



## Маркеры эпителиально-мезенхимального перехода как актуальные параметры стратификации риска ухудшения клинического прогноза пациентов с меланомой кожи ранних стадий

©Е.А. Пасечникова<sup>1,3\*</sup>, Д.В. Кадомцев<sup>3</sup>, В.А. Порханов<sup>1,2</sup>, С.Д. Максименко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

<sup>3</sup> Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар, Россия

\* Е.А. Пасечникова, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, [pasechnikoval@rambler.ru](mailto:pasechnikoval@rambler.ru)

Поступила в редакцию 29 мая 2025 г. Исправлена 6 июня 2025 г. Принята к печати 25 июня 2025 г.

### Резюме

**Цель исследования:** Определение прогностической значимости маркеров эпителиально-мезенхимального перехода и их связь с клинико-морфологическими характеристиками меланомы кожи.

**Материалы и методы:** Патологоанатомическое и иммуногистохимическое исследование гистологических образцов первичной опухоли было проведено у 101 пациента с меланомой кожи стадии pT1a–1b. В рамках исследования оценивалась экспрессия маркеров Е-кадгерина, TWIST, виментина, Ki-67, Melan-A и S100.

**Результаты:** Установлена значимая корреляция между экспрессией TWIST, виментина и Е-кадгерина с глубиной инвазии, изъязвлением в первичной опухоли и риском прогрессирования. Прогрессирование заболевания наблюдалось у пациентов с TWIST >20%, виментином >20% и Е-кадгерином <80%. Изъязвление кожи достоверно ассоциировалось с более выраженным эпителиально-мезенхимальным профилем и более высокой вероятностью метастатического поражения.

**Заключение:** Анализ полученных результатов подтверждает клиническое значение показателей эпителиально-мезенхимального перехода в качестве независимых предикторов исхода заболевания, одновременно подчёркивая ведущую роль феномена изъязвления как важного морфологического критерия риска прогрессирования патологии. Предложенная прогностическая модель, базирующаяся на оценке относительной экспрессии белков TWIST, виментина и Е-кадгерина, обеспечивает достоверное распределение пациентов по категориям риска развития осложнений.

**Ключевые слова:** меланома, эпителиально-мезенхимальный переход, Е-кадгерин, TWIST, прогностическая модель

**Цитировать:** Пасечникова Е.А., Кадомцев Д.В., Порханов В.А., Максименко С.Д. Маркеры эпителиально-мезенхимального перехода как актуальные параметры стратификации риска ухудшения клинического прогноза пациентов с меланомой кожи ранних стадий. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(3):45–51. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-3-45-51>

## Epithelial Mesenchymal Transition Markers as Relevant Parameters for Risk Stratification of Poor Clinical Outcomes in Patients with Early-Stage Cutaneous Melanoma

©Elizaveta A. Pasechnikova<sup>1,3\*</sup>, Dmitry V. Kadomtsev<sup>3</sup>, Vladimir A. Porhanov<sup>1,2</sup>, Sofia D. Maksimenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>2</sup> Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

<sup>3</sup> Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, Russian Federation

\* E.A. Pasechnikova, Kuban State Medical University, ulitsa Mitrofana Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, [pasechnikoval@rambler.ru](mailto:pasechnikoval@rambler.ru)

Received: May 29, 2025. Received in revised form: June 6, 2025. Accepted: June 25, 2025.

### Abstract

**Objective:** To evaluate the prognostic significance of Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) transition markers and their association with clinicopathological characteristics of cutaneous melanoma.



**Materials and Methods:** Histopathological and immunohistochemical examination of primary tumor tissue samples was performed in 101 patients with cutaneous melanoma of stage pT1a–1b. The study evaluated the expression of E-cadherin, TWIST, vimentin, Ki-67, Melan-A, and S100 markers.

**Results:** A significant correlation was identified between the expression of TWIST, vimentin, and E-cadherin and the depth of tumor invasion, primary tumor ulceration, and risk of progression. Disease progression was observed in patients with TWIST and vimentin expression levels > 20%, and E-cadherin expression < 80%. Ulceration of the skin was significantly associated with enhanced EMT features and a greater risk of metastatic dissemination.

**Conclusion:** The analysis of the obtained results confirms the clinical significance of epithelial–mesenchymal transition markers as independent predictors of disease outcome, also emphasizes the key role of ulceration as an important morphological risk factor for disease progression. The proposed prognostic model, based on the assessment of relative expression levels of TWIST, vimentin, and E-cadherin, provides reliable classification of patients according to their risk of complication development.

