



Ю.О. Бахарева, В.О. Тараканова, М.Ю. Рубаняк, Е.М. Каменских

Меланома кожи (C43): анализ тенденций заболеваемости и смертности в свете пандемии COVID-19, молекулярная эпидемиология

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

Yu.O. Bakhareva, V.O. Tarakanova, M.Yu. Rubanyak, E.M. Kamenskich

Skin Melanoma (C43): Analysing Incidence and Mortality Trends in the Context of the COVID-19 Pandemic, Molecular Epidemiology

Siberian State Medical University, Tomsk, the Russian Federation

Меланома — наиболее опасное злокачественное новообразование кожи с высоким потенциалом метастазирования и молекулярно-генетическим разнообразием. Заболеваемость меланомой кожи неуклонно растет во всем мире, так, например, в РФ за период с 2001–2021 гг. распространенность меланомы на 100 тыс. населения увеличилась в 1,5 раза. Показатель активного выявления меланомы при скринингах и профилактических осмотрах за время пандемии COVID-19 снизился на 4,7 % по сравнению с данными 2019 г. Пандемия значительно повлияла на работу онкологической службы во всем мире, что привело к снижению показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями за счет выявляемости, а в будущем, вероятно, приведет к увеличению количества запущенных форм. Несмотря на развитие и внедрение в клиническую практику современных методов лечения, в РФ наблюдается высокий уровень стандартизованного показателя смертности по сравнению с мировой статистикой. Повышение выявляемости меланомы на ранних стадиях остается главной стратегией по снижению смертности. Изучение вариаций соматической ДНК дает представление об общем мутационном бремени, лежащем в основе этиологии меланомы, и открывает возможности прецизионной терапии. Однако роль ряда факторов, влияющих на развитие данного заболевания, требует более тщательного изучения для детального понимания патогенеза и поиска новых мишеней терапии. Цель данного обзора — оценить основные эпидемиологические характеристики (заболеваемость, смертность) кожной меланомы в мире и РФ, а также проанализировать состояние и прикладное значение молекулярной эпидемиологии.

Ключевые слова: меланома; меланома кожи; эпидемиология; молекулярная эпидемиология; мутации; COVID-19; Россия; распространенность; смертность; обзор

Для цитирования: Бахарева Ю.О., Тараканова В.О., Рубаняк М.Ю., Каменских Е.М. Меланома кожи (C43): анализ тенденций заболеваемости и смертности в свете пандемии COVID-19, молекулярная эпидемиология. Вопросы онкологии. 2023;69(4):631-638. doi 10.37469/0507-3758-2023-69-4-631-638

Melanoma is one of the most dangerous types of skin cancer characterised by high potential for metastasis as well as molecular genetic diversity. The incidence of skin melanoma is steadily increasing all over the world. For example, in Russia for the period 2001–2021, the prevalence of melanoma increased by 1.5 times per 100 000. The rate of melanoma detection in screenings and preventive examinations during the COVID-19 pandemic decreased by 4.7 % compared to 2019. The pandemic disrupted cancer services worldwide, which resulted in a decline in malignancy rates due to insufficient detection, that will likely lead to an increase in the number of neglected conditions in the future. In Russia, despite the development and introduction of modern treatment methods into clinical practice, there is a high level of standardized mortality compared to world statistics. At the same time, increasing early detection of melanoma remains the main strategy to reduce mortality. Exploring somatic DNA variations provides insight into the overall mutational burden underlying melanoma etiology and opens the possibility of precision therapy. However, a number of factors that influence the development of melanoma requires more careful study to understand the pathogenesis in detail and to find new targets for therapy. This review aims to evaluate the main epidemiological characteristics (morbidity, mortality) of skin melanoma worldwide and in Russia, and to analyze the current state and applications of molecular epidemiology.

Keywords: melanoma; skin melanoma; epidemiology; molecular epidemiology; mutations; COVID-19; Russia; prevalence; mortality; review

For citation: Bakhareva YuO, Tarakanova VO, Rubanyak MYu, Kamenskich EM. Skin melanoma (C43): Analysing incidence and mortality trends in the context of the COVID-19 pandemic, molecular epidemiology. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(4):631-638. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-631-638

Введение

Злокачественные новообразования являются одной из основных причин смерти во всем мире. По статистике в 2020 г. каждый шестой

умерший страдал онкологическим заболеванием. Наиболее распространенными видами рака в мире (с точки зрения числа новых случаев) в 2020 г. являлись: рак молочной железы (2,26 млн случаев), рак легких (2,21 млн случаев),

толстой и прямой кишки (1,93 млн случаев), рак предстательной железы (1,41 млн случаев) и немеланомный рак кожи (1,20 млн случаев). Заболеваемость меланомой кожи составила в 2020 г. 325 тыс., при этом, среди всех новообразований кожи меланома обладает самой высокой летальностью [1]. Эта тенденция особенно прослеживается в странах со средним или низким уровнем дохода населения, где современные методы лечения меланомы только начинают развиваться и внедряться в практическое здравоохранение, а осведомленность о меланоме среди жителей по-прежнему низкая [2]. Обзор представляет обобщение современных публикаций о меланоме, собранных в результате поиска в базах данных Scopus, Web of Science, MedLine.

