

# Особенности мутаций в генах *KIT*, *NRAS* и *BRAF* при меланоме слизистых оболочек верхних дыхательно-пищеварительных путей (исследование с участием 21 пациента)

А.В. Игнатова<sup>1</sup>, А.М. Строганова<sup>2</sup>, С.Л. Дранко<sup>2</sup>, А.И. Сендерович<sup>2</sup>, С.О. Подвязников<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 123993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

<sup>2</sup>НИИ клинической онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Анастасия Валерьевна Игнатова annasurge@gmail.com

**Цель исследования** — определение частоты мутаций в генах *KIT*, *NRAS* и *BRAF* в 21-м образце меланомы слизистых оболочек (МСО) верхних дыхательно-пищеварительных путей (ВДПП).

**Введение.** МСО головы и шеи (или МСО ВДПП) — редко встречающиеся опухоли, которые развиваются из меланоцитов и характеризуются агрессивным клиническим течением. Они составляют более половины всех МСО.

**Материалы и методы.** Опухолевый материал для исследования был выделен из 21 образца опухолей, фиксированных формалином в парафиновых блоках. Оценка статуса генов *BRAF*, *NRAS*, *C-KIT* осуществлялась на опухолевой дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) методом прямого секвенирования по Сэнгеру.

**Результаты.** Среди 21 МСО ВДПП выявлены 4 (19 %) случая мутаций в генах *KIT*, *NRAS* и *BRAF*, имеющих спорадический характер, 1 (4,75 %) случай мутаций в генах *NRAS* и *BRAF*, возникающих с одинаковой частотой, и 2 (9,5 %) случая мутаций в гене *KIT* в экзоне 11. **Заключение.** Согласно данным проведенного исследования, мутации в генах *NRAS* и *BRAF*, которые имеют значение при современной таргетной терапии, наиболее редко встречаются при МСО ВДПП по сравнению с мутациями в гене *KIT*.

**Ключевые слова:** голова и шея, верхние дыхательные и пищеварительные пути, меланома слизистых оболочек, меланома кожи, таргетная терапия, мутации генов *BRAF*, *NRAS*, *KIT*

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-69-74

## *KIT*, *NRAS* and *BRAF* mutations in head and neck (upper aerodigestive tract) mucosal melanoma (a study of 21 cases)

A.V. Ignatova<sup>1</sup>, A.M. Stroganova<sup>2</sup>, S.L. Dranko<sup>2</sup>, A.I. Senderovich<sup>2</sup>, S.O. Podvyaznikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education at the Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 123993, Russia;

<sup>2</sup>Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Sh., Moscow 115478, Russia

**Objective.** Determination of mutation rates in *KIT*, *NRAS* and *BRAF* genes in 21 samples of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract.

**Background.** Head and neck mucosal melanomas (or upper aerodigestive tract mucosal melanomas) are rare and aggressive tumors of melanocytic origin. Head and neck mucosal melanoma (HNMM) comprises over 50 % of all mucosal melanomas. The aim was to determine the *KIT*, *NRAS* and *BRAF* mutation frequencies in 21 series of primary HNMM.

**Methods.** Microdissected tumour cells were used from 21 formalin-fixed paraffin-embedded tumours. The tumour cells were screened for *KIT*, *NRAS* and *BRAF* mutations by direct sequencing.

**Results.** Overall, 19 % (4 out of 21) of HNMMs harboured *KIT*, *NRAS* or *BRAF* mutations. Mutations in these oncogenes occurred in a mutually exclusive manner. Both *NRAS* and *BRAF* mutations were identified at a similar frequency of 4,75 % each (1 and 1 out of 21), whereas *KIT* mutations were detected in 9,5 % (2 out of 21) of the HNMMs. *KIT* mutations were located in exon 11.

**Conclusion.** Our findings show that *NRAS* and *BRAF* mutations, which are accessible for present targeted therapies, are only rarely present in HNMMs, whereas *KIT* mutations seem to be relatively more frequent.

