

ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н.Н.Петрова»
Минздравсоцразвития РФ,
Санкт-Петербург

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И БИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

Е.Н.Имянитов

*Опухоли кожи
составляют наиболее
частую разновидность
новообразований
у человека. Избыточное
ультрафиолетовое
(солнечное) облучение
является главным
фактором риска этой
категории неоплазм*

Введение

Опухоли кожи составляют наиболее частую разновидность новообразований у человека. В структуре заболеваемости доминирует т.н. базальноклеточный рак – считается, что за время жизни он поражает как минимум каждого третьего представителя европеоидной расы. Плоскоклеточная карцинома кожи встречается несколько реже и характеризуется относительно более агрессивным течением. Третье место по частоте, но первое по смертности занимает меланома. Помимо перечисленных выше типов новообразований, следует упомянуть несколько относительно редких разновидностей опухолей кожи – карциному Меркеля, саркому Капоши, взрывающую дерматофибросаркому (dermatofibrosarcoma protuberans) и т.д.

Меланома

Статистические данные

Меланома составляет не более 4% всех новообразований кожи, но на её долю приходится примерно 80% случаев летальных исходов в онкодерматологии. В странах с преимущественно белым населением меланома входит в первую десятку наиболее социально значимых категорий опухолей, как в отношении заболеваемости, так и смертности. Заболеваемость меланомой колеблется от ~1 до 55 случаев на 100 тысяч человек в год, в зависимости от географического расположения, поведенческих особенностей и расовой принадлежности изучаемой популяции. Индивидуальный риск данной патологии составляет примерно 2%. Меланома характеризуется весьма агрессивным течением и резистентностью к стандартной цитостатической терапии, поэтому 5-летняя выживаемость больных с метастатическим процессом находится в пределах 10-15% [30].

Роль ультрафиолетового облучения

Заболеваемость меланомой характеризуется тенденцией к росту. Вероятно, существенную роль в данном феномене играют улучшение уровня жизни и, как следствие, появившаяся у представителей среднего класса возможность к регулярным путешествиям на солнечные курорты [13]. Действительно, если рассматривать встречаемость меланомы в целом, то наибольшее число случаев, по-видимому, обусловлено эпизодической экспозицией представителей белой расы к большим дозам ультрафиолетового (UV) облучения.

UV-лучи представляют из себя невидимый компонент солнечного света – их длина волны составляет менее 400 нм. Лучи спектра 320-400 нм относятся к категории UV-A, 280-320 нм – к UV-B, а 10-280 нм – к UV-C. Атмосфера Земли, в частности её озоновый слой, защищает живые существа от наиболее мутагенной части UV-спектра – лучей с длиной волны менее 310 нм. UV-B излучение обладает прямой ДНК-повреждающей активностью – оно вызывает ковалентные сшивки расположенных по соседству пар тиминов или цитозинов (т.н. пиримидиновые димеры), что в конечном счёте приводит к заменам нуклеотидов – мутациям. UV-A воздействует на генетический аппарат клетки преимущественно опосредованно, через продукцию свободных радикалов, которые, в свою очередь, вызывают целый спектр повреждений ДНК. Следует прокомментировать, что представленная схема является весьма упрощённой – в реальной ситуации каждый из спек-

тров UV-лучей обладает множественным механизмом действия [19, 37].

В процессе эволюции кожа человека освободилась от шерстяного покрова и поэтому выработала защитные барьеры, позволяющие снизить мутагенный эффект UV-облучения. В частности, у родоначальников человечества – представителей негроидной расы – кожа содержит «активный» вариант защитного пигмента, меланина. Меланин вырабатывается меланоцитами и проникает в расположенные по соседству кератиноциты. Данное вещество играет роль хромофора – оно поглощает ультрафиолетовые лучи и свободные радикалы. Меланин встречается в различных изоформах, что по крайней мере отчасти обусловлено полиморфизмом рецептора меланокортина (MC1R). Исходный тип данного рецептора, продуцирующий т.н. эумеланин, обладает высокой способностью к поглощению ультрафиолета. В процессе миграции из Африки в северные страны преимущество в отборе стали получать люди, которые способны усваивать достаточное количество ультрафиолета даже в странах с низкой солнечной инсоляцией – так возникла разновидность рецептора меланокортина, продуцирующая другую, неспособную к эффективной абсорбции УФ-лучей разновидность меланина – феомеланин [19].

Развитие человеческой цивилизации в последние 2-3 столетия сопровождалось массовым перемещением людей в непривычные климатические пояса. Неудивительно, что одним из главных последствий подобных переселений стало резкое увеличение частоты опухолей кожи. Так, если у проживающих в США негров встречаемость меланомы на 100 тысяч человек в год составляет примерно 1 случай, то аналогичный показатель для представителей европеоидной расы находится в пределах 20-30 [<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>]. Примечательно, что заболеваемость меланомой слизистых оболочек, патогенез которой не связан с солнечной инсоляцией, является примерно одинаковой у представителей всех рас [36].

