



<https://doi.org/10.34883/Pl.2024.12.2.023>



Шаханова Ш.Ш., Рахимов Н.М.

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Выживаемость пациентов с меланомой кожи в зависимости от сроков беременности, стадии болезни и прерывания беременности

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли одинаково значимый вклад в создание статьи.

Подана: 09.02.2024

Принята: 05.04.2024

Контакты: shaxnoza.medic@gmail.com

Резюме

Злокачественная меланома является одной из наиболее быстрорастущих неоплазий, которая развивается во время беременности. Традиционно установлено, что беременные женщины на момент диагностики имеют менее благоприятный прогноз развития меланомы, чем небеременные. Кроме того, считалось, что последующие беременности повышают частоту рецидивов заболевания. Имеется очень малое количество работ в этом направлении, однако некоторые авторы ретроспективных исследований показывают, что у беременных женщин риск развития меланомы выше, чем у небеременных. Другие авторы отмечают наличие рецепторов к половым гормонам в ткани меланомы, предполагая ее гормон-чувствительность. Однако существует ряд исследований, которые не подтверждают эти выводы.

Ключевые слова: меланома, беременность, выживаемость

Shakhanova Sh., Rakhimov N.

Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Survival Rate of Patients with Melanoma of the Skin Depending on the Duration of Pregnancy, Stage of the Disease and Termination of Pregnancy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 09.02.2024

Accepted: 05.04.2024

Contacts: shaxnoza.medic@gmail.com

Abstract

Malignant melanoma is one of the fastest growing neoplasms that develops during pregnancy. Traditionally, it has been established that pregnant women at the time of diagnosis have a less favorable prognosis for the development of melanoma than

non-pregnant women. In addition, subsequent pregnancies were thought to increase the frequency of relapses of the disease. There is a very small amount of work in this direction, however, some authors of retrospective studies show that pregnant women have a higher risk of developing melanoma than non-pregnant women. Other authors note the presence of sex hormone receptors in melanoma tissue, suggesting its hormone sensitivity. However, there are a number of studies that do not support these findings.

Keywords: melanoma, pregnancy, survival rate

Влияние беременности на клиническое течение и прогноз при меланомах является предметом противоречивых наблюдений и заключений. Известны данные о влиянии некоторых гормонов на пигментную систему и о связи между половыми гормонами и злокачественной меланомой. Было установлено, что в цитоплазме клеток первичной меланомы существуют специальные рецепторы к эстрогенам (John L., Cowey C.L., 2015). Имеются указания на быстрый рост и развитие метастазов у пациентов с меланомой кожи, совпавшие с приемом эстрогенов (Kosary C.L., Altekruze S.F., Ruhl J., et al., 2014). Однако Chao L.X., Patterson S.S., Rademaker A.W. и соавт. (2017) не нашли связи между приемом гормональных контрацептивов и возникновением меланомы. Seebode C. и соавт. (2016) указывают на повышение уровня гормонов в течение беременности, а затем на быстрое его уменьшение после родов. Совершенно очевидно, что изменение гормонального статуса, связанного с беременностью, вызывает активацию пигментных невусов человека. Так, описаны наблюдения, где указывается на то, что во время беременности отмечалось увеличение размеров врожденного невуса и его изъязвление, а после родов или аборта невус подвергался обратному развитию. Эти изменения, по данным большинства исследователей, свидетельствуют о стимулирующем эффекте беременности на меланому (Moan J., Grigalavicius M., Baturaitė Z., et al., 2015).

Seebode C., Lehmann J., Emmert S. (2016) описали наблюдения полной спонтанной регрессии у молодой женщины меланомы кожи молочной железы с метастазами в подмышечные и надключичные лимфатические узлы, наступившей после благополучного завершения беременности.