**Key words:** head and neck, upper aerodigestive tract, mucosal melanoma, cutaneous melanoma, targeted therapy, mutations *BRAF*, *NRAS*, *KIT*

## Введение

По данным зарубежных авторов, меланомы слизистых оболочек (МСО) верхних дыхательных и пищева-

рительных путей (ВДПП) — придаточных пазух носа, слизистой оболочки полости носа и рта — составляют 1 % всех новообразований головы и шеи, 0,7–3,8 %

всех меланом и более 50 % меланом всех слизистых оболочек. МСО ВДПП локализируются (в убывающем порядке по частоте) в околоносовых пазухах, полости рта, глотке, гортани и верхней трети пищевода [1–4], ассоциируются с плохим клиническим исходом и обладают высоким метастатическим потенциалом. Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных составляет от 0 до 20 % [5–7].

Эпидемиологические и статистические данные, касающиеся МСО ВДПП, в России не регистрируются из-за небольшого числа случаев и объединения МСО ВДПП с меланомами кожи и другими злокачественными опухолями верхнего отдела пищеварительного тракта и дыхательных путей.

Из-за близкого расположения анатомических областей (нижней носовой раковины, верхнечелюстных пазух, твердого неба, десен верхней челюсти) некоторые авторы полагают, что патогенез МСО ВДПП связан с нарушением эмбрионального развития [8]. Этиопатогенез МСО ВДПП остается неизвестным, существует мнение, что они чаще возникают на фоне меланоза слизистых оболочек [9]. В отличие от кожных и глазных форм МСО ВДПП не связаны с воздействием ультрафиолета [10]. Согласно последним исследованиям [3], основным этиопатогенетическим механизмом образования меланом считаются генетические изменения во внутриклеточных сигнальных путях. Каскадная гиперактивация митоген-активированных протеинкиназ MEK и ERK и Akt фосфатидилинозитол-3-киназного сигнального пути (PI3K) играют важную роль в патогенезе меланомы. Активация данных путей при меланоме кожи и слизистых оболочек происходит вследствие активирующих мутаций в генах *BRAF*, *NRAS* и *KIT*, однако молекулярно-генетические характеристики МСО существенно отличаются от таковых при меланоме кожи. Активирующие мутации в генах *BRAF* и *NRAS* обнаруживаются в большинстве случаев заболеваний меланомой кожи (50 и 20 % соответственно), в то время как мутации в гене *KIT* составляют около 2 % [11].

Согласно данным зарубежных исследований, посвященных МСО различной локализации, наиболее высокая частота мутаций в гене *KIT* выявлена при меланоме вульвы (35 %) в сравнении с опухолями других локализаций (10 %). Это свидетельствует о разной частоте мутаций в гене *KIT* и зависимости от анатомической локализации опухоли [12].

Однако все ранее опубликованные исследования, посвященные мутациям при МСО ВДПП, включали малое количество исследуемых образцов опухоли, вследствие чего данные о частоте тех или иных мутаций сильно варьируют: *KIT* – 0–40 %, *NRAS* – 22–60 % и *BRAF* – 0–6 % [13, 14].

С учетом представленных данных можно говорить о том, что для МСО ВДПП характерны относительное

увеличение частоты мутаций генов *KIT* и *NRAS* и снижение частоты мутаций гена *BRAF* по сравнению с меланомой кожи.

МСО ВДПП свойственны агрессивное клиническое течение, частые рецидивы и высокая устойчивость к цитотоксическим препаратам. Таргетная терапия является современным и эффективным методом лечения, успешно применяемым при меланоме кожи. На сегодняшний день данный вид терапии только начинает развиваться и применяться при МСО. Лечение этими препаратами при наличии соответствующих мутаций, согласно исследованиям, значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования заболевания и общую выживаемость при меланоме в сравнении с химиотерапией [15, 16].

С учетом редкости МСО ВДПП, различных условий и малых групп больных при проведении молекулярно-генетического анализа частота мутаций в генах *KIT*, *NRAS* и *BRAF* остается неясной. В России на сегодняшний день не проводился анализ данных молекулярно-генетических исследований с целью изучения частоты мутаций в генах *KIT*, *NRAS* и *BRAF* при МСО ВДПП. Целью данного исследования является определение частоты указанных мутаций с использованием 21 образца опухолевого материала пациентов, наблюдавшихся в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2005 по 2016 г.

