

УДК 616.5-006.81-031.21-085-036

## Застосування негістологічних серологічних біомаркерів в прогнозуванні рецидивів і метастазування меланоми шкіри голови та шиї

Л. О. Ковтун, канд. мед. наук

Одеський національний медичний університет

КНП «Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр» ООР

м. Одеса (Україна)

Одеса (Україна)

### Ключові слова:

меланома, біомаркери, дерматоскопія, метастази, кальційзв'язуючий протеїн, інгібіторна активність меланоми, фактор росту гепатоцитів, еозинофільний катіонний білок, сироваткова індоламін-2,3-діоксигеназа, вітамін D, лактатдегідрогеназа

Рівень захворюваності на меланому зростає, причому, згідно з останніми даними, щороку в Сполучених Штатах Америки реєструється від 18% до 22% випадків меланоми в ділянці голови та шиї, незважаючи на те що голова та шия займають лише 9,0% загальної поверхні тіла [1].

Меланоми, що виникають на шкірі голови та шиї, є підгрупою меланом високого ризику через анатомічні аспекти, такі як активна васкуляризація та лімфовідтікання в цих ділянках, що, у свою чергу, робить цю патологію міждисциплінарною проблемою.

До факторів, які впливають на розвиток меланом шкіри голови та шиї, зараховують епідеміологічні (стать, вік, фототип шкіри за Фіцпатріком, важкі сонячні опіки в анамнезі та хронічне перебування на сонці) і клінічні (наявність ластовиння, лентиго, актинічного кератозу, уроджених великих невусів, розмір яких більший ніж 20 см, синдром диспластичного невуса, сімейна історія меланоми, історія кількох первинних меланом, локалізація меланоми, аутосомне-рецесивне захворювання – пігментна ксеродерма). Прогноз уже наявної меланоми також погіршується зі збільшенням віку в пацієнтів чоловічої статі й пухлин тулуба/голови та шиї порівняно з меланомами на кінцівках [2, 3].

За даними J. H. Shaw et al. (2011), розподіл локалізації меланоми такий: обличчя (52%), волосиста частина голови (19%), шия (17%), вухо (9%), ураження слизових оболонок (3%) [4]. Первинні меланоми шкіри повік зустрічаються рідко, на них припадає <7% меланом голови та шиї згідно з даними Viraj J. Mehta et al. (2023) [5].

В оновленій класифікації ВООЗ пухлин шкіри (4-е видання, 2018 р.) меланома класифікується на основі ймовірного патогенезу та ступеня її зв'язку із соняч-

*Сьогодні існує потреба в розробці додаткових прогностичних біомаркерів меланоми, у тому числі на шкірі голови та шиї, які можуть покращити ранні спроби стратифікувати пацієнтів з меланомою та надійно ідентифікувати підгрупи високого ризику з метою забезпечення ефективної персоналізованої терапії.*

*Біомаркери відіграють важливу роль у діагностиці та прогностичній класифікації різних видів раку і можуть бути індикатором біологічних або патологічних процесів або реакції на вплив чи втручання, потім ця інформація допоможе лікарю прийняти вірне рішення щодо ведення пацієнтів.*

ним опроміненням. Для меланом, що виникають на шкірі, які піддаються впливу сонця, подальша класифікація базується на ступені сукупного сонячного ураження (CSD), який оцінюється за ступенем сонячного еластозу на зразку біопсії [6].

Типові клінічні макроскопічні ознаки, як підсумовано в правилі ABCD, включають асиметрію ураження, неправильні межі, варіабельність кольорів і діаметр більший ніж 5 мм, інтраіндивідуальний порівняльний аналіз, який полягає в пошуку ураження, що не схоже на інші в того самого пацієнта (симптом гидкого каченяти) [7]. Із розвитком пухлини можуть розвинути-ся виразки й вузликівий компонент. З погляду історії ураження меланома майже завжди зростає та змінює форму й/або колір. Чутливість клінічної діагностики досвідчених дерматологів оцінюється приблизно в 70% [8, 9].

Рідше меланома може бути гіпо- або амеланотичною, що робить її розпізнавання особливо складним. Вузлова меланома може не мати вищезазначених діагностичних ознак. У цьому випадку правило EFG, що розшифровується як Elevated Firm and Growing, актуальне для спонукання до видалення потенційно агресивної меланоми [9].

Для клінічного оцінювання пухлин шкіри завжди варто використовувати дерматоскопію, яку доцільно застосовувати на всіх ураженнях, а не лише на клінічно підозрілих. Це пояснюється тим, що дерматоскопія може виявити морфологічну асиметрію меланоми до того, як вона стане клінічно розпізнаною, і виявити ознаки, що вказують на меланому. Навчання дерматос-

копії є обов'язковим, оскільки ця техніка стає більш корисною зі збільшенням досвіду. Метааналіз 22 досліджень виявив, що, коли експерти використовували дерматоскопію, вони досягли підвищення діагностичної точності порівняно з лише клінічним діагнозом сумнівних уражень, досягнувши чутливості 89% і специфічності 79% [10].

Традиційна клініко-патологічна класифікація меланоми базується на морфологічних аспектах фази зростання й виділяє 4 найпоширеніші підтипи, які визначені Всесвітньою організацією охорони здоров'я: поверхнево поширену, вузлову, злоякісну лентиго-меланому й акральну лентигозну меланому. Три перші підтипи зустрічаються на голові та шиї.

Поверхнево поширена меланома є розповсюдженим типом. Для цього типу характерна початкова радіальна фаза зростання з кінцевим розвитком вертикальної фази зростання. Меланома з поверхневим поширенням часто пов'язана з невусом і нерідко зустрічається в молодих пацієнтів.

