

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.676878>

EDN: RABDZT



Диагностическая и прогностическая ценность иммуногистохимических маркеров HMB-45, Melan-A/MART-1 и S100 при различных гистологических подтипах меланомы

К.А. Силаков¹, Е.Ю. Деменкова¹, В.И. Щекин^{1,2}, М.А. Бобров¹, Г.А. Демяшкин^{1,2}¹Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы, Москва, Россия;²Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Меланома — злокачественное новообразование, развивающееся из меланоцитов — клеток, синтезирующих меланин и локализующихся преимущественно в коже. Несмотря на редкость, меланома обладает высокой агрессивностью. В 2023 году в России выявлено 13 270 случаев меланомы кожи. Основным фактором риска является избыточное воздействие ультрафиолетового излучения. Иммуногистохимические исследования с использованием маркеров HMB-45 (Human Melanoma Black-45), Melan-A/MART-1 (Melanoma Antigen Recognized by T cells 1) и S100 играют ключевую роль в диагностике меланомы кожи и позволяют повысить точность выявления опухоли и оптимизировать лечение.

Цель — оценить прогностическую значимость меланоцитарных маркеров HMB-45, Melan-A/MART-1 и S100 при меланоме кожи с учётом гистологических подтипов опухоли и стадий согласно классификации pTNM.

Методы. Образцы меланомы кожи пациентов ($n=117$) исследовали иммуногистохимическим методом с использованием антител к HMB-45, Melan-A/MART-1 и S100. При интерпретации результатов учитывали гистологический подтип опухоли и толщину инвазии по Breslow, на основании которой определяли стадию заболевания.

Результаты. Подсчёт атипичных клеток меланомы с учётом её гистологического подтипа показал наибольшую чувствительность маркера S100 (91,2%) по сравнению с Melan-A/MART-1 и HMB-45, особенно при десмопластическом типе опухоли. Кроме того, маркеры S100 и Melan-A/MART-1 демонстрируют стабильное окрашивание независимо от степени инвазии, в то время как количество HMB-45-позитивных атипичных меланоцитов увеличивается по мере прогрессирования опухоли в соответствии с классификацией по системе pTNM (Tumor, Node, Metastasis).

Заключение. При иммуногистохимическом исследовании различных гистологических подтипов меланомы кожи обнаружена стабильная экспрессия белков S100, Melan-A/MART-1 и HMB-45 в поверхностно-распространяющейся и узловой формах опухоли. При десмопластическом подтипе меланомы кожи экспрессия Melan-A/MART-1 и HMB-45 отсутствует, тогда как экспрессия S100 сохраняется. Доля S100- и Melan-A/MART-1-позитивных атипичных клеток не зависит от степени инвазии опухоли (в соответствии со стадиями pTNM). В то же время, процент HMB-45-позитивных атипичных меланоцитов пропорционально увеличивается с ростом толщины инвазии, что не исключает его прогностическую значимость.

Ключевые слова: меланома кожи; иммуногистохимия; S100; Melan-A/MART-1; HMB-45; толщина инвазии по Breslow.

Как цитировать:

Силаков К.А., Деменкова Е.Ю., Щекин В.И., Бобров М.А. Демяшкин Г.А. Диагностическая и прогностическая ценность иммуногистохимических маркеров HMB-45, Melan-A/MART-1 и S100 при различных гистологических подтипах меланомы // Морфология. 2025. Т. 163, № 4. С. 353–362. DOI: 10.17816/morph.676878 EDN: RABDZT

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.676878>

EDN: RABDZT

Diagnostic and Prognostic Value of Immunohistochemical Markers HMB-45, Melan-A/MART-1, and S100 in Different Histological Subtypes of Melanoma

Kirill A. Silakov¹, Ekaterina Yu. Demenkova¹, Vladimir I. Shchekin^{1,2}, Maksim A. Bobrov¹, Grigory A. Demyashkin^{1,2}

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Melanoma is a malignant neoplasm that arises from melanocytes, which are melanin-producing cells primarily found in the skin. Although rare, melanoma is highly aggressive. In 2023, 13,270 cases of skin melanoma were identified in Russia. The primary risk factor is excessive exposure to ultraviolet radiation. Immunohistochemical studies using markers such as HMB-45 (Human Melanoma Black-45), Melan-A/MART-1 (Melanoma Antigen Recognized by T Cells 1), and S100 are crucial for diagnosing skin melanoma, improving the accuracy of tumor detection, and optimizing treatment.

AIM: This study aimed to assess the prognostic significance of melanocytic markers HMB-45, Melan-A/MART-1, and S100 in skin melanoma, taking into account tumor histological subtypes and stages according to the pTNM classification.

METHODS: Skin melanoma samples from patients ($n = 117$) were assessed using immunohistochemistry with antibodies to HMB-45, Melan-A/MART-1, and S100. The results were interpreted based on the histological subtype of the tumor and the Breslow thickness, which was used to determine the disease stage.

RESULTS: The count of atypical melanoma cells, considering the histological subtype of the tumor, showed that the S100 marker had the highest sensitivity (91.2%) compared to Melan-A/MART-1 and HMB-45, especially in desmoplastic melanoma. Moreover, S100 and Melan-A/MART-1 demonstrated stable staining regardless of the degree of invasion, whereas the number of HMB-45-positive atypical melanocytes increased as the tumor progressed according to the pTNM classification.