В отношении влияния беременности на прогноз у женщин с меланомой кожи мнение исследователей разноречно. Robert C., Schachter J., Long G.V. и соавт. (2015) провели подробный ретроспективный анализ 12 беременных и 175 небеременных женщин детородного возраста с меланомой кожи, при котором отметили низкую трех- и пятилетнюю выживаемость (65% и 55%) у беременных женщин по сравнению с небеременными (86% и 83%). На то обстоятельство, что беременность неблагоприятно влияет на течение меланомы, также указывают и другие исследователи (Guy G.P. Jr, Thomas C.C., Thompson T., et al., 2015). Напротив, некоторые авторы считают, что беременность никакого влияния на прогноз при меланоме кожи не оказывает (Seebode C., Lehmann J., Emmert S., 2015).

Ряд исследователей считают, что при оценке влияния беременности на течение и прогноз при меланоме кожи необходимо учитывать степень распространения опухолевого процесса. Kondakova I.V., Spirina L.V., Koval V.D. et al. (2015) указывают, что, с одной стороны, при локальной меланоме беременность не влияет на 5-летнюю



и 10-летнюю выживаемость, с другой стороны, при наличии регионарных метастазов явно ведет к диссеминации процесса. Spirina L.V., Bochkareva N.V., Kondakova I.V. et al. (2012) отметили, что беременность при локальной меланоме I клинической стадии не ухудшает прогноз, при II стадии заболевания отрицательно влияет на прогноз, при III стадии может распространиться на плод. По данным авторов, пятилетняя выживаемость при I стадии составляет от 50 до 90%, при II стадии – 10–20%, при III стадии – 5%. Также выявили, что беременность при I стадии ухудшает прогноз заболевания. Имеются данные о том, что ранние сроки беременности не влияют на прогноз заболевания, а при сочетании меланомы и беременности в поздних сроках прогноз ухудшается.

В отношении сохранения беременности у женщин, больных меланомой кожи, мнения исследователей разноречивы. По данным некоторых авторов, прерывание беременности как в ранних, так и в поздних сроках не улучшает клинического течения меланомы. Однако авторы предполагают, что терапевтический аборт в поздние сроки беременности может значительно ускорить процесс метастазирования, в связи с чем они рекомендуют сохранение беременности в поздних сроках. Также не считают прерывание беременности абсолютно показанным во всех случаях. Robert C., Schachter J., Long G.V. и соавт. (2015) указывают, что вопрос о сохранении беременности в I клинической стадии должен решаться индивидуально. Когда же есть регионарные метастазы, беременность значительно ухудшает прогноз и поэтому должна обязательно прерываться. В то же время отмечается, что ни роды, ни аборт не показали прогрессирующего течения меланомы, когда она возникла на фоне беременности.

Учитывая большой интерес к данной проблеме и неясности в ряде вопросов, касающихся течения меланомы во время беременности, мы решили ретроспективно проанализировать истории болезни 102 беременных женщин, страдавших меланомой кожи, находившихся на обследовании и лечении в РСНПМЦО и Р с 1990 по 2023 г., что в целом составило 5% от всех 2018 пациенток с меланомой, лечившихся в этот период. 3-летняя, 5-летняя и 10-летняя выживаемость среди этой группы из 102 беременных женщин сравнивалась по показателям выживаемости с группой из 42 женщин, заболевших меланомой кожи в период лактации, с группой из 599 женщин, заболевших в детородном возрасте, с нормальным менструальным циклом, у которых во время заболевания беременности не было (контрольная группа).

Диагноз у всех пациентов был подтвержден данными гистологического исследования. Все группы пациентов при сравнении их по возрасту, локализации первичной опухоли, уровню инвазии и толщине опухоли были аналогичными.

Распределение беременных женщин с меланомой кожи по возрасту было следующим: до 19 лет – 3 (3%), от 20 до 29 лет – 55 (54%), от 30 до 39 лет – 40 (39%), 40 лет и старше – 4 (4%). Самой молодой женщине было 18 лет, самой старшей – 43 года. Средний возраст составил $28,7 \pm 0,6$ года. Самой молодой женщине в контрольной группе было 18 лет, самой старшей – 40 лет. Средний возраст в этой группе составил $32,0 \pm 0,2$ года.