Наступним за поширеністю типом є вузлова меланома. Вона демонструє вертикальне зростання із самого початку [11].

Лентиго-меланома характеризується подовженою радіальною фазою зростання. Вона починається як плоска ділянка, що повільно зростає на сонячних ділянках (часто на обличчі та шиї), має схильність до шкірно-епідермального з'єднання й часто слідує за волосяними фолікулами [12].

Дерматоскопічна модель прогресування лентиго-меланоми включає чотири послідовні ознаки: кільцеподібно-зернистий малюнок, асиметрично пігментовані фолікулярні отвори, ромбоподібні структури [13, 14], тоді як важливістю додаткових ознак, таких як розширена судинна мережа та червоні ромбоподібні структури, пов'язані з розвитком спричиненої пухлиною неоваскуляризації [15].

Крім перелічених підтипів меланоми шкіри голови та шиї, можуть зустрічатися додаткові підтипи: десмопластична й меланома слизової оболонки.

Десмопластичні меланоми можна спостерігати у зв'язку з уже наявними меланоцитарними ураженнями, частіше вони можуть бути амеланотичними, що ускладнює їх діагностику. Десмопластичні/амеланотичні меланоми, як правило, характеризуються рідкісними метастазами з вищою частотою місцевих рецидивів, а також більш частим периневральним ураженням. Десмопластична меланома в основному розвивається в дермі, може симулювати рубцеву тканину, будучи утвореною популяцією веретеноподібних клітин від низької до помірної щільності, розділених ніжними колагеновими волокнами [16]. Амеланотична меланома не відповідає більшості вищезазначених дерматоскопічних критеріїв, характеризується поліморфним судинним малюнком і білими блискучими смугами/лініями [17, 18, 19, 20].

Меланоми слизової оболонки найчастіше зустрічаються в носі та/або пазухах, потім у ротовій порожнині й носоглотці. Меланома слизової оболонки дерматоскопічно характеризується різними кольорами, включаючи різні комбінації коричневого, чорного, синього, червоного, білого та сірого [21]. Це рідкісні ураження, але мають поганий прогноз. Через їх розвиток у прихованих, клінічно «тихих» ділянках, діагноз часто виставляють пізно, що вимагає більш радикального лікування і стає причиною гіршого прогнозу.

Меланоми можуть метастазувати як лімфатичним, так і гематогенним шляхом. Приблизно дві третини метастазів спочатку обмежуються зоною дренивання регіонарних лімфатичних вузлів. Регіонарні метастази можуть проявлятися у вигляді:

- сателітних метастазів (визначаються як до 2 см від первинної пухлини);
- транзитних метастазів (розташовані на шкірі між 2 см від місця первинної пухлини й першого дренируемого лімфатичного вузла);
- мікрометастазів у регіонарні лімфатичні вузли, виявлені за допомогою біопсії сторожового лімфатичного вузла [22, 23]. На відміну від макрометастазів, мікрометастази клінічно не розпізнають ні під час пальпації, ні під час візуалізації;
- метастазів регіонарних лімфатичних вузлів, які можна розпізнати клінічно або рентгенологічно (макрометастази).

Віддалені метастази мають дуже поганий прогноз у пацієнтів без лікування, хоча існують значні варіації залежно від прогресування пухлини, що може бути клінічно визначено за кількістю залучених органів, наявністю метастазів у головному мозку та рівнями лактатдегідрогенази (ЛДГ) у сироватці крові.

Біопсія є золотим стандартом для встановлення діагнозу меланоми. Меланома діагностується гістопатологічно після первинної біопсії, яка допомагає класифікувати пухлину для призначення лікування. Систему визначення стадії Американського об'єднаного комітету з раку (AJCC), яка базується на оцінюванні первинної пухлини, регіонарних лімфатичних шляхів і місць метастазування, широко використовують для класифікації меланоми шкіри та з метою прогнозування. Існують суттєві відмінності у виживанні меланоми на різних стадіях пухлини/вузла/метастазу (TNM). Восьме видання системи визначення стадій AJCC об'єднує кілька добре встановлених прогностичних факторів для меланоми, включаючи товщину Бреслоу, швидкість мітозу, наявність виразки, ступінь метастазування й рівень лактатдегідрогенази в сироватці крові [24]. Сьогодні генетичні тести допомагають лікарям діагностувати меланому та визначити стадію. Варіанти лікування меланоми також розвинулися: інгібітори контрольних точок покращують показники виживаності пацієнтів на пізній стадії меланоми. G. K. Pennock et al. (2012) стверджують, що дослідження пацієнтів з меланою шкіри виявили труднощі з

прогнозуванням відповіді в них на лікування, а також недостатність загальноприйнятих критеріїв відповіді для прогнозування терапевтичної користі, тому що терапевтичні переваги різняться між окремими особами [25].

Таким чином, пошук біомаркерів, які слугують індикаторами відповіді пацієнта на терапію та прогнозування виживаності, можуть допомогти в розробленні індивідуальних методів спостереження пацієнтів зі злоякісними меланомами голови та шиї під час лікування й диспансерного спостереження в майбутньому.

Останніми роками важливі розробки в молекулярному аналізі, геноміці й біологічних технологіях раку призвели до відкриття багатьох нових біомаркерів раку.

Біологічний маркер – це параметр, який піддається достовірному виміру й за яким можна дізнатися щось про стан здоров'я або смерть людини. Іншими словами, це об'єктивний показник, який фіксує те, що відбувається в клітині чи в організмі в певний момент.

