что позволяет рассматривать данный генотип как маркер высокого риска лимфогенного метастазирования.

Медиана выживаемости без прогрессирования для всей выборки составила 22 месяца. Кривые Каплана – Мейера продемонстрировали статистически значимое преимущество группы дикого типа ($PFS = 29$ мес) над группой с мутацией *BRAF* ($PFS = 17$ мес; $p = 0,01$). Группа с мутациями *NRAS* показала промежуточные результаты ($PFS = 24$ мес).

Таким образом, расширенный анализ данных на увеличенной выборке подтверждает доминирующую роль мутации *BRAF* как фактора неблагоприятного прогноза течения меланомы кожи.

Проведенное исследование на расширенной выборке подтверждает высокую частоту активирующих мутаций в генах *BRAF* и *NRAS* среди российских пациентов с меланомой кожи. Полученные данные (51,8 % для *BRAF*) согласуются с результатами крупных международных

метаанализов последних лет [15, 16].

Установленная ассоциация мутационного статуса с локализацией первичной опухоли на голове и шее может быть обусловлена особенностями этиопатогенеза опухолей данной локализации, возможно, связанным с характером инсоляции или генетической предрасположенностью меланоцитов этой области. Данная закономерность подтверждается результатами молекулярно-эпидемиологических исследований, показавших, что мутации в гене *BRAF* значительно преобладают в меланоммах, возникающих на участках кожи, не подверженных хронической инсоляции. В частности, наиболее высокая частота мутаций *BRAF* (до 69,6 %) отмечена в опухолях туловища (спина, грудь, передняя брюшная стенка), тогда как в меланоммах кожи лица и шеи этот показатель составляет лишь 42,8 %. В то же время, для опухолей, локализующихся на участках с хроническим солнечным повреждением, более характерны мутации в гене *NRAS*, которые встречаются здесь с частотой до 28,6 % [17].

Ключевым результатом работы является подтверждение неблагоприятного прогноза у пациентов с мутацией *BRAF*. Именно эта когорта демонстрировала наибольшую частоту рецидивов поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленного метастазирования. Данный феномен может быть объяснен более высокой пролиферативной активностью и инвазивным потенциалом опухолевых клеток, несущих данную аберрацию [18, 19].

В исследовании Tsao et al. (2012) было установлено, что наиболее частым событием является абберрантная активация гена *BRAF* в кодоне V600, которая наблюдается в 35–50 % случаев меланомы. Реже встречаются мутации в гене *NRAS*, преимущественно затрагивающие кодоны Q61, а также G12 и G13 (10–25 % опухолей) [20]. Мутации *BRAF* можно классифицировать на три группы: класс I, II или III [21]. Мутации класса I и класса II приводят к Ras-независимой активации Raf, при этом мутации класса I затрагивают V600, создавая мономеры с высокой киназной активностью, а мутации класса II создают активированные димеры Raf с промежуточной киназной активностью. В отличие от этого, мутации класса III включают более слабые онкогенные варианты, приводящие к усиленному связыванию Ras с нарушенной киназой активностью, что стимулирует активацию CRAF для усиления нисходящей передачи сигналов MAPK [22].

В настоящем исследовании группа пациентов с мутациями *NRAS* занимала промежуточное положение по показателям общей и безрецидивной выживаемости. Эти результаты соответствуют современным представлениям о биологии *NRAS*-мутантной меланомы. Несмотря на относительно неблагоприятный прогноз, некоторые исследования показывают более высокую чувствительность данной подгруппы пациентов к иммунной терапии по сравнению с *BRAF*-мутантными опухолями [23].

Следует отметить ряд ограничений, присущих данной работе. Ключевым из них является ретроспективный дизайн исследования, проведенного на базе одного клинического центра, что по своей природе сопряжено с методологическими ограничениями. Кроме того, детальный анализ данных наблюдения и терапии был проведен лишь для подгруппы из 112 пациентов, прошедших молекулярное профилирование. Гетерогенность исследуемой когорты, включавшей как метастатические, так и неметастатические очаги с вариабельными протоколами динамического наблюдения, существенно затрудняет экстраполяцию полученных результатов на другие клинические группы и их однозначную интерпретацию.