Однако, главенствующую роль в частоте меланомы играет не столько эмиграция, сколько возможность белого населения ездить на солнечные курорты и подвергаться интенсивному загаранию [13]. Например, в большинстве развитых стран Европы заболеваемость меланомой в конце прошлого века составляла 10-20 случаев на 100 тысяч человек в год, а в относительно бедных Белоруссии, Латвии, Литве, Сербии – не более 3. Интересно, что единственной профессиональной категорией людей, у которых увеличен риск меланомы, являются лётчики и стюардессы – предполагается, что именно эти индивидуумы имеют наибольшие возможности для эпизодического интенсивного загарания [25].

Сохранение бледного оттенка кожи считалось привилегией относительно обеспеченных слоёв общества Европы и Северной Америки вплоть до середины XX века. Несколько десятков лет назад в моду вошли солярии, позволяющие получать косметический загар посредством

искусственного ультрафиолетового облучения. Эпидемиологические исследования достоверно демонстрируют, что злоупотребление соляриями может заметно увеличивать риск меланомы [9].

Канцерогенное действие ультрафиолета не сводится к его мутагенному эффекту. Предполагается, что определённая роль в этом процессе принадлежит воспалительному действию UV-лучей, т.к. процессы воспаления сопровождаются выбросом целого спектра факторов пролиферации и, следовательно, создают благоприятную среду для прироста клеточной массы. Помимо этого ультрафиолетовое облучение обладает локальным иммуносупрессивным воздействием, что может способствовать «ускользанию» трансформированных клеток от защитных систем организма [15, 19, 27].

Другие факторы риска

До 5% пациентов с меланомой сообщают о кровных родственниках, переболевших этим же заболеванием, – таким образом, соответствующий семейный анамнез является существенным фактором риска. Помимо этого, резкое увеличение вероятности развития меланомы наблюдается у тех людей, которые уже переболели данной патологией – это связано с тем, что среди пациентов наблюдается повышенное количество индивидуумов с неблагоприятным генотипом или историей избыточного UV-облучения [11, 25].

Заболеваемость меланомой ассоциирована с присутствием на коже множественных невусов. Наибольшая вероятность возникновения меланомы наблюдается у людей с бледными оттенками кожи, особенно у блондинов и рыжеволосых. Как упоминалось выше, решающим фактором риска развития меланомы является эпизодическое облучение интенсивными дозами ультрафиолета; в наибольшей мере роль опасных спектров солнечных лучей проявляется у тех индивидуумов, которые подверглись избыточной инсоляции в детском возрасте. Примечательно, что заболеваемость меланомой несколько выше у лиц с высоким социально-экономическим статусом: по-видимому, это связано с расширенными возможностями к путешествиям и посещению соляриев. Выраженный иммунодефицит, возникающий у реципиентов пересаженных органов и пациентов с ВИЧ-инфекцией, не демонстрирует явной корреляции с увеличением риска меланомы [3, 25].

Молекулярная генетика

Меланома характеризуется значительной гетерогенностью молекулярного портрета, причём профиль генетических нарушений строго коррелирует с особенностями этиопатогенеза заболевания. Принято различать 4 основных группы меланом: 1) опухоли, возникшие на участках кожи, подвергавшихся хроническому солнечному облучению; 2) опухоли на скрываемых одеждой участках кожи; 3) новообразования кистей и стоп, развившиеся в переходных зонах эпителия; 4) меланомы слизистых оболочек [7].

BRAF

Онкоген BRAF кодирует молекулу, участвующую в передаче пролиферативного сигнала с мембранных тирозинкиназных рецепторов к ядру. Семейство киназ RAF представлено несколькими генами, однако неслучайные опухоль-ассоциированные повреждения установлены только для BRAF. Мутации BRAF, как правило, затрагивают 600-й кодон и встречаются примерно в 50% меланом, в заметной доле случаев папиллярных опухолей щитовидной железы, а также в небольшом проценте новообразований толстой кишки, лёгкого и т.д. В то время как нормальный BRAF активируется только в случае поступления сигнала от расположенного выше белка семейства RAS, повреждения гена BRAF приводят к автономной активации этой серин-треониновой киназы. В результате BRAF безостановочно передаёт стимулы к киназам MEK и MAPK, которые играют ключевую роль в запуске процессов клеточного деления [8, 32].

Мутации в гене BRAF наблюдаются преимущественно в новообразованиях, возникающих на необлучённых уча-

стках кожи. Примечательно, что аномалии этого онкогена могут обнаруживаться ещё на стадии диспластического невуса – это свидетельствует о том, что самой по себе активации BRAF недостаточно для полной реализации злокачественного генотипа. До недавнего времени считалось, что доминирующей мутацией в позиции 600 гена BRAF является замена валина на глутаминовую кислоту (V600E) (рис.1). Примечательно, что единственная зарегистрированная для медицинского применения тест-система (Cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test, <http://molecular.roche.com/assays/Pages/cobas4800BRAFV600MutationTest.aspx>) способна распознавать лишь этот вариант мутации. Относительно недавние исследования установили, что до 20% замен в 600-м кодоне могут быть представлены другими вариантами: V600K (валин на лизин), V600R (валин на аргинин) и V600M (валин на метионин) [24]. Другой интересной особенностью BRAF является высокая частота интратуморальной гетерогенности его статуса. Примечательно, что процесс опухолевой прогрессии может сопровождаться селекцией в