Эпидемиология меланомы (заболеваемость и смертность в мире и в России)

Заболеваемость меланомой кожи неуклонно растет во всем мире с 1960 гг. и, вероятно, продолжит рост в будущем [2, 3]. С сохранением темпов роста заболеваемости и смертности, к 2040 г. ожидается увеличение заболеваемости на 50 % по отношению к показателям 2020 г., а смертности — на 68 % [2]. Показатели заболеваемости и смертности значительно варьируют в странах, что связано, главным образом, с климатическими факторами и уровнем жизни, который включает в себя качество и доступность медицинской помощи. Так меланома достаточно редко встречается в большинстве стран Африки и Азии, где стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости для обоих полов обычно ниже 1 случая на 100 тыс. населения. В 2020 г. самые высокие показатели наблюдались в Австралии и Новой Зеландии (табл. 1). Среди стран Европы лидируют Нидерланды, далее следуют США, Канада и РФ. Кумулятивный риск заболевания для обоих полов, т. е. риск развития злокачественного заболевания, которо-

му подверглось бы лицо в течение жизни до 75 лет, среди изученных стран на 100 тыс. населения, был самым высоким в Австралии, а самым низким в РФ [4].

В 2020 г. в мире было зарегистрировано 57 тыс. летальных исходов при меланоме кожи, что составляет приблизительно 0,6 % глобальной смертности от злокачественных новообразований. Стандартизированный по возрасту коэффициент смертности на 100 тыс. населения за 2020 г. был самым высоким в Новой Зеландии и Австралии. Среди стран Европы самый высокий коэффициент смертности наблюдался в Норвегии. Далее следовали Нидерланды, РФ, Канада и США. Кумулятивный риск смертности для обоих полов на 100 тыс. населения оказался самым высоким в Новой Зеландии, а самым низким в США (табл. 1) [4]. В ряде исследований сообщалось о тенденциях к снижению смертности от меланомы в Австралии, США и странах Европы, что можно объяснить более ранним выявлением, а также эффективностью современных методов лечения [5–7].

Распространенность меланомы в РФ на 100 тыс. населения неуклонно растет: так за 10 лет показатель вырос почти в 1,5 раза с 48,3 в 2011 г. до 70,4 в 2021 г. Удельный вес меланомы кожи, выявленной впервые на I–II стадии в 2021 г., составил 79,5 %, запущенной стадии — (III–IV) 19,6 %. Активно выявили 27,8 % случаев меланом на профилактических осмотрах и/или скринингах, что на 1,2 % меньше, чем в 2020 г. и на 4,7 % меньше по сравнению с 2019 г. Полученные данные свидетельствуют о необходимости усиления мер скрининга для раннего выявления заболевания [8].

Летальность на первом году с момента установления диагноза в 2021 г. в среднем по России составила 8,3 %, что на 4,8 % меньше по сравнению с показателем 2011 г. Наиболее высокий показатель зарегистрирован в Северо-Кавказском федеральном округе — 9,5 % (рис. 1). В республике Кабардино-Балкария летальность

Таблица 1. Эпидемиологические показатели заболеваемости и смертности от меланомы в разных странах мира [4]

Страна	Стандартизированная по возрасту заболеваемость на 100 тыс. населения	Стандартизированный по возрасту коэффициент смертности на 100 тыс. населения	Кумулятивный риск заболеваемости на 100 тыс. населения	Кумулятивный риск смертности на 100 тыс. населения
Австралия	36,6	2,4	7,8	0,93
Канада	12,2	1,4	2,7	0,46
Нидерланды	27	2,3	4,8	0,65
Норвегия	26,4	3,2	5,5	0,98
Новая Зеландия	31,6	4,7	7,4	1,5
РФ	5	1,6	0,96	0,35
США	16,6	1,1	3,6	0,32

Примечание: страны указаны в алфавитном порядке

достигла 11,4 %. В Центральном Федеральном округе средний показатель составил 9,4 %, максимальные значения зарегистрировали в Ивановской (16,7 %) и Орловской (15,1 %) областях. В Москве и Московской области летальность на первом году с момента установления диагноза составила 9,2 % и 7,3 % соответственно. В Сибирском федеральном округе (8,9 %) максимальная летальность выявлена в Новосибирской области (14,5 %), далее следуют Республика Алтай (12,5 %) и Алтайский край (11,7 %). Самый низкий средний показатель летальности по стране с момента установления диагноза зарегистрирован в Приволжском федеральном округе (6,8 %) [8].

