



# Прогностическое значение профилирования экспрессии генов при меланоме: систематический обзор литературы

И.В. Самойленко<sup>1</sup>, Я.В. Беленькая<sup>1,2</sup>, Г.Ю. Харкевич<sup>1</sup>, К.В. Орлова<sup>1</sup>, И.Н. Михайлова<sup>1</sup>, К.А. Барышников<sup>1</sup>, Я.В. Вишнеvская<sup>1</sup>, Л.В. Демидов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Игорь Вячеславович Самойленко [i.samoilenko@ronc.ru](mailto:i.samoilenko@ronc.ru)

**Введение.** Меланома кожи, несмотря на схожие клинические и гистологические характеристики, может иметь разный прогноз. Профилирование экспрессии генов потенциально позволяет более точно стратифицировать больных по группам риска.

**Цель исследования** – изучение тест-систем для прогнозирования исходов у пациентов с меланомой кожи на основе анализа первичной опухоли.

**Материалы и методы.** Проведен систематический обзор литературы (scoping review) в соответствии с принципами PRISMA-ScR. Поиск выполнен в PubMed (2008–2024). В обзор включено 31 исследование из 149 выявленных публикаций. Отбор исследований и анализ данных осуществляли два независимых рецензента для оценки конкордантности. Данные представлены в описательной форме.

**Результаты.** Оценена эффективность четырех тест-систем, включая наиболее часто используемую DecisionDx-Melanoma (19/31, 61,3 %). Данный тест стратифицирует пациентов по молекулярным классам: у пациентов с высоким риском прогрессирование отмечается в 5,33 ( $\pm 1,25$ ) раза чаще и сопровождается худшими показателями выживаемости. В проанализированных исследованиях отсутствовали данные по российской популяции.

**Заключение.** Профилирование экспрессии генов демонстрирует высокую точность в прогнозировании исходов у пациентов с меланомой кожи.

**Ключевые слова:** меланома кожи, профилирование экспрессии генов, стратификация риска, прогностические тест-системы, GEP

**Для цитирования:** Самойленко И.В., Беленькая Я.В., Харкевич Г.Ю. и др. Прогностическое значение профилирования экспрессии генов при меланоме: систематический обзор литературы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(4):18–42.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-18-42>

## PROGNOSTIC VALUE OF GENE EXPRESSION PROFILING IN MELANOMA: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

I.V. Samoilenko<sup>1</sup>, Ya.V. Belenkaya<sup>1,2</sup>, G.Yu. Kharkevich<sup>1</sup>, K.V. Orlova<sup>1</sup>, I.N. Mikhailova<sup>1</sup>, K.A. Baryshnikov<sup>1</sup>, Ya.V. Vishnevskaya<sup>1</sup>, L.V. Demidov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

**Contacts:** Igor Vyacheslavovich Samoilenko [i.samoilenko@ronc.ru](mailto:i.samoilenko@ronc.ru)

**Introduction.** Skin melanoma, despite having similar clinical and histological characteristics, can have different prognoses. Gene expression profiling potentially allows for more accurate risk stratification of patients.

**Aim.** To study prognostic test systems for assessing outcomes in patients with skin melanoma based on the analysis of primary tumors.

**Materials and methods.** A systematic literature review (scoping review) was conducted in accordance with PRISMA-ScR principles. The search was performed in PubMed (2008–2024). Two independent reviewers conducted the study selection and data analysis to assess concordance. The data were presented descriptively.

**Results.** Out of 149 identified publications, 31 studies were included in the review. The effectiveness of four test systems was evaluated, with the most frequently used being DecisionDx-Melanoma (19/31, 61.3%). This test stratifies patients by molecular classes: patients at high risk were found to have a 5.33 ( $\pm 1.25$ ) times higher likelihood of disease progression and poorer survival rates compared to lower-risk patients. No studies included data on the Russian population.

**Conclusions.** Gene expression profiling demonstrates high accuracy in predicting outcomes for patients with skin melanoma.

**Keywords:** skin melanoma, gene expression profiling, risk stratification, prognostic test systems, GEP

**For citation:** Samoilenko I.V., Belenkaya Ya.V., Kharkevich G.Yu. et al. Prognostic value of gene expression profiling in melanoma: a systematic literature review. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2024;16(4):18–42. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-18-42>

## Введение

Несмотря на потрясающие успехи в области лечения метастатической меланомы кожи, это заболевание до сих пор является одной из наиболее агрессивных форм злокачественных новообразований [1]. Мифы о непредсказуемости течения болезни, когда даже ранняя диагностика не приводит к гарантированному излечению и прогрессирование в виде отдаленных метастазов настигает пациентов спустя годы и десятилетия, время от времени подкрепляются описанием клинических случаев и статистическими наблюдениями за большой когортой пациентов. В связи с этим необходимо определение прогностически важных признаков меланомы, позволяющих стратифицировать пациентов на группы риска. На сегодняшний момент в качестве прогностических критериев в основном используются показатели, которые подтвердили свою прогностическую значимость в конце прошлого века и легкодоступны для определения: толщина опухоли по Бреслоу, наличие изъязвления поверхности опухолевого узла, митотическая активность, лимфоваскулярная инвазия и др. Сила их воздействия на прогноз, очевидно, неодинакова, и потому некоторые из них легли в основу прогностической классификации TNM, в то же время другие остаются лишь частью заключений патоморфологов. Тем не менее существующие прогностические модели не удовлетворяют потребности предсказания агрессивности меланомы в полной мере: у части пациентов группы низкого риска наблюдается прогрессирование заболевания в относительно короткие сроки, в то время как в группе пациентов с ожидаемо высоким риском прогрессирования отмечаются случаи, когда прогрессирование процесса так и не реализовалось или реализовалось на очень длительном горизонте времени.

Описывая эту проблему, мы имеем далеко не только академическое стремление к точности прогноза. Обладая потрясающими возможностями лекарственной терапии, которая может снижать риск прогрессирования заболевания (у пациентов с высоким риском,

например после удаления метастатически измененных регионарных лимфатических узлов), профессиональное сообщество, безусловно, хотело бы изучить такую терапию у пациентов, которые имеют высокий риск прогрессирования, и при наличии только первичной опухоли, когда этот риск на весь круг пациентов относительно невысок. При этом не меньшую значимость может иметь проблема избыточного назначения довольно токсичных лекарств с «профилактической» целью пациентам, которые не имеют шансов на прогрессирование, но получают такую терапию избыточно «за компанию» с пациентами с высоким риском.