CONCLUSION: Immunohistochemical analysis of various histological subtypes of skin melanoma revealed stable expression of S100, Melan-A/MART-1, and HMB-45 proteins in superficial spreading and nodular tumors. In desmoplastic melanoma, the expression of Melan-A/MART-1 and HMB-45 was absent, whereas S100 expression remained. The proportion of S100- and Melan-A/MART-1-positive atypical cells was independent of the degree of tumor invasion (according to pTNM stages). The percentage of HMB-45-positive atypical melanocytes increased proportionally with the thickness of invasion, supporting its prognostic significance.

Keywords: skin melanoma; immunohistochemistry; S100; Melan-A/MART-1; HMB-45; Breslow thickness.

To cite this article:

Silakov KA, Demenkova EYu, Shchekin VI, Bobrov MA, Demyashkin GA. Diagnostic and Prognostic Value of Immunohistochemical Markers HMB-45, Melan-A/MART-1, and S100 in Different Histological Subtypes of Melanoma. *Morphology*. 2025;163(4):353–362. DOI: 10.17816/morph.676878 EDN: RABDZT

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.676878>

EDN: RABDZT

免疫组化标记物HMB-45、Melan-A/MART-1和S100在不同类型黑色素瘤组织学亚型中的诊断和预后价值

Kirill A. Silakov¹, Ekaterina Yu. Demenkova¹, Vladimir I. Shchekin^{1,2},
Maksim A. Bobrov¹, Grigory A. Demyashkin^{1,2}

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

摘要

论证。黑色素瘤是一种恶性肿瘤，源自黑色素细胞——这些细胞主要位于皮肤中，负责合成黑色素。尽管这种病相对罕见，但其侵袭性很强。在2023年，俄罗斯确诊皮肤黑色素瘤病例为13,270例。过度的紫外线辐射是主要的风险因素。使用HMB-45 (Human Melanoma Black-45)、Melan-A/MART-1 (Melanoma Antigen Recognized by T cells 1) 和S100等免疫组化研究方法在黑色素瘤的诊断中起着关键作用，能提高肿瘤的检测准确性并优化治疗方案。

目的。评估皮肤黑色素瘤在不同组织学亚型和pTNM分期下，HMB-45、Melan-A/MART-1和S100黑色素细胞标记物的预后价值。

方法。对皮肤黑色素瘤样本 (n=117) 进行免疫组化分析，使用了针对HMB-45、Melan-A/MART-1和S100的抗体。结果的解释基于肿瘤的组织学亚型和Breslow浸润厚度，并依据此确定了疾病的分期。

结果。通过对不同组织学亚型黑色素瘤中不典型细胞的计数，发现S100标记物的灵敏度最高 (91.2%)，尤其是在类纤维化型肿瘤中，较Melan-A/MART-1和HMB-45更为敏感。与此同时，S100和Melan-A/MART-1标记物无论在浸润程度上如何，都会保持稳定的染色，而HMB-45阳性不典型黑色素细胞的数量随着肿瘤进展和pTNM (Tumor, Node, Metastasis) 分期的增加而增加。

结论。在免疫组化研究中，不同组织学亚型的皮肤黑色素瘤表现出S100、Melan-A/MART-1和HMB-45的稳定表达，特别是在表浅扩展型和结节型肿瘤中。对于纤维化型皮肤黑色素瘤，Melan-A/MART-1和HMB-45的表达缺失，而S100表达保持不变。S100和Melan-A/MART-1阳性不典型细胞的比例不受肿瘤浸润程度的影响 (依据pTNM分期)。然而，HMB-45阳性不典型黑色素细胞的百分比随着浸润厚度的增加而增加，因此它具有较强的预后意义。

关键词：皮肤黑色素瘤；免疫组化；S100；Melan-A/MART-1；HMB-45；Breslow浸润厚度。

To cite this article:

Silakov KA, Demenkova EYu, Shchekin VI, Bobrov MA, Demyashkin GA. 免疫组化标记物HMB-45、Melan-A/MART-1和S100在不同类型黑色素瘤组织学亚型中的诊断和预后价值. *Morphology*. 2025;163(4):353–362. DOI: 10.17816/morph.676878 EDN: RABDZT

收到: 05.03.2025

接受: 13.04.2025

发布日期: 04.07.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Меланома — злокачественное новообразование, развивающееся из меланоцитов — клеток нейроэктодермального происхождения, локализующихся в основном в коже, а также в сосудистой оболочке глаза, сетчатке и других тканях [1, 2]. Меланома относится к редким злокачественным опухолям и характеризуется высокой агрессивностью. В 2023 году в России зарегистрировано 13 270 случаев меланомы кожи, что составило ~2% общего числа впервые диагностированных злокачественных новообразований (674 587 случаев) [3]. Меланома имеет многофакторную этиологию, включающую генетические и расовые особенности. Наиболее значимым фактором риска для большинства меланоцитарных опухолей является избыточное воздействие ультрафиолетового излучения, которое увеличивает вероятность развития заболевания примерно в 1,7 раза, особенно у людей со светлой кожей. У представителей негроидной расы меланома кожи встречается гораздо реже благодаря высокой продукции меланина, за исключением беспигментных участков тела (например, ногтевые ложа, ладони, подошвы и слизистые оболочки). Триггером канцерогенеза является образование свободных радикалов в меланоцитах, приводящее к димеризации пиримидиновых оснований в ДНК, а возникающие в результате мутации лежат в основе клеточной атипии. У лиц со сниженной активностью эндонуклеаз, например при пигментной ксеродермии, риск развития злокачественных новообразований кожи, включая меланому, существенно возрастает [4].