Біомаркери раку можна класифікувати на три категорії: діагностичні, прогностичні та прогнози. Діагностичні біомаркери використовують для ідентифікації й підтвердження раку, можуть полегшити раннє виявлення рецидиву. Прогностичні біомаркери застосовують для прогнозування ймовірного перебігу та ймовірних наслідків захворювання. Нарешті, прогнози біомаркери використовують для оцінювання можливої відповіді від конкретного лікування. Важливо, що прогностичні й прогнози біомаркери також можуть допомогти в стратифікації пацієнтів під час вибору оптимальної стратегії лікування, це дає привід для впровадження персоналізованої терапії в разі цього захворювання.

Першою та історично найкраще визнаною категорією негістологічних прогностичних біомаркерів шкірної меланоми є серологічні пухлинні біомаркери.

Наприклад, у США, Канаді, у країнах Європи, Австралії, Новій Зеландії рівень лактатдегідрогенази в сироватці крові перевіряють на початковій стадії меланоми й під час подальшого спостереження, він є незалежним прогностичним фактором для поганого прогнозу, може слугувати для визначення стадії меланоми; у Швейцарії рівень S100 кальційзв'язувального білка В слугує для ідентифікації пацієнтів з високим ризиком меланоми під час подальшого спостереження, для полегшення раннього виявлення рецидиву; у Німеччині разом із рівнем S100 кальційзв'язувального білка В визначають рівень інгібіторної активності меланоми, який застосовують для перевірки на початковій стадії та під час подальшого спостереження, висока концентрація цього біомаркера в сироватці корелює з підвищеним ризиком рецидиву [26, 27, 28].

Таким чином, сироваткові маркери пропонують зручний і потенційно широко адаптований метод оцінювання наявності залишкового захворювання та його навантаження на організм хворого [29]. Найбільш ви-

вчені серологічні прогностичні маркери такі: S100 кальційзв'язувальний протеїн В (S100B), інгібіторна активність меланоми (MIA), фактор зростання гепатоцитів (HGF), еозинофільний катіонний білок (ECP), сироваткова індоламін-2,3-діоксигеназа (IDO), зниження рівня вітаміну D й лактатдегідрогенази (LDG) у сироватці крові. Ці серологічні прогностичні маркери коротко розглянуто нижче.

#### ***S100 кальційзв'язуючий білок В (S100B)***

Пропоновану корисність S100B як прогностичного біомаркера меланоми можна простежити через його широко вивчену роль у прогресуванні меланоми, він виділяється злоякісними меланоцитами у кров, де може бути вимірний. S100B є членом сімейства EF-hand білків, що зв'язують кальцій, відповідальні за багато клітинних процесів, включаючи прогресування й диференціювання клітинного циклу. Підвищення сироваткового S100B корелює з низьким виживанням пацієнтів і вищим ризиком рецидиву [30, 31].

Рівень білка S100B добре співвідноситься з клінічною стадією меланоми: так, його концентрація підвищується в 1,3%, 8,7% та 73,9% випадків меланоми на стадії I/II, III й IV відповідно [32].

G. Krahn, P. Kaskel et al. (2001) виявили, що S100B може бути кращим, ніж лактатдегідрогеназа, як прогностичний фактор для загального й довгострокового виживання в разі метастатичної меланоми [33]. Національні рекомендації з меланоми в Німеччині та Швейцарії передбачають вимірювання рівнів S100B у сироватці крові в пацієнтів з високим ризиком меланоми під час подальшого спостереження, щоб полегшити раннє виявлення рецидиву. Однак такі рекомендації не прийняті в Сполучених Штатах та інших країнах, оскільки існують дані, що свідчать про обмежену прогностичну цінність сироваткового S100B для поширеної меланоми [27, 34]. Зважаючи на те що на ранній стадії меланоми підвищення рівня S-100B спостерігається рідко, цей біомаркер не можна використовувати для скринінгу меланоми шкіри голови та шиї, але для виявлення рецидивів і загострення, контролю лікування меланоми його можна застосовувати. A. A. Tarhini, J. Stuckert et al. (2009) стверджують, що наростання рівня цього біомаркера свідчить про прогрес меланоми й, навпаки, зниження його концентрації – про її регрес [35].

#### ***Інгібіторна активність меланоми (MIA)***

MIA (інгібіторна активність меланоми) – це невеликий секретований білок, який взаємодіє з білками позаклітинного матриксу (Extra-Cellular Matrix – ECM). Його надмірна експресія сприяє метастатичній поведінці злоякісної меланоми, що робить його потенційним прогностичним маркером цього захворювання [36].

MIA сприяє поширеності меланоми по всьому тілу, тому що білок дає змогу клітинам меланоми відокремлюватися від місця контакту з позаклітинним матриксом, де вони спочатку з'явилися. MIA в людей із меланою зв'язується з іншими білками на або

навколо поверхні здорових клітин. Це зв'язування підтримує пухлинні клітини, коли вони проникають у здорові тканини організму. Неопластичні меланоцити спеціально змінюють своє прикріплення до компонентів ЕСМ і базальних мембран для посилення їхньої метастатичної здатності. Також МІА зменшує зростання нових імунних клітин в організмі, що ускладнює захист організму від клітин меланоми для імунної системи.

Згідно зі статистичними даними, підвищений рівень МІА спостерігається в 5,6% осіб із ранньою стадією меланоми й до 89,5% людей із пізньою стадією меланоми, також передопераційна концентрація МІА в сироватці крові 9,4 нг/мл або більше в пацієнтів з локалізованою шкірною меланоною є сигналом тривоги [37]. Тому за такими пацієнтами варто спостерігати через коротші проміжки часу, детальніше обстежувати їх для виявлення потенційних метастазів.