Разницу в риске при приблизительно одинаковых морфологических характеристиках традиционно можно попытаться объяснить разной биологией и наличием дополнительных стратифицирующих факторов прогноза, таких как молекулярные изменения в опухоли. Однако молекулярные показатели, такие как уровни экспрессии определенных белков, наличие генетических изменений, сложнее определять в рутинной практике в связи с большим спектром генов и не всегда до конца известным вкладом в прогноз; более того, функции ряда генов, которые статистически оказываются связанными с прогнозом того или иного заболевания, не всегда точно известны, и их патогенетическую роль в этом процессе, возможно, только придется выяснять. Тем не менее развитие технологий массивного секвенирования нового поколения позволяет в рутинной практике проводить исследование экспрессии широкого спектра генов, вплоть до полного генома опухоли, и анализировать полученные результаты во вполне приемлемые с клинической точки зрения сроки. Таким образом, попытка решения вопроса прогнозирования течения меланомы с помощью определения профиля экспрессии генов может стать вполне решаемой задачей.

В связи с этим создаются различные тест-системы, предназначенные для определения профиля экспрессии прогностически важных генов. Для классификации меланомы на группы с высоким, промежуточным и низким рисками развития рецидива, метастазов, смерти был

создан прогностический тест DecisionDx-Melanoma, основанный на определении уровня экспрессии 31 гена [2]. Помимо указанной была разработана также тест-система MelaGenix, определяющая профиль экспрессии 11 генов, имеющих прогностическое значение у пациентов с первичной меланомой кожи [3, 4]. Данная работа позволит выявить пробелы и изучить будущие перспективы развития в данной области.

Следует отметить, что ни одна из обсуждаемых в данном обзоре тест-систем еще не включена в рекомендации по лечению пациентов с меланомой основных национальных и межнациональных профессиональных сообществ, и, возможно, это вопрос обозримого будущего.

**Цель исследования.** На настоящий момент эти тест-системы оценки профиля экспрессии генов наиболее известные, в связи с чем в большей части существующих обзоров проводится анализ только данных систем, что является их ограничением. Таким образом, настоящий обзор направлен на изучение различных тест-систем, предназначенных для определения прогноза заболевания у пациентов с меланомой кожи на основании профилирования экспрессии генов.

### Материалы и методы

Выполненный нами систематический обзор (scoring review) был проведен в соответствии с критериями PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items

for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Reporting Reviews) [5].

### Стратегия поиска

Нами выполнен поиск литературы в библиотеке PubMed по запросу (“Gene expression profile” or “Gene expression testing”) and (“Melanoma”), and (“Prognos”, or “Risk stratification”, or “Survival prediction”, or “Agressiveness”) за период с 01.01.2008 по 01.06.2024. Ключевые слова для осуществления поиска были выбраны на основе изучаемого объекта (т. е. теста профиля экспрессии генов), заболевания (т. е. меланомы) и цели исследования (т. е. прогноза заболевания, стратификации риска).

### Критерии включения и исключения

Мы включали в исследование опубликованные в журналах оригинальные исследования вне зависимости от даты публикации (до октября 2024 г.), в которых исследовалось применение прогностических тест-систем, основанных на определении профиля экспрессии генов при меланоме кожи. Мы исключали статьи, в которых оценивалась прогностическая роль уровня экспрессии отдельных генов, а не генетической панели. Также исключались обзоры литературы. Нами были включены все работы вне зависимости от условий, дизайна и результатов исследования, месяца и страны публикации.

**Таблица 1.** Процесс отбора исследований

**Table 1.** Selection of the studies

Просмотр заголовка и аннотации Review of the title and annotation		Рецензент 1 Reviewer 1		
		Включено Included	Исключено Excluded	Общее количество Total quantity
Рецензент 2 Reviewer 2	Включено Included	40	3	43
	Исключено Excluded	2	104	106
	Общее количество Total quantity	42	107	149
Просмотр полного текста статьи Review of the article full text		Рецензент 1 Reviewer 1		
		Включено Included	Исключено Excluded	Общее количество Total quantity
Рецензент 2 Reviewer 2	Включено Included	31	1	32
	Исключено Excluded	2	6	8
	Общее количество Total quantity	33	7	40

### Отбор исследований

Отбор исследований для включения в настоящий обзор с целью оценки конкордантности поиска осуществляли 2 независимых рецензента. Процесс отбора представлен в табл. 1.

На 1-м этапе два рецензента независимо друг от друга проводили отбор статей, анализируя названия и аннотации, а на 2-м этапе был рассмотрен полный текст отобранных на 1-м этапе статей. Чтобы оценить конкордантность поиска, мы рассчитали Cohen kappa, данный показатель составил 0,92 при анализе только названия статьи и текста аннотации, а при анализе полного текста отобранных статей данный параметр составил 0,75; что свидетельствует о высоком уровне конкордантности поиска.

### Анализ исследований

После отбора исследований нами был выполнен анализ полученных данных. В частности, мы обобщили и описали методы оценки профиля экспрессии генов, проанализировали использованные тест-системы, указали число пациентов, стадии заболевания во включенных работах. Нами проведен анализ эффективности и точности изученных тест-систем, а также описаны ограничения исследований.

### Результаты

Всего было идентифицировано 149 публикаций в библиотеке PubMed, подробное описание дальнейшего отбора статей представлено в блок-схеме PRISMA-ScR (рис. 1).

Из 149 статей 4 статьи были исключены в связи с отсутствием публикации полного текста, 39 работ – в связи с изучением меланомы других локализаций (увальной меланомы, меланомы слизистых оболочек), 30 исследований – в связи с изучением прогностического значения отдельных генов без применения тест-системы для оценки профиля экспрессии генов. Еще 45 статей были исключены в связи с тем, что представляли собой обзоры литературы. Итого 31 статья соответствовала критериям включения и была включена в настоящий обзор предметного поля (см. рис. 1).

### Характеристика включенных исследований (табл. 2).

Все включенные исследования были опубликованы в рецензируемых журналах (31/31; 100 %).

По данным, представленным в табл. 2, включенные исследования были опубликованы в период с 2008 по 2024 г., при том что 25,8 % (8/31) исследований были опубликованы в 2021 г. Число пациентов в изученных работах варьировало от 29 до 8244 (среднее значение данного показателя составило  $1021,3 \pm 353,9$  пациента). В большинстве работ (67,8 %, 21/31) число пациентов находилось в диапазоне от 100 до 999. В 41,9 % (13/31) включенных работ вошли только пациенты с I–III стадиями заболевания, в 16,1 % (5/31) исследований – пациенты с любыми стадиями заболевания.