Согласно классификации опухолей кожи Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; 5-е издание, 2022 год), к меланоцитарным опухолям относятся 9 групп новообразований, в каждой из которых выделяют несколько гистологических подтипов [5]. Например, в группу «Меланоцитарные опухоли кожи, периодически подвергающиеся инсоляции» включены: простое лентиго, диспластический невус, поверхностно распространяющаяся меланома и другие подтипы. Меланома типа злокачественного лентиго и десмопластическая меланома объединены в группу «Меланоцитарные опухоли кожи, хронически подвергающиеся инсоляции». Узловая меланома относится к группе «Нодулярные, невоидные и метастатические меланомы» [6]. Иммуногистохимическое исследование является одним из ключевых этапов диагностики меланомы различных локализаций, поскольку гистологически она способна имитировать как доброкачественные меланоцитарные образования, так и некоторые другие типы опухолей. Такая схожесть усложняет верификацию на основании только гистологических характеристик и делает необходимым применение специфических иммуногистохимических маркеров, таких как HMB-45 (Human Melanoma Black-45), Melan-A/MART-1 (Melanoma Antigen Recognized by T cells 1), S100 и др.

Белок S100 характеризуется высокой чувствительностью, что делает его эффективным маркером для идентификации меланоцитарных клеток. Однако, его специфичность ограничена, поскольку S100 экспрессируется и в других неопластических клетках, что может приводить к ложноположительным результатам.

Помимо важного диагностического значения, белки HMB-45, Melan-A/MART-1 и S100 могут обладать прогностическим потенциалом, особенно с учётом гистологического подтипа меланомы и толщины инвазии по Breslow. В целом иммуногистохимическая диагностика, основанная на комплексном применении различных маркеров, является незаменимым инструментом в современной патологической анатомии и онкологии, особенно в контексте персонализированной медицины [7].

Цель — оценить прогностическую значимость меланоцитарных маркеров HMB-45, Melan-A/MART-1 и S100 при меланоме кожи с учётом гистологических подтипов опухоли и стадий согласно классификации pTNM.

МЕТОДЫ

Выборочную совокупность исследования составили пациенты с установленным диагнозом «меланома кожи» ($n=117$), проходившие лечение в консультативно-поликлиническом отделении с дневным стационаром и научной группой МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Меланому классифицировали по системе pTNM (Tumor, Node, Metastasis; 8-е издание, 2017 год) на основании определения толщины инвазии по Breslow, а также учитывали гистологический подтип по классификации ВОЗ (2022 год) [5, 8].

Гистологическое исследование проводили методом световой микроскопии. Образцы меланомы кожи фиксировали в формалине, затем заключали в парафин и изготавливали срезы толщиной 2–3 мкм. Иммуногистохимическое окрашивание выполняли в автоматическом режиме на иммуногистостейнере Roche Ventana BenchMark Ultra (Roche Diagnostics, Швейцария) с использованием первичных антител к HMB-45, Melan-A/MART-1 и S100 (Ventana Medical Systems, США; табл. 1), а также с проведением внутреннего и внешнего контроля реакций.

Иммунопозитивные клетки подсчитывали в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$.

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное выборочное контролируемое нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Морфологически подтверждённая меланома кожи, возраст пациентов не менее 18 лет, состояние пациента по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 0–2 балла.

Таблица 1. Антитела, использованные в работе

Table 1. Antibodies used in the study

Антитела	Клон и каталожный номер	Специфичность и характеристика
S100	clone 4C4.9 (760-2523)	Цитоплазматический маркер; в норме экспрессируется в клетках, производных нервного гребня — шванновские клетки, меланоциты и другие
Melan-A/MART-1	clone A103 (790-2990)	Цитоплазматический маркер; в норме экспрессируется в меланоцитах
HMB-45	clone HMB45 (790-4366)	Цитоплазматический маркер; в норме экспрессируется в незрелых и активных меланоцитах

Критерии исключения. Проведённая ранее противоопухолевая терапия, наличие отдалённых метастазов или рецидив заболевания, первично-множественный рак (синхронный или метахронный), инфекционные и аутоиммунные заболевания.

Морфологическое исследование проводили на базе НОРЦ «Инновационных технологий иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа (Молекулярной морфологии)» ФГАОУ РУДН им. Патриса Лумумбы.

Продолжительность исследования

Исследование проводили в течение шести месяцев в 2023–2024 гг.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам было проведено хирургическое лечение, включающее широкое иссечение опухоли с контролем краёв резекции и последующим морфологическим исследованием.

Основной исход исследования

Оценка прогностической значимости меланокитарных маркеров при различных гистологических подтипах и pTNM стадиях меланомы кожи.

Анализ в группах

В группу исследования включено 117 пациентов с первичным диагнозом «меланома кожи», среди них 67 женщин и 50 мужчин. Средний возраст составил (64,2±6,8) года.

Методы регистрации исходов

Создана электронная база данных в Microsoft Excel, включающая результаты гистологического, иммуногистохимического и молекулярного исследований меланомы кожи.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы StatTech v. 4.5.0 (ООО «Статтех», Россия). Значения количественных показателей (количество иммунопозитивных клеток) оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью

критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Два критерия применяли для повышения надёжности оценки нормальности распределения, так как критерий Шапиро–Уилка более точен для малых выборок ($n < 50$), а критерий Колмогорова–Смирнова лучше подходит для больших выборок и позволяет сравнивать распределение с эталонным. Совместное использование двух критериев минимизирует риск ошибки при определении типа распределения, что имеет критически важное значение для выбора последующих статистических тестов.