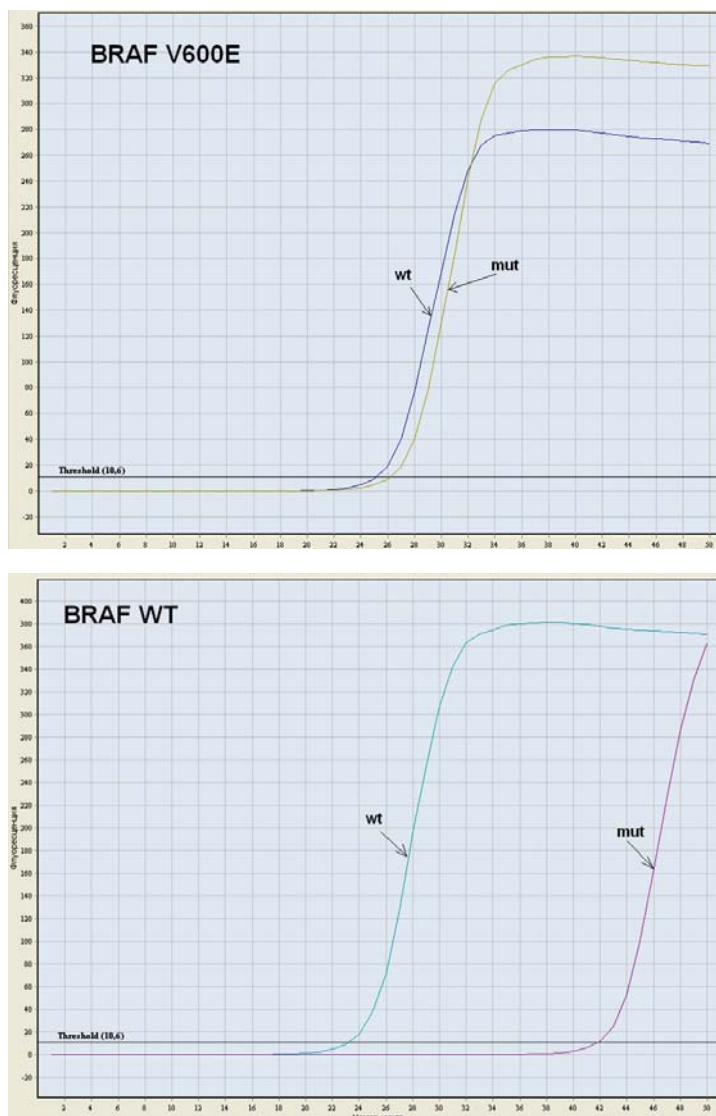


Рис.1. Выявление мутации BRAF V600E методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции

пользу мутированных клеточных клонов – этот факт указывает на целесообразность повторных биопсий в случаях рецидива заболевания [22].

Генетические повреждения BRAF стали вызывать огромный интерес с появлением специфического ингибитора мутированной изоформы этого белка – препарата вемурафениб (vemurafenib, PLX4032, Zelboraf). Терапевтическое использование данной молекулы приводит к уменьшению размеров меланомных очагов практически у всех пациентов, опухоль которых содержит мутацию [5, 12, 45]. К сожалению, средняя длительность лечебного эффекта от препарата составляет меньше года. Механизмы приобретения опухолью резистентности к вемурафенибу в настоящее время интенсивно изучаются. В частности, утрата чувствительности к лечению может быть связана с появлением альтернативных сплайсинговых вариантов BRAF, состояние сигнальной функции которых не зависит от присутствия терапевтического препарата, а также с увеличением копийности этого гена [39, 44]. Другим возможным механизмом клеточной резистентности к подавлению функции BRAF представляется активация альтернативных сигнальных каскадов [31]. Интересным побочным эффектом вемурафениба является возникновение базальноклеточных карцином кожи. Этот феномен связывают с его активирующим действием на нормальную версию белка BRAF [38].

NRAS

NRAS кодирует белок семейства RAS. NRAS участвует в передаче пролиферативных сигналов от тирозинкиназных рецепторов к ядру. NRAS имеет «встроенную» ГТФ-азную активность, которая осуществляет негативную ауторегуляцию гена. В случае образования комплекса с ГТФ NRAS способен передавать сигналы к следующему участнику каскада – белку BRAF. Нормальный белок NRAS обладает способностью эффективно расщеплять ГТФ до ГДФ, при этом сигнальная функция NRAS утрачивается. До 15% меланом имеют мутацию в гене NRAS, которая нарушает ГТФ-азную функцию его продукта. В результате комплекс NRAS-ГТФ приобретает значительную стабильность, что приводит к безостановочной выработке пролиферативных стимулов. Мутации NRAS находятся в реципрокных взаимоотношениях с мутациями BRAF, т.е. практически никогда не сосуществуют в одной и той же трансформированной клетке. К сожалению, до настоящего времени не разработано ни одного специфического ингибитора мутированного белка NRAS. Отдельные данные указывают на то, что NRAS-мутированные меланомы могут обладать особыми биологическим и клиническими свойствами, в частности демонстрировать повышенную частоту ответов на некоторые виды стандартной терапии [10, 17, 18]. Тем не менее, выявление мутаций NRAS в меланомах пока не имеет самостоятельного диагностического значения.