Нами проанализирована эффективность изученных тест-систем (табл. 3).

По данным, представленным в табл. 3, наиболее часто используемой тест-системой является DecisionDx-Melanoma (19/31; 61,3 %), эффективность которой наиболее часто (5/31; 16,1%) оценивается



**Рис. 1.** Отбор исследований в соответствии с PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews)

**Fig. 1.** Selection of studies in accordance with PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews)

**Таблица 2.** Общая характеристика включенных исследований ( $n = 31$ ; 100 %)

**Table 2.** Overall characteristics of the included studies ( $n = 31$ ; 100 %)

Характеристика Characteristic	Количество исследований, $n$ (%) Number of studies, $n$ (%)	Источники литературы Sources of literature
Год издания: Year of publication:		
2024	3 (9,7)	[6–8]
2023	2 (6,5)	[9, 10]
2022	5 (16,1)	[11–15]
2021	8 (25,8)	[16–23]
2020	3 (9,7)	[4, 24, 25]
2019	3 (9,7)	[26–28]
2018	4 (12,9)	[3, 29–31]
2017	1 (3,2)	[32]
2015	1 (3,2)	[2]
2008	1 (3,2)	[33]
Число пациентов, среднее значение Number of patients, mean	1021,3 ± 353,9	[2–4, 6–33]
Число пациентов: Number of patients:		
≤99:	5 (16,1)	[3, 8, 12, 27, 33]
100–999	21 (67,8)	[4, 6, 10, 11, 13–22, 24–26, 28–30, 32]
≥1000	5 (16,1)	[2, 7, 9, 23, 31]
Стадии заболевания (критерий включения в исследование): Stages of the disease (criterion for inclusion in studies):		
I–III	13 (41,9)	[3, 9–16, 20, 26, 28, 30]
I–IV	5 (16,1)	[2, 19, 21, 29, 32]
I–II	2 (6,5)	[22, 27]
I	1 (3,2)	[7]
II	1 (3,2)	[4]
III	1 (3,2)	[33]
Другие Others	3 (9,7)	[17, 23, 24]
Нет данных No data	5 (16,1)	[6, 8, 18, 25, 31]

с помощью определения отношения рисков (среднее значение данного показателя составило  $4,2 \pm 0,59$ ), а также с помощью определения чувствительности (среднее значение  $79,29 \pm 1,9$  %), точности (среднее значение  $87,5 \pm 10,5$  %) и отрицательной прогностической значимости (среднее значение  $-93,8 \pm 3,1$  %).

В 6,5 % (2/31) работ применялась тест-система MelaGenix с показателями чувствительности ( $40 \pm 2$  %), специфичности (66 %) и отношения рисков (1,55).

В 3 (9,7 %) исследованиях проводилась оценка эффективности тест-системы Merlin Assay с определением показателей специфичности (среднее значение составило 45,8 %), чувствительности (среднее значение 91,4 %), отрицательной и положительной прогностической значимости (средние значения данных показателей составили  $93,6 \pm 3,1$  % и 23,7 % соответственно), площади под кривой (среднее значение 0,82).

В 1 (3,2 %) работе изучалась тест-система U133A 2.0 Affymetrix, значение C-индекса которой составило 0,888.

Нами также была проведена оценка эффективности изучаемых тест-систем в зависимости от критерия T (AJCC 8) (табл. 4).

Постадийное изучение эффективности наиболее полно проводилось на примере тест-системы Merlin Assay. Чувствительность данного теста составила 0–41 % при стадии T1, постепенно увеличиваясь с повышением стадии заболевания – вплоть до 80–100 % уже при стадии T2. Специфичность же, напротив, была наиболее высокой при ранних стадиях заболевания: при T1 данный показатель составил 82,0–90,9 % в сравнении с 0–12 % при стадии T3–T4. Аналогичная тенденция наблюдалась при изучении точности теста: она понижалась с 80 % при T1-стадии до 38–47 %

Таблица 3. Эффективность тест-систем

Table 3. Efficacy of test systems

Тест-система, показатели эффективности Test system, efficacy indicators	Количество исследований, <i>n</i> (%) ( <i>n</i> = 31; 100 %) Number of studies, <i>n</i> (%) ( <i>n</i> = 31; 100 %)	Результаты, среднее значение, % Results, mean, %	Источники литературы Literature sources
<b>DecisionDx-Melanoma</b>	<b>19 (61,3 %)</b>	–	[2, 6, 7, 9, 11, 13–16, 18, 20, 22, 23, 26–29, 31, 32]
Чувствительность Sensitivity	3 (9,7)	(79,29 ± 1,9)	[20, 26, 32]
Точность Precision	2 (6,5)	(87,5 ± 10,5)	[29, 31]
Отношение рисков Hazard ratio	6 (19,4)	5,33 ± 1,25	[9, 11, 16, 27, 28, 30]
Отрицательная прогностическая значимость Negative prognostic value	3 (9,7)	(93,8 ± 3,1)	[2, 20, 29]
Положительная прогностическая значимость Positive prognostic value	1 (3,2)	50,0	[2]
Другое Other	10 (32,3)	–	[6–8, 13–15, 18, 22, 23, 27]
<b>MelaGenix</b>	<b>2 (6,5)</b>	–	[3, 4]
Чувствительность Sensitivity	1 (3,2)	(40,0 ± 2,0)	[3]
Точность Precision	1 (3,2)	66,0	[3]
Отношение рисков Hazard ratio	1 (3,2)	1,55	[4]
<b>U133A 2.0 Affymetrix</b>	<b>1 (3,2)</b>	–	[12]
С-индекс C-index	1 (3,2)		[12]
<b>Merlin Assay</b>	<b>3 (9,7)</b>	–	[10, 17, 24]
Специфичность Specificity	1 (3,2)	45,8	[10]
Чувствительность Sensitivity	1 (3,2)	91,4	[10]
Отрицательная прогностическая значимость Negative prognostic value	2 (6,5)	(93,6 ± 3,1)	[10, 17]
Положительная прогностическая значимость Positive prognostic value	1 (3,2)	23,7	[10]
Площадь под кривой Area under the curve	1 (3,2)	0,82	[24]
<b>Другие Others</b>	<b>4 (12,9)</b>	–	[19, 21, 25, 33]
Отношение рисков Hazard ratio	1 (3,2)	3,19	[25]
Площадь под кривой Area under the curve	1 (3,2)	0,784	[19]
Точность Precision	1 (3,2)	(87,5 ± 2,5)	[33]
Нет данных No data	1 (3,2)	–	[21]