Категориальные данные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Количественные показатели представлены в виде минимального и максимального значения. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряжённости выполняли с помощью критерия квадрат Пирсона. Для сравнения трёх и более групп по количественным признакам при нормальном распределении использовали F-критерий Фишера, при его отсутствии — применяли критерий Краскала–Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объект исследования

Объект исследования — образцы меланомы кожи пациентов без предшествующего лечения ($n=117$). Распределение пациентов по группам согласно гистологическим подтипам и толщине инвазии по Breslow представлено в табл. 2, 3.

Основные результаты исследования

У всех пациентов ($n=117$) выявлена морфологическая картина меланомы кожи: гнезда полиморфных атипичных клеток овальной, полигональной и веретеновидной формы со слабо развитой эозинофильной цитоплазмой; в части клеток содержатся гранулы коричневого пигмента; ядра гиперхромные (рис. 1).

При иммуногистохимическом исследовании на маркеры S100, HMB-45 и Melan-A/MART-1 наибольшую чувствительность показали маркеры S100 и HMB-45 при поверхностно распространяющейся и узловой меланоме (рис. 2). В этих подтипах доля положительно окрашенных клеток варьировала: от 76,2% (HMB-45 при поверхностно

Таблица 2. Распределение пациентов с меланомой кожи по толщине инвазии по Breslow и патоморфологическим стадиям pT в соответствии с классификацией pTNM (pathologic Tumor Nodes Metastasis)

Table 2. Distribution of patients with skin melanoma by Breslow thickness and pathomorphological stages (pT) according to the Pathological Tumor-Node-Metastasis (pTNM) classification

Толщина инвазии по Breslow	Стадия pT	Количество пациентов
<0,8–1,0 мм	pT1a	23 (19,7%)
	pT1b	8 (6,8%)
>1,0–2,0 мм	pT2a	20 (17,1%)
	pT2b	7 (5,9%)
>2,0–4,0 мм	pT3a	18 (15,4%)
	pT3b	11 (9,4%)
>4,0 мм	pT4a	17 (14,5%)
	pT4b	13 (11,1%)

Таблица 3. Распределение пациентов с меланомой кожи по гистологическим подтипам

Table 3. Distribution of patients with skin melanoma by histological subtypes

Гистологический подтип	Международное название, МКБ-0 код	Количество пациентов
Поверхностно распространяющаяся меланома	Superficial spreading melanoma, 8743/3	58 (49,6%)
Узловая меланома	Nodular melanoma, 8721/3	48 (41,0%)
Десмопластическая меланома	Desmoplastic melanoma, 8745/3	11 (9,4%)

Примечание. МКБ-0 — Международная классификация болезней — онкология.

распространяющейся меланоме) до 89,9% (S100 при узловой меланоме; табл. 4). Следует отметить, что среди исследуемых маркеров HMB-45 показал наименьшую чувствительность, в то время как маркер S100 продемонстрировал наибольшую. При десмопластической меланоме доля атипичных клеток, позитивных на HMB-45 и Melan-A/MART-1, значительно снижена — 1,6% и 3,8% соответственно, тогда как иммуногистохимическая реакция с антителами к S100, напротив, сохраняет высокую чувствительность — до 91,2% (рис. 3).

Таким образом, среди исследованных маркеров белок S100 демонстрирует наибольшую чувствительность

независимо от гистологического подтипа опухоли, что подчёркивает его потенциальную ценность в качестве одного из ключевых диагностических маркеров меланомы кожи.

При анализе образцов в соответствии с классификацией pTNM стабильность иммуногистохимического окрашивания, независимо от степени инвазии, продемонстрировали маркеры S100 и Melan-A/MART-1 — (89,8–90,1)% и (75,3–85,3)% атипичных клеток соответственно. Полученные данные свидетельствуют о высокой диагностической значимости этих маркеров и их потенциальной ценности для своевременного выявления меланомы

