

Т.П. Казубская¹, Л.В. Мехеда¹, Е.И. Трофимов², Л.Я. Фомина¹, Г.Ю. Харкевич¹,
Т.С. Бельшева¹, В.М. Козлова¹, С.С. Сорокина³, М.В. Фридман⁴

Меланома, молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза: классификация, этиология, факторы риска, *BRAF, NRAS* мутации

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² ФГБУ НМИЦ оториноларингологии ФМБА, Москва

³ ФГБОУ ВО Смоленский ГМУ Минздрава России, г. Смоленск

⁴ Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва

Меланома относится к злокачественным опухолям со склонностью к раннему метастазированию и высокой смертности. Данные из большинства стран показывают быстрый рост заболеваемости меланомой. Наиболее важным фактором риска развития этого заболевания является воздействие ультрафиолетовых (УФ) лучей, количество меланоцитарных невусов. Развитие молекулярно-генетических технологий позволило выявить сложный мутационный спектр, показавший внутриопухолевую микрогетерогенность меланомы, приводящий к трудностям её лечения. В обзоре представлены эпидемиологические, клинические характеристики меланомы, проведен анализ факторов риска и изменений в генах *BRAF, NRAS*, для разных форм меланомы в зависимости от источника первичной опухоли (кожа, слизистые оболочки, оболочки глаза). Обсуждаются разнообразные онкогенные изменения в невусах и подтипах меланомы, связанных и не связанных с солнечной экспозицией.

Ключевые слова: меланома, эпидемиология, классификация, эндогенные, экзогенные факторы риска, соматические мутации, обзор

Введение

Меланома — мультифакторное заболевание, в развитие которого включается комплекс разнообразных этиологических факторов. В структуре онкологических заболеваний на долю меланомы приходится от 2 до 5%, однако число случаев меланомы увеличивается с каждым годом во многих странах мира [1]. По данным статистики США заболеваемость меланомой увеличилась с 1976 по 2018 г. на 320%. В ведущих странах Северной Европы заболеваемость меланомой составляет 15–17%. Заболеваемость меланомой в различных географических регионах широко варьирует от 11 на 100 000 населения в Швеции; 50 на 100 000 в Австралии и менее ча-

сто в популяции в Азии и Африки, что сложно объяснить только возможностями диагностики [2]. Опухоль характеризуется высокой предрасположенностью к метастазированию, приблизительно у 30% больных меланомой развиваются регионарные метастазы, а во время лечения меланома метастазирует в разные органы у 40% пациентов [3]. Для меланомы характерна значительная неоднородность, как в клинических, так и в морфологических проявлениях, в зависимости от анатомической области, в которой она возникает. Прогресс в понимании причин многообразия проявления этого заболевания связан с молекулярными исследованиями, которые подтвердили существование этиологически разных подтипов меланомы, разделяющихся по месту возникновения и генотипу опухоли [4]. За последние 10 лет внедрение в клиническую практику новых подходов к лечению (таргетной терапии и ингибиторов контрольных иммунных точек) привело к росту его эффективности. Но у значительной части пациентов наблюдается рефрактерность к проводимой терапии, что ухудшает прогноз заболевания. Дальнейшее изучение меланомы необходимо для полной её молекулярной характеристики и связанного с ней развития рационального подхода к успешному лечению и профилактике этой злокачественной опухоли. Этот обзор включает попытки углубиться в понимание этиопатогенеза меланомы. Обзор представляет критическое обобщение имеющихся современных публикаций о меланоме, собранных в результате поиска в базах данных Scopus, Web of Science, MedLine.

Классификация

В настоящее время для стадирования меланомы используется система UICC/AJCC TNM, 8 пересмотр 2017 г. К ранним формам относят опухоли, толщина которых не превышает 1 мм. Чем тоньше меланома, тем выше шанс на полное излечение. Инвазия клеток опухоли в ни-

жележащие слои дермы (вертикальный рост) меняет прогноз в худшую сторону. Впервые идея о двух фазах роста меланомы (фаза горизонтального роста и фаза вертикального роста) была предложена W. Clark и соавт., который на основании преобладания той или иной фазы роста выделил четыре типа опухоли: поверхностно-распространяющаяся, лентиго-меланома, нодулярная (без значительной радиальной фазы роста) и акраль-лентигозная (встречается на коже ладоней, подошв и ногтевом ложе) [5]. Эта классификация широко использовалась в клинических исследованиях, однако, в недостаточной степени коррелировала с прогнозом заболевания. По мере накопления новых знаний в 2018 г. Всемирная организация здравоохранения (World Health Organization) провела очередной пересмотр и выпустила четвертое издание классификации, согласно которому выделено девять типов меланомы на основании эпидемиологических, клинико-морфологических и генотипических признаков. Эти типы распределены на три класса: меланома, ассоциированная с кумулятивным солнечным повреждением (КСП), не ассоциированная с КСП и узловатая меланома [6]. Меланома, ассоциированная с КСП, включает поверхностно распространяющуюся, лентиго-меланому и десмопластическую меланому. Ко второму классу отнесена меланома, не связанная с КСП, в нее вошли: шпитцкоидная, акральная, меланома слизистых оболочек, увеальная и меланома, возникающая из врожденного и голубого невусов. Третий класс — узловатая меланома, которая отличается ранним прогрессированием. Созданная классификация включает описание возникающих при формировании опухоли мутационных изменений, следовательно, может позволить избежать субъективности при обычной оценке гистологических и архитектурных особенностей кожи и привести к более точной диагностике и оценке прогноза заболевания [6].