В.М. Мерабишвили и соавт. (2020) провели популяционное исследование эпидемиологии злокачественной меланомы в России и оценили годовичную летальность среди мужского и женского населения за период 2008–2015 гг. Авторы показали, что годовичная летальность мужчин на каждом году наблюдения была заметно выше таковой среди женского населения. До пятого года наблюдения дожили 35,6 % мужчин и 47,4 % женщин [9, 10].

По данным, опубликованным А.Д. Каприным и соавт. (2022), абсолютное число умерших от злокачественной меланомы кожи (С43) в России женщин в 2021 г. составило 1669, мужчин — 1548. За период 2011–2021 гг. наблюдалась положительная динамика снижения смертности от меланомы как среди женского, так и среди мужского населения страны. Стандартизированный показатель смертности от злокачественной

меланомы кожи рассчитанный на 100 тыс. населения к 2021 г. для мужчин снизился до 1,48, для женщин до 1 по сравнению с показателями 2011 г. для мужчин 1,77 и женщин — 1,28 соответственно [11].

Диагностика и заболеваемость меланомой во время пандемии COVID-19

Пандемия COVID-19 значительно повлияла на работу онкологической службы во всем мире. Ограничение возможностей онкоскрининга, проведения профилактических медицинских осмотров и нежелание пациентов обращаться за медицинской помощью в период резкого увеличения количества случаев коронавирусной инфекции привело к снижению показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями за счет уменьшения активной выявляемости [12]. Международное общество дерматоскопии (International Dermoscopy Society, IDS) провело опрос, по результатам которого с начала пандемии у дерматологов и онкологов количество очных приемов снизилось на 75 %. Более половины респондентов (56,8 %) сообщили, что число меланом, диагностированных в эти месяцы, было крайне низким [13]. Ранняя диагностика меланомы имеет важное значение для выживаемости пациентов, в сложившихся условиях с учетом самоизоляции и невозможности проведения скрининговых мероприятий исследователи прогнозируют увеличение запущенных случаев меланомы в будущем [14].

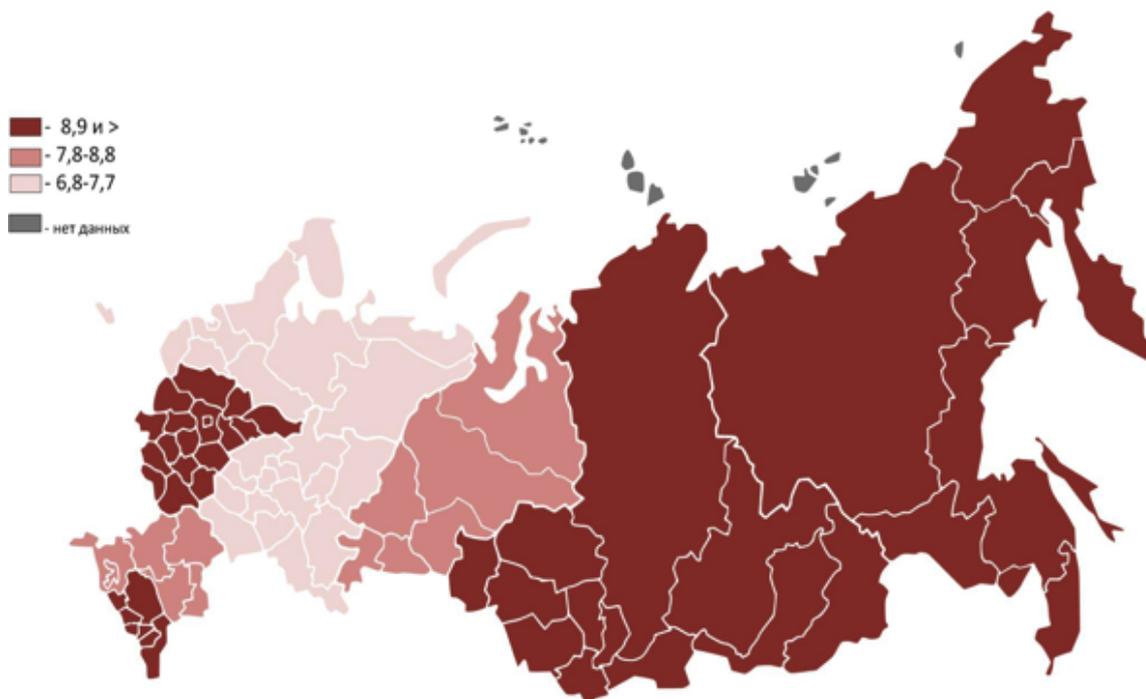


Рис. 1. Летальность от меланомы кожи на первом году с момента установления диагноза по федеральным округам за 2021 г., по данным А.Д. Каприна и соавт. [8]. Примечания: карта сформирована в графическом редакторе Microsoft Visio, данные представлены в виде процентного соотношения (%)