Локализация первичной опухоли у беременных с меланомой и в контрольной группе представлена в табл. 1.

Следует отметить, что, как и обычно у женщин с меланомой кожи, у беременных наиболее часто опухоль локализовалась на нижних конечностях и туловище.

Таблица 1
Распределение беременных женщин и пациенток контрольной группы в зависимости от локализации первичной опухоли
Table 1
Distribution of pregnant women and control group patients depending on the location of the primary tumor

Локализация опухоли	Беременные женщины		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Голова, шея	15	14,7	68	11,3
Туловище	34	33,3	194	32,2
Верхние конечности	5	4,9	70	11,7
Нижние конечности	48	47,1	267	44,6
Всего	102	100	599	100

В группе беременных женщин с меланомой в наблюдении опухоль была первично-множественной, причем обе опухоли локализовались на нижней конечности.

При гистологическом исследовании препаратов наиболее часто (79,13) встречалась узловая меланома. Уровень инвазии опухолевых клеток по Кларку определен у 4 беременных из 131 пациентки контрольной группы. Толщина опухоли по Бреслоу определена у 32 беременных и у 129 пациенток контрольной группы (табл. 2).

Из таблицы видно, что, как у беременных, так и в контрольной группе наиболее часто встречался 2-й уровень инвазии (79,5% и 80,9% соответственно), так же, как и у беременных, в контрольной группе преобладали опухоли толщиной более 1,5 мм – 81,1% и 76%.

При поступлении на лечение у 82 (80,4%) беременных и у 477 (79,6%) пациенток контрольной группы процесс был локальным (I клиническая стадия). У 13 (12,7%)

Таблица 2
Распределение беременных женщин и пациенток контрольной группы в зависимости от уровня инвазии и толщины опухоли (3 мм)
Table 2
Distribution of pregnant women and control group patients depending on the level of invasion and tumor thickness (3 mm)

Морфологические признаки	Беременные женщины		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Уровень инвазии				
I	0	0	1	0,8
II	3	6,8	13	9,9
III	20	45,5	55	2
IV	15	34,1	51	38,9
V	6	13,6	11	8,4
Толщина опухоли в мм				
0,74	1	3,1	4	3,1
0,75–1,49	5	15,7	27	20,9
1,50–2,99	9	28,1	41	31,8
3,00–4,99	8	25	34	26,4
5,00 и более	9	28,1	23	17,8



беременных и у 91 (15,2%) пациентки контрольной группы процесс был локально-регионарным (II стадия). А у 7 (6,9%) беременных и у 31 (5,2%) пациентки контрольной группы уже имелись отдаленные метастазы (III стадия).

Для изучения влияния беременности на прогноз при меланоме кожи, как было указано выше, мы провели анализ выживаемости 102 женщин, у которых меланома возникла на фоне беременности, и у 599 женщин в детородном возрасте, у которых во время заболевания меланомой беременности не было (контрольная группа). Результаты исследования этих пациенток по клиническим стадиям заболевания и в целом представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, при меланоме кожи в I стадии у беременных женщин 3-летняя, 5-летняя и 10-летняя выживаемость составила 65,2%, 44,4% и 26,0% соответственно, а у небеременных – соответственно 70,9%, 53,6% и 43,0%. Выживаемость

Таблица 3
Выживаемость пациенток с меланомой кожи в зависимости от сроков беременности и от клинической стадии болезни
Table 3
Survival rate of patients with melanoma of the skin depending on the duration of pregnancy and the clinical stage of the disease