Этиологические факторы (экзогенные и эндогенные факторы риска)

Эпидемиологические исследования стали первыми, доказавшими связь меланомы с воздействием солнечного излучения. Проверять гипотезу о том, что солнечный свет является основной причиной меланомы, ожидалось, что обычно подвергающиеся воздействию солнца области тела, будут иметь наибольшую вероятность развития опухоли. Но оказалось, что меланома наиболее часто поражает спину и конечности (у женщин нижние конечности), за которыми следует голова и шея, а затем передняя грудная стенка [7]. Кроме того, было показано, что меланома возникает преимущественно на

туловище и конечностях в молодом возрасте, а в старшем возрасте в областях, подвергающихся солнечному облучению (на голове и шее). Было показано, что более 30% меланом имеют гистологическое подтверждение ранее существовавшего невуса. Это позволило предположить, что невусы являются одновременно маркерами риска и предшественниками меланомы, хотя степень их прогрессии очень мала [8].

По данным множества исследований, основными эндогенными факторами риска меланомы являются светлый тип кожи, возраст и генетическая предрасположенность к формированию на коже множественных невусов. Лидирующим экзогенным фактором риска является воздействие ультрафиолетового излучения (особенно в детстве), включающее реакцию на солнечную инсоляцию (неспособность загорать и склонность к развитию солнечных ожогов). Определенную роль в формировании генетического фактора риска имеют семейные формы меланомы, свидетельствуя о существовании наследственной предрасположенности к этому заболеванию [8].

Пигментация кожи является одним из наиболее явных физических свойств человека, связанных с разной чувствительностью к ультрафиолетовому облучению (УФО) и разной восприимчивостью к развитию неоплазий кожи. Предшественниками меланомы являются меланоциты. Эмбриогенетически это производные клеток невального гребня, известных как «аргентаффиновые», которые на ранних стадиях внутриутробного развития мигрируют в базальный слой эпидермиса, волосяные фолликулы и различные органы. Помимо кожи, меланоциты обнаруживаются в эпителии слизистых оболочек, в первую очередь, эпителиального отдела ротоглотки, околоносовых пазух и аногенетальной области, а также в лептоменингеальной оболочке мозга, в оболочках глаза охватывают радужную оболочку, реснитчатое тело, сосудистую оболочку. Основная функция меланоцитов заключается в производстве пигментного биополимера — меланина, который, распределяясь по коже, обеспечивает её пигментацию и защиту от солнечного повреждения. Меланин синтезируется в пределах меланосом дендритных меланоцитов и переносится в соседние кератиноциты. Существуют два типа меланина: феомеланин (желтый и оранжевый) и эумеланин (коричневый или черный). Меланин считается защитным полимером, поскольку он поглощает ультрафиолетовое излучение и удаляет различные радикалы [9].

Ген *MC1R* (melanocortin 1 receptor) идентифицирован как главный ген, который участвует в преобразовании эумеланина в меланин, кодирует цвет кожи, а также может отвечать за

развитие меланомы. Ген *MC1R* кодирует 7-pass transmembrane G-protein coupled receptor (ОММ № 155555), участвует в регулировании меланогенеза и пигментации кожи в ответ на меланоцит-стимулирующий гормон. В меланоцитах *MC1R* активирует репарацию ДНК и редуцирует оксидативный стресс [10]. Многочисленные исследования показали, что варианты перестроек гена *MC1R* прямо или косвенно индуцируют меланомогенез, увеличивая риск меланомы. Из обнаруженных *MC1R* перестроек, наиболее частыми являются: V60L, R151C, R163Q, D84E, R160W. Некоторые из них связаны с такими эндогенными факторами риска как светлая кожа, цвет волос и плохая восприимчивость к загару. Разные по активности перестройки *MC1R* выявлялись гораздо чаще среди больных меланомой кожи, чем у здоровых лиц [11]. Изучение влияния реакции *MC1R* на УФО в меланоцитах человека привело к открытию, что передача сигналов *MC1R* стимулирует синтез эумеланина в дополнение к активации пути антиоксидантов, репарации и выживания ДНК. Это влияние *MC1R* отсутствовало в меланоцитах, обуславливающих 2 варианта рыжего цвета волос, которые приводят к потере функции рецептора [12]. Интересно, что перестройки в гене *MC1R* выступают в роли модификаторов риска, приводя к увеличению пенетрантности мутаций в гене *CDKN2A* с 50 до 84% и снижению среднего возраста начала заболевания меланомой до 20 лет [13].