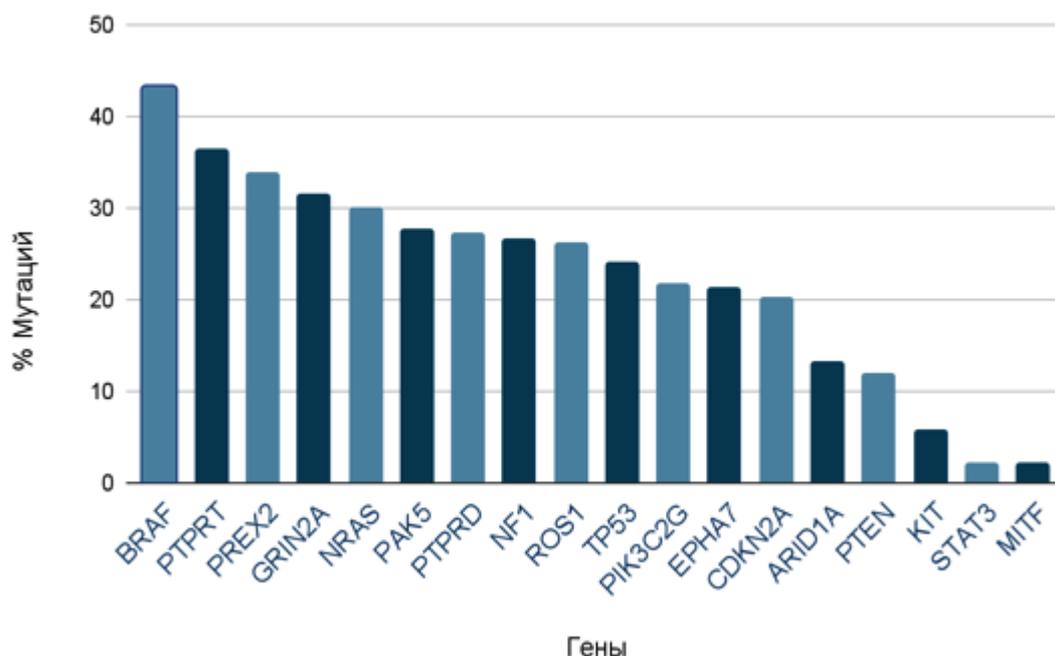


Рис. 2. Частота встречаемости мутаций при меланоме кожи, по данным The Cancer Genome Atlas [27]

В Великобритании в период национальной изоляции (с марта по июнь 2020 г.) исследователи обнаружили снижение общего числа случаев диагностированного рака кожи на 68,6 % по сравнению с тем же периодом 2019 г. [15]. Результаты популяционного исследования, проведенного в Канаде, показывают резкое сокращение количества биопсий кожи в начале пандемии [16]. Not и соавт. (2021) обнаружили уменьшение числа пациентов с запущенной стадией меланомы во время первой волны пандемии COVID-19 (с марта по май 2020 г.), а также увеличение времени между постановкой диагноза и началом терапии, что связано со снижением выявляемости. Во время второй волны (октябрь–декабрь 2020 г.) наблюдалось увеличение случаев заболевания, обнаруженных на поздних стадиях [17]. Longo и соавт. (2021) сообщили о значительном сокращении случаев первичной меланомы в период с 1 января по 9 мая 2020 г. в 2,3 раза в Реджо-Эмилии и 4 раза в Риме, по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. [18]. В РФ за период 2020–2021 г. снизился удельный вес пациентов с активно выявленной первичной меланомой, нарушив тенденцию, сформировавшуюся с 2011–2019 гг., когда ежегодно наблюдался прирост активно выявленных случаев [8].

В связи с затруднением проведения скрининговых мероприятий и активного выявления злокачественных новообразований кожи в настоящее время в мире обсуждается возрастающая роль телемедицины, применение диагностических и терапевтических инструментов на расстоянии от пациента. Теледерматологию можно разделить на теледерматологию в режиме реального вре-

мени (видеоконсультацию) и теледерматологию с промежуточным хранением (передача изображения пациентом). Оба типа теледерматологии облегчили дистанционную дерматологическую помощь во время пандемии при хронических заболеваниях [19]. Согласно результатам кокрановского систематического обзора (2018), путем теледерматологических консультаций возможно идентифицировать большинство злокачественных новообразований кожи и выявлять поражения, требующие личного осмотра специалистом [20].

