

© ЕРЕМИНА Е. Н., КАРАХАНИЯН А. Р., ВАХРУНИН Д. А., ТИТОВ К. С., ЗУКОВ Р. А.

УДК 616.5-006.81.03-07:575.1

DOI: 10.20333/2500136-2020-3-38-46

Молекулярно-генетические маркеры пигментной меланомы кожи (обзор литературы)

Е. Н. Еремина^{1,2}, А. Р. Караханян¹, Д. А. Вахрунин¹, К. С. Титов^{3,4}, Р. А. Зуков^{1,2}

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского, Красноярск 660133, Российская Федерация

³Московский Клинический Научный Центр имени А. С. Логинова ДЗМ, Москва 111123, Российская Федерация

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва 117997, Российская Федерация

Резюме. В данном обзоре предоставлены данные относительно генетических маркеров меланомы за последние несколько лет. На сегодняшний день, ген ингибитор циклинзависимой киназы *p16 (CDKN2A)*, который был идентифицирован как первый ген предрасположенности развития меланомы кожи более 20 лет назад до сих пор является основным геном высокого риска. Через несколько лет была презентована циклин-зависимая киназа 4 (*CDK4*), отвечающая за клеточную пролиферацию. Современные достижения молекулярной генетики позволили выявить новые гены, вовлеченные в патогенез меланомы: ген рака молочной железы 1 (*BRCA1*) ассоциированный белок 1 (*BAP1*), гены *CXCL1*, каталитическая субъединица теломеразы (*TERT*), защита теломер 1 (*POT1*), *ACD* и *TERF2IP*. Кроме того гены: рецептор меланокортина 1 (*MC1R*) и фактор транскрипции, мутация которого сопровождается микрофтальмом (*MITF*), обладающие умеренным риском. Также в обзоре рассмотрен ряд других низкопенетрантных генов, имеющих прогностическую ценность.

Ключевые слова: меланома кожи, генетические маркеры, *CDKN2A*, *CDK4*, *MITF*, *TERT*, *MC1R*.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Еремина ЕН, Караханян АР, Вахрунин ДА, Титов КС, Зуков РА. Молекулярно-генетические маркеры пигментной меланомы кожи (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(3):38-46. DOI: 10.20333/2500136-2020-3-38-46

Molecular genetic markers of pigmented skin melanoma (literature review)

E. N. Eremina^{1,2}, A. R. Karakhanian¹, D. A. Vakhrunin¹, K. S. Titov³, R. A. Zukov^{1,2}

¹Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²Regional Clinical Oncology Center named after A. I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk 660133, Russian Federation

³Moscow Clinical Research Center named after A. S. Loginov, Moscow 111123, Russian Federation

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow 117997, Russian Federation

Abstract. This review provides data on genetic melanoma markers over the past few years. *p16 cyclin-dependent kinase inhibitor gene (CDKN2A)*, which was identified as the first gene for the development of skin melanoma more than 20 years ago, is still the gene of the main high-risk. There was cyclin-dependent kinase 4 (*CDK4*), responsible for cell proliferation presented. Recent advance in molecular genetics has revealed new genes involved in melanoma pathogenesis: breast cancer gene 1 (*BRCA1*) associated protein 1 (*BAP1*), *CXCL1* genes, telomerase catalytic subunit (*TERT*), telomere 1 protection (*POT1*), *ACD* and *TERF2IP*. Along with such genes as melanocortin 1 receptor (*MC1R*) and transcription factor, mutation of which is accompanied by microphthalmos (*MITF*), are of moderate risk. The review also covers a number of other low-penetrant genes of prognostic value.

Key words: skin melanoma, genetic markers, *CDKN2A*, *CDK4*, *MITF*, *TERT*, *MC1R*.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Eremina EN, Karakhanian AR, Vakhrunin DA, Titov KS, Zukov RA. Molecular genetic markers of pigmented skin melanoma (literature review). *Siberian Medical Review*. 2020;(3):38-46. DOI: 10.20333/2500136-2020-3-38-46

Меланома кожи (МК) «др. греч. «μ'ελαζ» – черный» наиболее агрессивная опухоль человека нередко рецидивирующая и метастазирующая как лимфогенным так и гематогенным путем практически во все органы [1]. Метастатическая меланома обладает чрезвычайно неблагоприятным клиническим прогнозом, на ее процент приходится 80 % всех смертей от злокачественных образований кожи.

Всемирная заболеваемость и смертность от этой болезни увеличилась за последние десятилетия [1,2]. В 2018 году, по данным системы The Global Cancer Observatory (GCO), в мире зарегистрировано 287723 новых эпизодов МК (коэффициент заболеваемости

составил 3,8; смертности 3,1) [2]. Ведущую локализацию в составе общей онкологической заболеваемости Российской Федерации заняли злокачественные новообразования (ЗНО) кожи — 12,6 % (с МК 14,4 %). Третье место в составе ЗНО мужского населения России располагаются опухоли кожи - 10,2 % (с МК 11,7 %). Рак молочной железы остается главной онкологической патологией у женского населения, далее идут кожные новообразования – 14,6 % (с МК 16,7 %). Средний показатель МК в России (мужчины 6,52 на 100000 человек; женщины 8,83 на 100000 человек). В структуре заболеваемости людей пожилого возраста (60 лет и старше) превалируют опухоли кожи с МК

16,4 %. В 2018 г. установлено 11392 новых случаев МК. Смертность от МК, несмотря на внедрение в клиническую практику новейших химиотерапевтических и таргетных препаратов, остается крайне высокой. В 2018 г. смертность от МК составила (мужчины 2,53 на 100000 человек; женщины 2,52 на 100000 населения) [2].