Однако полученные результаты подчеркивают необходимость обязательного молекулярно-генетического тестирования статуса *BRAF/NRAS** на этапе первичной диагностики для стратификации риска и выбора оптимальной тактики лечения, включая раннее рассмотрение адъювантной таргетной терапии для пациентов высокого риска.

Заключение

Мутационный статус генов *BRAF* и *NRAS* ассоциирован с особенностями клинического течения и показателями выживаемости пациентов с меланомой кожи в исследуемой когорте. Наличие мутации *BRAF* было связано с менее благоприятными показателями общей и безрецидивной выживаемости, что свидетельствует о потенциальной клинической значимости молекулярно-генетического тестирования при выборе тактики лечения и динамического наблюдения. Полученные результаты требуют подтверждения в независимых проспективных когортах с использованием многофакторного анализа.

Список литературы

1. Тимофеева С. В., Чембарова Т. В., Филиппова С. Ю., Ситковская А. О., Новикова И. А., Позднякова В. В., Хохлова О. В., Пржедецкий Ю. В., Захарова Н. А., Ишонина О. Г., Шалашная Е. В., Кит О. И. Достижения и перспективы в области 3D-моделирования меланомы кожи // Профилактическая медицина. 2024. Т. 27. № 4. С. 103–108. DOI: 10.17116/profmed202427041103.
2. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2020 // CA: a Cancer Journal for Clinicians. 2020. Vol. 70 (1). P. 7–30. DOI: 10.3322/caac.21590.
3. International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory: GLOBOCAN 2022. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [Электронный ресурс]. URL: <https://gco.iarc.fr/today> (дата обращения: 12.05.2026).
4. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость) / под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А. О., Золотаревой Н. Ю. М.: МНИОИ им.

П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2025. 178 с. ISBN 978-5-85502-311-4.

5. Стефанова Ю. Ю., Порханова Н. В., Мурашко Р. А., Тимошкина Н. В., Максимов А. Ю., Тимофеева С. В. Мутационный статус генов BRAF, NRAS в опухолевом материале пациентов с диагнозом меланома кожи // Медицинская генетика. 2024. Т. 23. № 7. С. 51–56. DOI: 10.25557/2073-7998.2024.07.51-56.

6. Zhang S., Xie R., Zhong A., Chen J. Targeted therapeutic strategies for melanoma // Chinese Medical Journal. 2023. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002692.

7. Heppt M. V., Siepmann T., Engel J., Schubert-Fritschle G., Eckel R., Mirlach L., Kirchner T., Jung A., Gesierich A., Ruzicka T., Flaig M. J., Berking C. Prognostic significance of BRAF and NRAS mutations in melanoma: a German study from routine care // BMC Cancer. 2017. Vol. 17 (1). P. 536. DOI: 10.1186/s12885-017-3529-5.

8. Akbani R., Akdemir K. C., Aksoy B. A., Albert M., Ally A., Amin S. B., Kwong L. N. Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma // Cell. 2015. Vol. 161 (7). P. 1681–1696. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.044.

9. Murphy B. M., Terrell E. M., Chirasani V. R., Weiss T. J., Lew R. E., Holderbaum A. M., Dhakal A., Posada V., Fort M., Bodnar M. S., Carey L. M., Chen M., Burd C. J., Coppola V., Morrison D. K., Campbell S. L., Burd C. E. Enhanced BRAF engagement by NRAS mutants capable of promoting melanoma initiation // Nature Communications. 2022. Vol. 13 (1). P. 3153. DOI: 10.1038/s41467-022-30881-9.

10. Khaddour K., Maahs L., Avila-Rodriguez A. M., Maamar Y., Samaan S., Ansstas G. Melanoma targeted therapies beyond BRAF-mutant melanoma: potential druggable mutations and novel treatment approaches // Cancers (Basel). 2021. Vol. 13 (22). P. 5847. DOI: 10.3390/cancers13225847.