**Таблица 4.** Эффективность тест-систем в зависимости от стадии заболевания

**Table 4.** Efficacy of test systems depending on the disease stage

Тест-система Test system	Стадии T Stages T	Показатель эффективности Efficacy indicator	Среднее значение, диапазон, % Mean, range, %	Источники литературы Literature sources
DecisionDx- Melanoma	T1–T2	Чувствительность Sensitivity	100 (67,9–100,0)	[6]
		Специфичность Specificity	37,5 (27,1–49,1)	
		PPV	18 (9,8–30,4)	
		NPV	100 (85,9–100,0)	
		Частота редукции выполнения БСЛУ Frequency of reduction of SLNB	33	
Merlin Assay	T1	Чувствительность Sensitivity	0 (0–70,8)	[10]
			41	[24]
			0	[17]
		Специфичность Specificity	83,1 (71,0–91,6)	[10]
			82	[24]
			90,9 (62,3–98,4)	[17]
		PPV	0 (0–30,9)	[10]
			7	[24]
			0	[17]
		NPV	94,2 (84,1–98,8)	[10]
			98 (95,0–100,0)	[24]
			100 (72,2–100,0)	[17]
	Точность Precision	80	[24]	
	Частота редукции выполнения БСЛУ Frequency of reduction of SLNB	83,9 (72,3–92,0)	[10]	
		80 (74,0–86,0)	[24]	
	T2	Чувствительность Sensitivity	100 (78,2–100,0)	[10]
			80–94	[24]
			82,4 (59,0–93,8)	[17]
		Специфичность Specificity	38,8 (28,4–50,0)	[10]
			27–53	[24]
			32,5 (23,1–43,5)	[17]
		PPV	22,4 (13,1–34,2)	[10]
			21	[24]
			21,2 (13,1–32,5)	[17]
NPV		100 (89,4–100,0)	[10]	
		95–96 (91,0–100,0)	[24]	
		89,3 (72,8–96,3)	[17]	
Точность Precision	38–56	[24]		
Частота редукции выполнения БСЛУ Frequency of reduction of SLNB	33 (23,9–43,1)	[10]		
	24–48 (14,0–54,0)	[24]		

Окончание табл. 4  
End of table 4

Тест-система Test system	Стадии T Stages T	Показатель эффективности Efficacy indicator	Среднее значение, диапазон, % Mean, range, %	Источники литературы Literature sources
Merlin Assay	T3	Чувствительность Sensitivity	100 (71,5–100,0)	[10]
			99–100	[24]
			96,7 (83,3–99,4)	[17]
		Специфичность Specificity	6,06 (0,74–20,2)	[10]
			12	[24]
			7,5 (2,6–19,9)	[17]
		PPV	26,2 (13,9–42,0)	[10]
			33–45	[24]
			43,9 (32,6–55,9)	[17]
		NPV	100 (15,8–100)	[10]
			98–100 (95,0–100,0)	[24]
			75,0 (30,1–95,4)	[17]
	Точность Precision	38–47	[24]	
		Частота редукции выполнения БСЛУ Frequency of reduction of SLNB	4,5 (0,6–15,5)	[10]
	T4	Чувствительность Sensitivity	4–8 (0,0–12,0)	[24]
			100 (54,2–100,0)	[10]
		100 (70,1–100,0)	[17]	
		Специфичность Specificity	0 (0,0–30,9)	[10]
			0	[17]
		PPV	37,5 (15,2–64,6)	[10]
25,7 (14,2–42,1)			[17]	
NPV		0	[17]	
		Частота редукции выполнения БСЛУ Frequency of reduction of SLNB	0 (0,0–20,6)	[10]

**Примечание.** PPV – позитивное прогностическое значение; NPV – негативное прогностическое значение; БСЛУ – биопсия сторожевых лимфатических узлов.

**Note.** PPV – positive prognostic value; NPV – negative prognostic value; SLNB – sentinel lymph node biopsy.

при T3. Мы отметили рост PPV (позитивное прогностическое значение) с 0–7 % при стадии T1 до 25,7–37,5 % при T4. Показатели NPV (негативное прогностическое значение) сохранялись на высоком уровне при всех стадиях T (при T1 – 94,2–100 %, при T2 – 89,3–100 %, при T3 – 75–100 %), за исключением стадии T4 (0 %). Отдельно отметим практическую значи-

мость теста, выражающуюся в редукции выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) с частотой 83,9 % при T1-стадии, которая, однако, снижалась по мере увеличения стадии заболевания вплоть до 0–4,5 % при стадиях T3 и T4.

Подробная описательная характеристика включенных в нашу работу исследований представлена в табл. 5.