Согласно результату опроса IDS, 27,7 % практикующих врачей дерматологов и онкологов подтвердили, что телемедицина представляет собой важный метод проведения консультаций. Врачи сообщили, что количество неофициальных телеконсультаций (например, по почте или в популярных мессенджерах) увеличилось на 83,3 % с началом пандемии [21]. Дерматоскопия (эпилюминесцентная микроскопия) — золотой стандарт диагностики меланомы. Современной тенденцией является использование специальных приборов, присоединяемых к камере смартфона для проведения дерматоскопии в домашних условиях [19, 21, 22]. Для таких приборов созданы специальные приложения на основе сверточных нейронных сетей (архитектура искусственных нейронных сетей нацеленная на эффективное распознавание образов), помогающие классифицировать невусы, меланому или себорейную кератому. Chuchu и соавт. (2018) считают, что внедрение данного метода позволит определять пациентов, которым требуется незамедлительная консультация специалиста [20].

Молекулярная эпидемиология

За последнее десятилетие научное сообщество значительно продвинулось в изучении молекулярной эпидемиологии меланомы. Эпидемиологические подходы, создание уникальных биоресурсных коллекций с последующим профилированием образцов опухоли являются важным инструментом в раскрытии аспектов этиологии, патогенеза, а также разработки технологий таргетной терапии [23]. Меланома характеризуется генетической нестабильностью, что приводит к высокой частоте мутаций и молекулярной гетерогенности. Опухоль может развиваться первично на неизменной коже, либо из доброкачественного невуса. С учетом частоты встречаемости невусов, благоприятным фактором является то, что потенциал к их озлокачествлению низкий [24].

Изучение генома меланомы позволило выявить некоторые существенные различия в типах генетических мутаций, затронутых генах и канцерогенах, что отразилось в новой классификации меланомы от Всемирной Организации Здравоохранения 2018 г. Меланомы были разделены на те, которые этиологически связаны с воздействием солнца, и те, которые не связаны, что определяется их мутационными сигнатурами, анатомической локализацией и эпидемиологией [25, 26].

Варианты инвазивной меланомы традиционно подразделяют на 4 основных клинико-патологических подтипа: поверхностно-распространяющаяся меланома (41 %), узловая меланома (16 %), лентиго злокачественная меланома (2,7–14 %) и акраль-лентигозная меланома (1–5 %). Последний подтип более распространен среди азиатского или афроамериканского населения [26–28]. Установлено, что для гистологических форм поверхностно-распространяющейся или узловой меланомы наиболее часто встречаются мутации BRAF (B-rapidly accelerated fibrosarcoma) > NRAS (Neuroblastoma rat sarcoma) > KIT (Proto-Oncogene, Receptor Tyrosine Kinase), а для акральной и лентигозной формы — KIT > BRAF > NRAS [29].

Наиболее частым генным дефектом меланомы кожи является активирующая мутация онкогена BRAF, встречающаяся почти в половине случаев всех кожных меланом (рис. 2) [30]. Наиболее частой (69–94 % случаев) разновидностью BRAF-мутаций является V600E — замена валина на глутаминовую кислоту в 600 кодоне. Мутация BRAF (V600E) характерна для меланом с низким уровнем кумулятивного солнечного повреждения, тогда как другие, дикие типы, встречаются в меланомах с высоким кумулятивного солнечного повреждения [26].

Согласно результатам первого всероссийского многоцентрового молекулярно-эпидемиологического исследования меланомы, мутация BRAF (V600E) была обнаружена в 60,6 % случаев меланомы запущенной стадии (III–IV). Частота данной мутации оказалась заметно выше у относительно молодых пациентов (< 50 лет: 72,9 %) по сравнению с более возрастными (≥ 50 лет: 57,1 %; $p = 0,00003$) [31]. Наличие BRAF мутации является показанием для назначения таргетной терапии. Предпочтительным в данном случае будет использование комбинации препаратов BRAF/MEK-ингибиторов [32].

Мутации гена NRAS идентифицируются в 15–20 % образцов меланомы и являются взаимоисключающими с мутациями BRAF, за небольшим исключением. Пациенты с меланомой с активирующими мутациями NRAS, по-видимому, имеют более агрессивное течение заболевания на 4 стадии со снижением общей выживаемости до 8 мес. по сравнению с 15 мес. у пациентов с меланомой с мутациями BRAF или BRAF/NRAS дикого типа [33].