Факторы риска развития МК включают в себя семейный анамнез, пол, возраст, фотопигментацию кожи, восприимчивость к солнечным ожогам, склонность к загару, численность невусов, наличие веснушек и психологическое здоровье [3]. Кроме того, социально-экономические особенности, в частности занятость населения, доступность здравоохранения и профилактических мер, широта или уровень озонового слоя, продемонстрировали значительное влияние на заболеваемость [4,5]. Тем не менее, воздействие ультрафиолетового излучения (УФО) остается наиболее важным причинным моментом развития МК [6]. Примечательно, что интенсивность дозы УФО в общем его количестве имеет первостепенное значение [7]. Таким образом, большие прерывистые дозы УФО связаны с более высоким риском развития МК по сравнению с тем же количеством хронического УФО излучения, полученного в меньших дозах [8]. Тем не менее, эти значения ограничены в своей надежности различать случаи меланомы низкого и высокого риска возникновения [9].

Следовательно, существует необходимость в определении новых прогностических биомаркеров для улучшения прогнозирования заболевания и разработки новых мишеней для таргетной терапии. Хотя воздействие УФО является основным фактором риска развития меланомы, генетические факторы также способствуют развитию и прогрессированию заболевания. Злокачественное превращение меланоцитов в меланому и дальнейшее прогрессирование первичной опухоли до инвазивного и далее метастатического заболевания, возникает в результате комбинации генетических изменений [10].

Ряд последних исследований широкого спектра геномов выявили несколько регионов, связанных с возникновением и развитием наследственной формы рака [11]. Риск меланомы связан с редкой зародышевой линией или соматическими мутациями в различных опухолевых генах-супрессорах, таких как *CDKN2A* [12], эксцизионная система репарации нуклеотидов [11] и многие другие варианты, которые включают рецептор меланокортина-1 (*MC1R*) [12] или рецептор витамина D (*VDR*) [11]. Существует постоянно растущий список наследственных генов. Несмотря на значительное улучшение качества лечения в течение последних лет, метастатическая меланома продолжает оставаться серьезной клинической проблемой. Следовательно, существует необходимость

в дополнительных исследованиях этиологии и патогенеза заболевания, ведущих к идентификации и валидации лекарственных мишеней и биомаркеров.

Персонализированная медицина — это медицинская система, которая разделяет пациентов с одинаковым диагнозом на разные группы — с помощью диагностики, лечения или других медицинских процедур, специально разработанных для отдельного пациента, на основании их прогнозируемого ответа или риска заболевания [12]. Концепция основана на адекватном знании молекулярных и клеточных механизмов заболевания, а также доступности соответствующих исследований и методов лечения. Реализация такой модели лечения меланомы требует обновления системы ее классификации.

Целью настоящей статьи является обобщение современных знаний о классификации меланомы, этиологических генетических маркерах и маркерах прогнозирования.

Меланома – классическая система

Исторически классификация меланомы была основана на типе ткани из которой возникает первичная опухоль. Основными подтипами являются: кожная меланома (МК); акральная меланома (АМ), необычная форма, которая происходит из эпидермиса кожи ладоней, подошв и ногтевого ложа; меланома слизистой оболочки (МС), редчайший подтип, который возникает из меланоцитов в слизистой оболочке; и увеальная меланома (УМ), которая развивается из меланоцитов в увеальном тракте глаза.

Эти подтипы имеют общепризнанные эпидемиологические, клинические и гистопатологические характеристики, недавние исследования описали молекулярные изменения, которые лежат в основе данных подтипов.

Основываясь исключительно на возникновении причины мутации при меланоме были классифицированы четыре геномных подтипа: BRAF-мутант, NRAS-мутант, NF1-потеря и трижды негативный диккий тип [13, 14]. Эти подтипы не имеют отличительных гистопатологических особенностей или генов происхождения. Изменения драйверов BRAF, NRAS и NF1 активируют путь митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) и обычно происходят на более ранних стадиях развития опухоли [15]. Предполагается, что при кожной меланоме последующие мутации происходят в промоторе TERT и в регуляторах клеточного цикла, такого как CDKN2A, который предшествует мутации хроматина, таких как комплекс SWI / SNF и TP53, последний связан с прогрессией на поздних стадиях первичной опухоли [16]. Могут ли некоторые опухолевые клетки по своей природе метастазировать или необходимы дальнейшие геномные изменения, чтобы получить эту способность, на данный момент этот вопрос остается под активным изучением [17,18].

Далее мы опишем подтипы меланомы исходя из их геномных профилей и предоставим наше текущее понимание прогностического и прогнозирующего потенциала молекулярных маркеров.

Кожная меланома (МК) делится на различные клинические подтипы. Наиболее встречающимися из них являются поверхностно-распространяющаяся меланома (ПРМ), узловатая меланома, злокачественная лентигино меланома (ЗЛМ) и акральная меланома (АМ). Менее распространенными формами являются «шпиц-меланома» и десмопластическая. Эта классификация определяет только клиническое течение заболевания и внешний вид опухоли без предоставления какой-либо информации относительно прогноза. Такая информация отображена в системе TNM, которая в настоящее время используется во всем мире и одобрена AJCC (Американским Объединенным Комитетом по борьбе с раком). Она принимает во внимание размер первичной опухоли (T), распространение в локальные регионарные лимфатические узлы (N) и появление отдаленных метастазов (M) [19]. Оценка первичной опухоли основана на толщине опухоли по Breslow, а также на наличие изъязвления. Так называемая тонкая меланома (0,1–1 мм по шкале Breslow) имеет более низкий риск метастазирования и, следовательно, лучший прогноз по сравнению с более толстой меланомой (> 1 мм).

