



УДК 616.5-006.81-81-021-092-073.7-08+615.849

MELANOMA, THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM**МЕЛАНОМА, СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ**

Svyshchevska O.O. / Свищевська О.О.

<https://orcid.org/0009-0004-3797-5386>

Trofimova I.M. / Трофимова І.М.

к.мед.н., доцент / c.med.n., docent

<https://orcid.org/0000-0001-9811-9445>

Ziablitsev S.V. / Зябліцев С.В.

д.мед.н., професор / d.med.n., professor

<https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>

National Medical University named after O.O. Bogomolets,

Kyiv, ave. Beresteyskyi, 34

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,

Київ, просп. Берестейський, 34

Анотація. В роботі розглядається сучасний стан проблеми меланоми, її етіологію, розвиток з патофізіологічної точки зору, фактори ризику, роль мутацій генів, діагностику та сучасні методи лікування.

Ключові слова: меланома, ультрафіолетове випромінювання, MAPK, BRAF, C-Kit, таргетна терапія.

Актуальність. Прогноз Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) передбачає збільшення захворюваності на меланому на 25% протягом найближчих 10 років. П'ятирічна виживаність відрізняється в різних регіонах: в США вона складає 91%, у Західній Європі - 81%, а в менш розвинених країнах, включаючи Україну, вона становить близько 40%.

Основним чинником розвитку меланоми у 80-95% випадків є ультрафіолетове випромінювання, що має прямий мутагенний вплив на структуру ДНК, змушує клітини виділяти фактори росту, які разом з вільними радикалами утворюють окиснений меланін, який знижуватиме захисні механізми шкіри та пригнічуватиме апоптоз. У 5-14% випадків меланома є спадковим захворюванням, спричиненим мутаціями зародкової лінії. Ризик розвитку у вісім разів вищий у сім'ях, де в анамнезі є випадки меланоми, ризик розвитку другої первинної пухлини у пацієнтів з меланою у дев'ять разів вищий, ніж у загальній популяції.

Сигнальний шлях MAPK (RAS/RAF/MEK/ERK) є ключовим регулятором росту, диференціації, виживання та метастазування клітині та відіграє важливу роль у канцерогенезі. Надмірна активація спостерігається у 80-90% шкірних меланом, переважно внаслідок мутацій генів *BRAF* та *C-Kit*. Оскільки спостерігаються високі прирости поширеності злоякісної пухлини є актуальним розгляд патофізіологічних процесів їх виникнення для подальшого вибору медикаментозного лікування; стадійність та діагностика розвитку меланоми для оцінки ефективності хірургічних втручань та променевої терапії [2, 3, 6, 9].

Ціль. Розглянути етіологію меланоми, її розвиток з патофізіологічної точки зору, які фактори вважаються передраковим станом, визначення видів залежно від мутацій генів, діагностику та методи лікування злоякісного



процесу.

Матеріали і методи Отримані дані досліджень ВООЗ, МОЗ України щодо статистики, класифікації, причин та методів лікування меланом. Усі досліджувані рукописи були опубліковані протягом 2012-2023 років. Огляд літератури включає 200 наукових джерел, серед них у статтю включені 15.

Результати досліджень та їх обговорення

Меланома є однією з найбільш агресивних злоякісних пухлин, відомою своїм швидким зростанням і агресивним метастазуванням як гематогенним, так і лімфогенним шляхами. Незважаючи на те, що вона становить лише 5% від усіх вперше виявлених злоякісних захворювань шкіри, меланома спричиняє 75% смертей, пов'язаних з новоутвореннями шкіри.

У 2018 році захворюваність на меланому в Україні становила 7,9 випадків на 100 000 населення (грубий показник), зокрема 7,4 – у чоловіків і 8,4 – у жінок. Стандартизований показник (ASR) становив 5,3 випадки на 100 000 населення, а смертність – 1,8 на 100 000 населення (ASR).