Полногеномные исследования обнаружили дополнительную информацию в отношении генов, связанных с пигментным фенотипом в европейской популяции. Было обнаружено, что ген *TYR* (Tyrosinase) кодирует цвет кожи и ответ на загар, а вариант гена *TYRP* ассоциируется с риском меланомы. Ген *TYR* необходим для меланизации обоих типов меланосом, тогда как *TYRP1* (tyrosinase-related protein 1) — для меланизации эумеланосом, кроме того, ген *TYRP1* находится вблизи генов *CDKN2A* и *MTAP*, которые также связаны с количеством меланоцитарных невусов [8, 13, 14].

Меланома кожи составляет 90% от всех меланом, развитие которой, в большинстве связано с хроническим солнечным облучением. Однако, роль воздействия солнечного света является сложной и имеет некоторые противоречивые черты. Изучения молекулярных изменений в различных подтипах меланомы привело к созданию новых представлений о механизме возникновения заболевания.

Соматические мутации. Молекулярные исследования меланомы показали, что от 50 до 70% соматических мутаций в меланоме участвуют в дерегуляции сигнального пути MAPK (mitogen-activated protein kinase), включающего

RAS-RAF-MEK-ERK, представляющий собой высоко консервативный сигнальный каскад в эукариотической клетке [15, 16]. В физиологических условиях сигнальный путь MAPK участвует в передаче сигналов от рецепторов на поверхности клетки в ядро и играет центральную роль в регулировании клеточной функции, такой как пролиферация, дифференцировка, миграция и апоптоз. Около трети злокачественных опухолей имеют нарушенный MAPK регуляторный путь в результате сверхэкспрессии рецепторов тирозинкиназы (PTK) или вследствие увеличенной продукции патогенных мутаций в PTK, RAS или RAF, либо из-за несостоятельности контрольных механизмов передачи сигналов этого пути [16, 17]. В меланоме обнаружены гиперактивные мутации в критичных генах, которые приводят к активации классического MAPK пути и играют важную роль в меланоцитарном гомеостазе, контролируемым MAPK сигналингом [18]. Ген *BRAF* (B-rapidly accelerated fibrosarcoma) кодирует белок семейства серин-треониновых протеин киназ RAF, которые активируются путём связывания малых G белков семейства RAS с помощью N-терминальной области белков RAF. В это семейство входят также ARAF и CRAF. Онкогенные мутации в киназном домене *BRAF* обуславливают его конститутивную киназную активность. Основными нижестоящими субстратами RAF киназ являются MEK1 и MEK2 (MEK1/2), и ERK-1 и ERK-2 (ERK1/2) киназы. В свою очередь, MEK1/2 в димеризованном состоянии фосфорилируют и активируют ERK1 и ERK2 и влияют на контроль клеточной пролиферации, дифференцировки, жизнеспособности клеток [15, 18]. Поскольку MEK и ERK это митоген-активируемые протеинкиназы, их часто объединяют — MEK/ERK или MAPK/ERK. Мутации *BRAF* участвуют в различных механизмах меланомогенеза, большинство из которых связано с нарушением регуляции активации нижестоящих эффекторов MEK/ERK [19]. Наиболее важным в этом MAPK-каскаде является сигнальный путь ERK1/2, регулирующий клеточную пролиферацию при меланоме [20].

В клетках меланомы изменения в гене *BRAF* обнаруживаются наиболее часто в кодоне 600 (*BRAF^{V600}*, экзон 15). При этом около 50% случаев это вариант V600E (замена глутаминовой кислоты на валин), которая 100-кратно увеличивает каталитическую активность *BRAF* протеина и является промоутером неконтролируемой пролиферации клеток [20, 21]. Более редкие варианты замены аминокислот в сайте V600 это лизин (V600K), аспарагиновая кислота (V600D) и аргинин (V600R), также увеличивают каталитическую активность гена *BRAF* [21]. Мутации *BRAF* встречаются в 10% мела-

ном, подвергающихся хронической инсоляции, но значительно чаще (59%) обнаруживаются в меланоме без признаков УФ-повреждения. При локализации опухоли в зонах, защищённых от солнца (акральная форма и меланома слизистых оболочек) мутация в гене *BRAF* встречается редко. Подтверждением этому являются исследования, где обнаружено, что меланомы с *BRAF* мутацией встречаются у лиц молодого возраста, без видимого на коже солнечного эластоза (мутаций, замены С→Т и СС→ТТ, вызываемых УФ-повреждением) и менее часто поражают область головы и шеи, по сравнению с меланомой у пациентов без *BRAF* мутаций [22]. Другие клинические признаки *BRAF*-позитивной меланомы ассоциируются с узловой или поверхностно-распространяющейся формами опухоли, наличием митоза и более интенсивной пигментацией, по сравнению с меланомами без *BRAF* мутаций [23]. Эти наблюдения позволили предположить, что для возникновения меланомы с *BRAF*⁺ не требуется времени для аккумуляции дозы УФО, а для ее возникновения без *BRAF* мутации, необходимы высокие дозы и длительность УФ-воздействия [24]. Следует отметить, что в отличие от меланомы кожи, в увеальной меланоме *BRAF* мутации встречаются крайне редко [25].