#### Материалы и методы

В период с 1986 по 2016 г. в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России было проведено лечение 73 пациентам с диагнозом МСО ВДПП. Архивный материал больных, наблюдавшихся с 1986 по 2005 г., не был включен в исследование ввиду большого срока давности. Исследованию подлежал архивный патолого-анатомический материал в виде фиксированных в формалине образцов опухоли, заключенных в парафиновые блоки, взятый у 21 больного, получавшего лечение с 2005 по 2016 г., за исключением опухолевого материала, подвергнувшегося ранее процедуре декальцинации. В ходе исследования проведен анализ клинического течения, особенностей диагностики и эффективности проведенного лечения.

Изучалась зависимость между частотой генных мутаций и прогнозом заболевания. Статус генов *BRAF*, *NRAS*, *C-KIT* оценивался на опухолевой дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК), полученной из парафиновых блоков.

Экстракция ДНК производилась с помощью коммерческого набора QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Германия). С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией в реальном времени и ПЦР с высокочувствительным анализом плавления (Rotor Gene 6000, Qiagen, Германия) в гене *BRAF* были проанализированы кодоны 597–601, в гене

*NRAS* — кодоны 12–13 (экзон 2) и кодон 61 (экзон 3). С помощью классической ПЦР (C1000 Touch BioRad, USA) с последующим прямым секвенированием по Сэнгеру (ABI Prism 3500, Applied Biosystems, USA) в гене *C-KIT* были исследованы экзоны 9, 11, 13 и 17.

Результаты молекулярно-генетического анализа были соотнесены с клинической картиной заболевания и патоморфологическими характеристиками опухоли. Однако из-за небольшого количества пациентов и единичных выявленных мутаций статистическая обработка результатов исследования не проводилась.

### Результаты

Всего в исследование были включены 15 женщин и 6 мужчин в возрасте от 31 до 84 лет, средний возраст составил 58 лет. Большинство опухолей локализовались в полости носа ( $n = 17$ , в том числе в 2 случаях с прорастанием костных структур верхней челюсти), по 2 случая — в околоносовых пазухах и в области верхней челюсти (альвеолярные отростки). В исследуемой группе большинство опухолевых процессов ( $n = 13$ ) соответствовало III стадии (по международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM), в 8 случаях распространенность соответствовала IVa стадии. Пациенты с IVb и IVc стадиями не были включены в исследование. Также у большинства больных по характеру строения встречались эпителиоидноклеточные пигментные МСО ВДПП (табл. 1).

По данным проведенного нами молекулярно-генетического исследования (табл. 2) из 21 образца выявлена 1 мутация V600E гена *BRAF* в экзоне 15 и еще 1 мутация G13V гена *NRAS* — в экзоне 2. Мутация гена *C-KIT* представлена двумя случаями — V555I (в кодоне 555) и W557G (в кодоне 557).

В процентном соотношении частота мутации V600E гена *BRAF* составила 4,75 %, *NRAS* — 4,75 % и *C-KIT* — 9,5 %, что сопоставимо с зарубежными данными, представленными M. Turri-Zanoni и соавт. (2013) [14] и A. Zebary и соавт. (2013) [17], в которых исследуемые группы составили 32 и 56 пациентов соответственно.

Согласно данным зарубежной литературы, мутации гена *BRAF* встречаются намного реже при МСО ВДПП, чем при меланоме кожи. Мутация V600E гена *BRAF* является миссенс-мутацией, где нуклеотидная замена T1799A в экзоне 15 приводит к замене валина на глутаминовую кислоту (V600E) в кодоне 600 [15, 16, 18].

В гене *NRAS* во 2-м экзоне миссенс-мутация представлена нуклеотидной заменой гуанина на тимин (38G>T), что ведет к замене в кодоне 13 глицина на валин (G13V) [19].