KIT

Онкоген KIT представляет из себя мембранный тирозинкиназный рецептор, играющий существенную роль

в дифференцировке клеток меланоцитарного ряда. Мутации гена KIT наблюдаются примерно в 15% исключительно редких разновидностей меланом – опухолей слизистых покровов и переходных зон эпителия. Интересно, что спектр повреждений KIT несколько отличается от такового в другой разновидности KIT-мутированных новообразований – гастроинтестинальных стромальных опухолях (ГИСТ). Диагностика соматических нарушений нуклеотидной последовательности KIT может сталкиваться с определёнными методическими трудностями; в частности, активирующие мутации могут встречаться в нескольких экзонах данного гена, поэтому их идентификация требует применения относительно дорогого и сложного метода – секвенирования ДНК (рис.2). Помимо этого, присутствие избыточного количества пигмента меланина в опухолевой ткани может значительно снижать эффективность выделения ДНК; это затруднение в равной степени характерно для методик, направленных на определение статуса онкогенов BRAF и NRAS (см. выше). Меланомы с мутацией KIT демонстрируют высокую чувствительность к мультитаргетным ингибиторам, в спектр действия которых входит угнетение функции KIT, – иматинибу, дасатинибу, сунитинибу и сорафенибу [1, 4, 14].

Другие гены

Многие меланомы содержат инактивирующие мутации в гене CDKN2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A). Этот ген в результате альтернативного сплайсинга кодирует 2 белковых продукта: p16INK4A и p14ARF. p16INK4A осуществляет негативную регуляцию клеточного цикла посредством угнетения функции киназы CDK4. p14ARF является важным компонентом механизмов клеточной защиты от неблагоприятных воздействий; в частности, p14ARF вносит вклад в регуляцию процессов программируемой клеточной гибели. В меланомах, развивающихся на облучаемых участках кожи, зачастую наблюдается активация онкогена cyclin D1; продукт этого гена принимает участие в запуске клеточного цикла [21, 30].

Развитие технологии полногеномного секвенирования позволило обнаружить новые гены, мутации в которых ассоциированы с развитием меланомы. В частности, примерно одна треть меланом содержит повреждения в гене GRIN2A, кодирующем глутаматный рецептор [50]. Большой интерес вызывает обнаружение мутаций в генах MAP2K1 и MAP2K2, т.к. их продукты могут эффективно ингибироваться известными низкомолекулярными субстанциями [33].

Потенциальная иммуногенность меланом

В отличие от других часто встречающихся разновидностей опухолей, меланомы нередко демонстрируют склонность индуцировать иммунный ответ. В частности, в ткани меланом часто присутствует лимфоцитарная инфильтрация, причём выраженность этого феномена коррелирует с прогнозом заболевания [49]. Именно

для меланом отмечены достоверные случаи спонтанного регресса заболевания [29]. Часть меланом экспрессирует специфические антигены, которые могут использоваться в качестве эффективных мишеней для различных видов иммунотерапии [41]. Примечательно, что в стандарты лечения меланомы уже входят неспецифические иммуномодуляторы: интерлейкин-2 и альфа-интерферон. Применение нового таргетного препарата – антитела ипилимумаб (ipilimumab, Yervoy), связывающего ингибитор иммунного ответа CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4), – продемонстрировало выраженную клиническую эффективность как в качестве монотерапии, так и в комбинации с дакарбазином [16, 42].

«Спящие» клетки меланомы

Представления об иммуногенности меланомы и возможности существования контроля единичных трансформированных клеток со стороны организма прекрасно согласуются с фактами длительной персистенции остаточных «спящих» клонов в организме излеченных пациентов. Наибольшее впечатление производят многочисленные примеры развития меланомы у реципиентов пересаженных органов, доноры которых десятки лет назад переболели меланомой; соответствующие генетические тесты свидетельствуют с исчерпывающей долей достоверности, что возникшие опухоли развились именно из клеток донора, а не реципиента [34, 46].

Наследственная меланома

В некоторых семьях наблюдается моногенное наследование фатальной предрасположенности к меланоме. Около 30% «меланомных» семей имеют врождённый дефект в упоминавшемся выше гене CDKN2A. Несколько меньшая часть родословных объясняется мутацией в гене CDK4. Как минимум 50% случаев выраженной семейной агрегации меланомы не может быть объяснено известными генетическими повреждениями; следует ожидать, что в недалёком будущем применение методов массового параллельного секвенирования позволит идентифицировать новые гены наследственной меланомы [25].

Базальноклеточная карцинома

Базальноклеточная карцинома (БКК) составляет около 80% от всех новообразований кожи. Она относится к категории злокачественных патологий преимущественно благодаря своим морфологическим характеристикам – в реальной жизни эта опухоль отличается относительно благополучным течением. Метастазирование отмечается исключительно редко – в научной литературе описано всего несколько сотен подобных случаев. Летальный исход наблюдается не более чем у 0,1% пациентов с БКК [6].