**Keywords:** melanoma, epithelial-mesenchymal transition, E-cadherin, TWIST, prognosis

**Cite this article as:** Pasechnikova EA, Kadomtsev DV, Porhanov VA, Maksimenko SD. Epithelial mesenchymal transition markers as relevant parameters for risk stratification of poor clinical outcomes in patients with early-stage cutaneous melanoma. *Innovative Medicine of Kuban.* 2025;10(3):45–51. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-3-45-51>

## Введение

Меланома кожи представляет собой агрессивную онкологическую патологию, развивающуюся из пигмент-продуцирующих клеток – меланоцитов. Заболевание характеризуется интенсивной инвазивной способностью, генетическим полиморфизмом, разнообразием клеточных форм и высоким риском раннего распространения опухолевых клеток по организму [1, 2].

Несмотря на применение широко используемых прогностических критериев, включая классификацию глубины поражения по шкале Бреслоу и степени инвазивности по методике Кларка, наличие очагов изъязвления опухоли и уровень митотической активности, перечисленные факторы зачастую недостаточно информативны для точного предсказания индивидуального течения болезни и выявления группы высокого риска рецидива и метастазирования.

На сегодняшний день особое внимание уделяется молекулярным механизмам опухолевой прогрессии, включая эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) – процесс, в ходе которого клетки теряют эпителиальные свойства и приобретают мезенхимальные признаки, способствующие инвазии, метастазированию и резистентности к терапии [3, 4]. Его ключевыми медиаторами считаются белки: E-кадгерин (молекула межклеточной адгезии), виментин (цитоскелетный белок), TWIST (транскрипционный фактор, индуцирующий ЭМП), а также маркеры пролиферации и дифференцировки – Ki-67, S100 и Melan-A.

E-кадгерин – белок клеточной адгезии, локализованный в десмосомах эпителиальных клеток. Участие в ЭМП обусловлено тем, что его утрата способствует диссоциации опухолевых клеток и активации миграции. Снижение экспрессии E-кадгерина указывает на переход к более инвазивному мезенхимальному фенотипу.

Виментин – мезенхимальный промежуточный филамент, типичный для клеток соединительной ткани. Повышение его экспрессии сопровождается ЭМП и свидетельствует о потенциале к инвазии, миграции и метастазированию. Высокий уровень виментин-положительных клеток коррелирует с неблагоприятным прогнозом [5].

TWIST – транскрипционный фактор семейства HLH, ключевой регулятор ЭМП. Активирует экспрессию мезенхимальных генов и репрессирует экспрессию эпителиальных белков (E-кадгерина). TWIST усиливает метастатический потенциал и способствует лекарственной устойчивости.

Ki-67 – ядерный белок, экспрессирующийся в фазах клеточного цикла, кроме G0. Является маркером пролиферативной активности. Высокий индекс Ki-67 коррелирует с агрессивным течением заболевания.

S100 – белок цитоплазмы, используемый как один из классических маркеров меланокитарной дифференцировки. Он позволяет идентифицировать клетки меланомы, но его прогностическая значимость ограничена [6].

Melan-A (MART-1) – маркер меланокитарной линии дифференцировки, применяемый для верификации диагноза меланомы. Высокая экспрессия свидетельствует о сохраненной дифференцировке опухоли и чаще встречается в менее агрессивных вариантах.

ЭМП сопровождается изменением экспрессии специфических белков: снижением E-кадгерина [7] и повышением виментина [8], TWIST [9], ZEB1, SNAIL [10]. Изучение экспрессии этих маркеров может помочь в улучшении стратификации пациентов по риску прогрессирования заболевания и индивидуализации последующего наблюдения и терапии.

В свете этого актуальным представляется исследование экспрессии маркеров ЭМП в первичной опухоли у пациентов с меланомой малой глубины инвазии (pT1a–T1b) для оценки их возможного прогностического потенциала и включения в алгоритм стратификации риска [11].

## Цель

Оценка прогностической ценности маркеров эпителиально-мезенхимального перехода для стратификации прогноза течения заболевания у пациентов с меланомой кожи ранних стадий.

## Материалы и методы

В настоящем исследовании приняли участие 101 пациент с подтвержденным диагнозом меланомы кожи,

характеризуемой степенью инвазии первичной опухоли pT1a-pT1b, проходивших лечение в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Клинический кожно-венерологический диспансер № 1. Для анализа использовались архивированные образцы тканей первичных опухолей. Материал подвергался фиксации в растворе нейтрального формалина концентрацией 10%, последующей дегидратации, заливке в парафиновые блоки и приготовлению серийных срезов толщиной 3–5 мкм. Полученные гистологические препараты обрабатывались классическими методами окрашивания по Шору (гематоксилин-эозин), а также проводили автоматизированное иммуногистохимическое исследование на аппаратуре Thermo Scientific.