**Таблица 5.** Подробная характеристика изучаемых работ  
**Table 5.** Detailed description of the works under study

Автор, год Author, year	Тест-система Test system	Число пациентов Number of patients	Стадии заболевания Stages of the disease	Изучаемые параметры, маркеры Parameters and markers in the study	Эффективность, точность тест-системы Efficacy, precision of the test system	Ограничения исследования, границы применимости тест-системы Study limitations, test system applicability limits
1 C. Bailey и соавт., 2023. [9] C. Bailey et al., 2023. [9]	2 DecisionDx-Melanoma	3 4687	4 I–III (63,4 % – T1, 20,9 % – T2)	5 31 ген 31 genes	6 Пациенты с результатом 31-GER класса 1A имели более высокие показатели 3-летней МСВ и ОВ, чем пациенты с результатом класса 1B/2A или класса 2B (МСВ: 99,7 % против 97,1 % и против 89,6 %, $p < 0,001$ ; ОВ: 96,6 % против 90,2 % и против 79,4 %, $p < 0,001$ ). Результат класса 2B был независимым предиктором МСВ (ОР 7,00; 95 % ДИ 2,7–18,0) и ОВ (ОР 2,39; 95 % ДИ 1,54–3,70). Тестирование 31-GER было связано с 29 % снижением смертности от МК (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,53–0,94) и 17 % снижением общей смертности (ОР 0,83; 95 % ДИ 0,70–0,99) по сравнению с не тестированными пациентами Patients with a class 1A 31-GER result had higher rates of 3-year MSM and OS than patients with a class 1B/2A or class 2B result (MSM: 99.7 % vs 97.1 % vs 89.6 %, $p < 0.001$ ; OS: 96.6 % vs 90.2% vs 79.4%, $p < 0.001$ ). The class 2B result was an independent predictor of MSM (HR 7.00; 95 % CI 2.7–18.0) and OS (HR 2.39; 95 % CI 1.54–3.70). 31-GER testing was associated with a 29% reduction in SM mortality (HR 0.71; 95 % CI 0.53–0.94) and 17% reduction in overall mortality (HR 0.83; 95 % CI 0.70–0.99) compared to untested patients	7 Недоступность данных о лечении, наблюдении или других особенностях ведения пациентов. Ограниченное время наблюдения (2016–2018 гг.). Ограниченные данные о сопутствующих заболеваниях (не проведен конкурирующий анализ рисков) Inaccessibility of data on treatment, observation or other details of patient management. Limited follow-up time (2016–2018). Limited data on comorbidities (no competing risk analysis performed)
A. Jarell и соавт., 2021. [16] A. Jarell et al., 2021. [16]	DecisionDx-Melanoma	438	I–III	31 ген 31 genes	31-GER stratифицирует риск пациента по БРВ ( $p < 0,001$ ) и ОВ ( $p < 0,001$ ) и является значимым независимым предиктором метастазирования (ОР 5,38; $p = 0,014$ ) 31-GER stratifies patient risk by RFS ( $p < 0.001$ ) and OS ( $p < 0.001$ ) and is a significant independent predictor of metastasis (HR 5.38; $p = 0.014$ )	Короткое время наблюдения (ограничение количества обнаруженных рецидивов). Ретроспективное исследование. Небольшое число пациентов с III стадией. Небольшое количество случаев метастазирования и смертей (ограничение проведения многофакторного анализа). Неясна причина, почему некоторым пациентам выполняли БСЛУ, а некоторым – нет Short follow-up time (limiting the number of relapses detected). Retrospective. A small number of patients with stage III disease. Few cases of metastasis and deaths (limitation of multivariate analysis). The reason why some patients were treated with SLNB is unclear and some were not

Продолжение табл. 5  
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
E. Hsueh и соавт., 2017. [32] E. Hsueh et al., 2017. [32]	DecisionDx-Melanoma	322	I-IV	31 ген 31 genes	Показатели БРВ, ВБОМ и ОВ за 1,5 года составили 97 % против 77 %, 99 % против 89 % и 99 % против 92 % для класса 1 против класса 2 соответственно ( $p < 0,0001$ для каждого). Тест GEP оказался наиболее чувствительным прогностическим фактором для всех оцениваемых конечных точек, включая БСЛУ и изъязвление, с результатом класса высокого риска 2, показывающим 80 % чувствительности для рецидивов, 83 % — для отдаленных метастазов и 73 % — для смерти The RFS, DMFS, and OS rates over 1.5 years were 97 % vs 77 %, 99 % vs 89 %, and 99 % vs 92 % for class 1 vs class 2, respectively ( $p < 0,0001$ for each). The GEP test proved to be the most sensitive prognostic factor for all assessed endpoints, including SLNB and ulceration, with a high-risk class 2 result showing 80 % sensitivity for relapses, 83 % for distant metastases, and 73 % for death	Короткий период наблюдения Short follow-up period
V. Greenhaw и соавт., 2018. [29] B. Greenhaw et al., 2018. [29]	DecisionDx-Melanoma	256	I-IV	31 ген 31 genes	Тест GEP точно определил 77 % случаев МК с реализовавшимися метастазами как опухоли высокого риска (класс 2). GEP имел отрицательную прогностическую ценность 99 % для МК класса 1. Случаи МК класса 2 имели в 22 раза большую вероятность метастазирования The GEP test accurately identified 77 % of SM cases with realized metastases as high-risk tumors (class 2). GEP had a negative predictive value of 99 % for SM class 1. SM class 2 cases were 22 times more likely to metastasize	Медиана наблюдения <2 лет, соответственно, меньше случаев развития метастазов, что снижает точность теста для пациентов класса 2. Одноцентровое исследование Median of the follow-up is <2 years, respectively there is fewer cases of metastasis, that reduces the test precision for class 2 patients. The study is of single-center type
J. Zager и соавт., 2018. [30] J. Zager et al., 2018. [30]	DecisionDx-Melanoma	523	I-III	31 ген 31 genes	5-летние показатели БРВ для класса 1 и класса 2 составили 88 и 52 % соответственно, а показатели ВБОМ — 93 % против 60 % соответственно ( $p < 0,001$ ). GEP был значимым предиктором БРВ и ВБОМ в одномомерном анализе (ОР 5,4 и 6,6 соответственно, $p < 0,001$ для каждого). GEP был значимым предиктором БРВ и ВБОМ в многомерной модели (БРВ: ОР 2,1; $p < 0,001$ ; и ВБОМ: ОР 2,7; $p < 0,01$ ) Five-year RFS rates for class 1 and class 2 were 88 % and 52 %, respectively, and DMFS rates were 93 % vs 60 %, respectively ( $p < 0,001$ ). GEP was a significant predictor of RFS and DMFS in the univariate analysis (HR 5.4 and 6.6, respectively, $p < 0,001$ for each). GEP was a significant predictor of RFS and DMFS in the multivariate model (RFS: 2.1; $p < 0,001$ ; and DMFS: HR 2.7; $p < 0,01$ )	Включение пациентов, диагноз которым был поставлен до стандартизации отчетности по многим параметрам (толщина по Breslow, изъязвление, митоз), поэтому у некоторых пациентов не были указаны все признаки. Ретроспективный характер Inclusion of patients whose diagnosis was made prior to standardization of reporting on many parameters (the Breslow thickness, ulceration, mitosis) and therefore in some patients all signs were not indicated. The study had a retrospective type