Сбор сведений о встречаемости БКК вызывает затруднения, т.к. данная патология не является объектом для обязательной регистрации [28]. В различных странах за-

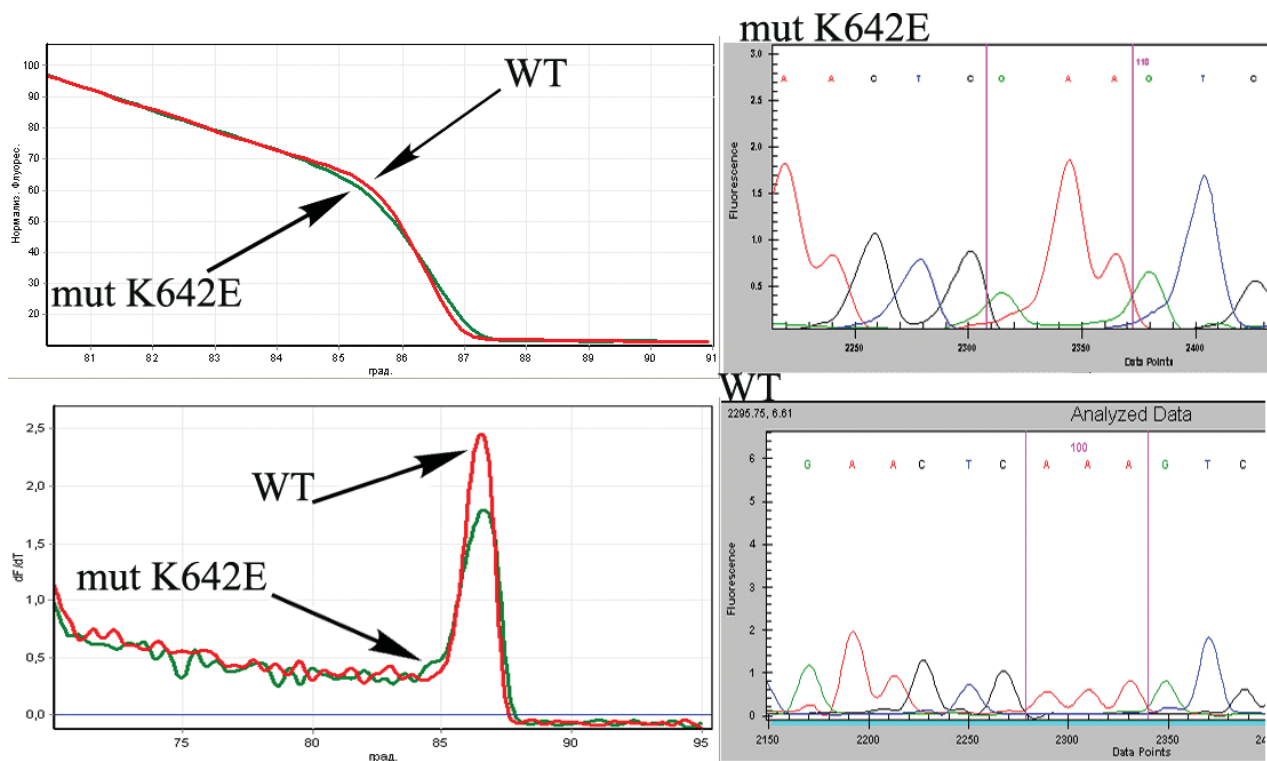


Рис.2. Выявление мутации в онкогене KIT методом высокоточного анализа кинетики плавления ДНК с последующим секвенированием аномальных фрагментов

болеваемость БКК колеблется от нескольких десятков до нескольких сотен случаев на 100 тысяч человек в год, причём наблюдается стойкая и постоянная тенденция к росту этого показателя [43, 51]. Базальноклеточная карцинома обычно располагается на открытых участках тела и поражает преимущественно взрослых или пожилых представителей белой расы, особенно людей с бледным оттенком кожи, светлыми или рыжими волосами и голубым или зелёным цветом глаз [6]. Как и в случае с меланомой, главным фактором риска БКК является избыточная солнечная инсоляция, однако настоящую опасность представляет именно солнечное облучение в детском возрасте (до 10 лет). Злоупотребление загоранием на открытом солнце или посещением соляриев во взрослом возрасте отражается в большей степени на заболеваемости меланомой, но практически не влияет на вероятность возникновения БКК [51]. Риск базальноклеточного рака кожи заметно увеличивается у людей с иммунодефицитом [6].

Клеточное происхождение базальноклеточных карцином остаётся предметом дискуссий. В то время как само название этой разновидности рака подразумевает происхождение БКК из базального слоя эпителия, существует несколько альтернативных гипотез. В качестве возможного источника БКК обсуждаются плюрипотентные клетки кожи, а также клетки внешнего слоя волосных фолликулов. В молекулярном патогенезе БКК решающая роль принадлежит инактивирующим мутациям в гене PTCH1 (Patched 1), приводящим к устранению его негативного влияния на белок SMO (Smothered). В результате происходит активация транскрипционных факторов, запускающих безостановочное деление клеток. Врождённые мутации в гене PTCH1 являются причиной редкого наследственного заболевания – синдрома Горлина (Gorlin syndrome), проявляющегося множественными БКК и некоторыми аномалиями развития. В поверхностных слоях БКК нередко присутствуют вирусы папилломы человека (HPV, human papillomaviruses), однако их роль в этиопатогенезе БКК остаётся недоказанной [6, 20, 23, 47].