Для демаскировки тканевых антигенов применяли специфические буферы (ER2 либо CC1), выбор которых определялся особенностями используемого набора реагентов. Проведено комплексное патоморфологическое изучение образцов, дополненное иммуноцитохимическим исследованием с применением моноклональных антител против ключевых молекулярных мишеней: Е-кадгерина, виментина, белка TWIST, пролиферативного маркера Ki-67, маркерных молекул S100 и Melan-A [2, 12].

Для визуализации использовали систему UltraVision Quanto HRP DAB. Оценка экспрессии проводилась на световом микроскопе Leica при увеличениях  $\times 30$ ,  $\times 40$ ,  $\times 100$ . Маркеры оценивались в 200–300 опухолевых клетках. Используемые первичные антитела включали: Е-кадгерин (Rabbit Polyclonal, guartett, 1:50, ER2), виментин (V9, Ventana, RTU, CC1), TWIST (Rabbit Polyclonal, Cell MARQUE, 1:150, ER2), Ki-67 (30-9, Ventana, RTU, CC1), S100 (Rabbit Polyclonal, SPRING, 1:100, ER2), Melan-A (Clone A103, Cell MARQUE, 1:100, ER2).

Критерии оценки уровня экспрессии диагностически значимых биомаркеров определены посредством процедуры ROC-анализа и включают следующие пороговые значения:

- экспрессия Е-кадгерина: высокий уровень  $\geq 80\%$ ; низкий уровень  $< 80\%$ ;
- экспрессия виментина: низкий уровень  $\leq 20\%$ ; высокий уровень  $> 20\%$ ;
- экспрессия TWIST: низкий уровень  $\leq 20\%$ ; высокий уровень  $> 20\%$ ;
- уровень экспрессии Ki-67: отсутствие ядерной положительности  $\leq 10\%$ ; присутствие ядерных положительных сигналов  $> 10\%$ .

Статистический анализ данных выполнен с использованием следующих методов: критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона для проверки статистических гипотез, логистическая регрессия для построения моделей бинарного отклика, приём ROC-анализа для определения дискриминантной способности разработанных моделей путём вычисления площади

под кривой (AUC), а также оценивания чувствительности, специфичности и общей прогностической точности предложенных алгоритмов классификации.

## Результаты

Среди изученного контингента из 101 пациента с меланомой кожи стадии pT1a–1b зарегистрирована пятилетняя частота прогрессирования заболевания – 17,8% (n=18).

Проведённый анализ выявил значимую корреляцию между рядом клинических и морфологических особенностей, а также уровнем экспрессии определённых иммуногистохимических маркёров и риском прогрессирования меланомы кожи. Наибольшее влияние на вероятность неблагоприятного исхода оказывали такие показатели, как глубина инвазивного роста согласно шкале Бреслоу, факт наличия зон изъязвления опухоли, а также степень экспрессии маркёров, ассоциируемых с процессом эпителиально-мезенхимальной трансформации (EMT): Е-кадгерина, виментина, TWIST, наряду с индексом пролиферации Ki-67 и показателями специфического окрашивания для меланомы (Melan-A Clone, S100).

Представленная ниже таблица иллюстрирует дифференциальное распределение указанных характеристик среди групп пациентов с наличием и отсутствием отдалённого прогрессирования болезни.

Наиболее высокую прогностическую эффективность продемонстрировала комбинация трёх маркёров: TWIST, Ki-67 и Е-кадгерина. Анализ показал, что при уровне экспрессии TWIST свыше 20% заболевание прогрессировало в 83,3% наблюдений ( $p < 0,001$ ); напротив, при низком содержании указанного белка (менее или равно 20%), развитие неблагоприятных последствий было зафиксировано лишь в 16,7% случаев (рис. 1).

Аналогичная закономерность установлена по Ki-67 (прогрессирование при экспрессии  $> 10\%$  – 66,7%) и Е-кадгерину (прогрессирование при экспрессии  $< 80\%$  – 72,2%) (рис. 2, 3). Также отмечено, что наличие изъязвления достоверно связано как с глубиной