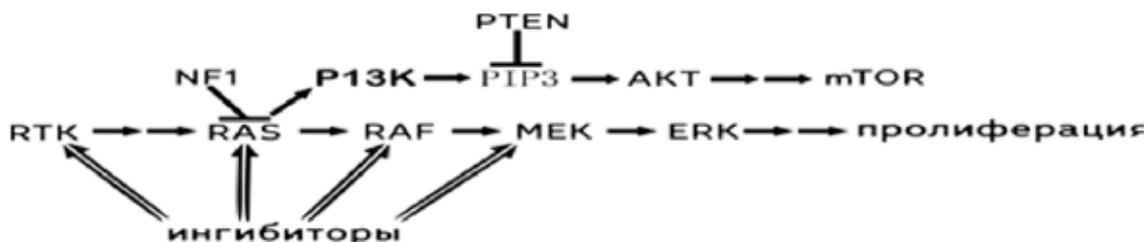
Интересными являются исследования, где обнаружена ассоциация между наличием множественных доброкачественных невусов на коже пациентов с меланомой *BRAF*⁺ в отличие от пациентов с меланомой без *BRAF* мутаций [26]. Большинство меланоцитарных невусов развиваются на коже, подвергающейся воздействию солнца в детском и подростковом возрасте. Поскольку невусы на коже возникают в первые два десятилетия жизни, меланомы и невусы с *BRAF*⁺ могут быть частью одного и того же спектра меланоцитарной неоплазии [27]. С одной стороны, присутствие *BRAF* мутаций в доброкачественных невусах (пограничных, сложных, врожденных) указывает на их участие в начале прогрессирования, хотя известно также, что большинство невусов не прогрессирует в меланому. С другой стороны, низкая частота *BRAF* мутаций (10%) в радиальной фазе роста меланомы и в меланоме *in situ*, и высокая (63%) в вертикальной фазе роста, свидетельствует о важности *BRAF* мутации в прогрессии, но не в инициации меланомы [27, 28]. Было предположено, что меланоцит с мутацией *BRAFV600E* подвергается инициации к пролиферации с последующей стабилизацией («арестом»), что приводит к доброкачественному поражению кожи и меланоцитарному невусу [29]. Таким образом, устойчивая экспрессия *BRAF* в меланоцитах вызывает «онкоген-индуцирован-

ную сенесценцию», которая является важным фактором в защите клеток от злокачественного перерождения, хотя механизм, ответственный за «арест» пролиферации меланоцитов полностью не установлен [30]. Это находит свое подтверждение в экспериментальном изучении, где обнаружено, что у мышей с *BRAFV600E*, так же как и с потерей *CDKN2A*, развивались меланоцитарные невусы, но только небольшая часть из них прогрессировала в меланому. Интересно, что у мышей, мутантных по *BRAF/CDKN2A*, происходила потеря *Lkb1*, они демонстрировали выраженную активацию mTORC2/Акт пути, в результате чего у них возникала быстро прогрессирующая меланома [31]. Изучая меланоциты из невусов и меланомы McNeal и соавт. обнаружили взаимосвязь между *BRAF* и другими мутациями. Оказалось, что активация *BRAF* приводит к обратимой, TGFβ-зависимой индукции p15, которая останавливает пролиферацию меланоцитов [30]. В других исследованиях было установлено, что прогрессия к меланоме неизменно сопровождается «эпигенетическим молчанием» одного или нескольких генов опухолевых супрессоров, чаще всего *PTEN*, *INK4A* и(или) *ARF* [32]. Данные этих исследований показали, что патогенные *BRAF* мутации являются ранним, но недостаточным событием для развития меланомы, а для малигнизации меланоцитов в невусе нужны дополнительные генетические нарушения, включая обусловленные УФ-облучением повреждения [29].

Мутации *BRAFV600* — прогностически неблагоприятный фактор. Однако они могут определять клиническую эффективность селективных низкомолекулярных *BRAF*-ингибиторов, таких как вемурафениб, дабрафениб и энкорафениб, которые теперь являются стандартом для лечения, дающего ответ у 69–75% пациентов, а в комбинации с MEK-ингибиторами, включая траметиниб, кобиметиниб и биниметиниб, соответственно, позволяют многосторонне блокировать сигнальные пути роста меланомы, улучшая выживаемость больных [33].

Тот факт, что опухоли с *BRAF* мутациями ассоциируются с анатомической локализацией, возрастом, клиническими и гистопатологическими признаками, поддерживает тезис о существовании биологически отдельного подтипа меланомы с участием *BRAF* мутаций.