Продолжение табл. 5  
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
J. Keller и соавт., 2019. [26] J. Keller et al., 2019. [26]	DecisionDx-Melanoma	159	I–III (GEP1: T1–43 %, T2–44 %, T3–10 %, T4–3 %; GEP2: T1–2 %, T2–26 %, T3–33 %, T4–38 %)	31 ген 31 genes	<p>Пол, возраст, толщина по Бреслоу, изъязвление, статус СЛУ и стадия меланомы по AJCC были значимо связаны с классификацией GEP (<math>p &lt; 0,05</math> для всех). Частота рецидивов и отдаленных метастазов составила 5 и 1 % для пациентов класса 1 по сравнению с 55 и 36 % для пациентов класса 2. Чувствительность класса 2 и СЛУ для рецидивов составила 79 и 34 % соответственно. При многофакторном анализе только результаты БСЛУ и класс GEP были статистически связаны как с БРВ (<math>p = 0,008</math> и <math>0,0001</math>), так и с ВБОМ (<math>p = 0,019</math> и <math>0,001</math>)</p> <p>Gender, age, the Breslow thickness, ulceration, SLN status, and the AJCC melanoma stage were significantly associated with GEP classification (<math>p &lt; 0,05</math> for all). Relapse and distant metastasis rates were 5 and 1 % for class 1 patients, compared with 55 and 36 % for class 2 patients. Class 2 sensitivity and SLN for relapses were 79 and 34 %, respectively. In multivariate analysis, only the SLNB result and GEP class were statistically associated with both RFS (<math>p = 0,008</math> and <math>0,0001</math>) and DMFS (<math>p = 0,019</math> and <math>0,001</math>)</p>	Одноцентровое исследование Single-centre study
S. Podlipnik и соавт., 2019. [27] S. Podlipnik et al., 2019. [27]	DecisionDx-Melanoma	86	IV–II	31 ген 31 genes	<p>Рецидивы были выявлены у 7 (8,1 %) пациентов, все из них соответствовали классу 2 по тесту GEP (<math>p &lt; 0,001</math>). Оценка риска GEP выявила 19 (22,1 %) пациентов с оценкой риска, отличной от предсказанной по классификации AJCC.</p> <p>5 (5,8 %) пациентов со стадией AJCC высокого риска были оценены как класс 1, 14 (16,3 %) пациентов со стадией AJCC низкого риска были определены как класс 2 по тесту GEP. Пять (5,8 %) пациентов представили рецидивы с оценкой теста GEP высокого риска и высоким риском AJCC одновременно, в то время как 2 (2,3 %) пациента были определены как класс 2 по тесту GEP, хотя и относились к низкому риску AJCC.</p> <p>ОР для теста GEP составило 28,37 (95 % ДИ 3,46–3682,91; <math>p &lt; 0,01</math>) для однофакторного анализа и 18,82 (95 % ДИ 1,81–2549,76; <math>p = 0,01</math>) для многофакторного анализа (ВБОМ)</p> <p>Relapses were detected in 7 (8.1 %) patients, all of whom corresponded to class 2 on the GEP test (<math>p &lt; 0,001</math>). The GEP risk score identified 19 (22.1 %) patients with a risk score other than that predicted by the AJCC classification.</p> <p>Five (5.8 %) patients with high-risk AJCC stage were rated as class 1, 14 (16.3 %) patients with low-risk AJCC stage were defined as class 2 by GEP test. Five (5.8 %) patients presented relapses with a high-risk GEP test score and high-risk AJCC at the same time, while 2 (2.3 %) patients were defined as class 2 on the GEP test, although they were considered as the AJCC low-risk category. The HR for the GEP test was 28.37 (95 % CI 3.46–3682.91; <math>p &lt; 0,01</math>) for univariate analysis and 18.82 (95 % CI 1.81–2549.76; <math>p = 0,01</math>) for multivariate analysis (DMFS)</p>	<p>Пациенты класса 2 имели тенденцию к более «толстым» меланомам, более высокой частоте изъязвлений и более высоким стадиям AJCC. Однако одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что тест GEP является независимым прогностическим фактором.</p> <p>Низкая частота достижения событий из-за короткого периода наблюдения</p> <p>Class 2 patients tended to have thicker melanomas, higher ulceration rates, and higher the AJCC stages. However, a single and multivariate Cox regression analysis showed that the GEP test is an independent prognostic factor. There was low incidence of events due to short follow-up period</p>

Продолжение табл. 5  
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
R. Koelblinger и соавт., 2018. [3] R. Koelblinger et al., 2018. [3]	MelaGenix	88	I–III	Expression of 11 genes	Анализ на основе оценки GEP определил 7/22 событий БРВ и 4/9 событий МСВ. Объединенный анализ наших данных, включая это исследование и предыдущие данные GEP, предполагает клинически значимый диапазон чувствительности (38–42 %) и специфичности (66 %) Analysis based on the GEP assessment identified 7/22 RFS events and 4/9 RFS events. Pooled analysis of our data including this study and previous GEP data suggests a clinically relevant range of sensitivity (38–42 %) and specificity (66 %)	–
T. Amaral и соавт., 2020. [4] T. Amaral et al., 2020. [4]	MelaGenix	245	II	Expression of 11 genes	Анализ Каплана–Мейера показали статистически значимые различия в выживаемости между пациентами с высоким риском по данным анализа GEP ( $n = 154$ ) и низким риском по данным анализа GEP ( $n = 91$ ) для МСВ ( $p = 0,018$ ), ВБОМ ( $p = 0,005$ ) и БРВ ( $p = 0,009$ ). 5-летняя и 10-летняя МСВ составила 92 % в группе с низким риском по данным анализа GEP и 82 и 67 % в группе с высоким риском по данным анализа GEP соответственно. Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал независимую значимость по данным анализа GEP для МСВ (OR 1,55; $p = 0,006$ ), толщины опухоли (OR 1,21; $p < 0,001$ ) и возраста (OR 1,05; $p = 0,002$ ) Kaplan–Mayer analyses showed statistically significant differences in survival between high-risk patients from the GEP analysis ( $n = 154$ ) and low-risk from the GEP analysis ( $n = 91$ ) for MSM ( $p = 0,018$ ), PBM ( $p = 0,005$ ), and RFS ( $p = 0,009$ ). 5-year and 10-year MSM was 92 % in the low-risk group from the GEP analysis and 82 and 67 % in the high-risk group from the GEP analysis, respectively. Multivariate Cox regression analysis showed independent significance from the GEP analysis data for MSM (HR, 1.55; $p = 0,006$ ), tumor thickness (HR 1.21; $p < 0,001$ ) and age (HR 1.05; $p = 0,002$ )	Одноцентровое исследование Single-centre study
O. Wisco и соавт., 2022. [11] O. Wisco et al., 2022. [11]	DecisionDx-Melanoma	901	I–III	31 ген 31 genes	В популяции пациентов с МК I–III стадии пациенты с результатом класса 2В имели более низкий 5-летний МСВ (77,8 %), чем пациенты с результатом класса 1А (98,7 %), а логранговое тестирование продемонстрировало значительную стратификацию МСВ [ $\chi^2$ (2df, $n = 901) = 99,7$ ; $p < 0,001$ ]. В пределах каждой стадии данные 31–GEP обеспечили дополнительную стратификацию риска, в том числе на стадии I [ $\chi^2$ (2df, $n = 415) = 11,3$ ; $p = 0,004$ ]. Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что тест 31–GEP был значимым предиктором МСВ у пациентов с МК I–III стадии (OR 6,44; 95 % ДИ 2,61–15,85; $p < 0,001$ ). In the population with stage I–III SM, patients with a class 2B result had lower 5-year MSM (77.8 %) than patients with a class 1A result (98.7 %), and log-rank testing demonstrated significant MSM stratification [ $\chi^2$ (2df, $n = 901) = 99,7$ ; $p < 0,001$ ]. Within each stage, the 31-GEP data provided additional risk stratification, including that for stage I [ $\chi^2$ (2df, $n = 415) = 11,3$ ; $p = 0,004$ ]. Multivariate Cox regression analysis showed that the 31-GEP test was a significant predictor of MSM in patients with stage I–III SM (HR 6.44; 95 % CI 2.61–15.85; $p < 0,001$ )	Это ретроспективное исследование ограничено случаями, когда проводилось тестирование 31-GEP. Поскольку МСС является бинарным результатом, точность оценивали с использованием результатов с самой широкой прогностической дискриминацией – класс 1А (отрицательный результат) и класс 2В (положительный результат), охватывающие 78 % пациентов в этой когорте (исключая ~22 % пациентов с классом 1В/2А). Низкие показатели в стадии I класса 2В ( $n = 29$ ). Немного событий в стадии I 31-GEP тестирование было ограничено случаями, где 31-GEP тестирование было выполнено. Поскольку MSM is a binary result, precision was assessed using the results with the broadest predictive discrimination – class 1A (negative) and class 2B (positive), covering 78 % of patients in this cohort (excluding ~22 % of patients with class 1B/2A). There were low scores in stage I class 2B ( $n = 29$ ). There were few events ( $n = 2$ )