Плоскоклеточная карцинома

Плоскоклеточная карцинома кожи (ПКК) встречается примерно в 4 раза реже по сравнению с базальноклеточными раками. ПКК имеет примерно такие же факторы риска, как и БКК, – избыточная солнечная инсоляция, бледный оттенок кожи, иммунодепрессия и т.д. В солнечных регионах мира заболеваемость белого населения исчисляется десятками случаев на 100 тысяч человек в год, а индивидуальный риск данной патологии находится в интервале между 5 и 10%. Плоскоклеточные раки кожи редко представляют опасность для жизни, поэтому они, также как и БКК, обычно не подлежат обязательной

регистрации. Тем не менее, ПКК может продуцировать метастазы – подобное неблагоприятное течение наблюдается примерно у 5% пациентов [2, 28].

Наиболее характерными мутациями для плоскоклеточных карцином кожи являются повреждения гена p53. Ген p53 считается одним из наиболее изученных супрессоров опухолевого роста. Он участвует в поддержании целостности генома, участвуя в запуске программируемой клеточной гибели в ответ на повреждение ДНК. Помимо этого, p53 является фактором транскрипции, регулирующим уровень экспрессии широкого спектра генов. Мутации в гене p53 наблюдаются примерно в половине плоскоклеточных карцином кожи. Примечательно, что эти мутации (замены единичных или парных цитозинона, соответственно, единичные или парные тимины) считаются исключительно характерными именно для ультрафиолетовых лучей и служат исчерпывающим доказательством решающей роли UV в этиопатогенезе ПКК [40].

До 20% плоскоклеточных карцином кожи демонстрируют мутации в генах RAS. Наиболее часто наблюдается активация HRAS, несколько реже – KRAS и NRAS. Большинство ПКК экспрессируют избыточное количество рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). В опухолевом материале больших ПКК могут обнаруживаться последовательности папилломавирусов человека 6, 11, 16 и 18 типов; существуют аргументы в пользу непосредственного участия HPV в патогенезе плоскоклеточных раков кожи [40, 48].

Редкие опухоли кожи

Карцинома Меркеля и саркома Капоши подробно обсуждаются в отдельных обзорах, опубликованных в данном выпуске журнала, поэтому мы остановимся только на dermatofibrosarcoma protuberans (DP). DP представляет из себя редкую опухоль соединительной ткани кожи – её встречаемость составляет примерно 1 случай на 1 миллион человек в год. Молекулярный патогенез dermatofibrosarcoma protuberans практически всегда включает транслокацию, вовлекающую хромосомы 17 и 22 и приводящую к активации тирозинкиназного рецептора PDGFRB. Эта особенность дерматофибросарком объясняет их выраженную чувствительность к лечению иматинибом [26, 35].

Благодарности

Данная работа выполнена при поддержке грантов Министерства образования и науки Российской Федерации (№ 02.740.11.0780), Правительства Москвы (№ 15/12-Ген-М) и Российского Фонда Фундаментальных исследований (№11-04-00227). Автор выражает сердечную благодарность к.б.н. Н.В. Митюшкиной и С.Н. Абышевой за предоставление рисунков, отражающих примеры определяющие мутаций в генах BRAF и KIT.

Литература

1. *Abysbeva S.N., Iyevleva A.G., Efimova N.V., Mokbina Y.B., Sabirova F.A., Ivantsov A.O., Artemieva A.S., Togo A.V., Moiseyenko V.M., Matsko D.E., Ilyanitov E.N.* KIT mutations in Russian patients with mucosal melanoma // *Melanoma Res.* – 2011. – Vol.21. – P.555-559.