В гене *C-KIT* были выявлены 2 варианта миссенс-мутации: 1) нуклеотидная замена 1663G>A (гуанина на аденин) в экзоне 11 гена *C-KIT* приводит к замене

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов с меланомой слизистых оболочек верхних дыхательно-пищеварительных путей,  $n = 21$

**Table 1.** Characteristics of patients with mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract,  $n = 21$

Данные больных и признаки имеющейся у них опухоли Patient data and tumor characteristics	Число пациентов Number of patients
Возраст на момент постановки диагноза, лет: Age at diagnosis, years: средний mean мин–макс min–max	58 31–84
Пол, $n$ (%): Sex, $n$ (%): мужской male женский female	6 (28,6) 15 (71,4)
Локализация, $n$ (%): Localization, $n$ (%): полость носа nasal cavity околоносовые пазухи paranasal sinuses верхняя челюсть maxilla	17 (80,1) 2 (9,5) 2 (9,5)
Тип клеточного строения опухоли, $n$ (%): Type of tumor cell structure, $n$ (%): эпителиоидноклеточный epithelioid cell веретенноклеточный spindle cell невоклеточный nevus cell смешанный mixed	11 (52,5) 4 (19,0) 2 (9,5) 4 (19,0)
Наличие пигмента, $n$ (%): Pigment, $n$ (%): есть present нет absent	15 (71,5) 6 (28,5)
Стадия по TNM: TNM stage: III IVa	13 (61,9) 8 (38,1)
Статус в настоящее время, $n$ (%): Current state, $n$ (%): живы alive умерли dead	13 (61,9) 8 (38,1)

**Сокращения:** TNM (tumor, nodus u metastasis) — международная классификация стадий злокачественных новообразований.

**Abbreviations:** TNM stands for tumor, nodus and metastasis, the International Classification of Malignant Tumors.

Таблица 2. Характеристика выявленных мутаций при меланоме слизистых оболочек верхних дыхательно-пищеварительных путей

Table 2. Characteristics of identified mutations in mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract

Больные Patients		Локализация опухоли Tumor localization	Ген Gene	Экзон Exon	Нуклеотидные замены Nucleotide substitutions	Аминокислот- ные замены Amino acid substitutions
Пол Sex	Возраст, лет Age, years					
Мужской Male	31	Верхняя челюсть Maxilla	<i>KIT</i>	11	с. T1669G	p. W557G
Женский Female	41	Полость носа Nasal cavity	<i>KIT</i>	11	с. G1663A	p. V555I
Мужской Male	60		<i>NRAS</i>	2	с. G38T	p. G13V
Женский Female	34		<i>BRAF</i>	15	с. T1799A	p. V600E

валина на изолейцин (V555I) в кодоне 555 [18]; 2) нуклеотидная замена тимина на гуанин в (1669T>G) приводит к замене триптофана на глицин (W557G) в кодоне 557 [18].

Согласно данным проведенного нами исследования, наиболее часто мутации встречались при локализации опухоли в полости носа, и только в 1 случае обнаружена мутация гена *C-KIT* в опухоли слизистой оболочки верхней челюсти. При локализации в околоносовых пазухах мутации в генах *KIT*, *NRAS* и *BRAF* не выявлены. Пациентам с выявленными мутациями генов *KIT* и *NRAS* молекулярно-генетический анализ был выполнен посмертно, поэтому данные проведенного анализа не смогли повлиять на результаты их лечения. У пациента с мутацией гена *BRAF* по поводу прогрессирования заболевания и развития отдаленных метастазов была проведена таргетная терапия вемурафенибом с полным эффектом, однако через 12 мес, вероятно вследствие развития лекарственной устойчивости, появились признаки прогрессирования заболевания. Пациенту произведена смена таргетной терапии на траметиниб (ингибитор протеинтирозинкиназы MEK1 и MEK2) и дабрафениб (конкурентный селективный ингибитор RAF-киназы).

### Обсуждение

В литературе информация о характере и частоте мутаций при МСО ВДПП представлена по данным малочисленных исследований с участием малых групп пациентов (табл. 3). В России подобные исследования на сегодняшний день не проводились. В нашем исследовании мы попытались отразить частоту наиболее известных и клинически значимых на данный момент мутаций, известных при меланоме кожи. Согласно

результатам проведенного нами исследования, частота мутаций в генах *KIT*, *NRAS* и *BRAF* была представлена 9,5, 4,75 и 4,75 % соответственно. Мутации в гене *KIT* обнаружены в 2 случаях из 21, что, по мнению авторов зарубежных публикаций, может быть обусловлено разной частотой мутаций в меланоме слизистых оболочек в зависимости от локализации [12]. Однако полученные данные коррелируют с результатами исследований, проведенных ранее М. Turri-Zanoni и соавт. (2013) [14].