Лентигино меланома (ЛМ) является наиболее распространенным типом меланомы *in situ*, составляя около 83 % всей меланомы *in situ*, и встречающаяся в три раза чаще, чем поверхностно-распространяющаяся форма. Она затрагивает в основном хронически поврежденные воздействию солнца кожные области, такие как, голова и шея людей кавказской популяции, среднего и пожилого возраста. Заболеваемость ЛМ оценивается в 13,7 на 100 000 населения в мире, и ожидается, что она будет расти в большинстве стран с высоким уровнем жизни [20]. Недавнее исследование ESMO (Европейское общество медицинской онкологии) выявило увеличение заболеваемости на 12,4 % в период с 2007 по 2015 год [20,21]. При отсутствии лечения ЛМ может прогрессировать до инвазивной формы ЗЛМ, что составляет около 4–15 % всех инвазивных меланом. Точная скорость изменения и время превращения лентигино меланомы в ЗЛМ неизвестны. Эпидемиологический анализ, проведенный для пациентов с диагнозом ЛМ в возрасте старше 45 лет, оценивает риск развития ЗЛМ в течение жизни в 5 % [22]. В то время как абсолютный риск развития ЗЛМ после гистологически подтвержденного диагноза ЛМ был ниже, составил 2,0–2,6 %. При этом другие исследования сообщают о большей глубине инвазии, обнаруживают наличие инвазивных очагов в 16–50 % всех протестированных ЛМ. Инвазивная форма (ЗЛМ) имеет такой же прогноз и потенциал метастазирования, как и другие формы меланомы [23].

Акральная лентигино меланома (АЛМ) – термин, используемый для описания меланом, возникающих на ладонях, подошвах и ногтевом ложе. АЛМ составляет 2-3 % от всех кожных меланом и является наиболее распространенным подтипом у пациентов с 3 и 4 фототипом кожи. Механическое повреждение и травмы в анамнезе описаны как факторы риска развития АЛМ, и связь с ранее существовавшим невусом довольно редка [24]. Коэффициент выживаемости АЛМ составляет 10-20 %, что значительно ниже, чем при кожной меланоме, и этот плохой прогноз в основном связан с социально-экономическими факторами, которые способствуют более поздней диагностике, а не за счет естественного течения болезни.

Меланома слизистой оболочки (МСО) – самый редкий подтип, около 1,3 % всех меланом. Он возникает из меланоцитов, присутствующих в слизистых оболочках дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочеполового тракта и глаза (склера и конъюнктивы), причем только последние связаны с УФВ воздействием [25]. Голова и шея являются наиболее распространенной областью на которую приходится более половины всех МСО, включая нос и придаточные пазухи носа, полость рта, глотку и гортань. В большинстве исследований сообщается о равном распределении МСО между мужчинами и женщинами, за исключением меланомы половых органов, у женщин этот показатель выше. Заболеваемость МСО варьируется между расами, составляя большую долю (8 %) у японских пациентов по сравнению с кавказской популяцией (1 %). Скрытое местоположение и богатая васкуляризация слизистой оболочки являются факторами, которые способствуют ухудшению прогноза по сравнению с КМ, с общей 5-летней выживаемостью всего 25 % [25].

Уvealная меланома (УМ), наиболее распространенная форма глазной меланомы, представляет собой опухоль, возникающую из меланоцитов в глазу. УМ, как заболевание, очень отличается от кожной или конъюнктивальной меланомы, имеет совершенно другую этиологию, эпидемиологию, биологию, генетику и клиническое течение. Ежегодная заболеваемость УМ составляет 2-8 случаев на миллион жителей, но, в отличие от КМ, в последние десятилетия нет тенденций к увеличению заболеваемости УМ.

Молекулярная классификация меланомы

За последние десятилетия были разработаны новые методы лечения меланомы, которые оказали впечатляющее влияние на общую и безрецидивную выживаемость. Персонализированная медицина позволяет проводить раннее вмешательство, а также дает возможность выбрать более эффективные методы лечения, адаптированные к конкретному пациенту. Поскольку классические системы классификации ограничены с точки зрения прогноза и прогнозирования ответа на лечение, необходима новая система классификации меланомы.

Известно, что МК очень неоднородно по своей природе за счет молекулярных изменений, происходящих в процессе развития заболевания, в отношении лечения не существует одного универсального метода. Фактически, по сравнению с другими типами опухолей, меланома имеет исключительно высокую частоту приобретенных мутаций [26]. Некоторые молекулярные мутации более часто встречаются и дают врачу возможность адаптировать лечение по индивидуальному плану. В зависимости от субклеточного уровня поражения, эти изменения могут быть классифицированы в пределах системы из трех слоев. Входной слой-плазматическая мембрана, состоящая из лигандов и поверхностных рецепторов. После стимуляции посредством ступенчатой ферментативной активации сигнал передается во второй слой (сигнальный), следующий двум основным путям – пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и пути фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). Сигнальный каскад заканчивается активацией или ингибированием транскрипционных факторов в эффекторном слое, контролируя специфическую транскрипцию генов и приводя к специфическим биологическим эффектам [27].

На *входном слое* типичным примером мутации являются рецепторные тирозинкиназы (RTK), c-KIT и анапластическая лимфокиназа (ALK). C-KIT (CD117) экспрессируется на самых разных типах клеток и после стимуляции его родственным лигандным фактором стволовых клеток (SCF) индуцирует активацию PI3K-AKT-mTOR, RAS-RAF-MEK-ERK и сигнального преобразователя и активатор путей транскрипции 3 (STAT3). Мутации C-KIT чаще всего встречаются в акральных меланомах (10-20 %) и MCO (15-20 %) [28]. О мутациях ALK сообщалось при «шпиц-меланоме» и они могут быть связаны с сопутствующей мутацией BRAF или NRAS. Он обычно экспрессируется в мозговой ткани, тонкой кишке и яичке, но не в нормальных лимфоидных клетках [29]. ALK демонстрирует наибольшее сходство последовательностей с подсемейством рецепторов трансмембранных тирозинкиназ инсулина.