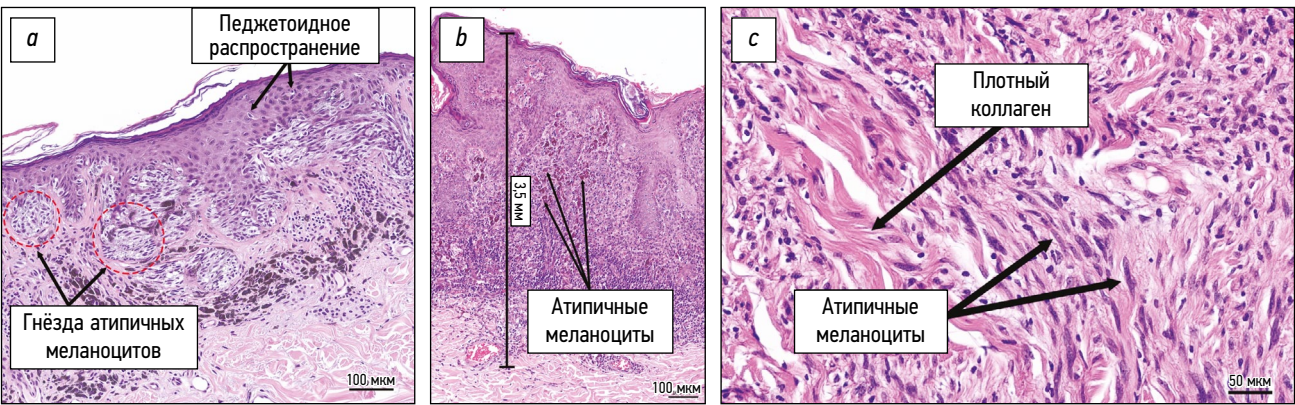


Рис. 1. Гистологические подтипы меланомы кожи: *a* — поверхностно распространяющаяся меланома (8743/3), толщина по Breslow 0,7 мм (pT1a); *b* — узловая меланома (8721/3), толщина по Breslow 3,5 мм (pT3a); *c* — десмопластическая меланома (8745/3), толщина по Breslow 4,2 мм (pT4a). Окрашивание гематоксилином и эозином; увеличение *a, b* ×200, *c* ×400.

Fig. 1. Histological subtypes of skin melanoma: *a*, superficial spreading melanoma (8743/3), Breslow thickness 0.7 mm (pT1a); *b*, nodular melanoma (8721/3), Breslow thickness 3.5 mm (pT3a); *c*, desmoplastic melanoma (8745/3), Breslow thickness 4.2 mm (pT4a). Hematoxylin and eosin staining; magnification: *a, b*, ×200; *c*, ×400.

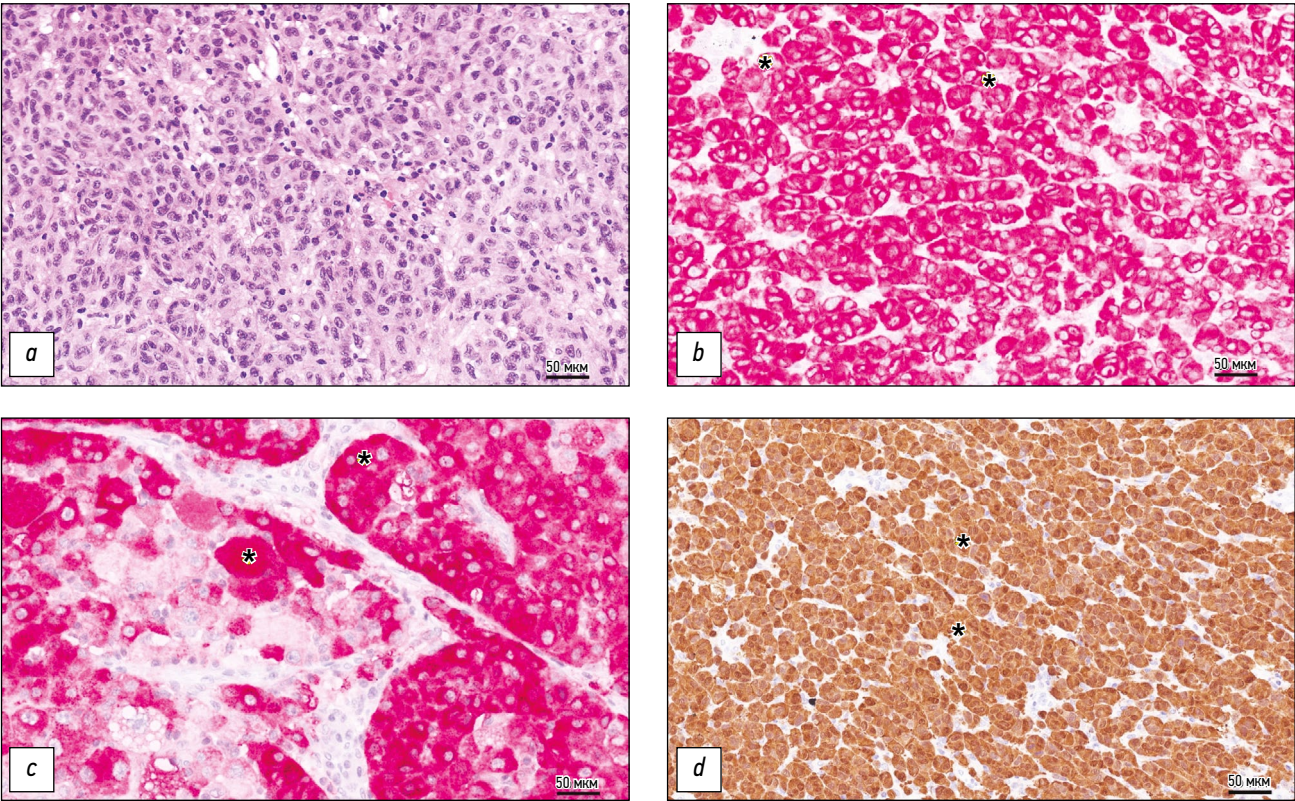


Рис. 2. Узловая меланома кожи (8721/3), толщина по Breslow 4,2 мм (pT4a): *a* — окрашивание гематоксилином и эозином; *b* — окрашивание с использованием антител к Melan-A/MART-1, гранулярная цитоплазматическая экспрессия приблизительно 95%; *c* — окрашивание с использованием антител к HMB-45, цитоплазматическая экспрессия около 75%; *d* — окрашивание с использованием антител к S100, цитоплазматическая экспрессия около 95%. * обозначена экспрессия изучаемых маркеров в атипичных клетках; увеличение ×400.