На нашу думку, кількісне визначення рівнів МІА в сироватці крові може бути використано для виявлення як клінічно очевидних, так і неочевидних метастатичних меланом шкіри голови та шиї, а також для моніторингу терапії [38, 39].

#### **Фактор зростання гепатоцитів (HGF)**

Фактор зростання гепатоцитів (HGF) – це білок, отриманий із фібробластів, який впливає на зростання, рухливість і диференціювання епітеліальних клітин, нещодавно залучений як важливий фактор для розвитку й поширення меланом.

Фактор зростання гепатоцитів (HGF) належить до групи факторів, які володіють ангіогенною здатністю й описують як гепаринзв'язувальні фактори зростання. HGF секретується фібробластами, є мітагенним для епітеліальних та ендотеліальних клітин, а також меланоцитів. Таким чином, HGF створює мікрооточення через взаємодію між раковими клітинами й прилеглою стромою, збільшуючи подальший розвиток та інвазивність раку.

HGF є цитокином, який бере участь у багатьох біологічних процесах, сприяє пухлинногенезу меланоми та прогресуванню пухлини шляхом активації MAPK (протеїнкінази, що активуються мітогенами) [40, 41].

HGF демонструє значний прогностичний зв'язок із виживаністю без прогресування (ВБП) і загальною виживаністю (ЗВ) у пацієнтів з метастатичною меланоною: зокрема, більш низькі рівні HGF у сироватці крові корелювали з кращими показниками ВБП і ЗВ [42].

Таким чином, систематичний моніторинг цього біомаркера може сприяти оптимізації лікувального процесу й покращенню прогнозу виживаності пацієнтів, забезпечуючи більш персоналізований підхід до лікування меланоми шкіри голови та шиї.

#### **Еозинофільний катіонний білок (ЕСР)**

Еозинофільний катіонний білок (ЕСР) є основним білком у матриці гранул еозинофілів, він вивільняється під час дегрануляції еозинофілів [43]. Еозинофіли мають потенційні механізми протипухлинної дії, уна-

слідок чого можуть створювати багатобічні біохімічні картини, демонструючи як антиканцерогенні, так і проканцерогенні ефекти. А. Kruckel, А. Moreira et al. виявили, що нижчі рівні ЕСР у сироватці (<12,2 нг/мл) пов'язані з більш тривалою ЗВ у пацієнтів з метастатичною меланоною [43]. Еозинофільний катіонний білок (ЕСР) застосовується як ранній прогностичний маркер при метастатичній меланомі, тому що він опосередковує протипухлинні ефекти, такі як ремоделювання тканин і цитотоксична активність.

Пацієнти з вищими рівнями ЕСР на момент діагностики метастатичного захворювання мають меншу виживаність порівняно з пацієнтами з нижчими рівнями ЕСР. Збільшення кількості еозинофілів під час імунної терапії корелює з кращою загальною виживаністю пацієнтів [44].

Таким чином, пухлинна еозинофілія може допомогти клініцистові у веденні пацієнта з меланоною шкіри голови та шиї, залежно від того як вона виникла: унаслідок системного запалення від раку чи безпосередньо спричинена лікуванням.

#### **Сироваткова індоламін-2,3-діоксигеназа (IDO)**

IDO є внутрішньоклітинним ферментом, який обмежує швидкість етапу розпаду триптофану вздовж кінуренінового шляху, сприяючи розвитку певних типів пухлин, у тому числі меланоми [45].

Цей фермент допомагає раковим клітинам виробляти амінокислоту під назвою «кінуренін», яка може сприяти зростанню й поширенню раку. Посилення регуляції IDO в пухлинних клітинах або антигенпрезентуючих клітинах призводить до виснаження триптофану й накопичення його нижнього катаболіту кінуреніну в місцевому мікрооточенні пухлини, що призводить до імуносупресії шляхом індукції анергії та апоптозу Т-клітин і пригнічення диференціювання Т-клітин [46, 47, 48, 49].

Варто зазначити, що в здоровій людини IDO гарантує захист імунної системи від загроз.

У дослідженні F. Rubel, J. S. Kern et al. показують значну й позитивну кореляцію рівня експресії IDO в первинних клітинах меланоми шкіри з товщиною пухлини Бреслоу, також рівень IDO в клітинах меланоми мав значний прогностичний зв'язок із виживання без прогресування, який не залежав від товщини Бреслоу і стадії пухлини [50].

Крім того, рівень експресії IDO в клітинах меланоми сильно корелює з добре відомими прогностичними гістопатологічними параметрами, такими як виразка, швидкість мітозу, лімфангіоінвазія, мікросателітоз і наявність лімфоцитів, що інфільтрують пухлину – TIL (Tumor-infiltrating lymphocytes) [51].

Таким чином, IDO має важливу імунорегуляторну роль при меланомі, у тому числі при меланомі голови та шиї. У пацієнтів з меланоною рівні IDO в сироватці суттєво пов'язані зі стадією захворювання, рецидивами й загальним виживанням. Ці результати показують,

що IDO може бути корисним сироватковим прогностичним маркером для меланоми шкіри голови та шиї.

#### **Зниження рівня вітаміну D у сироватці крові**

Рівень вітаміну D має великий вплив на прогностичний стан меланоми. 1,25 (ОН) D – найбільш активна форма вітаміну D<sub>3</sub>, що утворюється під час гідроксилування в нирках, його механізм дії подібний до дії стероїдних гормонів [52, 53]. У дослідженнях M. Lombardo et al. визнають стан дефіциту вітаміну D можливим фактором схильності до розвитку меланоми. Гіпотеза підтверджується дефіцитом відомого антипроліферативного й антиангіогенного ефекту, який можна захувати до протипухлинної дії кальцитріолу [54].