Второй слой, участок с самой высокой частотой мутационных событий в меланоме, в конечном счете, ответственной за конститутивную активацию сигнальных путей через G-белок, фосфатидил-инозитолы или киназу-каскады.

ГТФ-связывающие белки (G-белки) представляют собой семейство гетеротримерных белков, которые связывают рецепторы для нейротрансмиттеров, факторы роста и гормоны с внутриклеточными сигнальными путями. Для меланомы были описаны точечные мутации для генов, кодирующих белки субъединицы G (q) альфа, GNAQ и его паралог GNA11. Мутации в этих генах часто наблюдаются при УМ как в первичной опухоли, так и в метастазах; однако

они встречаются редко (GNAQ) или отсутствуют (GNA11) при экстраокулярной меланоме [30].

Путь PTEN-PI3K-AKT негативно регулируется с помощью PTEN, ингибитора киназы PI3K. Инактивация PTEN способствует выживанию клеток путем подавления проапоптотической передачи сигналов ниже по пути AKT и BAD. Ген-супрессор опухолей PTEN является третьим наиболее часто мутированным геном в меланоме после BRAF и NRAS и способствует выживанию клеток [31].

В *третьем слое* было выявлено, что несколько «эффекторов» мутировали в меланомах. Прогрессивное укорочение теломер с каждым делением клеток является характеристикой нормального старения клеток и может быть ускорено воздействием вредных факторов окружающей среды, таких как УФО или табачный дым. Такое укорочение определяет судьбу клетки, поэтому ключевым событием в приобретении клеточного бессмертия является активация механизма поддержания длины теломер. Фермент теломеразы удлинит теломеры, синтезируя новую теломерную ДНК для компенсации связанного с репликацией укорочения теломер. Теломеразы представляют собой сложную молекулу с несколькими субъединицами, включая TERT с обратной транскриптазой. Мутации в промоторе гена TERT обнаруживаются во многих раковых образованиях, включая меланому [32].

Идентификация молекулярных событий, приводящих к прогрессированию меланомы, способствовала созданию молекулярной классификации меланомы TCGA (Атлас генома рака) [33]. Эта система, основанная на статусе трех генов, часто мутирующих в меланоме – BRAF, RAS и NF1 – делит меланому на различные классы с последующими терапевтическими опциями:

- a. Класс 1 (с клинически активными изменениями):
 - I. BRAF, CDK, взаимодействие MDM2 / p53 и ингибиторы AKT / mTOR PI3K7 для BRAF-положительных опухолей.
 - II. Ингибиторы MEK, CDK, PI3K7 AKT / mTOR для RAS-положительных опухолей.
 - III. PI3K7 ингибиторы AKT / mTOR для NF1-положительных меланом.
 - IV. C-Kit, PKC, CDK, MDM2 / p53 взаимодействия и PI3K7 AKT / mTOR ингибиторы для тройного отрицания.
- b. Класс 2 (с трансляционно-действенными изменениями, которые все еще требуют дополнительных доказательств для поддержки использования в процессе принятия решений по месту оказания медицинской помощи):
 - I. ERK, IDH1 и (PPP6C) ингибиторы авроракиназы для BRAF и RAS-позитивной меланомы,
 - II. Ингибиторы MEK, ERK и IDH1 для NF1,
 - III. IDH1 для тройных отрицательных опухолей.

с. Биомаркеры класса 3 (с доклиническими данными, которые продемонстрировали биологическую важность, но еще не продемонстрировали клиническую значимость), такие как ремоделеры хроматина ARID2 (синтетическая летальность) для трех типов меланомы и миметики (BCL2) ВНЗ для тройного отрицания.

Наконец, что не менее важно, иммунная инфильтрация статистически коррелирует с более благоприятным прогнозом, независимо от геномного подтипа, и поэтому использование стратегий иммунотерапии будет включено в класс 1 (клинически действенное изменение) [34].

Гены высокого риска

CDKN2A. Ингибитор циклинзависимой киназы p16 (CDKN2A) был первым геном с доказанным влиянием на возникновение наследственной меланомы.

Ген *CDKN2A* расположен на хромосоме 9p21 и, что очень интересно, кодирует два различных белка – p16 и p14ARF, которые участвуют в регуляции клеточного цикла [35].

Мутации в этом гене обнаружены в приблизительно 20 % семей с отягощенной наследственностью. Частота мутаций *CDKN2A* может находиться в диапазоне от 5 % до 72 %, в зависимости от используемых критериев отбора, и географических районов [36]. Частота обнаружения случаев мутации *CDKN2A* увеличивается с количеством больных в семье, при наличии по меньшей мере двух первичных опухолей составляет около 9 % [36]. Мутации в *CDKN2A* также обнаруживаются у пациентов со спорадическими случаями с меланомой (SMP). С другой стороны, вероятность того, что будут обнаружены мутации *CDKN2A* в спорадических случаях без отягощенного личного или семейного анамнеза составляет около 1 %. [37]. Пенетрантность *CDKN2A*-носителей варьируется в зависимости от географического района и увеличивается с возрастом. Aoude et al провели исследование, которое показало, что в возрасте 50 лет, пенетрантность гена для носителей составила 13 % в Европе, 50 % – в США и 32 % – в Австралии, в то время, как в возрасте 80 лет, пенетрантность составила 58 % в Европе, 76 % – в США и 91 % – в Австралии [35].

Кроме того, лица несущие герминальные мутации *CDKN2A* имеют высокий риск развития других видов рака, кроме меланомы. Выявлена прямая связь между герминальными мутациями *CDKN2A* и риском возникновения рака поджелудочной железы [38]. Семьи с наследуемыми *CDKN2A* мутациями также имеют повышенный риск развития рака молочной железы, легких и других органов, связанных с курением.