Мутация в гене KIT обнаруживается в 1–3 % гистологических образцов меланом, развивающихся на слизистых оболочках, на коже ладоней и подошв (акральная меланома), а также на хронически поврежденной солнцем коже [1] the European Association of Dermato-Oncology (EADO. Meng и соавт. (2019) показали, что ингибиторы KIT эффективны у отдельных пациентов (особенно пациенты с мутациями L576P и K642E) при прогрессирующей меланоме [34]. На сегодняшний день исследуются новые методы лечения, нацеленные на KIT, и изучается эффективность комбинации ингибиторов KIT с иммунотерапией [35–37].

Для семейной формы меланомы характерны мутации CDKN2A (Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A), мутации зародышевой линии CDK4 (Cyclin-dependent kinase 4), MITF (Microphthalmia-associated transcription factor), BAP1 (BRCA1-associated protein 1) [29]. Наиболее распространенным генотипическим фактором риска являются варианты MC1R (Receptor Melanocortin-1). Люди, несущие варианты MC1R, обладают рыжим цветом волос, светлой кожей и имеют более высокий риск развития меланомы [38, 39].

Как и при других видах рака при меланоме мутируют несколько генов-онкосупрессоров, в т. ч. TP53 (Tumor protein p53), NF1 (Neurofibromin 1), CDKN2A и PTEN (Phosphatase and tensin homolog), с относительно низкой частотой (~15 %) [29]. Потеря гена-супрессора опухоли CDKN2A, кодирующего p16 и p14, является частым событием, приводящим к прогрессированию меланомы [40]. Kreuger и соавт.

(2023) рассматривают CDKN2A как перспективную потенциальную мишень, открывающую новые возможности для прецизионной медицины. Привлекательной стратегией является использование ингибиторов CDK4/6 для повышения эффективности иммунотерапии, которая также может стать более эффективной в меланоме с мутацией CDKN2A [41].

Белок нейрофибромин, закодированный у человека геном NF1 (Neurofibromin 1), представляет собой ген-супрессор опухоли, основной функцией которого является гуанозинтрифосфат гидролазная активность. Опухоли с мутациями NF1 встречаются примерно в 25–30 % случаев на коже, хронически подвергающейся воздействию солнца [42]. Большинство меланом с мутацией NF1 возникает в области головы и шеи у пациентов старше 60 лет [43].

На сегодняшний день все еще недостаточно данных о молекулярных характеристиках акральные меланомы и меланомы, развивающихся на слизистых оболочках. Также приоритетным является изучение генетического ландшафта меланомы у молодых пациентов (до 30 лет) и выявление новых терапевтических возможностей для снижения уровня смертности через развитие персонализированных методик комбинированной терапии.

Выводы

В России, несмотря на низкие показатели кумулятивного риска заболеваемости меланомой, отмечается высокий уровень смертности по сравнению с мировой статистикой, что свидетельствует о необходимости повышения уровня сознательной заинтересованности среди населения и онкологической настороженности среди врачей.

В условиях пандемии COVID-19 в мире сложилась ситуация, ограничивающая проведение массового скрининга среди населения и затрудняющая работу онкослужбы, увеличилась потребность внедрения телемедицинских технологий для обеспечения высокого уровня активного выявления меланомы кожи.

На данный момент активно изучается взаимосвязь мутационной нагрузки опухоли с её гистологическим вариантом, характером роста, распространённостью в популяции, ответом на терапию и течением злокачественного процесса в целом. Дальнейшее изучение особенностей генома, эпигенома, метаболома меланомы является перспективным направлением для поиска новых мишеней, расширения возможностей индивидуализированной таргетной терапии и повышения выживаемости пациентов.

Конфликты интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов

Бахарева Ю.О. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных или анализ и интерпретацию данных;

Тараканова В.О. — сбор данных или анализ и интерпретацию данных;

Рубаняк М.Ю. — сбор данных или анализ и интерпретацию данных;

Каменских Е.М. — подготовка статьи или ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

ЛИТЕРАТУРА

- Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022;170:236–255. doi:10.1016/j.ejca.2022.03.008.
- Arnold M, Singh D, Laversanne M et al. Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040. *JAMA Dermatol*. 2022;158(5):495–503. doi:10.1001/jamadermatol.2022.0160.
- Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schüz J, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953–2008—are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer* [Internet]. 2013;132(2):385–400 [Accessed Aug 18, 2022]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.27616>.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–249. doi:10.3322/caac.21660.
- Gutierrez-Gonzalez E, Lopez-Abente G, Aragonés N, et al. Trends in mortality from cutaneous malignant melanoma in Spain (1982–2016): sex-specific age-cohort-period effects. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(8):1522–1528. doi:10.1111/jdv.15565.
- Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320–330. doi:10.1056/NEJMoa1412082.
- Watts CG, McLoughlin K, Goumas C, et al. Association between melanoma detected during routine skin checks and mortality. *JAMA Dermatol*. 2021;157(12):1–12. doi:10.1001/jamadermatol.2021.3884.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022:239 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shahzadova AO. The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Moscow: P.A. Herzen MNIOI – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of