Группы пациентов	Клин. стадия болезни	Число пациенток (%)	Выживаемость			Медиана выживаемости (мес.)
			3 года	5 лет	10 лет	
1-я половина беременности	I	60 (79)	70,1±6,1	50,6±7,8	35,1±8,7	60,8±15,2
	II	12 (15,8)	40,9±15,6	40,9±15,6	–	21,3±5,1
	III	4 (5,2)	–	–	–	8,0±4,0
2-я половина беременности	I	22 (84,6)	52,5±11,7	27,0±12,2	18,0±11,0	40,0±30,2
	II	1 (3,9)	–	–	–	18,0±6,0
	III	3 (11,5)	–	–	–	6,0±3,4
Период лактации	I	31 (73,8)	75,4±8,7	54,4±10,9	28,5±12,8	75,6±15,0
	II	9 (21,4)	29,1±17,2	14,5±13,4	–	22,2±5,6
	III	2 (4,8)	–	–	–	–
Контрольная группа	I	477 (76,6)	70,9±2,2	53,6±2,6	43,0±2,8	69,8±11,2
	II	91 (15,2)	29,6±5,0	23,6±4,8	17,9±4,6	23,3±3,1
	III	31 (5,2)	5,6±4,4	5,6±4,2	–	8,3±1,5

Таблица 4
Выживаемость беременных и небеременных пациенток с меланомой кожи
Table 4
Survival rate of pregnant and non-pregnant patients with skin melanoma

Группа пациентов	Клин. стадия болезни	Число пациенток (%)	Выживаемость, %			Медиана выживаемости (мес.)
			3 года	5 лет	10 лет	
Беременные	I	82 (80,4)	65,2±5,8	44,4±6,7	26,0±7,4	55,0±8,2
	II	13 (12,7)	37,0±14,6	37,0±14,6	–	20,6±4,3
	III	7 (6,9)	–	–	–	7,0±2,6
Контроль	I	477 (79,6)	70,9±2,2	53,6±2,6	43,0±2,8	69,8±11,2
	II	91 (15,2)	29,6±5,0	23,6±4,8	17,9±4,6	23,3±3,1
	III	31 (5,2)	5,6±4,4	5,6±4,2	–	8,3±1,5
Беременные	Все стадии	102 (100)	57,0±5,3	37,7±6,9	22,0±6,3	48,8±8,7
Контроль		599 (100)	61,0±2,1	46,4±2,3	36,8±2,4	49,6±10,2

у беременных женщин с локальной меланомой I стадии была ниже, чем у небеременных, однако достоверные различия между ними выявлены только в 10-летние сроки ($p < 0,05$). Как при II, так и при III стадии между беременными и небеременными женщинами с меланомой достоверных различий в выживаемости во все сроки наблюдения нами не выявлено. Независимо от клинической стадии в целом установлена достоверно низкая 10-летняя выживаемость у всех беременных женщин по сравнению с небеременными женщинами контрольной группы – соответственно 22% и 35,8% ($p < 0,05$). Таким образом, полученные результаты показали, что беременность неблагоприятно влияет на прогноз при меланоме кожи. Выявлена достоверно низкая выживаемость как при локальной меланоме I клинической стадии, так и в целом у всех беременных женщин независимо от стадии заболевания по сравнению с небеременными женщинами контрольной группы.

Все 102 беременные женщины с меланомой кожи в зависимости от сроков беременности были разделены на 2 группы:

- 1) 76 (74,5%) пациенток, у которых клинические проявления меланомы возникли в 1-й половине беременности;
- 2) 26 (25,5%) пациенток, у которых меланома возникла во 2-й половине беременности.