CDK4. *CDK4* – был вторым определенным геном высокого риска генетической предрасположенности меланомы [39]. *CDK4* является онкогеном, расположенным в области 12q14 хромосомы и кодирует

белок, регулирующий клеточный цикл через G1 фазу. На сегодняшний день мутации в этом гене были описаны на 17 случаев семей с наследственной меланомой кожи и во всех случаях мутация влияет на одну и ту же аминокислоту (аргинин 42). Данная аминокислота расположена в p16INK4A белка *CDK4*. Таким образом, когда *CDK4* мутирует, p16INK4A не ингибирует активность киназы *CDK4*, что приводит к нарушению клеточного цикла. *CDK4*-носители мутации по особенностям фенотипа и морфологическим характеристикам ведут себя подобно p16INK4A-носителям. Это объясняется тем, что мутации в обоих генах на клеточном уровне приводят к активации одного и того же сигнального пути.

Рак молочной железы 1 (BRCA1) ассоциированный белок 1 (BAP1). Герминальные мутации в данном типе гена связаны с широким профилем различных опухолей: меланомы кожи, увеальной меланомы, мезотелиомы, почечно-клеточной карциномы, шпигель-невусами, атипичными внутрикожными опухолями и множественными базально-клеточными карциномами [40]. Однако весь спектр опухолей, связанных с *BAP1* мутациями до конца не изучен.

BAP1 расположен в области 3p21 хромосомы и кодирует белок-супрессор, посредством регуляции транскрипции хроматина и системой убиквитин-протеасом. Частота *CDKN2A* дикого типа у подверженных меланоме семей с мутациями в *BAP1* не установлена, но помимо меланомы кожи, семьи, имеющие *BAP1* мутации, отягощены увеальной меланомой, мезотелиомой и другими видами кожных опухолей.

CXCL1. Исследования генома семей, подверженных меланоме, позволило идентифицировать дублированные области на 4q13 хромосоме. Вся область дублирования содержит более 10 генов большинство из которых принадлежат к семейству хемокинов СХС, таких как стимулятор активного роста меланомы-альфа (*CXCL1*) и интерлейкин 8 (*IL-8*). Оба гена, как было показано, могут стимулировать рост меланомы *in vitro* и *in vivo* [41].

TERT. Самые последние результаты по изучению генетической предрасположенности меланомы кожи включают гены, которые играют определенную роль в поддержании теломер. Теломеры состоят из tandemных повторов (нуклеотидных TTAGGG) и расположены на концах хромосом. Теломераза, белковые комплексы и многие другие вспомогательные белки также включены в теломеры. Они поддерживают геномную стабильность и целостность хромосомы, путем защиты концов хромосом от репарации ДНК. Теломеры укорачиваются с возрастом и после воздействия других рисков, таких как курение и УФО облучение [42]. Таким образом, теломеры являются естественными кандидатами для объяснения причин канцерогенеза меланомы. S. Horn et al. идентифицировали

герминальные мутации в промоторах – это обратная транскриптаза теломеразы (*TERT*) в семьях с высокой частотой наследственной меланомы. В последнее время две независимые группы определили редкие варианты герминальных мутаций в гене защиты теломер 1 (*POT1*) и в *CDKN2A* дикого типа, подверженных меланоме семей, с использованием следующего поколения секвенирования [32].

POT1 находится в пределах области 7q31 хромосомы, и играет важную роль в поддержании теломер путем предотвращения нежелательной обработки экспонированных концов хромосом, связанных с ДНК повреждениями, и регулирующий функции теломеразы.

Кроме того, L.G. Aoude et al. описали герминальные мутации, расположенные в двух и более генах - *ACD* и *TERF2IP*. В исследование было включено 510 подверженных меланоме семей без наличия мутаций генов высокого риска. Они определили шесть семей с мутациями *ACD* и четыре семьи с *TERF2IP* мутацией [40].

В целом, герминальными мутациями в генах, которые играют определенную роль в поддержании теломер (*TERT*, *POT1*, *ACD* и *TERF2IP*) можно объяснить около 1 % семейных случаев меланомы, что доказывает их вклад в генетическую предрасположенность.

Гены умеренного риска

Рецептор меланокортина 1 (*MC1R*) ассоциирован с умеренным риском развития меланомы кожи, особенности патогенеза данного гена были хорошо изучены в последние годы. *MC1R*, расположенный в области 16q24 хромосомы, кодирует один из генов регуляторов пигментации меланомы в организме человека. Рецептор расположен на поверхности здоровых меланоцитов и трансформированных опухолевых клеток. Он кодирует альфа меланоцит-стимулирующий гормон (α -МСГ). *MC1R* демонстрирует впечатляющую генетическую изменчивость, особенно в европейской популяции, в 61 % имеют несинонимический вариант потенциально влияющий на естественную функцию *MC1R* [43]. Полиморфизмы *MC1R* имеют различные функциональные эффекты, либо на уровне связывания α -МСГ либо передачи сигналов цАМФ, что приводит к изменению соотношения между эумеланином (коричневый пигмент) и феомеланина (красно-желтый пигмент, потенциально мутагенный). *MC1R* также связан с фенотипом кожи и цветом волос.

Когда функция *MC1R* резко подавлена, это приводит к фенотипу с рыжим цветом волос (RHC). Наиболее распространенные *MC1R* полиморфизмы были классифицированы как варианты r, когда существует низкая связь с рыжим цветом волос (p.V60L, p.V92M, p.R163Q) и R варианты, когда они напрямую связаны с рыжим цветом волос (p.D84E, p.R142H, p.R151C,

p.I155T, p.R160W, p.D294H) [44]. Варианты R обладают наиболее высоким риском развития меланомы.

Девять наиболее распространенных вариантов в *MC1R* варьируются по частоте от 0,5 % до 11 % в общей популяции и наследование одного из этих вариантов является надежным маркером для повышенного риска развития меланомы.