Проведенный нами анализ результатов наиболее крупных исследований за последние 10 лет в итоге показал, что наиболее часто при МСО ВДПП выявлялись мутации в генах *NRAS* (16,6 %) и *KIT* (8,0 %), самими редкими были мутации в гене *BRAF* (2,7 %). С учетом небольшой исследуемой группы пациентов, малого количества выявленных мутаций полученные результаты нельзя интерпретировать как статистически достоверные. Согласно общемировым данным (см. табл. 3), относительно высокая общая частота опухолей с мутациями гена *NRAS* может служить основой для проведения клинических исследований с использованием ингибиторов MEK. Учитывая частоту выявления мутаций в генах *KIT* и *BRAF*, имеет смысл предполагать, что таргетная терапия (ингибиторы *KIT* и *BRAF*) может быть эффективно использована только у меньшинства пациентов.

По итоговым данным нашего исследования, мутации в генах *KIT*, *NRAS* и *BRAF*, которые имеют значение для проведения современной таргетной терапии, редко встречаются при МСО ВДПП в отличие от меланомы кожи. Среди выявленных мутаций наиболее часто обнаруживались мутации в гене *KIT*. Однако при неблагоприятном прогнозе заболевания определение клинически



**Таблица 3.** Частота выявления мутаций *KIT*, *NRAS* и *BRAF* при меланоме слизистых оболочек верхних дыхательно-пищеварительных путей, % (n/N)

**Table 3.** Mutation rates for *KIT*, *NRAS* and *BRAF* genes in mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract, % (n/N)

Источники Sources	МСО ВДПП UADT MM	<i>KIT</i>	<i>NRAS</i>	<i>BRAF</i>
Текущее исследование This study	21	9,5 (2/21)	4,75 (1/21)	4,75 (1/21)
С. Beadling и соавт. (2008) [20] C. Beadling et al. (2008) [20]	29	8,4 (3/36)*	**	0,0 (0/29)
Р. Carvajal и соавт. (2011) [13] R. Carvajal et al. (2011) [13]	5	40,0 (2/5)	60,0 (3/5)	0,0 (0/5)
Н. Schoenewolf и соавт. (2012) [21] N. Schoenewolf et al. (2012) [21]	12	0,0 (0/12)	—***	—***
М. Turri-Zanoni и соавт. (2012) [14] M. Turri-Zanoni et al. (2012) [14]	32	12,5 (4/32)	21,9 (7/32)	3,1 (1/32)
А. Zebary и соавт. (2013) [17] A. Zebary et al. (2013) [17]	56	3,6 (2/56)	14,3 (8/56)	3,6 (2/56)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>151</i>	<i>8,0 (13/162)</i>	<i>16,6 (19/114)</i>	<i>2,7 (4/143)</i>

\*29 меланом полости носа и околоносовых пазух / 7 меланом полости рта; \*\*мутации гена *NRAS* оказались неспецифичны для МСО ВДПП; \*\*\*мутации не выявлены.

**Сокращения:** МСО — меланомы слизистых оболочек; ВДПП — верхние дыхательно-пищеварительные пути, *KIT*, *NRAS* и *BRAF* — гены.

\*29 melanomas of the nasal cavity and paranasal sinuses / 7 melanomas of the oral cavity; \*\* *NRAS* gene mutations are not specific for UADT MM; \*\*\*no mutations identified.

**Abbreviations:** MM — mucosal melanoma; UADT — upper aerodigestive tract; *KIT*, *NRAS* and *BRAF* — genes.

значимых соматических мутаций при МСО ВДПП может в дальнейшем улучшить диагностику и оптимизировать методы лечения распространенных форм опухоли.