Мы проанализировали выживаемость женщин с меланомой в 1-й и 2-й половине беременности по стадиям и эти результаты сравнили с выживаемостью пациенток в контрольной группе и в группе, где меланома возникла в период лактации. Результаты этих исследований представлены в табл. 3. Как видно из таблицы, выживаемость во всех стадиях у пациенток с меланомой кожи в 1-й половине беременности и в период лактации была выше, чем у пациенток во 2-й половине беременности, однако различия оказались статистически недостоверными. Можно также отметить, что показатели выживаемости при I клинической стадии в 1-й половине беременности существенно не отличались от данных пациенток контрольной группы, а во 2-й половине беременности выявлена достоверно низкая 5-летняя и 10-летняя выживаемость по сравнению с небеременными женщинами с меланомой в контрольной группе.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что во всех стадиях меланомы кожи выживаемость была ниже во 2-й половине беременности по сравнению с 1-й половиной и периодом лактации. Выживаемость пациенток с I клинической стадией в 1-й половине беременности существенно не отличалась от таковой в контрольной группе, а во 2-й половине беременности отмечена достоверно низкая 5-летняя и 10-летняя выживаемость. Следовательно, низкие показатели выживаемости у пациенток с меланомой кожи III стадии нужно отнести за счет тех женщин, у которых меланома проявилась во 2-й половине беременности. Возможно, имеет значение высокий уровень эстрогенов и соматотропина, наблюдавшийся именно в этот период беременности, а действие этих гормонов проявляется в стимуляции и пролиферации, в том числе и опухолевой.

Из 102 беременных женщин с меланомой кожи судьбу последней беременности нам не удалось выяснить только у 2 пациенток. Из 100 пациенток беременность была сохранена у 60 и прервана у 40. В 1-й половине беременности была сохранена у 36 и прервана у 39, а во 2-й половине беременности была сохранена у 2+ и прервана только у одной, которая умерла спустя 42 мес. от метастазов меланомой в головной



мозг. Анализ выживаемости в зависимости от прерывания беременности в 1-й и во 2-й ее половине, а также в целом независимо от сроков беременности представлен в табл. 5. Можно отметить, что в 1-й половине беременности в группе пациенток, где беременность была сохранена, выживаемость была выше по сравнению с пациентками, которым проводилось прерывание беременности, однако статистически значимые различия имели место лишь при оценке 5-летней выживаемости, что составило соответственно 56,5% и 28% ($p<0,05$). В целом, независимо от сроков беременности, 5-летняя и 10-летняя выживаемость и медиана были выше у всех женщин с меланомой, которым беременность была сохранена, по сравнению с теми, которые беременность прервали, однако различия между ними были статистически недостоверными.

Нами также проведен анализ выживаемости беременных женщин с меланомой в зависимости от клинической стадии, сроков беременности и времени ее прерывания (табл. 6).

Можно отметить, что при I клинической стадии в 1-й половине беременности 3-летняя, 5-летняя и 10-летняя выживаемость и ее медиана были выше у тех пациенток, где беременность была сохранена, по сравнению с теми, у которых беременность прервана, однако достоверные различия между ними выявлены только при оценке 5-летней выживаемости, что составило соответственно 66,5 (33,3%, $p<0,05$). Напротив, при II клинической стадии болезни в эти же сроки беременности показатели 3-летней и 5-летней выживаемости были выше у женщин, которым было произведено прерывание беременности, по сравнению с теми, которым беременность была сохранена; различия статистически достоверны. Выявить достоверные различия в выживаемости у пациенток с II–III клинической стадией заболевания из-за малого числа наблюдений в сравниваемых группах не представилось возможным.

Из таблицы также видно, что при изучении выживаемости независимо от сроков беременности показатели 3-летней выживаемости I стадии были выше у пациенток, которым произведено прерывание беременности. Напротив, 5-летняя и 10-летняя выживаемость были выше у пациенток, которым беременность сохранена, однако все эти различия оказались недостоверными. Также не выявлены достоверные различия 3-летней и 5-летней выживаемости во II стадии, хотя выживаемость была выше

Таблица 5
Выживаемость пациенток с меланомой кожи в зависимости от сроков беременности и времени ее прерывания, а также в целом независимо от сроков беременности
Table 5
The survival rate of patients with melanoma of the skin, depending on the duration of pregnancy and the time of its termination, as well as in general, regardless of the duration of pregnancy