Меланома частіше спостерігається у віці 30-50 років, причому жінки хворіють дещо частіше за чоловіків. У розвинених країнах захворюваність на меланому швидко зростає. Наприклад, стандартизовані показники в Австралії становлять 33,6 на 100 000 населення, у Новій Зеландії – 33,3, в Норвегії – 29,6, у Нідерландах – 25,7, у Швеції – 24,7, у Німеччині – 21,6, у Швейцарії – 21,3, у США – 12,7, а в Канаді – 12,4. Зростання захворюваності перевищує темпи для всіх інших типів пухлин. У темношкірих людей меланома трапляється рідше, переважно на депігментованих ділянках кінцівок (долоні та стопи) [2, 4, 9].

Таблиця 1 - Діагностика меланом в Україні станом з 2009-2023 рр. [3]

Рік	Кількість обстежених людей	Кількість виявлених меланом	Кількість виявлених раків шкіри
2009	232	8	10
2010	475	9	23
2011	4039	90	117
2012	4576	61	187
2013	9648	168	352
2014	813	3	15
2015	120834	208	750
2016	95341	222	647
2017	69577	185	607
2018	73825	214	833
2019	93014	238	669
2020	3592	91	36
2021	3764	38	85
2023	5280	116	226
Всього	485010	1651	4557

<https://stop-melanoma.net/>



Найчастіше меланома вражає шкіру (становить 83% випадків), близько 7% припадає на сітчасту та райдужну оболонку ока, мозкову оболонку, стравохід, пряму кишку та інші внутрішні органи (рис. 1). І лише у 3% не вдається дігностувати первинну локалізацію.



https://new.meduniv.lviv.ua/uploads/repository/kaf/kaf_oncology_fpge

Рис. 1. Статистика локалізації меланом [3, 5]

Захворюваність на меланому пов'язана з інсоляцією, як природною, так і штучною (солярії), тому в південних країнах захворюваність вища. Гормональні зміни, такі як статеве дозрівання, вагітність та клімакс, також можуть впливати на захворюваність і перебіг меланом.

Важливу роль у розвитку меланоми відіграє ультрафіолетове (УФ) випромінювання, яке має мутагенний вплив на ДНК і стимулює виділення факторів росту клітинами шкіри, ослаблюючи захисні механізми шкіри та сприяючи утворенню окисленого меланіну, що пошкоджує ДНК і пригнічує апоптоз. До факторів ризику належать природні фенотипові особливості та імунні порушення [7, 11].

Генетичні фактори також можуть бути причиною неопластичної трансформації, наприклад, мутації в генах *CDKN2A* та *CDK4*. За нормальних фізіологічних умов білок p16 виконує функцію інгібітора протеїнкінази, циклінзалежної кінази 4 (CDK4) та цикліну D1 (CCND1). Він відіграє ключову роль у регуляції клітинного циклу через шлях контролю RB1 та p14ARF, а також взаємодіє з білком p53, стабілізуючи його за допомогою зв'язування з MDM2 (murine-double-minute 2). Таким чином, ген *CDKN2A* бере участь у регулюванні двох важливих шляхів контролю клітинного циклу, що має значення для меланомогенезу.

Майже у 50% меланом виявляються мутації гену *BRAF*, які частіше зустрічаються у молодих пацієнтів. Меланома з мутацією *BRAF* характеризується швидким проростанням у лімфовузлі та агресивним



метастазуванням, особливо в мозок. Пацієнти з *BRAF*-мутованою меланою без таргетної терапії мають нижчу медіану виживання. Мутація V600E, а саме заміна амінокислоти валіну на глутамінову кислоту призводить до постійної активації RAS, що викликає неконтрольований ріст клітин.