2. *Alam M, Ratner D.* Cutaneous squamous-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol.344. – P.975-983.
3. *Berwick M, Erdei E, Hay J.* Melanoma epidemiology and public health // *Dermatol Clin.* – 2009. – Vol.27. – P.205-214, viii.
4. *Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, Panageas KS, Busam KJ, Chmielowski B, Lutzky J, Pavlick AC, Fusco A, Cane L, Takebe N, Vemula S, Bowler N, Bastian B.C, Schwartz G.K.* KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma // *JAMA.* – 2011. – Vol.305. – P.2327-2334.
5. *Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaberty KT, McArthur GA.* BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol.364. – P.2507-2516.
6. *Chinem VP, Miot HA.* Epidemiology of basal cell carcinoma // *An. Bras. Dermatol.* – 2011. – Vol.86. – P.292-305.
7. *Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Brückner EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian B.C.* Distinct sets of genetic alterations in melanoma // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol.353. – P.2135-2147.
8. *Davies MA, Gershenwald JE.* Targeted therapy for melanoma: a primer // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2011. – Vol.20. – P.165-180.
9. *Dorů JF, Chignol MC.* Tanning salons and skin cancer // *Photochem Photobiol Sci.* – 2012. – Vol.11. – P.30-37.
10. *Duiton-Regester K, Irwin D, Hunt P, Aoude LG, Tembe V, Pupo GM, Lanagan C, Carter CD, O'Connor L, O'Rourke M, Scolyer RA, Mann GJ, Schmidt CW, Herington A, Hayward NK.* A high-throughput panel for identifying clinically relevant mutation profiles in melanoma // *Mol. Cancer Ther.* – 2012. – Vol.11. – P.888-897.
11. *Erdei E, Torres SM.* A new understanding in the epidemiology of melanoma // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2010. – Vol.10. – P.1811-1823.
12. *Flaberty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, O'Dwyer PJ, Lee RJ, Grippo JF, Nolop K, Chapman PB.* Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol.363. – P.809-819.
13. *Greaves M.* Cancer causation: the Darwinian downside of past success? // *Lancet Oncol.* – 2002. – Vol.3. – P.244-251.
14. *Guo J, Si L, Kong Y, Flaberty KT, Xu X, Zhu Y, Corless CL, Li L, Li H, Sheng X, Cui C, Chi Z, Li S, Han M, Mao L, Lin X, Du N, Zhang X, Li J, Wang B, Qin S.* Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol.29. – P.2904-2909.
15. *Hanahan D, Weinberg RA.* Hallmarks of cancer: the next generation // *Cell.* – 2011. – Vol.144. – P.646-674.
16. *Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbe C, Peschel C, Quirt I, Clark JL, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol.363. – P.711-723.
17. *Jakob JA, Bassett RL Jr, Ng CS, Curry JL, Joseph RW, Alvarado GC, Roblfs ML, Richard J, Gershenwald JE, Kim KB, Lazar AJ, Hwu P, Davies MA.* NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma // *Cancer.* – 2012 (in press).
18. *Joseph RW, Sullivan RJ, Harrell R, Stemke-Hale K, Panka D, Manoukian G, Percy A, Bassett RL, Ng CS, Radvanyi L, Hwu P, Atkins MB, Davies MA.* Correlation of NRAS mutations with clinical response to high-dose IL-2 in patients with advanced melanoma // *J. Immunother.* – 2012. – Vol.35. – P.66-72.
19. *Kanavy HE, Gerstenblith MR.* Ultraviolet radiation and melanoma // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2011. – Vol.30. – P.222-228.
20. *Kasper M, Jaks V, Hohl D, Toftgerd R.* Basal cell carcinoma – molecular biology and potential new therapies // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol.122. – P.455-63.
21. *Ko JM, Velez NF, Tsao H.* Pathways to melanoma // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2010. – Vol.29. – P.210-217.
22. *Lin J, Goto Y, Murata H, Sakaizawa K, Uchiyama A, Saida T, Takata M.* Polyclonality of BRAF mutations in primary melanoma and the selection of mutant alleles during progression // *Brit. J. Cancer.* – 2011. – Vol.104. – P.464-468.
23. *Lo Muzio L.* Nevroid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome) // *Orphanet. J. Rare Dis.* – 2008. – Vol.3. – P.32.
24. *Lovly CM, Dabman KB, Fohn LE, Su Z, Dias-Santagata D, Hicks DJ, Hucks D, Berry E, Terry C, Duke M, Su Y, Sobollik-Delmaire T, Richmond A, Kelley MC, Vnencak-Jones CL, Iafrate AJ, Sosman J, Pao W.* Routine multiplex mutational profiling of melanomas enables enrollment in genotype-driven therapeutic trials // *PLoS One.* – 2012. – Vol.7. – P.e35309.
25. *MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM.* Epidemiology of invasive cutaneous melanoma // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol.20, Suppl.6, vi1-7.
26. *Malhotra B, Schuetze SM.* Dermatofibrosarcoma protuberans treatment with platelet-derived growth factor receptor inhibitor: a review of clinical trial results // *Curr. Opin. Oncol.* – 2012 (in press).
27. *Mantovani A.* Molecular pathways linking inflammation and cancer // *Curr. Mol. Med.* – 2010. – Vol.10. – P.369-373.
28. *Marghoob AA.* Skin cancers and their etiologies // *Semin Cutan Med Surg.* – 2011. – Vol.30, 4 Suppl. – S1-5.
29. *McCardle TW, Messina JL, Sondak VK.* Completely regressed cutaneous melanocytic lesion revisited // *Semin. Oncol.* – 2009. – Vol.36. – P.498-503.