Дослідження типу «випадок-контроль» показало вищі рівні вітаміну D в сироватці крові здорових осіб контрольної групи, ніж у пацієнтів на момент діагностики меланоми. Багатовимірною моделлю виявила негативний зв'язок між достатністю вітаміну D й меланою [55]. Подальші дослідження підтвердили, що нижчий рівень вітаміну D пов'язаний із більшою прогресією меланоми (товщина Бреслоу, рівень Кларка), наявністю поганих прогностичних маркерів (виразка, вищий мітогічний індекс), коротшою загальною виживаністю й підвищеним ризиком смерті від меланоми [56, 57, 58, 59, 60]. Однак деякі дослідники не спостерігали таких зв'язків і виявляли лише більш тривале виживання без захворювання для пацієнтів з вищим рівнем вітаміну D [61].

Виходячи з вищевикладеного, можемо зробити висновок, що активація рецепторів вітаміну D за допомогою 1,25-дигідроксихолекальциферола регулює численні клітинні процеси, які беруть участь у канцерогенезі та прогресуванні раку. Загальне виживання пацієнтів з агресивним раком шкіри знижується в разі нестачі вітаміну D: чим важчим є дефіцит, тим меншим показник виживання. Низький рівень вітаміну D також пов'язаний із патологічними параметрами меланоми, такими як товщина пухлини (глибина її проникнення в шари шкіри), і може сприяти зростанню клітин меланоми. Висока концентрація вітаміну D у крові, навпаки, пов'язана зі зниженням прогресування меланоми й покращенням виживання. Таким чином, вимірювання рівня вітаміну D в сироватці крові може допомогти з прогнозуванням у пацієнтів з метастатичною меланою шкіри голови та шиї, а також підвищити ефективність деяких протиракових методів лікування.

#### **Зниження рівня лактатдегідрогенази (LDH) у сироватці крові.**

Незважаючи на нові сироваткові біомаркери та їх значущість, лактатдегідрогеназа залишається одним із найсильніших незалежних прогностичних факторів при метастатичній меланомі [62]. Однак існують також хибно позитивні значення LDH через гемоліз; гепатоцелюлярні пошкодження, такі як гепатит, інфаркт міокарда й захворювання м'язів; інші інфекційні захворювання з великою кількістю некротичних клітин [63]. Крім того, підвищений рівень LDH виявляється

в разі багатьох інших доброякісних і злоякісних захворювань.

Лактатдегідрогеназа є ферментом, що каталізує перетворення пірувату в лактат. Ця реакція необхідна в разі порушення окисного фосфорилування, наприклад, в анаеробних умовах і при гіпоксії, причому остання досить часто зустрічається в швидкозростаючих пухлинах із високим споживанням поживних речовин і кисню [64]. У системі визначення стадії Американського об'єднаного комітету з онкології (AJCC) сироватковий LDH є єдиним сироватковим біомаркером, який прийнятий як сильний прогностичний параметр у клінічній рутині меланоми, класифікуючи пацієнтів із підвищеним рівнем у сироватці на стадії IV M1C [62, 63].

У недавньому минулому F. Petrelli et al. підтвердили, що висока концентрація LDH у сироватці пов'язана з нижчою загальною виживаністю пацієнтів з меланою [65]. Нещодавні дослідження проаналізували придатність сироваткового біомаркера – LDH як прогностичного маркера для загального виживання пацієнтів із прогресуючою меланою після лікування імунотерапевтичними препаратами [67]. Також у дослідженнях задокументовано, що пацієнти, які отримували лікування з відносним зниженням рівня LDH у сироватці порівняно з вихідним рівнем LDH, досягали часткової ремісії. З іншого боку, у пацієнтів із підвищеним рівнем LDH у сироватці порівняно з базовим рівнем LDH спостерігалось прогресування захворювання [67, 68]. Таким чином, можна зробити висновок, що сироватковий LDH є корисним маркером, який можна застосувати не лише на початковому етапі захворювання, а й під час лікування пацієнтів, які отримують імунотерапевтичні препарати при поширеній меланомі шкіри голови та шиї.

**Висновок.** Прогностичні біомаркери є важливими додатковими інструментами для оцінки ризику смерті від меланоми шкіри голови та шиї на різних клініко-патологічних стадіях захворювання. Універсально прийнята система визначення стадій AJCC об'єднує гістологічні та клінічні результати та класифікує пацієнтів з меланою на підгрупи з чітко різними результатами. Однак, оскільки поточна система визначення стадій AJCC базується на популяції та була розроблена для допомоги в клінічних випробуваннях, вона не підходить для точного прогнозування індивідуального ризику. В сучасних умовах необхідні кращі прогностичні інструменти для виявлення осіб із підвищеним ризиком прогресування меланоми голови та шиї та метастазування з метою надання раннього персоналізованого лікування, тому що поки визначають стадію пухлинного процесу, хвороба починає прогресувати і пацієнти вже мають низький рівень виживаності. Серологічні прогностичні маркери: S100 кальційзв'язуючий протеїн В (S100B), інгібіторна активність меланоми (MIA), фактор росту гепатоцитів (HGF), еозинофільний катіонний білок (ECP), сироваткова індоламін-2,3-діоксигеназа (IDO),

зниження рівня вітаміну D і лактатдегідрогенази (LDG) пропонують потенціал для прогнозування ризику прогресування до метастатичних процесів, стійкості до лікування та рецидиву меланоми шкіри голови та шиї. Відсутність достатньої чутливості, специфічності та точності є найбільш важливими обмеженнями серологічних біомаркерів меланоми в клінічному застосуванні. Враховуючи неоднорідність злоякісної меланоми, це набуває особливого значення. Тому ми вважаємо, що в майбутньому назріла тема для нових досліджень, в яких може бути розроблена оптимальна комбінація серологічних біомаркерів (кластер) з вищою чутливістю, специфічністю та клінічною точністю, яка дозволить раннє виявлення, визначення стадії, терапевтичний моніторинг і прогностичні передбачення.