Ген *C-KIT* кодує білок, який є ключовим у процесі передачі сигналів всередині клітини. Цей білок, тирозинкіназний рецептор, активується при взаємодії з певними сигнальними молекулами. Мутації в гені *C-KIT* можуть спричинити постійну або підвищену активацію рецептора, що веде до неконтрольованого росту та диференціації клітин, характерних для ракових утворень. Ген *C-KIT*, зміни в якому виявлені як потенційні драйвери прогресії меланоми, має велике значення в розвитку цього захворювання. Зниження функціональної активності протоонкогену *C-KIT* вивчено як у мишей, так й в людей, і було встановлено його роль у розвитку пігментних порушень.

У нормальних умовах ген *C-KIT* експресується під час розвитку меланоцитів і бере участь у меланогенезі та виживанні меланоцитів під час їхньої міграції з неврального гребеня. Лігандом для *C-KIT* є фактор стовбурових клітин (stem-cell factor, SCF), також відомий як c-kit ligand. Зв'язування цього ліганду з екстраклітинним доменом індукуює димеризацію *C-KIT*, що супроводжується аутофосфорилуванням тирозинових залишків. Ці залишки виступають "стикочними вузлами" для декількох білків, ініціюючи сигнал, який запускає каскад реакцій, що призводить до активації багатьох нижчих ефекторів, зокрема MAPK [4, 7, 12, 15].

Згідно з мутаціями генів виділяють таку класифікацію меланом:

1. Поверхнева поширена меланома. Припадає 70% випадків. Гістологічно має атипові меланоцити, які вражають дерму та епідерміс. Найчастіше її розвиток пов'язаний з мутаціями в гені *BRAF*.

2. Нодулярна меланома. На цей тип припадає від 15% до 30% випадків. Найчастіше має активаційні мутації в гені *BRAF*.

3. Лентіго-меланома становить 5%, виникає у літніх пацієнтів внаслідок зляклого лентіго, ластовиння Хатчінсона або зляклого меланоми *in situ*. Вона пов'язана з мутаціями в гені *C-KIT*.

4. Акральна лентигінозна меланома. Припадає від 2% до 10% випадків. Виникає на долонях, підошвах, під нігтями та має характерну картину для лентіго. Характеризується мутаціями в гені *C-KIT*.

5. Амеланотична меланома. Це меланома, яка не виробляє пігменту, зустрічається у менше 10% випадків. Вона може бути рожевою, червоною або світло-коричневою та має чіткі межі.

Окрім новоутворень виділяють ще передракові стани:

1. Атипові невуси. Це невуси більше 5 мм, з пігментацією різної інтенсивності, неправильною формою, асиметрією та нечіткими контурами.

2. Природжені невуси. Вони виникають при народженні або впродовж раннього дитинства і мають високий ризик малігнізації.

3. Лентіго Дюбрейля – це веснянка гігантських розмірів, яка повільно збільшується протягом життя, з трансформацією невусних утворень з однієї форми в іншу, що спостерігається як поступовий перехід атипового невуса до



більш спокійнішого.

Для подальшої діагностики та лікування необхідно розуміти стадії прогресування меланому:

Нульова стадія. Це найменш важка стадія, при якій пухлина не збільшується і залишається на початковому місці. У деяких пацієнтів можуть спостерігатися виразки.

Перша стадія. Товщина новоутворення не перевищує 1-2 мм. Метастази в лімфатичних судинах відсутні, тому процес обмежується локальними змінами.

Друга стадія. Меланобластома досягає товщини 1,5-4 мм і проникає через усі шари шкіри. Лімфовузли та підшкірно-жирова тканина ще не задіяні у онкологічний процес, хоча можуть бути уражені локальні лімфатичні вузли.

Третя стадія. Товщина новоутворення перевищує 4 мм. Додаткові пухлини можуть з'явитися у радіусі 2-3 см від основної. Рак починає вражати підшкірно-жировий шар, а у регіональних лімфатичних вузлах з'являються метастази меланому.