Не вызывает сомнений то, что требуется дальнейшее изучение потенциальных мишеней для таргетной терапии с учетом молекулярно-генетических особенностей МСО.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Weber C.O. Surgical experience and research, in addition to interesting observations from the Surgical Clinic and the Protestant Hospital Bonn. Berlin, Germany: G. Reimer, 1859. P. 304–5.
- Manolidis S., Donald P.J. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. *Cancer* 1997;80:1373–86. PMID: 9338460.
- Lourenço S.V., Sanguenza M., Sotto M.N. et al. Primary oral mucosal melanoma: a series of 35 new cases from South America. *Am J Dermatopathol* 2009;31:323–30. DOI: 10.1097/DAD.0b013e3181a0d37c. PMID: 19461235.
- Anderson L.J., Berthelsen A., Hansen H.S. Malignant melanoma of the upper respiratory tract and the oral cavity. *J Otolaryngol* 1992;21:180–5.
- Thompson L.D., Wieneke J.A., Miettinen M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am J Surg Pathol* 2003;27:594–611. PMID: 12717245.
- Patel S.G., Prasad M.L., Escrig M. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002;24:247–57. PMID: 11891956.
- Owens J.M., Roberts D.B., Myers J.N. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:864–8. DOI: 10.1001/archotol.129.8.864. PMID: 12925346.
- Gorsky M., Epstein J.B. Melanoma arising from the mucosal surfaces of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:715–9. PMID: 9868730.
- Trap T.K., Fu Y., Calcatera T.C. Melanoma of the nasal and paranasal sinus mucosa. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;113(10):1086–9. PMID: 3620131.
- Papasprou G., Garbe C., Schadendorf D. et al. Mucosal melanomas of the head and neck: new aspects of the clinical outcome, molecular pathology, and treatment with c-kit inhibitors. *Melanoma Res* 2011;21:475–82. DOI: 10.1097/CMR.0b013e32834b58cf. PMID: 21897303.
- Davies H., Bignell G.R., Cox C. et al. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949–54. DOI: 10.1038/nature00766. PMID: 12068308.
- Omholt K., Grafström E., Kanter-Lewensohn L. et al. *KIT* pathway alterations in mucosal melanomas of the vulva and other sites. *Clin Cancer Res* 2011;17:3933–42. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2917. PMID: 21680547.

13. Carvajal R.D., Spencer S.A., Lydiatt W. Mucosal melanoma: a clinically and biologically unique disease entity. *J Natl Compr Cancer Netw* 2012;10(3):345–56. PMID: 22393195.
14. Turri-Zanoni M., Medicina D., Lombardi D. et al. Sinonasal mucosal melanoma: molecular profile and therapeutic implications from a series of 32 cases. *Head Neck* 2013;35:1066–77. DOI: 10.1002/hed.23079. PMID: 22791410.
15. Ascierto P.A., Minor D., Ribas A. et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31(26):3205–11. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.8691. PMID: 23918947.
16. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. (BRIM-3 Study Group.). Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364(26):2507–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1103782. PMID: 21639808.
17. Zebary A., Jangard M., Omholt K. et al. KIT, NRAS and BRAF mutations in sinonasal mucosal melanoma: a study of 56 cases. *British Journal of Cancer* 2013;109:559–64. DOI: 10.1038/bjc.2013.373. PMID: 23860532.
18. Gorden A., Osman I., Gai W. et al. Analysis of BRAF and N-RAS mutations in metastatic melanoma tissues. *Cancer research* 2003;63(14):3955–7. PMID: 12873990.
19. Wilson M.A., Zhao F., Letrero R. et al. Correlation of somatic mutations and clinical outcome in melanoma patients treated with Carboplatin, Paclitaxel, and sorafenib. *Clin Cancer Res* 2014;20(12):3328–37. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0093. PMID: 24714776.
20. Beadling C., Jacobson-Dunlop E., Hodi F.S. et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin Cancer Res* 2008;14:6821–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0575. PMID: 18980976.
21. Schoenewolf N.L., Bull C., Belloni B. et al. Sinonasal, genital and acrolentiginous melanomas show distinct characteristics of KIT expression and mutations. *Eur J Cancer* 2012;48:1842–52. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.02.049. PMID: 22464346.