Fig. 2. Nodular melanoma of the skin (8721/3), Breslow thickness 4.2 mm (pT4a): *a*, hematoxylin and eosin staining; *b*, staining using antibodies to Melan-A/MART-1, granular cytoplasmic expression approximately 95%; *c*, staining using antibodies to HMB-45, cytoplasmic expression approximately 75%; *d*, staining using antibodies to S100, cytoplasmic expression approximately 95%. * indicates the expression of the studied markers in atypical cells; magnification ×400.

кожи. Количество HMB-45-позитивных клеток варьировало в пределах (41,9–86,2)%, причём этот показатель прямо пропорционален росту опухоли в вертикальном направлении, то есть толщине инвазии. В связи с этим, HMB-45 может иметь ограниченное применение в диагностике меланомы кожи на ранних стадиях, когда толщина

опухоли ещё невелика, однако это не исключает его прогностическую значимость.

С учётом всех полученных данных целесообразно рассматривать комбинированное использование маркеров S100, Melan-A/MART-1 и HMB-45 в патологоанатомической практике. Такой подход может значительно

Таблица 4. Доля иммунопозитивных атипичных клеток в зависимости от гистологического подтипа меланомы кожи и толщины её инвазии по Breslow

Меланома	Иммуногистохимический маркер		
	S100	HMB-45	Melan-A/MART-1
<i>Гистологический подтип</i>			
Поверхностно распространяющаяся	88,6%	76,2%	84,6%
Узловая	89,9%	84,1%	87,1%
Десмопластическая	91,2%	1,6%	3,8%
<i>Толщина по Breslow</i>			
<0,8–1,0 мм	89,8%	41,9%	75,3%
>1,0–2,0 мм	90,1%	68,7%	78,2%
>2,0–4,0 мм	89,8%	80,8%	81,6%
>4,0 мм	89,9%	86,2%	83,3%

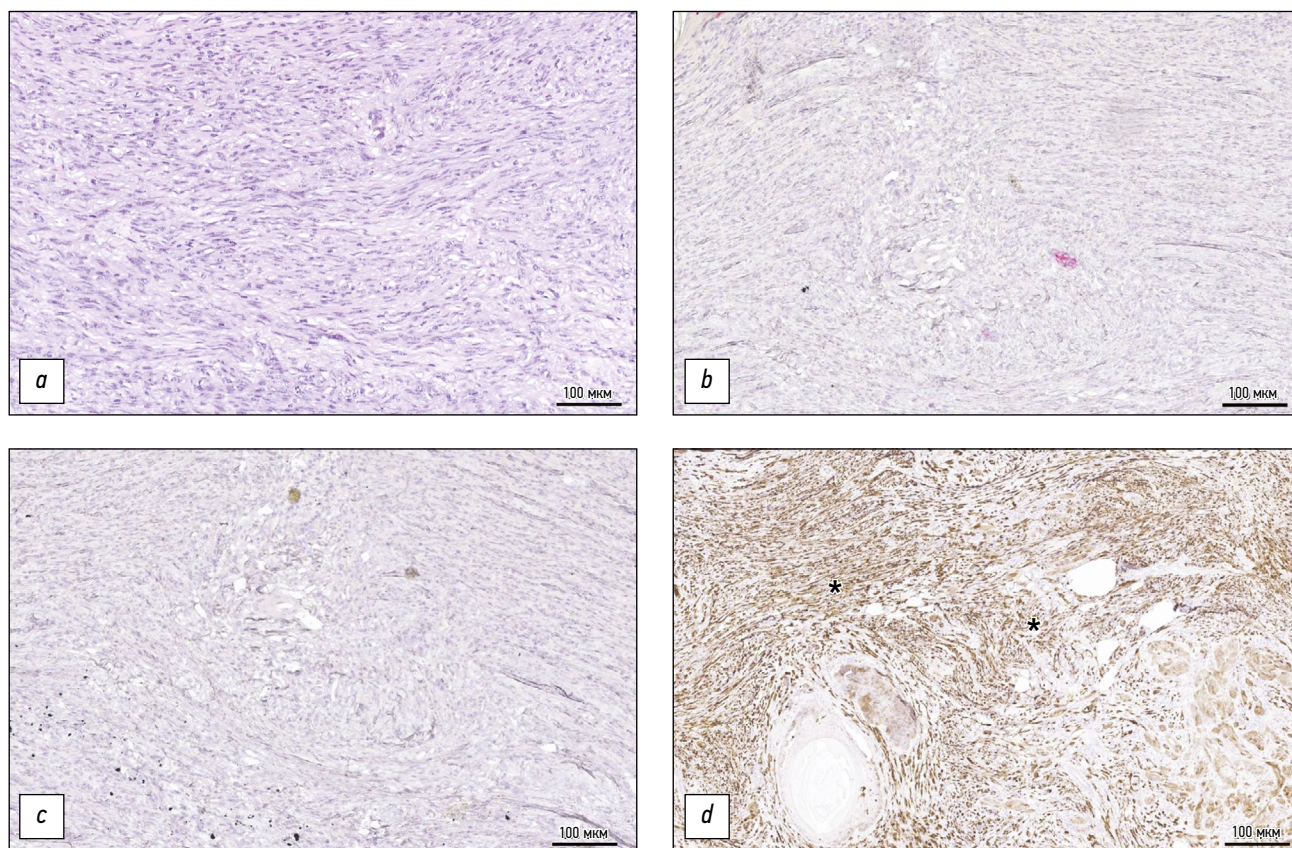


Рис. 3. Десмопластическая меланома кожи (8745/3), толщина по Breslow 4,4 мм (pT4a): *a* — окрашивание гематоксилином и эозином; *b* — окрашивание с использованием антител к Melan-A/MART-1, гранулярная цитоплазматическая экспрессия в 3% клеток; *c* — окрашивание с использованием антител к HMB-45, цитоплазматическая экспрессия отсутствует; *d* — окрашивание с использованием антител к S100, цитоплазматическая экспрессия около 85%. * обозначена экспрессия изучаемых маркеров в атипичных клетках; увеличение $\times 200$.