### Література

- Licata G, Scharf C, Ronchi A, Pellerone S, Argenziano G, Verolino P, et al. Diagnosis and Management of Melanoma of the Scalp: A Review of the Literature. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:1435-47.
- Green AC, Baade P, Coory M, Aitken JF, Smithers M. Population-based 20-year survival among people diagnosed with thin melanomas in Queensland, Australia. *J Clin Oncol*. 2012;30:1462-67.
- Joesse A, Collette S, Suci S, Nijsten T, Lejeune F, Kleeberg UR, et al. Superior outcome of women with stage I/II cutaneous melanoma: pooled analysis of four European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trials. *J Clin Oncol*. 2012;30:2240-47.
- Shaw JHF, Fay M. Management of head and neck melanoma. In: Morton R, editor. *Treatment of metastatic melanoma*. London: Intech Open; 2011. Chapter 3, p. 29-50.
- Malignant Melanoma of the Eyelid. EyeWiki [Internet]. 2023 [cited 2024 May 29]. Available from: [https://eyewiki.aao.org/Main\\_Page](https://eyewiki.aao.org/Main_Page)
- Melanocytic tumour classification and the pathway concept of melanoma pathogenesis. In: WHO Classification of Skin Tumours. 4th ed. France: International Agency for Research on Cancer; 2018;66-71.
- Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: diagnostics: update 2022. *Eur J Cancer*. 2022;170:236-255.
- Gachon J, Beaulieu P, Sei JF, Gouvernet J, Claudel JP, Lemaitre M, et al. First prospective study of the recognition process of melanoma in dermatological practice. *Arch Dermatol*. 2005;141:434-8.
- Chamberlain AJ, Fritschi L, Kelly JW. Nodular melanoma: patients' perceptions of presenting features and implications for earlier detection. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:694-701.
- Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol*. 2002;3:159-65.
- Howard MD, Wee E, Wolfe R, McLean CA, Kelly JW, Pan Y. Anatomic location of primary melanoma: survival differences and sun exposure. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(2):500-9.
- King R, Page RN, Googe PB, Mihm MC Jr. Lentiginous melanoma: a histologic pattern of melanoma to be distinguished from lentiginous nevus. *Mod Pathol*. 2005;18(10):1397-401.
- Stolz W, Schiffner R, Burgdorf WH. Dermatoscopy for facial pigmented skin lesions. *Clin Dermatol*. 2002;20:276-8.
- Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Vogt T, Landthaler M, Wlotzke U, Cagnetta AB, et al. Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:25-32.
- Pralong P, Bathelier E, Dalle S, Poulalhon N, Debarbieux S, Thomas L. Dermoscopy of lentigo maligna melanoma: report of 125 cases. *Br J Dermatol*. 2012;167:280-7.
- Chen LL, Jaimes N, Barker CA, Busam KJ, Marghoob AA. Desmoplastic melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):825-33.
- Kittler H, Guitera P, Riedl E, Avramidis M, Teban L, Fiebiger M, et al. Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. *Arch Dermatol*. 2006;142:1113-9.
- Menzies SW, Kreusch J, Byth K, Pizzichetta MA, Marghoob A, Braun R, et al. Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma. *Arch Dermatol*. 2008;144:1120-7.
- Moloney FJ, Menzies SW. Key points in the dermoscopic diagnosis of hypomelanotic melanoma and nodular melanoma. *JAMA Dermatol*. 2011;38:10-15.
- Pizzichetta MA, Stanganelli I, Bono R, Soyer HP, Magi S, Canzonieri V, et al. Dermoscopic features of difficult melanoma. *Dermatol Surg*. 2007;33:91-99.
- Blum A, Simionescu O, Argenziano G, Braun R, Cabo H, Eichhorn A, et al. Dermoscopy of pigmented lesions of the mucosa and the mucocutaneous junction: results of a multicenter study by the International Dermoscopy Society (IDS). *Arch Dermatol*. 2011;147:1181-7.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127:392-9.
- Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006;355:1307-17.
- Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition and beyond. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:2105-10.
- Pennock GK, Waterfield W, Wolchok JD. Patient responses to ipilimumab, a novel immunopotentiator for metastatic melanoma: how different are these from conventional treatment responses? *Am J Clin Oncol*. 2012;35(6):606-611.
- Ding L, Gosh A, Lee DJ, Emri G, Huss WJ, Bogner PN, et al. Prognostic biomarkers of cutaneous melanoma. *J Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2022;38(5):418-434.
- Zissimopoulos A, Karpouzis A, Karaitianos I, Baziotis N, Tselios I. Serum levels of S-100b protein after four years follow-up of patients with melanoma. *Hell J Nucl Med*. 2006;9:204-207.
- Kruijff S, Hoekstra HJ. The current status of S-100B as a biomarker in melanoma. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:281-285.
- Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum tumor markers. *Am Fam Physician*. 2003;68(6):1075-82.
- Hauschild A, Engel G, Brenner W, Gläser R, Mönig H, Henze E, Christophers E. S100B protein detection in serum is a significant prognostic factor in metastatic melanoma. *Oncology*. 1999;56(4):338-344.
- Tarhini AA, Stuckert J, Lee S, Sander C, Kirkwood JM. Prognostic significance of serum S100B protein in high-risk