- the Ministry of Health of the Russian Federation. 2022 (In Russ.)). Available from: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>.
9. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Эпидемиология, достоверность учета, гистологическая структура, погодичная летальность и выживаемость больных злокачественной меланомой кожи (С43). Популяционное исследование – Часть 1. Вопросы онкологии. 2020;66(6):630-637 [Merabishvili VM, Merabishvili EN. Epidemiology, index of accuracy, histological structure, year-by-year lethality and survival of patients with malignant melanoma (C43). Population study – part I. Voprosy Oncologii. 2020;66(6):630-37 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2020-66-6-630-637.
 10. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Эпидемиология, достоверность учета, гистологическая структура, погодичная летальность и выживаемость больных злокачественной меланомой кожи (С43). Популяционное исследование – Часть 2. Вопросы онкологии. 2020;66(6):638-644 [Merabishvili VM, Merabishvili EN. Epidemiology, index of accuracy, histological structure, year-by-year lethality and survival of patients with malignant melanoma (C43). Population study – part 2. Voprosy Oncologii. 2020;66(6):638-44 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2020-66-6-638-644.
 11. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ НМИЦР Минздрава России, 2022 [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen MNIIOI – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2022 (In Russ.)]. Available from: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoo-brazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf.
 12. Alkatout I, Biebl M, Momenimovahed Z, et al. Has COVID-19 affected cancer screening programs? A systematic review. *Front Oncol.* 2021;11:675038. doi:10.3389/fonc.2021.675038.
 13. Conforti C, Lallas A, Argenziano G, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on dermatology practice worldwide: Results of a survey promoted by the international dermoscopy society (IDS). *Dermatol Pract Concept.* 2021;11(1):e2021153. doi:10.5826/dpc.1101a153.
 14. Villani A, Fabbrocini G, Costa C, et al. Melanoma screening days during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: Strategies to adopt. *dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10(4):525–527. doi:10.1007/s13555-020-00402-x.
 15. Andrew TW, Alrawi M, Lovat P. Reduction in skin cancer diagnoses in the UK during the COVID-19 pandemic. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(1):145–146. doi:10.1111/ced.14411.
 16. Asai Y, Nguyen P, Hanna TP. Impact of the COVID-19 pandemic on skin cancer diagnosis: A population-based study. *PLoS One.* 2021;16(3):e0248492. doi:10.1371/journal.pone.0248492.
 17. van Not OJ, van Breeschoten J, van den Eertwegh AJM, et al. The unfavorable effects of COVID-19 on dutch advanced melanoma care. *Int J Cancer.* 2022;150(5):816–824. doi:<https://doi.org/10.1002/ijc.33833>.
 18. Longo C, Pampena R, Fossati B, et al. Melanoma diagnosis at the time of COVID-19. *Int J Dermatol.* 2021;60(1):e29–e30. doi:10.1111/ijd.15143.
 19. Veronese F, Branciforti F, Zavattaro E, et al. The role in teledermoscopy of an inexpensive and easy-to-use smartphone device for the classification of three types of skin lesions using convolutional neural networks. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(3):451. doi:10.3390/diagnostics11030451.
 20. Chuchu N, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Teledermatology for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12:CD013193. doi:<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013193>.
 21. Li Z, Koban KC, Schenck TL, et al. Artificial intelligence in dermatology image analysis: Current developments and future trends. *J Clin Med.* 2022;11(22):6826. doi:10.3390/jcm11226826.
 22. Goyal M, Knackstedt T, Yan S, et al. Artificial intelligence-based image classification methods for diagnosis of skin cancer: Challenges and opportunities. *Comput Biol Med.* 2020;127:104065. doi:10.1016/j.compbio.2020.104065.
 23. Ribero S, Glass D, Bataille V. Genetic epidemiology of melanoma. *Eur J Dermatol.* 2016;26(4):335–339. doi:10.1684/ejd.2016.2787.
 24. 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.
 25. Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: a 2021 update. *Ital J Dermatol Venerol.* 2021;156(3):300–321. doi:10.23736/S2784-8671.21.06958-3.
 26. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, et al. The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma: Detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(4):500–522. doi:<https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0561-RA>.
 27. Matas Nadal C, Malvehy J, Ferrer JR, et al. Increasing incidence of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in Catalonia. *Int J Dermatol.* 2019;58(5):577–581. doi:10.1111/ijd.14334.
 28. Teramoto Y, Keim U, Gesierich A, et al. Acral lentiginous melanoma: a skin cancer with unfavourable prognostic features. A study of the German central malignant melanoma registry (CMMR) in 2050 patients. *British Journal of Dermatology.* 2018;178(2):443–451. doi:10.1111/bjd.15803.
 29. Timar J, Ladanyi A. Molecular pathology of skin melanoma: epidemiology, differential diagnostics, prognosis and therapy prediction. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(10):5384. doi:10.3390/ijms23105384.
 30. Shoushtari AN, Chatila WK, Arora A, et al. Therapeutic implications of detecting MAPK-activating alterations in cutaneous and unknown primary melanomas. *Clin Cancer Res.* 2021;27(8):2226–2235. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-4189.
 31. Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Кекеева Т.В. и др. Первое Всероссийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене BRAF. *Архив патологии.* 2014;3:65–72 [Frank GA, Zavalishina LE, Kekeyeva TV, et al. First Russian nationwide molecular epidemiological study for melanoma: results of BRAF mutation analysis. *Arkh Patol.* 2014;3:65–72 (In Russ.)]. Available from: <https://www.>