Продолжение табл. 5  
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
L. Karpetyan и соавт., 2022. [12] L. Karpetyan et al., 2022. [12]	U133A 2.0 Affymetrix	45	I–III	25 генов 25 genes	<p>Оценка сигнатуры 12 генов (CLGN, C1QTNF3, ADORA3, ARHGAP8, CHRFBAM7A, ZNF223, PDE6G, CXCL3, HLA-DRB) были связаны с пониженным риском прогрессирования заболевания; DCTN1, HEXIM1, ASPSCR1 были связаны с повышенным риском прогрессирования) была значимым независимым предиктором БРВ (<math>p &lt; 0,0001</math>) и дала индекс С бутстрэпа 0,888</p> <p>Twelve genes signature assessment (CLGN, C1QTNF3, ADORA3, ARHGAP8, CHRFBAM7A, ZNF223, PDE6G, CXCL3, HLA-DRB) were associated with a reduced risk of disease progression; DCTN1, HEXIM1 ASPSCR1 were associated with an increased risk of progression) it was a significant independent predictor of RFS (<math>p &lt; 0.0001</math>) and yielded a bootstrap C index of 0.888</p>	<p>Небольшая когорта пациентов. Одноцентровое исследование A small cohort of patients. Single-centre study</p>
B. Gastman и соавт., 2019. [28] B. Gastman et al., 2019. [28]	DecisionDx-Melanoma	690	I–IIA	31 ген 31 genes	<p>Многофакторный регрессионный анализ Кокса для БРВ у пациентов со стадией I/IIA: 31–GEP класс 1B (OR 1,67; 95 % ДИ 0,41–6,75; <math>p = 0,47</math>) 31–GEP класс 2A (OR 5,1; 95 % ДИ 1,53–16,93; <math>p = 0,008</math>) 31–GEP класс 2B (OR 7,33; 95 % ДИ 2,65–20,26; <math>p = 0,0001</math>)</p> <p>Multivariate Cox regression analysis for RFS in patients with stage I/IIA: 31–GEP class 1B (HR 1.67; 95 % CI 0.41–6.75; <math>p = 0.47</math>) 31–GEP class 2A (HR 5.1; 95 % CI 1.53–16.93; <math>p = 0.008</math>) 31–GEP class 2B (HR 7.33; 95 % CI 2.65–20.26; <math>p = 0.0001</math>)</p>	<p>Данное исследование было ограничено неполными данными о патологической стадии из-за различий в современных стандартах отчетности между 1998 и 2014 г. и отсутствием централизованного обзора патологии. Регрессивный характер. Мало пациентов с III стадией</p> <p>This study was limited by incomplete pathological stage data due to differences in current reporting standards between 1998 and 2014 and the lack of a centralized pathology review. Is of retrospective type. There were few patients with stage III disease</p>