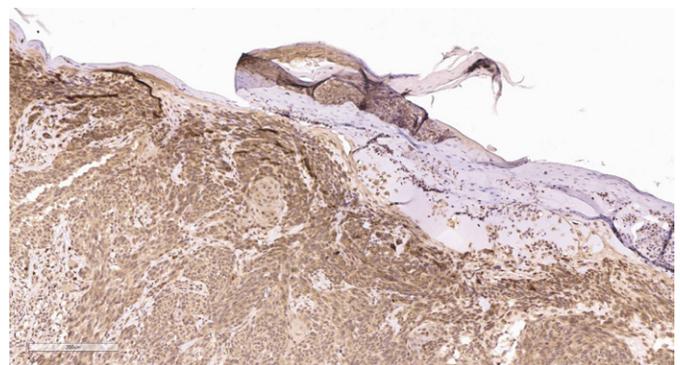


Рисунок 1. Экспрессия TWIST 100%. Окраска: гематоксилин + иммуногистохимическое окрашивание TWIST  $\times 200$   
Figure 1. TWIST expression 100%. Hematoxylin staining + immunohistochemical staining TWIST  $\times 200$

**Таблица**  
**Факторы риска прогрессирования у пациентов с меланомой кожи с распространенной первичной опухолью pT1a-T1b**

**Table**  
**Risk Factors for Progression in Patients with Cutaneous Melanoma and Primary Tumor Stage pT1a-T1b**

Показатель	<i>p</i>	Характеристики	Прогрессирование (n = 18)	Без прогрессирования (n = 83)
Глубина инвазии по Бреслоу	0,801	≤ 0,8 мм	6 (33,3%)	69 (83,1%)
		>0,8 мм	12 (66,7%)	14 (16,9%)
Изъязвление	0,012*	отсутствует	8 (44,4%)	72 (86,7%)
		присутствует	10 (55,6%)	11 (13,3%)
Е-кадгерин	0,016*	высокая экспрессия (≥80%)	5 (27,8%)	68 (81,9%)
		низкая экспрессия (<80%)	13 (72,2%)	15 (18,1%)
Виментин	0,361	низкая экспрессия (<20%)	6 (33,3%)	69 (83,1%)
		высокая экспрессия (≥20%)	12 (66,7%)	14 (16,9%)
TWIST	* < 0,001	низкая экспрессия (<20%)	3 (16,7%)	72 (86,7%)
		высокая экспрессия (≥20%)	15 (83,3%)	11 (13,3%)
Ki-67	0,019*	низкая экспрессия (≤10%)	7 (38,9%)	66 (79,5%)
		высокая экспрессия (>10%)	11 (61,1%)	17 (20,5%)
S100	0,419	высокая экспрессия (≥90%)	17 (94,4%)	79 (95,2%)
		низкая экспрессия (<90%)	1 (5,6%)	4 (4,8%)
Melan-A Clone	0,595	высокая экспрессия (≥70%)	16 (88,9%)	77 (92,8%)
		низкая экспрессия (<70%)	2 (11,1%)	6 (7,2%)
Пол	0,126	мужчины	10 (55,6%)	42 (50,6%)
		женщины	8 (44,4%)	41 (49,4%)
Возраст	0,087	до 60 лет	9 (50,0%)	56 (67,5%)
		старше 60 лет	9 (50,0%)	27 (32,5%)
Локализация	0,007*	кожа нижних конечностей	8 (44,4%)	30 (36,1%)
		другая	10 (55,6%)	53 (63,9%)
Проведенное лечение	< 0,001*	хирургическое	6 (33,3%)	9 (10,8%)
		хирургическое + лекарственное	12 (66,7%)	74 (89,2%)

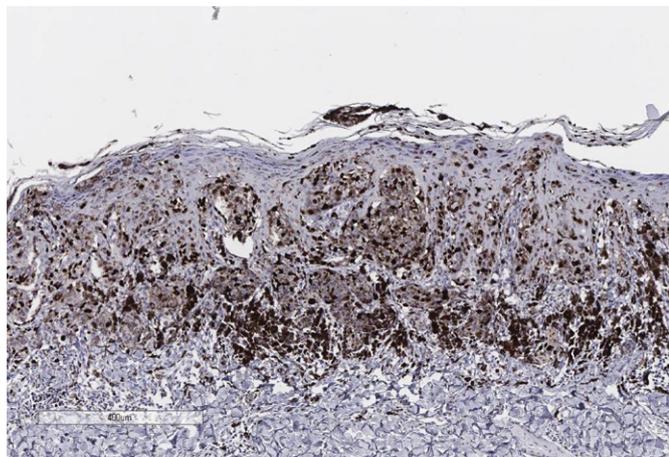


Рисунок 2. Высокая пролиферативная активность Ki-67 (экспрессия 60%). Окраска: гематоксилин + иммуногистохимическое окрашивание Ki-67 ×400  
Figure 2. High proliferative activity of Ki-67 (60% expression). Hematoxylin staining + immunohistochemical staining of Ki-67 ×400