- surgically resected melanoma patients participating in Inter-group Trial ECOG 1694. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):38-44.
32. **Guo HB, Stoffel-Wagner B, Bierwirth T, Mezger J, Klingmüller D.** Clinical significance of serum S100 in metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer.* 1995;31A:1898-1902.
  33. **Krähn G, Kaskel P, Sander S, Waizenhöfer PJ, Wortmann S, Leiter U, Peter RU.** S100 beta is a more reliable tumor marker in peripheral blood for patients with newly occurred melanoma metastases compared with MIA, albumin and lactate-dehydrogenase. *Anticancer Res.* 2001;21(2B):1311-16.
  34. **Trotter SC, Sroa N, Winkelmann RR, Olencki T, Bechtel M.** A global review of melanoma follow-up guidelines. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(9):18-26.
  35. **Tarhini AA, Stuckert J, Lee S, Sander C, Kirkwood JM.** Prognostic significance of serum S100B protein in high-risk surgically resected melanoma patients participating in Inter-group Trial ECOG 1694. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):38-44.
  36. **Stahlecker J, Gauger A, Bosserhoff A, Büttner R, Ring J, Hein R.** MIA as a reliable tumor marker in the serum of patients with malignant melanoma. *Anticancer Res.* 2000;20(6D):5041-44.
  37. **Sandru A, Panaitescu E, Voinea S, Bolovan M, Stanciu A, Cinca S, et al.** Prognostic value of melanoma inhibitory activity protein in localized cutaneous malignant melanoma. *J Skin Cancer Cancer [Internet].* 2014 Jun [cited 2024 Apr 30];2014. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jsc/2014/843214/>
  38. **Bosserhoff AK, Dreau D, Hein R, Landthaler M, Holder WD, Buettner R.** Melanoma inhibitory activity (MIA), a serological marker of malignant melanoma. *Recent Results Cancer Res.* 2001;158:158-168.
  39. **Max N, Keilholz U.** Minimal residual disease in melanoma. *Semin Surg Oncol.* 2001;20(4):319-328.
  40. **Kan M., Zhang G., Zarnegar R., Michalopoulos G., Myoken Y., McKeehan W.L., Stevens J.L.** Hepatocyte growth factor/hepatopoietin A stimulates the growth of rat kidney proximal tubule epithelial cells (RPTE), rat nonparenchymal liver cells, human melanoma cells, mouse keratinocytes and stimulates anchorage-independent growth of SV-40 transformed RPTE. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991;174:331-337.
  41. **Halaban R., Rubin J.S., Funasaka Y., Cobb M., Boulton T., Faletto D., et al.** Met and hepatocyte growth factor/scatter factor signal transduction in normal melanocytes and melanoma cells. *Oncogene.* 1992;7:2195-2206.
  42. **Hugel R, Muendlein A, Volbeding L, Drexel H, Richtig E, Wehkamp U, et al.** Serum levels of hepatocyte growth factor as a potential tumor marker in patients with malignant melanoma. *Melanoma Res.* 2016;6(4):354-360.
  43. **Kruckel A, Moreira A, Frohlich W, Schuler G, Heinzerling L.** Eosinophil-cationic protein - a novel liquid prognostic biomarker in melanoma. *BMC Cancer.* 2019;19(1):207.
  44. **Moreira A, Leisgang W, Schuler G, Heinzerling L.** Eosinophilic count as a biomarker for prognosis of melanoma patients and its importance in the response to immunotherapy. *Immunotherapy.* 2017;9(2):115-121.
  45. **Routy JP, Routy B, Graziani GM, Mehraj V.** The kynurenine pathway is a double-edged sword in immune-privileged sites and in cancer: implications for immunotherapy. *Int J Tryptophan Res.* 2016;9:67-77.
  46. **Munn DH, Mellor AL.** Indoleamine 2,3 dioxygenase and metabolic control of immune responses. *Trends Immunol.* 2013;34(3):137-143.
  47. **Solvay M, Holfelder P, Klaessens S, Pilotte L, Stroobant V, Lamy J, et al.** Tryptophan depletion sensitizes the AHR pathway by increasing AHR expression and GCN2/LAT1-mediated kynurenine uptake, and potentiates induction of regulatory T lymphocytes. *J Immunother Cancer [Internet].* 2023 Jun [cited 2024 Apr 30];11(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37344101/>
  48. **Minhas PS, Liu L, Moon PK, Joshi AU, Dove C, Mhatre S, et al.** Macrophage de novo NAD(+) synthesis specifies immune function in aging and inflammation. *Nat Immunol.* 2019;20(1):50-63.
  49. **Munn DH, Sharma MD, Baban B, Harding HP, Zhang Y, Ron D, et al.** GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase. *Immunity.* 2005;22(5):633-42.
  50. **Rubel F, Kern JS, Technau-Hafsi K, Uhrich S, Thoma K, Häcker G, et al.** Indoleamine 2,3-Dioxygenase Expression in Primary Cutaneous Melanoma Correlates with Breslow Thickness and Is of Significant Prognostic Value for Progression-Free Survival. *J Invest Dermatol.* 2018;138(3):679-87.
  51. **Rose C.** Diagnostics of malignant melanoma of the skin: Recommendations of the current S3 guidelines on histology and molecular pathology. *Pathologe.* 2017;38:49-61.
  52. **Bikle DD.** Vitamin D: An ancient hormone. *Exp Dermatol.* 2011;20(1):7-13.
  53. **Tuckey RC, Cheng CYS, Slominski AT.** The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;186:4-21.
  54. **Lombardo M, Vigezzi A, Ietto G, Franchi C, Iori V, Masci F, et al.** Role of vitamin D serum levels in prevention of primary and recurrent melanoma. *Sci Rep [Internet].* 2021 March [cited 2024 Apr 30];11(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-85294-3>
  55. **Cattaruzza MS, Pisani D, Fidanza L, Gandini S, Marmo G, Narcisi A, et al.** 25-hydroxyvitamin D serum levels and melanoma risk: A case-control study and evidence synthesis of clinical epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev.* 2019;28(3):203-11.
  56. **Newton-Bishop JA, Davies JR, Latheef F, Randerson-Moor J, Chan M, Gascoyne J, et al.** 25-hydroxyvitamin D2/D3 levels and factors associated with systemic inflammation and melanoma survival in the Leeds melanoma cohort. *Int J Cancer.* 2015;136(12):2890-99.
  57. **Wyatt C, Lucas RM, Hurst C, Kimlin MG.** Vitamin D deficiency at melanoma diagnosis is associated with higher Breslow thickness. *PLoS One [Internet].* 2015 May [cited 2024 Apr 30];10(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4430535/>
  58. **Bade B, Zdebek A, Wagenpfeil S, Graber S, Geisel J, Vogt T, et al.** Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with increased risk for melanoma and unfavorable prognosis. *PLoS One [Internet].* 2014 Dec [cited 2024 Apr 30];9(12). Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0112863>
  59. **Lim A, Shayan R, Varigos G.** High serum vitamin D level correlates with better prognostic indicators in primary melanoma: A pilot study. *Australas J Dermatol.* 2018;59(3):182-7.
  60. **Saiag P, Aegerter P, Vitoux D, Lebbe C, Wolkenstein P, Dupin N, et al.** Prognostic value of 25-hydroxyvitamin D3 levels at diagnosis and during follow-up in melanoma patients. *J Natl Cancer Inst [Internet].* 2015 Sep [cited 2024 Apr 30];107(12). Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/107/12/djv264/2457724?login=false>