Fig. 3. Desmoplastic melanoma of the skin (8745/3), Breslow thickness 4.4 mm (pT4a): *a*, hematoxylin and eosin staining; *b*, staining using antibodies to Melan-A/MART-1, granular cytoplasmic expression in 3% of cells; *c*, staining using antibodies to HMB-45, no cytoplasmic expression; *d*, staining using antibodies to S100, cytoplasmic expression approximately 85%. * indicates the expression of the studied markers in atypical cells; magnification $\times 200$.

улучшить прогнозирование исходов и способствовать индивидуализации лечения пациентов с меланомой кожи.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В результате проведенного исследования выявлены иммуногистохимические особенности меланомы кожи, зависящие от гистологического подтипа опухоли и толщины инвазии по Breslow. Все три маркера — S100, Melan-A/MART-1 и HMB-45 — продемонстрировали высокую чувствительность к атипичным клеткам, за исключением десмопластического подтипа меланомы, при котором Melan-A/MART-1 и HMB-45 показали низкие значения, а маркер S100 сохранил высокую чувствительность. При этом количество S100- и Melan-A/MART-1-позитивных атипичных клеток остается стабильным независимо от толщины инвазии, в отличие от HMB-45, экспрессия которого повышается с увеличением толщины инвазии, что может свидетельствовать о его дополнительной прогностической ценности.

Обсуждение основного результата исследования

В исследовании оценена чувствительность маркеров S100, HMB-45 и Melan-A/MART-1 при различных гистологических подтипах меланомы кожи, а также её зависимость от толщины опухоли по Breslow. Установлено, что маркера S100 обладает более высокой чувствительностью по сравнению с другими выбранными маркерами, особенно в случае меланомы десмопластического подтипа, что согласуется с литературными данными [9]. Особенности экспрессии маркеров в десмопластической меланоме обусловлены наличием большого количества мутаций, характерных именно для этого подтипа опухоли. На фоне гистологической и генетической потери меланоцитарной дифференцировки, происходит утрата специфических маркеров, таких как HMB-45 и Melan-A/MART-1 [9, 10]. В то же время, взаимодействие S100 с рецептором RAGE (Receptor for Advanced Glycation End-products) активирует сигнальный путь MAPK/ERK (Mitogen-Activated Protein Kinase/Extracellular Signal-Regulated Kinase), что способствует пролиферации атипичных клеток и их миграции. Этот механизм играет ключевую роль в канцерогенезе различных

подтипов меланомы, что подтверждается сохранением иммуногистохимического паттерна S100 даже в десмопластическом подтипе опухоли. Таким образом, несмотря на утрату других меланоцитарных маркеров, S100 остаётся одним из важных прогностических факторов для данного подтипа меланомы [11, 12].

При иммуногистохимическом анализе меланомы кожи маркеры S100 и Melan-A/MART-1 продемонстрировали стабильную чувствительность независимо от степени инвазии по Breslow, что указывает на их высокую диагностическую значимость на всех стадиях заболевания. Полученные данные не противоречат результатам других авторов [13, 14]. Самую высокую вариабельность наблюдали для маркера HMB-45: для него характерна низкая степень экспрессии на ранних стадиях с последующим увеличением пропорционально толщине опухоли (с 41,9% до 86,2%), что предполагает его возможную прогностическую ценность и может стать предметом дальнейших исследований.

Ограничения исследования

Одним из основных ограничений исследования является недостаточно большой размер выборки. Прогностическая значимость HMB-45, выявленная в нашем исследовании, требует дополнительного подтверждения с использованием других методов, таких как иммунофенотипический анализ, мультиплексная иммуногистохимия и молекулярно-генетические методы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При иммуногистохимическом исследовании различных гистологических подтипов меланомы кожи показана стабильность экспрессии маркеров S100, Melan-A/MART-1 и HMB-45 в поверхностно распространяющейся и узловой меланоме. Однако в десмопластическом подтипе меланомы кожи происходит утрата экспрессии Melan-A/MART-1 и HMB-45, при сохранной экспрессии S100.