Четверта стадія. Метастази поширюються не лише на лімфовузли, а й на внутрішні органи. Летальний результат спостерігається майже у 100% випадків.

Діагностичні критерії включають в себе:

Асиметрія (Asymmetry) – характеризується асиметричними обрисами, коли одна половина новоутворення не відповідає іншій.

Безладні кордони (Border irregularity) – контури часто мають зубчастий або нерівний вигляд, можуть витягуватись у вигляді хибної ніжки, тоді як звичайна родимка зазвичай має рівні та гладкі краї.

Колірні зміни (Colour variegation) – можуть мати різні кольорові відтінки, від чорного до білого. Чорний колір свідчить про накопичення меланіну у верхніх шарах шкіри, а чорний із синім – про накопичення пігменту у середньому шарі шкіри. Почервоніння та лущення поверхні вказують на запальний процес.

Діаметр (Diameter) – часто мають діаметр більше 6 мм, який вимірюється по найдовшій осі. Меланому діаметром менше 6 мм зустрічаються рідко, зазвичай їх розмір перевищує 10 мм.

В першу чергу для діагностики рівня злоякісності проводять пункційну ексцизійну біопсію, результати якої дозволяють визначити товщину пухлини за Бреслоу та наявність виразкування, що є ключовими для вибору лікувальної тактики. Пацієнти з товщиною пухлини <0,8 мм потребують лише хірургічного лікування, тоді як при товщині >1,0 мм обов'язковою є біопсія сторожових лімфатичних вузлів для визначення стадії захворювання [1, 6, 9, 15].

Якщо пухлина має призначення до хірургічного лікування, то воно може здійснюватись двома способами:

1. Широка ексцизія (висічення) – являє собою видалення пухлини разом із певним обсягом здорової тканини з обох боків. При меланомі «*in situ*» висіченні тканини становлять 0,5 см; при менше 1 мм проростання – 1 см; від 2 до 4 мм – 2 см; більше 4 см – мінімум 2 см.

2. Mohs-хірургія є передовим методом лікування раку шкіри з найменшим ризиком рецидивів і мінімальною травматизацією тканин. Лікування



здійснюється поетапно з гістологічним контролем, що дозволяє зберегти здорові тканини і досягти естетичного результату. Включає в себе 4 основні етапи: видаляється видима частина пухлини, при цьому максимально зберігаються оточуючі тканини; проведення гістологічного дослідження тонких зрізів видаленого матеріалу; видаляється наступний шар тканин з мікроскопічним відступом, включаючи відгалуження пухлини; повторне гістологічне оцінювання країв резекції під мікроскопом [8,11].

До фармакологічних методів лікування відносять таргетну і ад'ювантну терапію. Меланома характеризується активацією сигнального шляху мітогенактивованої протеїнкінази (МАРК), що виникає внаслідок мутації гена *BRAF*. Це призводить до неконтрольованого росту клітин і блокування апоптозу. Інгібітори BRAF-кінази, такі як вемурафеніб і дабрафеніб, розроблені для специфічного блокування цього сигнального шляху на різних його етапах. Завдяки застосуванню інгібіторів BRAF частота об'єктивної відповіді на лікування та загальна виживаність пацієнтів значно покращились у порівнянні з традиційним дакарбазином. Ці інгібітори стали революційним проривом у терапії метастатичної меланоми, забезпечуючи більш ефективне стримування прогресування хвороби. Інгібітори BRAF-кінази дозволяють не тільки блокувати неконтрольовану проліферацію меланоцитів, але й сприяють апоптозу злоякісних клітин. Це робить їх надзвичайно ефективними у боротьбі з меланою, зменшуючи ризик рецидивів і покращуючи якість життя пацієнтів.