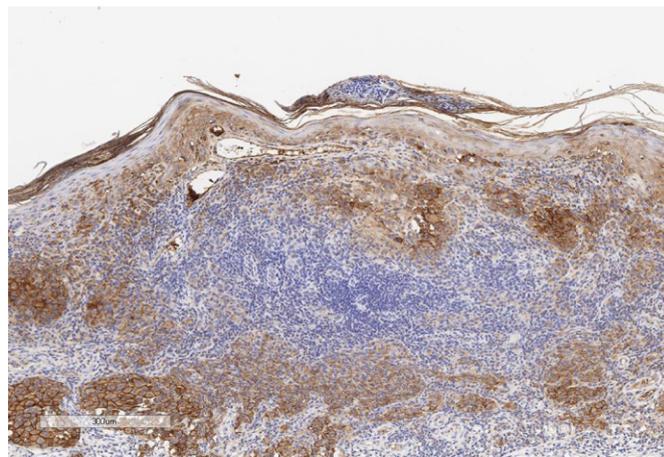


Рисунок 3. Экспрессия Е-кадгерина 70% окрашенных клеток. Окраска: гематоксилин + иммуногистохимическое окрашивание Е-кадгеринном ×300  
Figure 3. E-cadherin expression in 70% of stained cells. Hematoxylin staining + immunohistochemical staining for E-cadherin ×300

инвазии по Бреслоу, так и с уровнем экспрессии маркеров ЭМП. У пациентов с изъязвлением чаще наблюдались высокая экспрессия виментина и TWIST, а также более выраженная глубина инвазии. Изъязвление выступает как независимый и значимый прогностический фактор неблагоприятного течения заболевания (рис. 4, 5). Таким образом, изъязвление в первичной опухоли ассоциировалось с более агрессивным клиническим течением и активацией эпителиально-мезенхимального перехода ( $\chi^2=11,9$ ;  $p<0,01$ ), который также ассоциировался с изменением экспрессии молекулярных маркеров.

Выявлено, что снижение экспрессии Е-кадгерина менее 80% ( $\chi^2 = 18,9$ ;  $p<0,01$ ) свидетельствует о нарушении процессов межклеточного взаимодействия и об утрате нормальной адгезионной функции. Повышенная экспрессия белка TWIST свыше 20% ( $\chi^2 = 23,1$ ;  $p<0,001$ ), связанная с приобретением клетками свойств мезенхимальных элементов, а также увеличение пролиферативной активности, измеряемой по уровню экспрессии Ki-67 выше 10% ( $\chi^2=10,2$ ;  $p<0,05$ ), статистически значимо ассоциированы с развитием прогрессирования заболевания.

Установлена зависимость частоты прогрессирования от локализации опухоли: наиболее часто осложнения возникали при поражении нижней конечности. Наличие ранее проводимого лекарственного лечения оказалось фактором, негативно влияющим на прогноз заболевания у пациентов с ранней стадией меланомы кожи ( $p<0,001^*$ ).

Глубина инвазии по Бреслоу, а также распределение пациентов по полу и возрасту не оказались статистически значимыми параметрами в определении прогноза течения заболевания.

Прогностическая модель, включающая маркеры TWIST, Ki-67 и Е-кадгерина, показала AUC = 0,84

(95% ДИ: 0,78–0,90), чувствительность – 82%, специфичность – 76% [5, 10].

Изъязвление опухоли, выступающее в роли существенного морфологического показателя, обнаружилось устойчивую ассоциацию с характеристиками ЭМП. Так, при наличии изъязвлений значительно повышались уровни экспрессии белков TWIST и Ki-67, тогда как концентрация Е-кадгерина снижалась [6, 8]. Данный феномен позволяет рассматривать процесс изъязвления как визуальное проявление изменений, связанных с механизмом ЭМП внутри опухолевой ткани.

### Обсуждение

Полученные результаты подчёркивают значимость эпителиально-мезенхимального перехода как патогенетической основы для более точной стратификации риска у пациентов с меланомой кожи ранней стадии. Выявленная высокая экспрессия TWIST и виментина, наряду с пониженной экспрессией Е-кадгерина, согласуется с концепцией ЭМП как ключевого механизма инвазии и метастазирования. TWIST, как транскрипционный фактор, активирует мезенхимальную программу в опухолевых клетках, а его высокая экспрессия ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и сниженной выживаемостью, что подтверждают и данные настоящего исследования ( $\chi^2=23,1$ ;  $p<0,001$ ).