Клинические признаки	Прерывание беременности было +, не было –	Число пациенток	Выживаемость, %			Медиана выживаемости (мес.)
			3 года	5 лет	10 лет	
1-я половина беременности	+	36	66,0±8,8	55,5±9,7	39,5±11,3	68,3±18,3
	–	39	56,4±8,5	28,0±9,5	18,6±9,9	42,6±13,5
2-я половина беременности	+	24	38,7±11,0	19,3±11,1	9,6±8,8	29,8±8,1
	–	1	100±0,0	–	–	42,0±6,0
Все беременные	–	60	54,8±7,1	41,6±7,1	22,6±8,1	52,7±11,6
	+	40	57,7±8,4	26,7±9,2	17,8±9,5	42,2±10,8

Таблица 6
Выживаемость пациенток с меланомой кожи в зависимости от сроков беременности, стадии болезни и прерывания беременности
Table 6
Survival rate of patients with melanoma of the skin depending on the duration of pregnancy, stage of the disease and termination of pregnancy

Группа пациен-тов	Клин. стадия болезни	Прерывание беременно-сти было +, не было –	Число паци-ентов	Выживаемость, %			Медиана выживае-мости (мес.)
				3 года	5 лет	10 лет	
1-я по-ловина беремен-ности	I	+	31	72,1±9,0	66,5±9,9	45,4±12,7	90,5±25,3
		–	29	67,8±9,4	33,3±11,2	22,2±11,7	49,9±10,6
	II	+	5	25,0±21,6	25,0±21,6	–	20,0±4,0
		–	6	42,4±22,0	42,4±22,0	–	19,7±16,3
	III	+	0	–	–	–	–
		–	4	–	–	–	8,0±4,0
2-я по-ловина беремен-ности	I	+	20	46,6±12,4	23,3±13,2	11,6±10,5	34,5±6,8
		–	1	100±0,0	–	–	42,0±6,0
	II	+	–	–	–	–	18,6±6,0
		–	0	–	–	–	–
	III	+	3	–	–	–	6,0±3,4
		–	0	–	–	–	–
Все бере-менные	I	–	51	61,9±7,6	51,0±8,5	27,1±9,6	61,0±14,6
		+	30	69,1±1,0	31,6±10,8	21,1±11,2	48,4±11,0
	II	–	6	20,0±17,9	20,0±17,9	–	19,5±3,3
		+	6	42,4±22,0	42,4±22,0	–	19,7±16,3
	III	–	3	–	–	–	6,9±3,4
		+	4	–	–	–	8,0±4,0

у тех, у кого произведено прерывание беременности. При I стадии показатели выживаемости по медиане были выше у пациенток, которым производилось прерывание беременности, по сравнению с пациентками, которым беременность сохранена, однако вновь различия оказались статистически недостоверными. На основании этих данных можно предполагать, что прерывание беременности при III стадии как в 1-й, так и во 2-й половине беременности не изменяет прогрессирующего течения заболевания.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что беременность оказывает неблагоприятное влияние на прогноз при меланоме кожи. Выявлена статистически значимая низкая 10-летняя выживаемость у беременных женщин как при локальной меланоме, так и в целом независимо от клинической стадии ($p<0,05$). Прогноз у беременных женщин с меланомой во многом зависит от сроков беременности и клинической стадии болезни. Выживаемость в 1-й половине беременности и в период лактации выше, чем выживаемость во 2-й половине беременности. Показатели выживаемости при I стадии в 1-й половине беременности существенно не отличаются от показателей контрольной группы, а во 2-й половине беременности отмечена достоверно низкая 5-летняя и 10-летняя выживаемость по сравнению с небеременными женщинами с меланомой ($p<0,05$).