61. **Lipplaa A, Fernandes R, Marshall A, Lorigan P, Dunn J, Myers KA, et al.** 25-Hydroxyvitamin D serum levels in patients with high risk resected melanoma treated in an adjuvant bevacizumab trial. *Br J Cancer*. 2018;119(7):793–800.
62. **Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al.** Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27:6199–6206.
63. **Vereecken P, Cornelis F, Van Baren N, Vandersleyen V, Baurain JF.** A synopsis of serum biomarkers in cutaneous melanoma patients. *Dermatol Res Pract Inst [Internet]*. 2012 Jan [cited 2024 Apr 30];2012. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/drpr/2012/260643/>
64. **Alegre E, Sammamed M, Fernandez-Landazuri S, Zubiri L, Gonzalez A.** *Advances in clinical chemistry*. 2015;69:47–89.
65. **Petrelli F, Cabiddu M, Coinu A, Borgonovo K, Ghilardi M, Lonati V, et al.** Prognostic role of lactate dehydrogenase in solid tumors: A systematic review and meta-analysis of 76 studies. *Acta Oncol*. 2015;54:961–970.
66. **Kelderman S, Heemskerk B, van Tinteren H, van den Brom RR, Hospers GA, van den Eertwegh AJ, et al.** Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2014;63:449–58.
67. **Martens A, Wistuba-Hamprecht K, Geukes Foppen M, Yuan J, Postow MA, Wong P, et al.** Baseline peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome of advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Clin Cancer Res*. 2016;22:2908–18.
68. **Diem S, Kasenda B, Spain L, Martin-Liberal J, Marconcini R, Gore M, et al.** Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2016;114:256–61.

### **Відомості про авторів та розкриття інформації**

**Автор листування:** Ковтун Л.О. - [larysakovtun1972@gmail.com](mailto:larysakovtun1972@gmail.com)

**Внесок авторів.** Ковтун Л.О. підтверджує одну особливу відповідальність за концепцію та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретацію результатів, підготовку рукопису.

**Конфлікт інтересів.** Автор засвідчує про відсутність конфліктів інтересів, які б могли вплинути на його думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

**Джерела підтримки.** Стаття є частиною науково-дослідницької роботи за тематикою «Удосконалення алгоритмів діагностики, лікування, профілактики хронічних дерматозів, доброякісних та злоякісних новоутворень шкіри» (номер державної реєстрації: 0121U113996 від 22.11.2021 р.).

**Відмова від відповідальності.** Висловлені в представленій статті думки є власними думками авторів, а не офіційними позиціями установи.

**Список скорочень.** ABCDE – A-asymmetry, B-border, C-color, D-diameter, E-evolving; EFG – E-elevated, F-firm, G-growing; MKX – міжнародна кваліфікація хвороб; S100B – S100 кальційзв'язуючий білок B; MIA – інгібіторна активність щодо меланоми; HGF – фактор росту гепатоцитів; MAPK – протеїнкінази, що активуються мітогенами; ECP – еозинофільний катіонний білок; IDO – сироваткова індоламін-2,3-діоксигеназа; ECM – позаклітинний матрику (Extra-Cellular Matrix); LDH – лактатдегідрогеназа; ВВП – виживаність без прогресування; ЗВ – загальна виживаність.

Надійшла 29.12.2023