Исследования проводимые с целью оценить суммарный эффект *MC1R*-вариантов у *CDKN2A*-носителей показывают, что наличие *MC1R* увеличивает пенетрантность гена *CDKN2A* [45]. Полиморфизм R163Q связан с высоким риском меланомы, возникшей под воздействием УФО, и клинически проявляется определенным подтипом меланомы – лентиго-меланомой [45].

MITE. Фактор транскрипции, мутация которого сопровождается микрофтальмом (*MITE*), также является геном умеренного риска. Две независимые группы определили редкий функциональный полиморфизм *MITE* – p.E318K (rs149617956), который увеличивает риск меланомы, а также предрасполагает к развитию колоректального рака [46]. *MITE* расположен в хромосомной области 3p14, является регулятором развития меланоцитов и их дифференциации.

Распространенность p.E318K у пациентов с меланомой составляет от 1,6 % до 2,8 %, в то время как, распространенность в популяции составляет 0,6 % (Франция, Италия) и 0,8 % (Великобритания и Австралия). Кроме того, этот вариант связан с фенотипическими особенностями - большое количество невусов, светлая кожа и светлый цвет глаз [47].

Гены низкого риска

Имеются также другие гены, содержащие различные полиморфизмы, связанные с риском возникновения меланомы. Каждый из этих вариантов в одиночку не достигает даже двукратного увеличения риска.

Группа генов, участвующих в пигментации, в том числе патогенезе невусов: *ASIP* кодирует антагонист альфа-MSH; тирозиназа (*TYR*) отвечает за определение цвета глаз и способности кожи к загару; тирозиназы, связанные с белком 1 (*TYRP1*), кодируют белок, стабилизирующий *TYR*; кожноглазной альбинизм II (*OCA2*) играет определенную роль в формировании цвета глаз и пигментации [48,49], *MTAP* также участвует в пигментации; *PAX3*, участвующий в развитии лица и глаз, а также связанный с развитием невусов.

Существуют также гены, участвующие в системе иммунитета, такие как, интерлейкины (*IL-10*, *IL-1 β*), фактора некроза опухоли альфа (*TNF-alpha*), человеческого лейкоцитарного антигена (*HLA* генов) класса II [50] или интерферонорегуляторного фактора 4 (*irf4*) [51].

Другая группа генов, связанная с метаболизмом: цитохром P450 семьи II (*CYP2D6*), который играет роль в метаболизме липидов; гены, кодирующие

глутатион трансферазы (*GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1*) [52], связанные с ожирением (FTO) и рецептором витамина D (VDR), участвующий в минеральном обмене; полиАДФ-рибоза полимеразы 1 (PARP1), который кодирует ассоциированные с хроматином ферменты, модифицирующие ядерные белки, также связанные с меланомой [53].

Заключение

Новые современные технологии привели к выявлению новых генов, вовлеченных в патогенез меланомы. Тем не менее, знания о генетической предрасположенности в настоящее время позволяют объяснить менее 30 % семейных случаев меланомы кожи [54]. В некоторых из них генетическая предрасположенность может быть объяснена накоплением генов низкого и умеренного риска. Также возможно, что объяснение

кроется в факторах окружающей среды или же накоплении спорадических случаев в семье.

На сегодняшний день, генетическое консультирование по меланоме кожи в основном сосредоточено на *CDKN2A* и *CDK4* генах. Использование данных секвенирования в клинической практике остается спорным из-за различия в оценках пенетрантности данных генов (28-91 %) в зависимости от географического района, этнической принадлежности, УФ облучения и совместного исследования генов с низким и умеренным риском (такие как MC1R-варианты) [55].

Генетическое тестирование для меланомы кожи может быть использовано в клинической практике при соблюдении строгих критериев отбора пациентов, тщательном анализе сопутствующих факторов риска (таб.).

Таблица

Диагностический алгоритм наблюдения за пациентами в зависимости от уровня риска

Table

Diagnostic algorithm for monitoring patients according to risk level

Прогностическое тестирование			
	Класс I (низкий риск)	Класс II (умеренный риск)	Класс III (высокий риск)
Место наблюдения	Амбулаторно - поликлиническое звено (смотровой кабинет, участковый терапевт)	Специализированное медицинское учреждение 3 уровня (онкологический диспансер)	Специализированное медицинское учреждение 3 уровня (онкологический диспансер)
Частота наблюдения	Физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов каждые 6 мес. в течение 3 лет, затем – ежегодно в течение 10 лет	Физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов каждые 6 мес. в течение 5 лет, затем – ежегодно в течение 10 лет, УЗИ регионарных лимфатических узлов в течение 3 лет.	Обследование при отсутствии признаков заболевания — не реже 1 раза в 3 мес. в течение 2 лет, затем — каждые 6 мес. в течение 3 лет, затем — ежегодно
Инструментальные методы обследования	Проведение инструментального обследования рекомендуется только по показаниям	Проведение инструментального обследования рекомендуется только по показаниям	1. Физикальный осмотр 2. R-графию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, периферических и отдаленных лимфоузлов 3. По показаниям — КТ органов грудной клетки, КТ / МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контраст. 4. ПЭТ / КТ с 18F-ФДГ в режиме «все тело» 5. КТ или МРТ головного мозга с в/в контраст.

Литература / References

1. Ушаков ИИ, Борисов АГ, Зеркалов ВН. Дефекты диагностики меланомы кожи на догоспитальном этапе. *Военно-медицинский журнал*. 2008;(10):64–66. [Ushakov II, Borisov AG, Zerkalov VN. Defects in the diagnosis of skin melanoma at the pre-hospital stage. *Military Medical Journal*. 2008;(10):64–66. (In Russian)]

2. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2019; (1):50. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). М.: MNIIOI im. P.A. Gertsena branch of Federal state budgetary institution NMIRZ of the Ministry of health of Russia. 2019; (1):50. (In Russian)]

3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal Clinical Oncology*. 2009;(27):6199–6206.

4. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. *European Journal Cancer*. 2005;(41):45–60.

5. Vink AA, Roza L. Biological consequences of cyclobutane pyrimidine dimers. *Journal Photochemistry Photobiology B*. 2001;(65):101–104.

6. Green AC, Williams GM, Logan V. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *Journal Clinical Oncology*. 2011;(29):257–263.

7. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *European Journal Cancer*. 2005;(41):28–44.

8. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma III Family history, actinic damage and phenotypic factors. *European Journal Cancer*. 2005;(41):2040-2059.
9. Levi F, Randimbison L, Te VC. High constant incidence rates of second cutaneous melanomas. *International Journal Cancer*. 2005;(117):877-879.
10. Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *Journal American Medical Association*. 2005;(294):1647-1654.
11. Winship IM, Dudding TE. Lessons from the skin-cutaneous features of familial cancer. *Lancet Oncology*. 2008;(9):462-472.
12. Florell SR, Boucher KM, Garibotti G. Population-based analysis of prognostic factors and survival in familial melanoma. *Journal Clinical Oncology*. 2005;(23):7168-7177.
13. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *Journal Clinical Oncology*. 2011;(29):1239-1246.
14. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*. 2017;(545):175-180.
15. Carlino MS, Haydu LE, Kakavand H. Correlation of BRAF and NRAS mutation status with outcome, site of distant metastasis and response to chemotherapy in metastatic melanoma. *British Journal Cancer*. 2014;(111):292-299.
16. Kim SY, Kim SN, Hahn HJ. Metaanalysis of BRAF mutations and clinicopathologic characteristics in primary melanoma. *Journal American Academy Dermatology*. 2015;(72):1036-1046.
17. Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging biological principles of metastasis. *Cell*. 2017;(168):670-691.
18. Hain AH, Joseph NM, Yu R. Genomic and transcriptomic analysis reveals incremental disruption of key signaling pathways during melanoma evolution. *Cancer Cell*. 2018;(34):45-55.
19. Celia-Terrassa T, Kang Y. Distinctive properties of metastasis-initiating cells. *Genes and Development*. 2016;(30):892-908.
20. Jonsson G, Busch C, Knappskog S. Gene expression profiling-based identification of molecular subtypes in stage IV melanomas with different clinical outcome. *Clinical Cancer Research*. 2010;(16): 3356-3367.
21. Van Allen EM, Wagle N, Sucker A. The genetic landscape of clinical resistance to RAF inhibition in metastatic melanoma. *Cancer Discovery*. 2014;(4):94-109.
22. Bauer J, Buttner P, Murali R. 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 Research*. 2011;(24):345-351.
23. van Rooij N, van Buuren MM, Philips D. Tumor exome analysis reveals neoantigen-specific T-cell reactivity in an ipilimumab-responsive melanoma. *Journal Clinical Oncology*. 2013;(31):439-442.
24. Riaz N, Havel JJ, Makarov V. Tumor and microenvironment evolution during immunotherapy with Nivolumab. *Cell*. 2017;(171):934-949.
25. Ellerhorst JA, Greene VR, Ekmekcioglu S. Clinical correlates of NRAS and BRAF mutations in primary human melanoma. *Clinical Cancer Research*. 2011;(17):229-235.
26. Devitt B, Liu W, Salemi R. Clinical outcome and pathological features associated with NRAS mutation in cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Research*. 2011;(24):666-672.
27. Wellbrock C, Arozarena I. Microphthalmia-associated transcription factor in melanoma development and MAP-kinase pathway targeted therapy. *Pigment Cell Melanoma Research*. 2015;(28): 390-406.
28. Shain AH, Garrido M, Botton T. Exome sequencing of desmoplastic melanoma identifies recurrent NFKBIE promoter mutations and diverse activating mutations in the MAPK pathway. *Nature Genetics*. 2015;(47):1194-1199.
29. Mar VJ, Liu W, Devitt B. The role of BRAF mutations in primary melanoma growth rate and survival. *British Journal Dermatology*. 2015;(173):76-82.
30. Rambow F, Rogiers A, Marin-Bejar O. Toward minimal residual disease-directed therapy in melanoma. *Cell*. 2018;(174):843-855.
31. Catalanotti F, Cheng DT, Shoushtari AN. PTEN loss-of-function alterations are associated with intrinsic resistance to BRAF inhibitors in metastatic melanoma. *Journal Clinical Oncology: Precise Oncology*. 2017;(1):1-15. DOI: 10.1200/po.16.00054
32. Horn S, Figl A, Rachakonda PS. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science*. 2013;(339):959-961.
33. Ribas A, Flaherty KT. BRAF targeted therapy changes the treatment paradigm in melanoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2011;(8):426-433.
34. Le DT, Durham JN, Smith KN. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;(357):409-413.
35. Aoude LG, Wadt KA, Pritchard AL. Genetics of familial melanoma: 20 years after CDKN2A. *Pigment Cell Melanoma Research*. 2015;(28):148-160.
36. Goldstein AM, Chan M, Harland M. Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *Journal Medical Genetics*. 2007;(44):99-106.
37. Potrony M, Puig-Butillé J.A, Aguilera P. Increased prevalence of lung, breast, and pancreatic cancers in addition to melanoma risk in families bearing the cyclin-dependent kinase inhibitor 2A mutation: implications for genetic counseling. *Journal American Academy Dermatology*. 2014;(71):888-895.
38. Zuo L, Weger J, Yang Q, Goldstein A.M, Tucker M.A, Walker G.J, Hayward N, Dracopoli N.C. Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. *Nature Genetics*. 1996;(12):97-99.

39. Puntervoll HE, Yang XR, Vetti HH. CDK4 mutation carriers phenotypically behave similarly to p16INK4A mutation carriers. *Journal Medical Genetics*. 2013;(50):264-270.