Доля S100- и Melan-A/MART-1-позитивных атипичных клеток не зависит от степени инвазии опухоли. В то же время, процент атипичных меланоцитов, окрашенных на HMB-45, увеличивается пропорционально толщине инвазии, что не исключает его прогностическую значимость.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. К.А. Силаков — анализ данных, написание черновика рукописи, проведение гистологического и иммуногистохимического исследования; Е.Ю. Деменкова — пересмотр и редактирование рукописи; В.И. Щекин — анализ данных; Г.А. Демьяшкин — определение концепции, обеспечение исследования, пересмотр и редактирование рукописи; М.А. Бобров — анализ данных, визуализация, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей

работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Все участники исследования добровольно подписали форму информированного согласия, утверждённую этическим комитетом в составе протокола исследования. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», протокол № 841а от 15 ноября 2023 г.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими организациями), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей статьи авторы не использовали ранее полученные и опубликованные сведения (данные, текст, иллюстрации).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, представлены в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: K.A. Silakov: formal analysis, investigation, writing—original draft; E.Yu. Demenkova: writing—review & editing; V.I. Shchekin: formal analysis; G.A. Demyashkin: conceptualization, resources, writing—review & editing; M.A. Bobrov: formal analysis, visualization, writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: All participants provided written informed consent approved by the ethics committee as part of the study protocol. The study was approved by the Local Ethics Committee of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, branch of the National Medical Research Centre of Radiology (Minutes No. 841a of November 15, 2023).

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously obtained or published material (text, images, or data) was used in this study or article.

Data availability statement: All data obtained in this study are available in this article.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two external reviewers, a member of the Editorial Board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–263. doi: 10.3322/caac.21834 EDN: FRJDQH
2. Lindberg MR. *Diagnostic Pathology: Normal Histology*. 3rd ed. Elsevier; 2022. ISBN: 9780323834155
3. Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO, editors. *Malignant Neoplasms in Russia in 2023 (Incidence and Mortality)*. Moscow: P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. ISBN: 978-5-85502-298-8
4. Eduardo Calonje J, Brenn T, Lazar AJ, Billings SD. *McKee's Pathology of the Skin*. 5th ed. Elsevier; 2019. ISBN: 9780702069833
5. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Skin tumours* [Internet]. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2023 [cited 2025 Feb 14]. Available at: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/64>
6. Ho J, Collie CJ. What's new in dermatopathology 2023: WHO 5th edition updates. *J Pathol Transl Med.* 2023;57(6):337–340. doi: 10.4132/jptm.2023.09.22 EDN: YOOZND
7. Tuffaha MSA, Guski H, Kristiansen G. *Immunohistochemistry in tumor diagnostics*. Springer; 2023. doi: 10.1007/978-3-031-45024-2 ISBN: 978-3-031-45023-5
8. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):472–492. doi: 10.3322/caac.21409
9. Saleem A, Narala S, Raghavan SS. Immunohistochemistry in melanocytic lesions: Updates with a practical review for pathologists. *Semin Diagn Pathol.* 2022;39(4):239–247. doi: 10.1053/j.semdp.2021.12.003 EDN: MMGQKG
10. Plaza JA, Bonneau P, Prieto V, et al. Desmoplastic melanoma: an updated immunohistochemical analysis of 40 cases with a proposal for an additional panel of stains for diagnosis. *J Cutan Pathol.* 2016;43(4):313–323. doi: 10.1111/cup.12654
11. Olaoba OT, Kadasah S, Vetter SW, Leclerc E. RAGE signaling in melanoma tumors. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):8989. doi: 10.3390/ijms21238989
12. Abramova OB, Demyashkin GA, Drozhzhina VV, et al. On the pathomorphological pattern of the efficiency of photodynamic therapy of murine melanoma B16 using a new photosensitizer based on Chlorin e6 conjugate with a Prostate-specific membrane antigen. *Molecules.* 2022;27(11):3445. doi: 10.3390/molecules27113445 EDN: LAERII
13. Pop AM, Monea M, Olah P, et al. The importance of immunohistochemistry in the evaluation of tumor depth of primary cutaneous melanoma. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(6):1020. doi: 10.3390/diagnostics13061020 EDN: EONIKP
14. Kamyab-Hesary K, Ghanadan A, Balighi K, et al. Immunohistochemical staining in the assessment of melanoma tumor thickness. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(2):885–891. doi: 10.1007/s12253-019-00635-y EDN: LKTYOA

ОБ АВТОРАХ

***Силаков Кирилл Александрович;**

адрес: Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

ORCID: 0009-0000-2073-3699;

e-mail: k_30_10@mail.ru

Деменкова Екатерина Юрьевна;

ORCID: 0009-0001-8535-999X;

e-mail: demenkate@gmail.com

Щекин Владимир Иванович;

ORCID: 0000-0003-3763-7454;

eLibrary SPIN: 3664-8044;

e-mail: Dr.shchekin@mail.ru

Бобров Максим Александрович;

ORCID: 0000-0001-7374-0374;

eLibrary SPIN: 3058-6092;

e-mail: M.a.bobrov@yandex.ru

Демяшкин Григорий Александрович, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0001-8447-2600;

eLibrary SPIN: 5157-0177;

e-mail: dr.dga@mail.ru

AUTHOR'S INFO

***Kirill A. Silakov;**

address: 6 Miklukho-Maklaya st, Moscow, Russia, 117198;

ORCID: 0009-0000-2073-3699;

e-mail: k_30_10@mail.ru

Ekaterina Yu. Demenkova;

ORCID: 0009-0001-8535-999X;

e-mail: demenkate@gmail.com

Vladimir I. Shchekin;

ORCID: 0000-0003-3763-7454;

eLibrary SPIN: 3664-8044;

e-mail: Dr.shchekin@mail.ru

Maksim A. Bobrov;

ORCID: 0000-0001-7374-0374;

eLibrary SPIN: 3058-6092;

e-mail: M.a.bobrov@yandex.ru

Grigory A. Demyashkin, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0001-8447-2600;

eLibrary SPIN: 5157-0177;

e-mail: dr.dga@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author