Белок виментин, традиционно рассматриваемый как показатель активации мезенхимального фенотипа, является ключевым участником процесса перестройки цитоскелетных структур и повышения мобильности опухолевых клеток. Статистически значимая ассоциация была установлена между повышенной экспрессией виментина и агрессивным клиническим поведением меланомы. Одновременно наблюдается значительное уменьшение концентрации

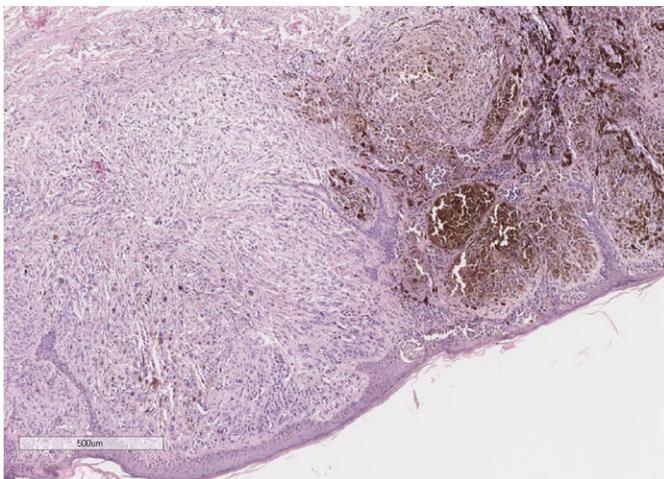


Рисунок 4. Меланома без изъязвления. Окраска: гематоксилин  $\times 500$

Figure 4. Melanoma without ulceration. Hematoxylin staining  $\times 500$  staining

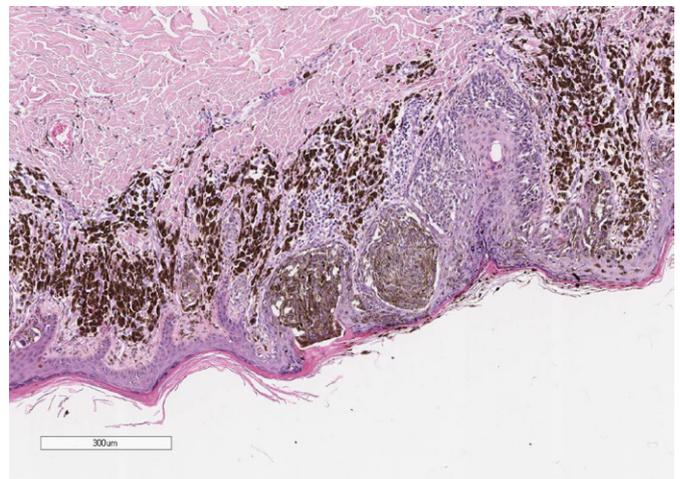


Рисунок 5. Меланома с изъязвлением. Окраска: гематоксилин  $\times 300$

Figure 5. Melanoma with ulceration. Hematoxylin staining  $\times 300$

Е-кадгерина – известного индикатора межклеточной адгезии, что отражает нарушение нормального строения межклеточных взаимодействий и усиление инвазивных способностей новообразования [12].

Особое значение приобретает выявление факта изъязвления, поскольку он отражает тесную взаимосвязь как с глубиной инвазии, так и с профилем экспрессии маркеров ЭМП. Следовательно, изъязвление может служить не только самостоятельным морфологическим признаком повышенной агрессии опухоли, но и косвенным показателем её молекулярно-биологической дедифференцировки [13, 14].

Повышенная экспрессия Ki-67, отражающая высокий пролиферативный индекс, также демонстрировала значимую связь с прогрессированием заболевания ( $\chi^2=10,2$ ;  $p<0,05$ ), что соответствует ранее опубликованным данным [15].

Совокупность представленных данных убедительно свидетельствует о целесообразности включения молекулярно-патоморфологических характеристик в существующие протоколы динамического мониторинга и прогностической оценки состояния пациентов с начальной стадией меланомы кожи [16]. Предложенная модель может служить основой для выделения подгруппы пациентов, которым показано более интенсивное наблюдение или проведение биопсии сторожевого лимфоузла даже при отсутствии морфологических признаков высокого риска [17, 18].

### Заключение

Данное исследование подтвердило связь ЭМП с неблагоприятным течением меланомы кожи на начальных этапах развития заболевания. Показатели экспрессии основных маркеров ЭМП – TWIST, виментина и Е-кадгерина, а также пролиферативный индекс Ki-67 и признаки изъязвления в первичной опухоли демонстрируют значительную корреляцию с факторами агрессивного поведения меланомы на ранней стадии.

- Высокий уровень экспрессии белка TWIST (>20%) повышает риск прогрессирования заболевания.
- Увеличение индекса пролиферации Ki-67 (>10%) ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.
- Низкий уровень экспрессии Е-кадгерина (<80%) способствует повышению вероятности рецидивов и метастазирования.