40. Aoude LG, Wadt K, Bojesen A, Crüger D, Borg A, Trent JM, Brown KM, Gerdes AM, Jönsson G, Hayward NK. BAP1 mutation in a Danish family predisposes to uveal melanoma and other cancers. *PLoS One*. 2013;(19):8.

41. Yang XR, Brown K, Landi MT, Ghiorzo P. Duplication of CXC chemokine genes on chromosome 4q13 in a melanoma-prone family. *Pigment Cell Melanoma Research*. 2012;(25):243-247.

42. O'Sullivan RJ, Karlseder J. Review Telomeres: protecting chromosomes against genome instability. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2010;(11):171-181.

43. Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A. Melanocortin 1 receptor variants: functional role and pigmentary associations. *Journal Photochemistry and Photobiology*. 2011;(87):978-987.

44. Williams PF, Olsen CM, Hayward N.K. Melanocortin 1 receptor and risk of cutaneous melanoma: a meta-analysis and estimates of population burden. *International Journal Cancer*. 2011;(129):1730-1740.

45. Córdoba-Lanús E, Hernández-Jiménez JG, Medina-Coello C. MC1R gene variants and sporadic malignant melanoma susceptibility in the Canary Islands population. *Archives Dermatology Research*. 2014;(306):51-58.

46. Yokoyama S, Woods SL, Boyle GM. A novel recurrent mutation in MITF predisposes to familial and sporadic melanoma. *Nature*. 2011;(480):99-103.

47. Ghiorzo P, Pastorino L, Queirolo P. Prevalence of the E318K MITF germline mutation in Italian melanoma patients: associations with histological subtypes and family cancer history. *Pigment Cell Melanoma Research*. 2013;(26):259-262.

48. Sturm RA, Fox C, McClenahan P. Phenotypic characterization of nevus and tumor patterns in MITF E318K mutation carrier melanoma patients. *Journal Investigative Dermatology*. 2014;(134):141-149.

49. Berwick M, MacArthur J, Orlov I. MITF E318K's effect on melanoma risk independent of, but modified by, other risk factors. *Pigment Cell Melanoma Research*. 2014;(27):485-488.

50. Ogbah Z, Badenas C, Harland M. Evaluation of PAX3 genetic variants and nevus number. *Pigment Cell Melanoma Research*. 2013;(26):666-676.

51. Peña-Chilet M, Blanquer-Maceiras M, Ibarrola-Vilava M. Genetic variants in PARP1 (rs3219090) and IRF4 (rs12203592) genes associated with melanoma susceptibility in a Spanish population. *BMC Cancer*. 2013;(13):160.

52. Iles MM, Law MH, Stacey SN. A variant in FTO shows association with melanoma risk not due to BMI. *Nature Genetics*. 2013;(45):428-432.

53. Badenas C, Aguilera P, Puig-Butille J.A. Genetic counseling in melanoma. *Dermatology Therapy*. 2012;(25):397-402.

54. Udayakumar D, Tsao H. Melanoma genetics: an update on risk-associated genes. *Hematology Oncology Clinical North American*. 2009;(23):415-429.

55. Aspinwall LG, Taber JM, Kohlmann W. Unaffected family members report improvements in daily routine sun protection 2 years following melanoma genetic testing. *Genetics Medical*. 2014;(16.):846-853.

56. Read J, Wadt KA, Hayward N.K. Melanoma genetics. *Journal Medical Genetics*. 2016;(53):1-14.

57. Consortium GT. Human genomics. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) pilot analysis: multitissue gene regulation in humans. *Science*. 2015;(348):648-660.

58. Sneyd MJ, Cameron C, Cox B. Individual risk of cutaneous melanoma in New Zealand: developing a clinical prediction aid. *BMC Cancer*. 2014;(14):359.

Сведения об авторах

Еремина Екатерина Николаевна, аспирант, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Кржижановского, адрес: Российская Федерация, 660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, д. 16; тел.: +7(913)5948911; email: eremina.catia2010@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0119-560X>

Караханян Армен Рудикович, студент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. 9 Мая, д. 83, кв.129; тел.: +7(923)2861471; email: karahanyan95@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-3047-7785>

Вахрунин Демид Александрович, студент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(929)3329577; email: vakhrunindemid@yandex.ru

Титов Константин Сергеевич, д.м.н., заведующий отделением опухолей кожи и мягких тканей ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр имени А.С. Логанова ДЗМ; заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова; адрес: Российская Федерация, 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86; тел.: +7(495)3043039; email: ks-titov@mail.ru

Зуков Руслан Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(913)5349316; email: zukov_rus@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7210-3020>

Author information

Ekaterina N. Eremina, postgraduate student, Prof. V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk 660133, Russian Federation; Phone: +7(913)5948911; e-mail: eremina.catia2010@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0119-560X>

Armen R. Karakhanian, student, Prof. V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(923)2861471; e-mail: karahanyan95@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-3047-7785>

Demid A. Vakhrunin, student, Prof. V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(929)3329577; e-mail: vakhrunindemid@yandex.ru

Konstantin S. Titov, Dr.Med.Sci., Professor, head of the Oncosurgery Department tumors of skin and soft fabrics in Moscow Clinical Research Center, assistant professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; e-mail: 86, highway Enthusiasts, Moscow, Russian Federation 111123; Phone: +7(495)3043039; e-mail: ks-titov@mail.ru

Ruslan A. Zukov, Dr.Med.Sci., Professor, Prof. V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(913)5349316; e-mail: zukov_rus@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7210-3020>

Дата поступления 26.02.2020 г.

Дата рецензирования 24.04.2020 г.

Принята к печати 13.05.2020 г.

Received 26 February 2020

Revision Received 24 April 2020

Accepted 13 May 2020



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.