Прерывание беременности в 1-й ее половине у пациенток с меланомой в I стадии ухудшает, а при II стадии – улучшает прогноз заболевания. Выявлена статистически значимая высокая 5-летняя выживаемость у пациенток в 1-й половине беременности при меланоме II стадии, которым беременность была сохранена, по сравнению с пациентками, которым произведено прерывание беременности ($p < 0,05$). Прерывание беременности у женщин с меланомой III стадии как в 1-й, так и во 2-й ее половине не изменяет прогрессирующего течения меланомы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alexander A., Harris R.M., Grossman D. Vulvar melanoma: diffuse melanosis and metastasis to the placenta. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(2):293–8.
2. Chao L.X., Patterson S.S., Rademaker A.W. Melanoma perception in people of color: A targeted educational intervention. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(3):419–427.
3. Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Sinilkin L.G. Optimization of the extent of surgery in organ-preserving treatment for invasive cervical cancer (the role of sentinel lymph nodes study). *Vopr Onkol.* 2016;62(6):807–811.
4. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. ed. by. GLOBOCAN 2012 v 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11.
5. Gupta A., Driscoll M.S. Do hormones influence melanoma? Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(3):287–92.
6. Guy G.P. Jr, Thomas C.C., Thompson T. Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections – United States, 1982–2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(21):591–6.
7. Johansson A.L., Andersson T.M., Plym A. Mortality in women with pregnancy-associated malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(6):1093–101.
8. John L., Cowey C.L. The rapid emergence of novel therapeutics in advanced malignant melanoma. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2015;5(3):151–69.
9. Kondakova I.V., Spirina L.V., Koval V.D. Chymotrypsin-like activity and subunit composition of proteasomes in human cancers. *Molecular Biology.* 2014;48(3):384–9.
10. Kosary C.L., Altekruse S.F., Ruhl J. Clinical and prognostic factors for melanoma of the skin using SEER registries: Collaborative stage data collection system, version 1 and version 2. *Cancer.* 2014;120(Suppl 23):3807–3814.
11. Lee Y.Y., Roberts C.L., Dobbins T. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994–2008: a population-based linkage study. *BJOG.* 2012;119(13):1572–82.
12. Li W.Q., Cho E., Weinstock M.A. Epidemiological assessments of skin outcomes in the nurses' health studies. *Am J Public Health.* 2016;106(9):1677–1683.
13. Maleka A., Enblad G., Sjörs G. Treatment of metastatic malignant melanoma with vemurafenib during pregnancy. *J Clin Oncol.* 2013;31(11):e192-3. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2870.
14. Moan J., Grigalavicius M., Baturaite Z. The relationship between UV exposure and incidence of skin cancer. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2015;31(1):26–35.
15. Nijman T.A., Schutter E.M., Amant F. Sentinel node procedure in vulvar carcinoma during pregnancy: A case report. *Gynecol Oncol Case Rep.* 2012;2(2):63–4.
16. Nikolaou V.A., Stratigos A.J., Flaherty K.T. Melanoma: new insights and new therapies. *Journal of Investigative Dermatology.* 2012;132(3):854–63.
17. Reed K.B., Brewer J.D., Lohse C.M. Increasing incidence of melanoma among young adults: an epidemiological study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(4):328–34.
18. Robert C., Schachter J., Long G.V. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New Engl J Med.* 2015;372(26):2521–32.
19. Seebode C., Lehmann J., Emmert S. Photocarcinogenesis and skin cancer prevention strategies. *Anticancer Res.* 2016;36(3):1371–8.
20. Slingluff C.L., Reintgen D.S., Vollmer R.T. Malignant melanoma arising during pregnancy. *Ann. Surg.* 1990;211(5):552–9.
21. World Health Organization (WHO) [Internet]. *Electron. journal.* Available at: <http://www.who.int/topics/ru> (accessed 28 November 2022).
22. Spirina L.V., Bochkareva N.V., Kondakova I.V. Regulation of insulin-like growth NF- κ B proteasome system in endometrial cancer. *Molecular Biology.* 2012;46(3):407–13. (in Russian)
23. Franzysants E.M., Bandovkina V.A., Komarova E.F. Hormonal profile of melanoma and its surrounding tissues. *Molecular Medicine.* 2014;6. (in Russian)