З часом було запропоновано використовувати комбіновану терапію, що включає інгібітори BRAF та МЕК, яка виявилась більш ефективною і безпечною порівняно з монотерапією лише інгібіторами BRAF. Дослідження Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США у 2018 році зареєструвало дієву комбінацію дабрафенібу та траметинібу у якості ад'ювантної терапії після виконання радикальної операції у пацієнтів з позитивним BRAF-статусом та ураженням при цьому регіонарних лімфатичних вузлів [2, 5, 6].

Окрім цього існують складні імунологічні механізми лікування меланоми. Враховуючи те, що тканина пухлини є інфільтрованою CD8⁺-клітинами, до 2012 року застосовували інтерферони, інтерлейкіни, левамизол, комбінацію з дакарбазином (проте ця схема лікування згідно з проведеними мета-аналізами є недієвою для лікування II, III і IV стадій меланоми).

Сьогодні препаратом вибору є інгібітор PD-1 (Пембролізумаб), який діє шляхом зв'язування CTLA-4 із лігандом B7 пригнічуючи таким чином сигнали до ядра T-клітин, які в подальшому зв'язуються PD-L1/2 у пухлинній клітині, що стимулює протипухлинну імунну відповідь.

До кінця XX століття було виявлено, що імунна система може взаємодіяти з раковими клітинами, сприяючи або стримуючи їх ріст. Такий дводольний вплив зумовлює наявність трьох можливих сценаріїв взаємодії: елімінація, рівновага та вислизання. При цьому остання категорія є найбільш складною, оскільки включає в себе розвиток механізмів, що дозволяють пухлинам уникнути впливу цитотоксичних T-лімфоцитів, які здатні знищити ракові



клітини лише за 20 хвилин. Імунна відповідь в цьому випадку спрямована на елімінацію не самої пухлини, а на вплив на Т-лімфоцити її мікрооточення [1, 3, 9].

У поєднанні із медикаментозною терапією та хірургічним лікуванням застосовують променеви терапію. Технологія інтенсивно модульованої радіаційної терапії (IMRT) дозволяє точно подати високу дозу іонізуючого випромінювання в область, де залишилися можливі злоякісні клітини після хірургічного видалення пухлини. Це досягається завдяки здатності формувати радіаційну дозу з точністю до кожного маленького поля випромінювання, що може мати різну форму. Таким чином, можна створити згубну для ракових тканин дозу в обсязі, який точно відповідає контуру видаленої пухлини, з мінімальним впливом на навколишні здорові тканини.

Електронотерапія використовує елементарні частинки (електрони) для доставки дози іонізуючого випромінювання. Вони проникають в організм на невелику глибину, що робить їх ідеальними для лікування поверхневих пухлин або тих, які знаходяться недалеко від поверхні тіла. У порівнянні з фотонами, які використовуються в IMRT, електрони не проникають на значну глибину, що дозволяє мінімізувати вплив на здорові тканини, що знаходяться за опромінюваною областю. Таким чином, електронотерапія спрямована на максимальне ураження ракових клітин при мінімальному впливі на навколишні здорові тканини.

Широкої популярності набуває КіберНіж, що має вищу ефективність та безболісність лікування пухлини. Система CyberKnife використовує високоенергетичний лінійний прискорювач, змонтований на роботизованій "руці", яка має 6 ступенів свободи. Ця технологія дозволяє точно лікувати пухлинні клітини з сотень різних позицій, варіюючи кути під якими подається випромінювання (від 100 до 300 різних кутів). Під час процедури пацієнт розташовується на роботизованому столі, що дозволяє комфортно утримувати його в позиції протягом лікування. Сам прискорювач CyberKnife рухається навколо пацієнта, точно націлюючи випромінювання на пухлину з різних напрямків і кутів. Цей підхід забезпечує максимальну точність і ефективність в доставці радіаційної дози, мінімізуючи при цьому вплив на навколишні здорові тканини і органи. CyberKnife є важливим інструментом в лікуванні різних типів пухлин, зокрема в тих випадках, коли точність і спрямованість лікування мають вирішальне значення [7, 9, 13].