Эти характеристики включены в итоговую прогностическую модель, демонстрируя свою способность эффективно оценивать риски прогрессирования.

Кроме того, наличие зоны изъязвления существенно увеличивает экспрессию ключевых маркеров ЭМП, подтверждая, что этот морфологический признак сам по себе служит важным дополнительным прогностическим параметром, способствующим своевременно-

му выявлению повышенного риска развития неблагоприятных исходов.

Эти данные подчеркивают патогенетическую роль ЭМП в формировании инвазивного фенотипа опухоли и демонстрируют потенциал применения молекулярно-патологических параметров для уточнения стратификации пациентов.

Включение данных о маркерах ЭМП в клиническую практику может способствовать более точной оценке риска, принятию решений о необходимости расширенного наблюдения и целесообразности биопсии сторожевого лимфатического узла у пациентов с меланомой стадии pT1a–1b. Внедрение оценки маркеров ЭМП может повысить точность стратификации риска, улучшить индивидуализацию подходов к наблюдению и терапии пациентов с меланомой кожи.

### Вклад авторов

*Разработка концепции и дизайна исследования:*

Е.А. Пасечникова

*Проведение исследования:* Е.А. Пасечникова, Д.В. Кадомцев, В.А. Порханов, С.Д. Максименко

*Сбор, анализ и интерпретация данных:* Е.А. Пасечникова

*Подготовка и редактирование текста:* Е.А. Пасечникова

*Проведение статистического анализа:* Е.А. Пасечникова

*Утверждение готовой версии:* В.А. Порханов

### Author contributions

*Concept and design:* Pasechnikova

*Investigation:* Pasechnikova, Kadomtsev, Porhanov, Maksimenko

*Acquisition, analysis, or interpretation of data:* Pasechnikova

*Manuscript drafting and revising:* Pasechnikova

*Statistical analysis:* Pasechnikova

*Final approval of the version to be published:* Porhanov

### Литература/References

1. Георгиева А.Ю., Пасечникова Е.А., Кадомцев Д.В., Максименко С.Д., Порханов В.А., Бодня В.Н. и тд. Роль опухолевого микроокружения в механизмах канцерогенеза. *Современные проблемы науки и образования*. 2025;1:74. <https://doi.org/10.17513/spno.33892>
2. Georgieva A, Pasechnikova E, Kadomtsev D, Maksimenko S, Porhanov V, Bodnya V, et. al. The Role of the Tumor Microenvironment in the Mechanisms of Carcinogenesis. *Modern Problems of Science and Education*. 2025;1:74. <https://doi.org/10.17513/spno.33892>
3. Пасечникова Е.А., Бодня В.Н., Шаров С.В., Кадомцев Д.В., Георгиева А.Ю., Стукань А.И. Жидкостная биопсия: современное состояние проблемы. *Инновационная медицина Кубани*. 2021;(3):57-63. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-57-63>
4. Пасечникова Е.А., Бодня В.Н., Шаров С.В., Кадомцев Д.В., Георгиева А.Ю., Стукань А.И. Liquid biopsy: the current state of the issue. *Innovative Medicine of Kuban*. 2021;(3):57-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-57-63>
5. Пасечникова Е.А., Бодня В.Н., Кадомцев Д.В., Георгиева А.Ю., Порханов В.А., Шевчук Д.Д. Патогенетические особенности эпителиально-мезенхимального перехода при онкологических заболеваниях. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(2):85-92. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-85-92>

Pasechnikova E.A., Bodnya V.N., Kadomtsev D.V., Georgieva A.Yu., Porhanov V.A., Shevchuk D.D. The epithelial-to-mesenchymal transition in cancer: pathogenetic features. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(2):85-92. (In Russ.) <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-85-92>

4. Eggermont AM. Adjuvant therapy of malignant melanoma and the role of sentinel node mapping. *Recent Results Cancer Res*. 2000;157:178-189. PMID: 10857171. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-57151-0\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-642-57151-0_15)

5. Hintsala HR, Haapasaari KM, Soini Y, Karihtala P. An immunohistochemical study of NFE2L2, KEAP1 and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and the EMT markers SNAI2, ZEB1 and TWIST1 in metastatic melanoma. *Histol Histopathol*. 2017;32(2):129-136. PMID: 27170270. <https://doi.org/10.14670/hh-11-778>

6. Damsky WE, Rosenbaum LE, Bosenberg M. Decoding melanoma metastasis. *Cancers (Basel)*. 2010;3(1):126-163. PMID: 24212610. PMCID: PMC3756353. <https://doi.org/10.3390/cancers3010126>