Ген *NRAS* (Neuroblastoma rat-sarcoma) — это второй по значимости участия в меланомогенезе ген из семейства RAS, включающего три гена (*HRAS*, *KRAS* и *NRAS*). Они кодируют высокомолекулярные G-регуляторные белки ГТФазы (GTPases), расположенные на внутренней поверхности клеточной мембраны и участвующие в передаче сигнала от рецепторов факторов ро-



Сигнальные пути, нарушение которых влияет на развитие меланомы и мишени терапевтических воздействий

ста к нижележащим эффекторам. Комплекс N-Ras GTPases может существовать в двух формах, активной и неактивной, и является первым участником киназного каскада. Образование активного комплекса N-ras GTPase имеет решающее значение в передаче экстраклеточных сигналов (посредством фосфорилирования RAF протеинов) на каскады RAF, MEK, PI3K/Акт. На нижележащих стадиях этих каскадов происходит активация факторов транскрипции, индукция пролиферации, активируется клеточный цикл [16, 34]. На рисунке показаны некоторые из путей, наиболее значимые при меланоме.

Ген *NRAS* наиболее часто мутирует в горячих точках — экзон 2 (кодон 12 и 13) и экзон 3 (кодон 61) [35]. Мутации в *NRAS* обнаружены примерно в 20% меланом кожи, в 10% акральных и почти в 20% конъюнктивальных меланом, но не были выявлены в увеальных меланом [36]. Что касается других типов меланомы, низкая частота мутаций гена *NRAS*, как и гена *BRAF*, отмечена в слизистых оболочках пищеварительного тракта, женских половых путей и в некоторых меланом, возникших во внутренних органах, не имеющих экспозиции к солнечному облучению [37]. Интересно, что меланомы с *NRAS* мутацией ассоциируются с хронической инсоляцией, увеличенной толщиной первичной опухоли, высокой митотической активностью, меньшей частотой изъязвлений [38]. Исследование мутаций в генах *NRAS* и *BRAF* показало, что они не имеют классических признаков УФ-воздействия (мутаций C>T) [39]. Однако имеются достоверные доказательства связи между числом невусов и солнечной радиацией [40]. Мутации *NRAS*, как и *BRAF*, обнаружены в диспластических невусах, а также во врожденных меланоцитарных невусах, что указывает на участие *NRAS* мутаций в ранних этапах трансформации меланоцитов и в онкоген-индуцированной сенесценции [41].

В большинстве случаев мутации *NRAS* встречаются независимо от *BRAF* мутаций, поскольку изменения происходят в результате соматической мутации в одном из генов — *BRAF* или *NRAS* в сигнальном каскаде *RAS/BRAF/MEK*. Считается, что они исключают друг друга у пациентов, ранее не получавших лечения [42]. Однако имеются сообщения о том, что эти мутации

могут одновременно присутствовать в клетках меланомы [43].

Прогностическая значимость *NRAS* статуса меланомы остается не вполне ясной. В нескольких крупных исследованиях было показано, что меланомы с *NRAS* мутациями коррелируют с узловым подтипом меланомы, агрессивным течением и плохим прогнозом [44]. В других сообщениях выживаемость пациентов с *NRAS*-мутациями в меланоме не отличалась от пациентов с меланомой *NRAS*-дикого типа [45].

На сегодняшний день, лечение мутантной *NRAS* меланомы ограничено. Тем не менее, ингибиторы MEK рассматриваются как потенциальная терапия. Пациенты с этой мутацией имеют чувствительность к киназному ингибитору биниметинибу, лечение которым позволяет увеличить их выживаемость [46]. Кроме того, у пациентов с мутациями *NRAS* при использовании ингибиторов контрольных точек иммунитета с антицитотоксическим лимфоцитарным антигеном (CTLA)-4 и PD-1, противоопухолевый эффект наблюдался у 50% по сравнению с 29–30% для пациентов с *BRAF* мутациями или с меланомой *NRAS/BRAF*-дикого типа [47]. Примечательно, что у пациентов с *NRAS* мутантной меланомой, получивших предшествующую иммунотерапию, результаты лечения биниметинибом оказались лучшими, что указывает на достижение большего успеха с комбинацией ингибиторов MEK и иммунотерапии [48].

Таким образом, несмотря на общее происхождение из невального гребня, разные подтипы меланомы, возникающие из разных участков тела, различаются по своему биологическому поведению. Это гетерогенное заболевание с многообразием клинических проявлений тесно связанных с молекулярно-генетическими изменениями, варибельность частоты которых в меланоме, может быть результатом наличия или отсутствия канцерогенов. Наряду с воздействием основного фактора риска — УФО, идентифицированы молекулярно-генетические изменения в MAPK сигнальном каскаде, где мутации *BRAF* и *NRAS* типично обнаруживаются в меланоме. Участие других генов, нарушение функции которых обнаруживаются в меланоме, будет приведено в следующем сообщении.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки и других интересов. Которые необходимо обнаружить.