11. Thomas N. E., Edmiston S. N., Orlow I., Kanetsky P. A., Luo L., Gibbs D. C., Parrish E. A., Hao H., Busam K. J., Armstrong B. K., Krickler A., Cust A. E., Anton-Culver H., Gruber S. B., Gallagher R. P., Zanetti R., Rosso S., Sacchetto L., Dwyer T., Ollila D. W., Begg C. B., Berwick M., Conway K. GEM Study Group. Inherited genetic variants associated with melanoma BRAF/NRAS subtypes // J Invest Dermatol. 2018. Vol. 138 (11). P. 2398–2404. DOI: 10.1016/j.jid.2018.04.025.

12. Randic T., Kozar I., Margue C., Utikal J., Kreis S. NRAS mutant melanoma: Towards better therapies // Cancer Treat Rev. 2021. Vol. 99. P. 102238. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102238.

13. Delyon J., Lebbe C., Dumaz N. Targeted therapies in melanoma beyond BRAF: targeting NRAS-mutated and kit-mutated melanoma // Curr Opin Oncol. 2020. Vol. 32 (2). P. 79–84. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000606.

14. Johnson D. B., Puzanov I. Treatment of NRAS-mutant melanoma // *Curr Treat Options Oncol*. 2015. Vol. 16 (4). P. 15. DOI: 10.1007/s11864-015-0330-z.
15. Newton-Bishop J., Bishop D. T., Harland M. Melanoma Genomics // *Acta Derm Venereol*. 2020. Vol. 100 (11). P. adv00138. DOI: 10.2340/00015555-3493.
16. Yan J., Xu L., Yu J., Wu X., Dai J., Xu T., Yu H., Guo J., Kong Y. Prognostic role of NRAS isoforms in Chinese melanoma patients // *Melanoma Res*. 2019. Vol. 29 (3). P. 263–269. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000557.
17. Мазуренко Н. Н., Цыганова И. В., Лушникова А. А., Анурова О. А., Понкратова Д. А., Вихрова А. Н., Утяшев И. А. Мутантный статус и некоторые клинико-морфологические особенности меланомы кожи // *Российский онкологический журнал*. 2017. Т. 22. № 2. С. 60–65. DOI: 10.18821/1028-9984-2017-22-2-60-65.
18. Chen X. C., Tang G. X., Dai J., Dai L. T., Wu T. Y., Li W. W., Ou T. M., Huang Z. S., Tan J. H., Chen S. B. Discovery of clinically used octenidine as NRAS repressor that effectively inhibits NRAS-mutant melanoma // *J. Med Chem*. 2023. Vol. 66 (7). P. 5171–5184. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c00094.
19. Teixido C., Castillo P., Martinez-Vila C., Arance A., Alos L. Molecular markers and targets in melanoma // *Cells*. 2021. Vol. 10 (9). P. 2320. DOI: 10.3390/cells10092320.
20. Tsao H., Chin L., Garraway L. A., Fisher D. E. Melanoma: from mutations to medicine // *Genes Dev*. 2012. Vol. 26 (11). P. 1131–1155. DOI: 10.1101/gad.191999.112.
21. Mirek J., Bal W., Olbryt M. Melanoma genomics – will we go beyond BRAF in clinics? // *J. Cancer Res Clin Oncol*. 2024. Vol. 150 (9). P. 433. DOI: 10.1007/s00432-024-05957-2.
22. Dankner M., Rose A. A. N., Rajkumar S., Siegel P. M., Watson I. R. Classifying BRAF alterations in cancer: new rational therapeutic strategies for actionable mutations // *Oncogene*. 2018. Vol. 37 (24). P. 3183–3199. DOI: 10.1038/s41388-018-0171-x.
23. Wang Y., Xu G., Xia H. Targeting the MAPK pathway for NRAS mutant melanoma: from mechanism to clinic // *Br J Dermatol*. 2025. Vol. 193 (3). P. 381–393. DOI: 10.1093/bjd/ljaf178.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Financing: The research was performed without external funding.