30. Miller AJ, Mihm MC Jr. Melanoma // *N. Engl. J. Med.* – 2006, Jul. 6. – Vol.355(1). – P.51-65.
31. Nazarian R, Shi H, Wang Q, Kong X, Koya R.C., Lee H, Chen Z, Lee M.K., Attar N, Sazegar H, Chodon T, Nelson S.F., McArthur G, Sosman J.A., Ribas A, Lo R.S. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation // *Nature.* – 2010. – Vol.468. – P.973-977.
32. Nikiforov Y.E., Nikiforova M.N. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer // *Nat Rev Endocrinol.* – 2011. – Vol.7. – P.569-580.
33. Nikolaev S.I., Rimoldi D., Iseli C., Valsesia A., Robyr D., Gebrig C., Harshman K., Guipponi M., Bukach O., Zoete V., Michielin O., Muehlethaler K., Speiser D., Beckmann J.S., Xenarios I., Halazonetis T.D., Jongeneel C.V., Stevenson B.J., Antonarakis S.E. Exome sequencing identifies recurrent somatic MAP2K1 and MAP2K2 mutations in melanoma // *Nat. Genet.* – 2011. – Vol.44. – P.133-139.
34. Ossowski L., Aguirre-Ghiso J.A. Dormancy of metastatic melanoma // *Pigment. Cell Melanoma Res.* – 2010. – Vol.23. – P.41-56.
35. Patel K.U., Szabo S.S., Hernandez V.S., Prieto V.G., Abruzzo L.V., Lazar A.J., Lypetz-Terrada D. Dermatofibrosarcoma protuberans COL1A1-PDGFB fusion is identified in virtually all dermatofibrosarcoma protuberans cases when investigated by newly developed multiplex reverse transcription polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization assays // *Hum. Pathol.* – 2008. – Vol.39. – P.184-193.
36. Patrick R.J., Fenske N.A., Messina J.L. Primary mucosal melanoma // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2007. – Vol.56. – P.828-834.
37. Pfeifer G.P., Besaratinia A. UV wavelength-dependent DNA damage and human non-melanoma and melanoma skin cancer // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2012. – Vol.11. – P.90-97.
38. Poulikakos P.I., Zhang C., Bollag G., Shokat M., Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF // *Nature.* – 2010. – Vol.464. – P.427-430.
39. Poulikakos P.I., Persaud Y., Janakiraman M., Kong X, Ng C., Moriceau G, Shi H, Atefi M, Titz B, Gabay M.T., Salton M, Dahlman K.B., Tadi M, Wargo J.A., Flaberty K.T., Kelley M.C., Misteli T., Chapman P.B., Sosman J.A., Graeber T.G., Ribas A, Lo R.S., Rosen N, Solit D.B. RAF inhibitor resistance is mediated by dimerization of aberrantly spliced BRAF(V600E) // *Nature.* – 2011. – Vol.480. – P.387-390.
40. Ratushny V., Gober M.D., Hick R., Ridky W., Seykora J.T. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol.122. – P.464-472.
41. Robbins P.F., Morgan R.A., Feldman S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Nabvi A.V., Helman L.J., Mackall C.L., Kammula U.S., Hughes M.S., Restifo N.P., Raffeld M., Lee C.C., Levy C.L., Li Y.F., El-Gamil M., Schwarz S.L., Laurencot C., Rosenberg S.A. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1 // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol.29. – P.917-924.
42. Robert C., Thomas L., Bondarenko I., O'Day S, MD J.W., Garbe C, Lebbe C, Baurain J.F., Testori A, Grob J.J., Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller W.H. Jr., Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen T.T., Humphrey R, Hoos A, Wolchok J.D. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol.364. – P.2517-2526.
43. Rogers H.W., Weinstock M.A., Harris A.R., Hinckley M.R., Feldman S.R., Fleischer A.B., Coldiron B.M. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006 // *Arch. Dermatol.* – 2010. – Vol.146. – P.283-287.
44. Shi H, Moriceau G, Kong X, Lee M.K., Lee H, Koya R.C., Ng C, Chodon T, Scolyer R.A., Dahlman K.B., Sosman J.A., Kefford R.F., Long G.V., Nelson S.F., Ribas A, Lo R.S. Melanoma whole-exome sequencing identifies (V600E)B-RAF amplification-mediated acquired B-RAF inhibitor resistance // *Nat. Commun.* – 2012. – Vol.3. – P.724.
45. Sosman J.A., Kim K.B., Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick A.C., Weber J.S., McArthur G.A., Hutson T.E., Moschos S.J., Flaberty K.T., Hersey P, Kefford R, Lawrence D, Puzanov I, Lewis K.D., Amaravadi R.K., Chmielowski B, Lawrence H.J., Shyr Y, Ye F, Li J, Nolop K.B., Lee R.J., Joe A.K., Ribas A. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol.366. – P.707-714.
46. Strauss D.C., Thomas J.M. Transmission of donor melanoma by organ transplantation // *Lancet. Oncol.* – 2010. – Vol.11. – P.790-796.
47. Tang J.Y. Elucidating the role of molecular signaling pathways in the tumorigenesis of basal cell carcinoma // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2011. – Vol.30, 4 Suppl. – P.56-9.
48. Uribe P, Gonzalez S. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and squamous cell carcinoma of the skin: molecular bases for EGFR-targeted therapy // *Pathol. Res. Pract.* – 2011. – Vol.207. – P. 337-342.
49. Weber J. Immunotherapy for melanoma // *Curr Opin Oncol.* – 2011, Mar. – Vol.23(2) . – P.163-169.
50. Wei X, Walia V, Lin J.C., Teer J.K., Prickett T.D., Gartner J., Davis S; NISC Comparative Sequencing Program, Stemke-Hale K, Davies M.A., Gershenwald J.E., Robinson W, Robinson S, Rosenberg S.A., Samuels Y. Exome sequencing identifies GRIN2A as frequently mutated in melanoma // *Nat. Genet.* – 2011. – Vol.43. – P.442-446.
51. Wong C.S., Strange R.C., Lear J.T. Basal cell carcinoma // *BMJ.* – 2003. – Vol.327. – P.794-798.