Нове дослідження *in vitro* показало, що екстракт канабісу, зокрема канабіноїд РНЕС-66 з рослини *Cannabis sativa*, має потенційно обіцяні властивості у вповільненні росту клітин меланоми та підвищенні рівня клітинної загибелі. Дослідження, проведене в Університеті Чарльза Дарвіна в Австралії, зосередилося на запрограмованій смерті клітин, яку спричинює специфічний канабіноїд РНЕС-66. Попередні наукові дослідження показали, що активація рецепторів СВ1 і СВ2 за допомогою зовнішніх сполук рослинного походження може призводити до інгібування росту пухлини у різних формах раку, включаючи недрібноклітинний рак легенів, рак простати та меланому. Ці рецептори виявляються в клітинах пухлин і функціонують як медіатори, що



активують різноманітні молекулярні сигнальні шляхи. Екстракт РНЕС-66 з *Cannabis sativa* ефективно пригнічує ріст і рухливість клітин меланоми. Вчені провели детальний аналіз механізмів, що лежать в основі цього впливу, що вказує на можливі мішені для розроблення нових лікарських засобів. Це дослідження відкриває нові перспективи для використання канабіноїдів у лікуванні клітин меланоми і може привести до подальших наукових проривів у цій області [1, 4, 14].

Щоб застерегти виникнення меланоми необхідно вжити таких заходів: перебування на сонці має обмежуватися в періоди найбільшої інтенсивності УФ-випромінювання, що відповідає між 10 годинами ранку і 4 годинами дня; носіння захисного одягу, капелюха з широкими полями і сонцезахисних окулярів допомагає уникнути прямого впливу ультрафіолету на шкіру; сонцезахисний крем з SPF щонайменше 30 є необхідним компонентом захисту, який слід наносити кожні дві години під час перебування на відкритому повітрі, а також за 15 хвилин до виходу на вулицю; регулярне оглядання шкіри, як самостійно, так і за допомогою фахівця, дозволяє вчасно виявляти будь-які зміни або підозрілі утворення, що можуть потребувати додаткового медичного обстеження. Особливо важливо це для людей із підвищеним ризиком розвитку раку шкіри.

Ці рекомендації повинні бути включені до попереджувальних програм і спрямовані на підвищення освіти серед громадськості щодо важливості захисту від сонячних уражень і профілактики меланоми.

Висновки

1. Меланома залишається серйозною медичною проблемою зі зростаючою тенденцією поширення, що потребує подальшого дослідження і удосконалення стратегій профілактики та лікування. Генетичні дослідження підтверджують важливість індивідуальних генетичних особливостей у ризику розвитку меланоми, що може сприяти персоналізованому підходу до профілактики та терапії. Важливість вчасної діагностики та регулярного скринінгу не може бути переоцінена, оскільки вони забезпечують раннє виявлення хвороби і покращують прогноз.

2. Раціональним і дієвим є використання дабрафенібу та траметинібу як комплексної терапії. Ця терапія спрямована на пригнічення мутацій генів *BRAF* та *C-Kit*.

3. Окрім зазначених фармакологічних препаратів, можлива комбінація з хірургічними методами (за методом Мооса, широка ексцизія) і променевої терапії (КіберНіж, IMRT), що має високий відсоток одужання серед пацієнтів із злоякісними пухлинами.

Список літератури:

1. Bono A, Tolomio E, Trincone S et al. Micro-melanoma detection: a clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter < or ¼ 3 mm. *Br J Dermatol* 2006; 155(3): 570–573.

2. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer



staging manual. CA Cancer J Clin 2017; 67(6): 472–492.

3. Рак в Україні, 2019-2020. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 22 - Київ, 2021.

4. Kittler, H., Pehamberger, H., Wolff, K., et al. (2002). Diagnostic accuracy of dermoscopy. The Lancet Oncology, 3(3), 159-165.