7. Rocuzzo G, Bongiovanni E, Tonella L, et al. Emerging prognostic biomarkers in advanced cutaneous melanoma: a literature update. *Expert Rev Mol Diagn*. 2024;24(1-2):49-66. PMID: 38334382. <https://doi.org/10.1080/14737159.2024.2314574>

8. Weiss MB, Abel EV, Mayberry MM, Basile KJ, Berger AC, Aplin AE. TWIST1 is an ERK1/2 effector that promotes invasion and regulates MMP-1 expression in human melanoma cells. *Cancer Res*. 2012;72(24):6382-6392. PMID: 23222305. PMCID: PMC3531871. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-12-1033>

9. Bertolesi GE, Debnath N, Heshami N, et al. Interplay of Light, Melatonin, and Circadian Genes in Skin Pigmentation Regulation. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2025;38(1):e13220. PMID: 39825699. PMCID: PMC11742648. <https://doi.org/10.1111/pcmr.13220>

10. Cazzato G, Sgarro N, Casatta N, Lupo C, Ingravallo G, Ribatti D. Epigenetics and Control of Tumor Angiogenesis in Melanoma: An Update with Therapeutic Implications. *Cancers (Basel)*. 2024;16(16):2843. PMID: 39199614. PMCID: PMC11352434. <https://doi.org/10.3390/cancers16162843>

11. Wawrowicz K, Durak-Kozica M, Wierzbicki M, Stępień EŁ. Developing a Tumor Microenvironment in Rotating Human Melanoma Cell Cultures: Study of a Novel Preclinical Model. *ACS Omega*. 2025;10(25):27288-27300. PMID: 40621031. PMCID: PMC12223851. <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c02682>

12. Pillai M, Rajaram G, Thakur P, et al. Mapping phenotypic heterogeneity in melanoma onto the epithelial-hybrid-mesenchymal axis. *Front Oncol*. 2022;12:913803. PMID: 36003764. PMCID: PMC9395132. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.913803>

13. Falcone I, Conciatori F, Bazzichetto C, et al. Tumor Microenvironment: Implications in Melanoma Resistance to Targeted Therapy and Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2870. PMID: 33036192. PMCID: PMC7601592. <https://doi.org/10.3390/cancers12102870>

14. De Oliveira Filho RS, de Oliveira DA, Nisimoto MM, Marti LC. A Review of Advanced Cutaneous Melanoma Therapies and Their Mechanisms, from Immunotherapies to Lysine Histone Methyl Transferase Inhibitors. *Cancers (Basel)*. 2023;15(24):5751. PMID: 38136297. PMCID: PMC10741407. <https://doi.org/10.3390/cancers15245751>

15. Centeno PP, Pavet V, Marais R. The journey from melanocytes to melanoma. *Nat Rev Cancer*. 2023;23(6):372-390. PMID: 37095242. <https://doi.org/10.1038/s41568-023-00565-7>

16. Li Y, Wang Z, Ajani JA, Song S. Drug resistance and Cancer stem cells. *Cell Commun Signal*. 2021;19(1):19. PMID: 33588867. PMCID: PMC7885480. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00627-5>

17. Pinzani P, D'Argenio V, Del Re M, et al. Updates on liquid biopsy: current trends and future perspectives for clinical application in solid tumors. *Clin Chem Lab Med*. 2021;59(7):1181-1200. PMID: 33544478. <https://doi.org/10.1515/ccclm-2020-1685>

18. Pearlman RL, Montes de Oca MK, Pal HC, Afaq F. Potential therapeutic targets of epithelial-mesenchymal transition in melanoma. *Cancer Lett*. 2017;391:125-140. PMID: 28131904. PMCID: PMC5371401. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.01.029>

## Сведения об авторах

**Пасечникова Елизавета Александровна**, врач-онколог, Краевой онкологический диспансер № 1; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7337-4618>

**Кадомцев Дмитрий Вадимович**, врач-онколог, Краевой онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9610-5525>

**Порханов Владимир Алексеевич**, д. м. н., профессор, академик РАН, главный врач, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

**Максименко Софья Дмитриевна**, врач-патологоанатом, Краевой онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2515-9125>

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Author credentials

**Elizaveta A. Pasechnikova**, Oncologist, Clinical Oncology Dispensary No. 1; Assistant of the Department of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7337-4618>

**Dmitry V. Kadomtsev**, Oncologist, Clinical Oncology Dispensary No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9610-5525>

**Vladimir A. Porhanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of Russian Academy of Science, Chief Physician of Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital No.1; Head of the Department of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

**Sofia D. Maksimenko**, Pathologist, Clinical Oncology Dispensary No. 1 (Krasnodar, Russian Federation) <https://orcid.org/0000-0003-2515-9125>

**Conflict of interest:** none declared.