Вклад авторов:

Казубская Т.П., Трофимов Е.И., Козлова В.М., Фридман М.В., Мехеда Л.В., Фомина Л.Я., Сорокина С.С. — концепция и дизайн исследования;

Трофимов Е.И., Козлова В.М., Сорокина С.С., Мехеда Л.В., Фомина Л.Я., Бельшева Т.С. — сбор и обработка материала (обзор публикаций по теме статьи);

Казубская Т.П., Трофимов Е.И., Мехеда Л.В., Харкевич Г.Ю., Фридман М.В., Козлова В.М., Бельшева Т.С. — написание текста;

Казубская Т.П., Трофимов Е.И., Харкевич Г.Ю., Фридман М.В., Козлова В.М., Бельшева Т.С., Мехеда Л.В., Сорокина С.С., Фомина Л.Я. — научное редактирование статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Houghton AN, Polsky D. Focus on melanoma // *Cancer Cell*. 2002;2(4):275–8. doi: 10.1016/s1535-6108(02)00161-7
- Cancer incidence in five continents. Vol. IX // *IARC Sci Publ*. 2008;(160):1–837.
- Goyal S, Silk AW, Tian S et al. Clinical management of multiple melanoma brain metastases: a systematic review // *JAMA Oncol*. 2015;1(5):668–76. doi:10.1001/jamaoncol
- Fecher LA, Cummings SD, Keefe MJ, Alani RM. Toward a molecular classification of melanoma // *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1606–20. doi:10.1200/JCO.2006.06.0442
- McGovern VJ, Mihm MC Jr, Bailly C et al. The classification of malignant melanoma and its histologic reporting // *Cancer*. 1973;32:1446–1457. doi:10.1002/1097-0142
- Elder DE, Bastian BC, Cree IA et al. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway // *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2020;144:500–522. doi:10.5858/arpa.2019-0561-RA
- Elwood JM, Gallagher RP. Body site distribution of cutaneous malignant melanoma in relationship to patterns of sun exposure // *Int J Cancer*. 1998;78(3):276–80. doi:10.1002/(SICI)1097-0215
- Bevona C, Goggins W, Quinn T et al. Cutaneous melanomas associated with nevi // *Arch Dermatol*. 2003;139(12):1620–4. doi:10.1001/archderm.139.12.1620
- Riley PA. Melanin // *Int J Biochem Cell Biol*. 1997;29(11):1235–9. doi:10.1016/s1357-2725(97)00013
- Hauser JE, Kadekaro AL, Kavanagh et al. Melanin content and MC1R function independently affect UVR-induced DNA damage in cultured human melanocytes // *Pigment Cell Res*. 2006;19(4):303–314. doi:10.1111/j.1600-0749.2006.00315.x
- Kanetsky PA, Panossian S, Elder DE et al. Genotype Convey Information About Melanoma Risk Beyond Risk Phenotypes? // *Cancer* 2010;116(10):2416–2428. doi:10.1002/cncr.24994
- Abdel-Malek ZA, Swope VB, Starnes RJ et al. Melanocortins and the melanocortin 1 receptor, moving translation ally towards melanoma prevention // *Arch Biochem Biophys*. 2014;563:4–12. doi:10.1016/j.abb.2014.07.002
- Fargnoli MC, Gandini S, Peris K et al. MC1R Variants Increase Melanoma Risk in Families with Cdkn2a Mutations: A Meta-Analysis // *Eur. J. Cancer*. 2010;46(8):1413–20. doi:10.1016/j.ejca
- Lai X, Wichers HJ, Soler-Lopez M, Dijkstra BW. Angew Structure of Human Tyrosinase Related Protein 1 Reveals a Binuclear Zinc Active Site Important for Melanogenesis // *Chem Int Ed Engl*. 2017;56(33):9812–9815. doi:10.1002/anie.201704616
- Fecher LA, Amaravadi RK, Flaherty KT. The MAPK pathway in melanoma // *Curr Opin Oncol*. 2008;20(2):183–9. doi:10.1097/CCO.0b013e3282f5271c 183-9
- Hodis E, Watson IR, Kryukov GV et al. A landscape of driver mutations in melanoma // *Cell*. 2012;150(2):251–63. doi:10.1016/j.cell.2012.06.024
- Burotto M, Chiou VL, Lee JM, Kohn EC. The MAPK pathway across different malignancies: a new perspective // *Cancer*. 2014;120(22):3446–56. doi:10.1002/cncr.28864
- Röring M, Brummer T. Aberrant B-raf signaling in human cancer — 10 years from bench to bedside // *Critical reviews in oncogenesis*. 2012;17(1):97–121. doi:10.1615/critrevoncog.v17.i1.70
- Wan PT, Garnett MJ, Roe SM et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of BRAF // *Cell*. 2004;116(6):855–67. doi:10.1016/s0092-8674
- Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma // *J Transl Med*. 2012;10:85. doi:10.1186/1479-5876-10-85
- Bucheit AD, Syklawer E, Jakob JA et al. Clinical characteristics and outcomes with specific BRAF and NRAS mutations in patient with metastatic melanoma // *Cancer*. 2013;119(21):3821–9. doi:10.1002/cncr.28306
- Bauer J, Büttner P, Murali R et al BRAF mutations in cutaneous melanoma are independently associated with age, anatomic site of the primary tumor, and the degree of solar elastosis at the primary tumor site // *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011;24(2):345–51. doi:10.1111/j.1755-148X.2011.00880.x
- Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin // *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011;24(5):879–97. doi:10.1111/j.1755-148X.2011.00880.x
- Pleasant ED, Cheetham RK, Stephens PJ et al. A Comprehensive Catalogue of Somatic Mutations from a Human Cancer Genome // *Nature*. 2010;463:191–196. doi:10.1038/nature08658
- Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes // *Nature*. 2017;545(7653):175–180. doi:10.1038/nature22071