5. Mitra D., Luo X., Morgan A. et al. (2012) An ultraviolet-radiation-independent pathway to melanoma carcinogenesis in the red hair/fair skin background. Nature, 491(7424): 449–453.

6. Garbe C., Amaral T., Peris K. et al. (2020b) European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment — Update 2019. Eur. J. Cancer, 126: 159–177.

7. Stolz W., Schiffner R., Burgdorf W.H.C. (2002) Dermatoscopy for facial pigmented skin lesions. Clinics in Dermatology, 20(3): 276–278.

8. Vuong K., Armstrong B.K., Drummond M. et al. (2020) Development and external validation study of a melanoma risk prediction model incorporating clinically assessed naevi and solar lentigines. Br. J. Dermatol., 182(5): 1262–1268.

9. Lee K.J., di Meo N., Yélamos O., Malvey J. (2020) Dermoscopy/Confocal Microscopy for Melanoma Diagnosis. In: Cutaneous Melanoma, 145–194.

10. Gogas H., Eggermont A.M.M., Hauschild A. et al. (2009) Biomarkers in melanoma. Ann. Oncol., 20: 8–13.

11. Ruiter D.J., Spatz A., van den Oord J.J., Cook M.G. (2002) Pathologic staging of melanoma. Seminars in Oncology, 29(4): 370–381.

12. Valachis A., Ullenhag G.J. (2017) Discrepancy in BRAF status among patients with metastatic malignant melanoma: A meta-analysis. Eur. J. Cancer, 81: 106–115.

13. Elder D.E., Massi D., Scolyer R.A., Willemze R. (2018) WHO Classification of Skin Tumours. Fourth Edition.

14. Herraiz C., Garcia-Borron J.C., Jiménez-Cervantes C., Olivares C. (2017) MC1R signaling. Intracellular partners and pathophysiological implications. Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis., 1863(10 Pt. A): 2448–2461.

15. Pizzichetta M.A., Talamini R., Stanganelli I. et al. (2004) Amelanotic/hypomelanotic melanoma: clinical and dermoscopic features. Br. J. Dermatol., 150(6): 1117–1124.

Abstract Background. *Melanoma of the skin is one of the most dangerous forms of cancer, characterized by a high risk of recurrence and metastasis, and has an aggressive and unpredictable course. Although accounting for less than 10% of all skin malignancies, this form of cancer takes the majority of lives, accounting for 80% of deaths in this category. Even 30-40 years ago, melanoma was a rare disease, but since then its distribution has increased significantly, and this trend continues. The annual increase in cases of this disease is about 5% in the world, which is one of the highest among all cancers, with the exception of lung cancer. That is why in this article we will consider the etiology, pathogenetic mechanisms of occurrence, stages of the process, diagnostics and modern methods of surgical and pharmacological treatment.*

Aim. *Consider the etiology of melanoma, its development from a pathophysiological point of view, what factors are considered a precancerous condition, the definition of types depending on gene mutations, diagnosis and methods of treatment of the malignant process. Consider the etiology of melanoma, its development from a pathophysiological point of view, what factors are considered*



a precancerous condition, the definition of types depending on gene mutations, diagnosis and methods of treatment of the malignant process.

Materials and methods. Received research data from WHO, Ministry of Health of Ukraine regarding statistics, classification, causes and methods of treatment of melanoma. All studied manuscripts were published during 2012-2023. The literature review includes 200 scientific sources, 15 of which are included in the article.

Results. The establishment of the relationship between the effect of UV radiation and genetic mutations of the BRAF, C-Kit genes in the occurrence and diversity of melanoma was studied

Conclusion. According to the etiology, type and stage of the tumor, treatment methods have been developed, in particular, multi-complex therapy of BRAF inhibitors, with the simultaneous use of surgical and radiation methods.

Key words: melanoma, ultraviolet radiation, MAPK, BRAF600, C-Kit, targeted therapy.