- mediasphera.ru/issues/arkhivpatologii/2014/3/1000419552014031065?sphrase_id=194277.
32. Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х, Демидов Л.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2022;12:287–306 [Stroyakovskiy DL, Abduloeva NKh, Demidov LV, et al. Practical guidelines for drug treatment of skin melanoma. Malignant tumours: RUSSCO practical guidelines. 2022; 12:287–306 (In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-287-306.
 33. Jakob JA, Bassett RL Jr, Ng CS, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer*. 2012;118(16):4014–4023. doi:10.1002/cncr.26724.
 34. Meng D, Carvajal RD. KIT as an oncogenic driver in melanoma: an update on clinical development. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):315–323. doi:10.1007/s40257-018-0414-1.
 35. Steeb T, Wessely A, Petzold A, et al. c-Kit inhibitors for unresectable or metastatic mucosal, acral or chronically sun-damaged melanoma: a systematic review and one-arm meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2021;157:348–357. doi:10.1016/j.ejca.2021.08.015.
 36. Rager T, Eckburg A, Patel M, et al. Treatment of metastatic melanoma with a combination of immunotherapies and molecularly targeted therapies. *Cancers (Basel)*. 2022;14(15):3779. doi:10.3390/cancers14153779.
 37. Zhang Y, Lan S, Wu D. Advanced acral melanoma therapies: Current status and future directions. *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23(10):1405–1427. doi:10.1007/s11864-022-01007-6.
 38. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res*. 2003;16(3):297–306. doi:10.1034/j.1600-0749.2003.00047.x.
 39. Chen S, Zhu B, Yin C, et al. Palmitoylation-dependent activation of MC1R prevents melanomagenesis. *Nature*. 2017;549(7672):399–403. doi:10.1038/nature23887.
 40. Ming Z, Lim SY, Rizo H. Genetic alterations in the INK4a/ARF locus: effects on melanoma development and progression. *Biomolecules*. 2020;10(10):1447. doi:10.3390/biom10101447.
 41. Kreuger IZM, Sliker RC, Groningen T van, et al. Therapeutic strategies for targeting CDKN2A loss in melanoma. *J Invest Dermatol*. 2023;143(1):18–25.e1. doi:10.1016/j.jid.2022.07.016.
 42. Kiuru M, Busam KJ. The NF1 gene in tumor syndromes and melanoma. *Lab Invest*. 2017;97(2):146–157. doi:10.1038/labinvest.2016.142.
 43. Thielmann CM, Chorti E, Matull J, et al. NF1-mutated melanomas reveal distinct clinical characteristics depending on tumour origin and respond favourably to immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2021;159:113–124. doi:10.1016/j.ejca.2021.09.035.

Поступила в редакцию 10.02.2023
 Прошла рецензирование 07.04.2023
 Принята в печать 20.04.2023

Сведения об авторах

*Бахарева Юлия Олеговна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2845-8278>, yul.sverdeva@yandex.ru.

Тараканова Валерия Олеговна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9472-017X>.

Рубаняк Мария Юрьевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7772-2699>.

Каменских Екатерина Михайловна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0814-8344>.

*Bakhareva Yulia Olegovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2845-8278>, email: yul.sverdeva@yandex.ru.

Tarakanova Valeria Olegovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9472-017X>.

Rubanyak Maria Yurievna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7772-2699>.

Kamenskikh Ekaterina Mikhailovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0814-8344>.