26. Damsky WE, Bosenberg M. Melanocytic nevi and melanoma: unraveling a complex relationship // *Oncogene*. 2017;36(42):5771–5792. doi:10.1038/onc
27. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions // *N Engl J Med*. 2015;373(20):1926–36. doi:10.1056/NEJMoa1502583
28. Roger L, Tomas F, Gire V. Mechanisms and Regulation of Cellular Senescence // *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):13173. doi:10.3390/ijms222313173
29. Michaloglou C, Vredeveld LC, Soengas MS et al. BRAF E600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi // *Nature*. 2005;436(7051):720–4. doi:10.1038/nature03890
30. McNeal AS, Liu K, Nakhate V et al. CDKN2B Loss Promotes Progression from Benign Melanocytic Nevus to Melanoma // *Cancer Discov*. 2015;5(10):1072–85. doi:10.1158/2159-8290.CD-15-0196
31. Damsky W, Micevic G, Meeth K et al. mTORC1 activation blocks BrafV600E-induced growth arrest but is insufficient for melanoma formation // *Cancer Cell*. 2015;27:41–56.
32. Dankort D, Curley DP, Cartlidge RA et al. Braf (V600E) cooperates with Pten loss to induce metastatic melanoma // *Nat Genet*. 2009;41(5):544–52. doi:10.1038/ng.356
33. Amann VC, Ramelyte E, Thurneysen S et al. Developments in Targeted Therapy in Melanoma // *Eur. J. Surg. Oncol*. 2017;43(3):581–593. doi:10.1016/j.ejso
34. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R et al. Cutaneous Melanoma: From Pathogenesis to Therapy // *Int. J. Oncol*. 2018, 52(4):1071–1080. doi:10.3892/ijo. 2018. 4287
35. Jakob JA, Bassett RL Jr, Ng CS et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma // *Cancer*. 2012;118(16):4014–23. doi:10.1002/cncr. 26724
36. Mori T, Sukeda A, Sekine S et al. SOX10 Expression as Well as BRAF and GNAQ/11 Mutations Distinguish Pigmented Ciliary Epithelium Neoplasms From Uveal Melanomas // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(12):5445–5451. doi:10.1167/iovs.17-22362
37. Wong CW, Fan YS, Chan TL et al. BRAF and NRAS mutations are uncommon in melanomas arising in diverse internal organs // 2005;58(6):640–4. doi:10.1136/jcp
38. Newton-Bishop J, Bishop DT, Harland M. Acta Derm Venereol // *Melanoma Genomics*. 2020;100(11):adv00138. doi:10.2340/00015555-349
39. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC et al. Signatures of mutational processes in human cancer // *Nature*. 2013;500(7463):415–21. doi:10.1038/nature12477
40. Thomas NE, Berwick M, Cordeiro-Stone M. Could BRAF mutations in melanocytic lesions arise from DNA damage induced by ultraviolet radiation? // *J Invest Dermatol*. 2006;126(8):1693–6. doi:10.1038/sj.jid.5700458
41. Colebatch AJ, Ferguson P, Newell F et al Molecular Genomic Profiling of Melanocytic Nevi // *J Invest Dermatol*. 2019;139(8):1762–1768. doi:10.1016/j.jid.2018.12.033
42. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial // *Lancet*. 2012;379(9829):1893–901. doi:10.1016/S0140-6736(12)60398-5
43. Chiappetta C, Proietti I, Soccodato V et al. Braf and Nras Mutations Are Heterogeneous and Not Mutually Exclusive in Nodular Melanoma // *Appl. Immunohistochem Mol. Morphol*. 2015, 23(3):172–7. doi:10.1097/PAI.0000000000000071
44. Jakob JA, Bassett RL, Jr Ng CS et al. Nras Mutation Status Is an Independent Prognostic Factor in Metastatic Melanoma // *Cancer*. 2012, 118(16):4014–23. doi:10.1002/cncr.26724
45. Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A et al. Association between Nras and Braf Mutational Status and Melanoma-Specific Survival among Patients with Higher-Risk Primary Melanoma // *JAMA Oncol*. 2015;1(3):359–68. doi:10.1001/jamaoncol. 2015.0493
46. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol* 2017;18(4):435–445. doi:10.1016/S1470-2045(17) 30180-8
47. Johnson DB, Lovly CM, Flavin M et al. Impact of NRAS mutations for patients with advanced melanoma treated with immune therapies // *Cancer Immunol Res*. 2015;3(3):288–295. doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0207
48. Johnson DB, Puzanov I. Treatment of NRAS-mutant melanoma // *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16(4):15. doi:10.1007/s11864-015-0330-z

Поступила в редакцию 21.02.2022 г.
Получена после доработки 03.10.2022 г.

*T.P. Kazubskaya¹, L.V. Mekheda¹, E.I. Trofimov²,
L.Ya. Fomina¹, G.Yu. Kharkevich¹, T.S. Belysheva¹,
V.M. Kozlova¹, C.S. Sorokina³, M.V. Fridman⁴*

Melanoma, molecular and genetic aspects of etiopathogenesis.: classification, epidemiology, risk factors, braf and nras mutations

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow
² NMRC of Otorhinolaryngology, Moscow
³ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia
⁴ N.I. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow

Melanoma belongs to malignant tumors that are at a high risk of early metastatic spreading and have a high mortality rate.

Data from the majority of countries demonstrate a rapid increase of the incidence of melanoma.

The most important environmental risk factors are the exposure to ultraviolet rays and quantity of melanocytic nevi.

Genome wide association studies of melanoma has allowed to identify the complex mutational profile which has shown intratumoral microheterogeneity of melanoma that leads to difficulty of its treatment.

The current review provides information on epidemiological, clinical characteristics of (malignant) melanoma and analysis of risk factors and genetic changes in the *BRAF* and *NRAS* genes for different forms of melanoma has been performed, depending on the localisation of the primary tumor (skin, mucosal, uveal). A variety of oncogenic changes in nevi and subtypes of melanoma associated and non-associated with solar exposure are discussed.

Key words: melanoma, epidemiology, classification, endogenous, exogenous risk factors, somatic mutations, review

Сведения об авторах

**Казубская Татьяна Павловна*, д-р мед. наук, ст. научный сотрудник лаборатории клинической цитологии НИИ клинической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0001-5856-0017>, SPIN-код: 5224-5820, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, oncogen5@ronc.ru

Мехеда Лариса Владимировна, канд. мед. наук, заведующая лабораторией клинической цитологии НИИ клинической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, orcid.org/0000-0002-6445-9983, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail-cytolog@ronc.ru

Трофимов Евгений Иванович, д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела Лор-онкологии ФГБУ НКЦ Оториноларингологии ФМБА, ORCID 0000-0001-8602-019, 123182, Москва, Волоколамское шоссе, 30, стр. 2, trofimov_48@inbox.ru

Фомина Лилия Яшаровна, младший научный сотрудник, лаборатории клинической цитологии НИИ КО, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0002-9306-5465>, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, 3050244@gmail.com

Харкевич Галина Юрьевна, ведущий научный сотрудник ХООМЛ № 12 (онкодерматологии), НИИ клинической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, orcid.org/0000-002-5487-22, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, gkharkevich@mail.ru

Бельшева Татьяна Сергеевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, klinderma@bk.ru

Козлова Валентина Михайловна, врач-генетик научно консультативного отделением НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, valentina-mk2011@yandex.ru

Сорокина София Сергеевна, студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО Смоленский ГМУ Минздрава РФ, 145902, Смоленск, ул. Крупской, 28, sonya_srk@mail.ru

Фридман Марина Владиславовна, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория системной биологии и вычислительной генетики Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, <https://orcid.org/0000-0001-8923-9453>, 119991, Москва, ул. Губкина, 36, marina-free@mail.ru

**Tatiana Pavlovna Kazubskaya*, MD, PhD, DSc, Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Cytology Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors of N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, <https://orcid.org/0000-0001-5856-0017>, SPIN-code: 5224-5820, 24 Kashirskoye highway, Moscow, 115478, oncogen5@ronc.ru

Larisa Vladimirovna Mekheda, MD, PhD, Head of the Laboratory of Clinical Cytology N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, <https://orcid.org/0000-0002-6445-9983>, 24 Kashirskoye highway, Moscow, 115478, lmeheda@gmail.com

Evgeny Ivanovich Trofimov, MD, PhD, DSc, Chief Researcher of the Department of ENT Oncology of the National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, ORCID 0000-0001-8602-019, 30 Volokolamskoye highway, Moscow, 123182, trofimov_48@inbox.ru

Liliya Yasharovna Fomina, Junior Researcher of the Laboratory of Clinical Cytology Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, <https://orcid.org/0000-0002-9306-5465>, 24 Kashirskoye highway, Moscow, 115478, 3050244@gmail.com

Galina Yuryevna Kharkevich, MD, PhD, Leading Researcher of the Oncodermatology Dept., N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, orcid.org/0000-002-5487-22, 24 Kashirskoye highway, Moscow, 115478, gkharkevich@mail.ru

Tatiana Sergeevna Belysheva, MD, PhD, DSc., Leading Researcher of the Scientific Advisory Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, 24 Kashirskoye highway, Moscow, 115478, klinderma@bk.ru

Valentina Mikhaylovna Kozlova, Geneticist of the Scientific Advisory Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>, 24 Kashirskoye highway, Moscow, 115478, valentina-mk2011@yandex.ru

Sofia Sergeevna Sorokina, student of the Department of General Medicine at Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 28 Krupskoy str., Smolensk, 145902, Russia, sonya_srk@mail.ru

Marina Vladislavovna Fridman, PhD, Researcher of the Laboratory of Systems Biology and Computational Genetics of N.I. Vavilov Institute of General Genetics, <https://orcid.org/0000-0001-8923-9453>, 3 b Gubkina str., Moscow, 119991, marina-free@mail.ru