Продолжение табл. 5  
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
R. Stassen и соавт., 2023. [10] R. Stassen et al., 2023. [10]	Merlin Assay	260	I–III	<p>GER включает экспрессию РНК 8 целевых генов, связанных с развитием опухолей (<i>MLANA</i>, <i>GDF15</i>, <i>CXCL8</i>, <i>LOXL4</i>, <i>TGFBR1</i>, <i>ITGB3</i>, <i>PLAT</i> и <i>SERPINE2</i>), и 2 генов «домашнего хозяйства»</p> <p>The GER includes RNA expression of 8 target genes associated with tumor development (<i>MLANA</i>, <i>GDF15</i>, <i>CXCL8</i>, <i>LOXL4</i>, <i>TGFBR1</i>, <i>ITGB3</i>, <i>PLAT</i> and <i>SERPINE2</i>) and 2 “housekeeping” genes</p>	<p>Многофакторный регрессионный анализ Кокса для БРВ у пациентов со стадией I/IIA:</p> <p>31-GER класс 1B (ОР 2,15; 95 % ДИ 0,47–9,76; <math>p = 0,32</math>); 31-GER класс 2A (ОР 3,96; 95 % ДИ 0,89–17,75; <math>p = 0,07</math>); 1-GER класс 2B (ОР 4,26; 95 % ДИ 1,11–16,38; <math>p = 0,04</math>).</p> <p>Чувствительность 91,4 % (95 % ДИ 76,9–98,2), специфичность 45,8 % (95 % ДИ 38,6–53,2), NPV 96,7 % (95 % ДИ 90,6–99,3), PPV 23,7 % (95 % ДИ 16,8–31,8)</p> <p>Multivariate Cox regression analysis for RFS in patients with stage I/IIA:</p> <p>31-GEP class 1B (HR 2.15; 95 % CI 0.47–9.76; <math>p = 0.32</math>); 31-GEP class 2A (HR 3.96; 95 % CI 0.89–17.75; <math>p = 0.07</math>); 1-GEP class 2B (HR 4.26; 95 % CI 1.11–16.38; <math>p = 0.04</math>).</p> <p>Sensitivity is 91.4 % (95 % CI 76.9–98.2), specificity 45.8 % (95 % CI 38.6–53.2), NPV 96.7 % (95 % CI 90.6–99.3), PPV 23.7 % (95 % CI 16.8–31.8)</p>	<p>Небольшой размер выборки.</p> <p>Данное исследование проводилось в 4 специализированных центрах по изучению меланомы, что может привести к получению относительно однородной популяции пациентов</p> <p>There is a small sample size.</p> <p>This study was conducted in 4 specialized centers for study of melanoma that can lead to a relatively homogeneous patient population.</p>
D. Bellomo и соавт., 2020. [24] D. Bellomo et al., 2020. [24]	Merlin Assay	754	Толщина по Бреслоу <4 мм Breslow thickness <4 mm	8 генов 8 genes	<p>AUC метастазов в СЛУ 0,82; 95 % ДИ 0,78–0,86 AUC of SLN metastases 0.82; 95 % CI 0.78–0.86</p>	<p>Ретроспективный дизайн.</p> <p>Ошибки отбора пациентов и характеристики СР-GER</p> <p>The study has retrospective design.</p> <p>There are errors in patient selection and CR-GEP characteristics</p>

Продолжение табл. 5  
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
L. Dillon и соавт., 2022. [13] L. Dillon et al., 2022. [13]	Decision-Dx-Melanoma	509	I-III	31 ген 31 genes	<p>После получения результатов 31-GER у 50,6 % пациентов изменились планы лечения. Изменения соответствовали риску, предсказанному 31-GER для 76,1 % пациентов с результатом класса 1 и 78,7 % пациентов с результатом класса 2. Результаты класса 1 31-GER был связан с изменениями в сторону рекомендаций по лечению низкой интенсивности, тогда как результат класса 2 был связан с изменениями в сторону рекомендаций по лечению по лечению высокой интенсивности</p> <p>After receiving the 31-GER results, 50.6 % of patients had their treatment plans changed. The changes were consistent with the risk predicted by the 31-GER for 76.1 % of patients with class 1 outcome and 78.7 % of patients with class 2 outcome. The class 1 low-intensity treatment recommendations, whereas class 2 outcome was associated with changes towards high-intensity treatment recommendations</p>	–
E. Mulder и соавт., 2021. [17] E. Mulder et al., 2021. [17]	Merlin Assay	210	T1 – 0 %, T2 – 30 %, T3 – 54 %, T4 – 16 %	8 таргетных генов ( <i>ITGB3</i> , <i>PLAT</i> , <i>SERPINE2</i> , <i>GDF15</i> , <i>TGFBR1</i> , <i>LOXL4</i> , <i>CXCL8</i> , <i>MLANA</i> ) 8 targeted genes ( <i>ITGB3</i> , <i>PLAT</i> , <i>SERPINE2</i> , <i>GDF15</i> , <i>TGFBR1</i> , <i>LOXL4</i> , <i>CXCL8</i> , <i>MLANA</i> )	<p>Модель CP-GER имела NPV 90,5 % (95 % ДИ 77,9–96,2), NPV 100 % (95 % ДИ 72,2–100) в меланомax T1, 89,3 % (95 % ДИ 72,8–96,3) в меланомax T2 и 75,0 % (95 % ДИ 30,1–95,4) в меланомax T3. CP-GER показала высокий риск во всех меланомax T4</p> <p>The CP-GER model had an NPV of 90.5 % (95 % CI 77.9–96.2), with an NPV of 100 % (95 % CI 72.2–100) in T1 melanomas, 89.3 % (95 % CI 72.8–96.3) in T2 melanomas, and 75.0 % (95 % CI 30.1–95.4) in T3 melanomas. The CP-GER showed high risk in all T4 melanomas</p>	<p>Низкое количество меланом T1 (<math>n = 11,5 %</math>) и отсутствие метастазов в лимфатические узлы в этой группе (но это, скорее, результат адекватного исключения для БСЛУ этих пациентов). Наличие слишком малого количества опухолевых материалов первичной меланомы FFPE, что наблюдалось в основном в «тонких» меланомax (т.е. T1). Включение меланом T1 без метастазов в СЛУ могло привести к более высокому NPV</p> <p>There was low number of T1 melanomas (<math>n = 11.5 %</math>) and no lymph node metastases in this group (but this is rather the result of adequate exclusion for these patients' SLNB). There was presence of too little primary FFPE melanoma tumor material, which was observed mainly in "thin" melanomas (i. e. T1). Inclusion of T1 melanomas without SLN metastases may have led to higher NPV</p>
A. Kangas-Dick и соавт., 2021. [18] A. Kangas-Dick et al., 2021. [18]	DecisionDx-Melanoma	361	–	31 ген 31 genes	<p>Показатели БРВ через 3 и 5 лет составили соответственно 85 и 75 % для группы класса 1A, 74 и 47 % – для группы класса 1B/класса 2A и 54 и 45 % – для группы класса 2B. Статус класса GER 2B был значительно связан с БРВ и ВБОМ в однофакторном анализе (<math>p &lt; 0,05</math>). В многофакторном анализе класс GER не был связан с БРВ и ВБОМ RFS rates at 3 and 5 years were 85 and 75 % for the class 1A group, 74 and 47 % for the class 1B/2A class group, and 54 and 45 % for the class 2B group, respectively. GER class 2B status was significantly associated with RFS and DMFS in univariate analysis (<math>p &lt; 0.05</math>). In multivariate analysis, the GER class was not associated with RFS and DMFS</p>	Ретроспективный характер The study was of retrospective type

Продолжение табл. 5  
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
A. Jarell и соавт., 2022. [14] A. Jarell et al., 2022. [14]	DecisionDx-Melanoma	523	I-III	31 ген 31 genes	<p>Пациенты с результатом i31-ROR низкого риска имели значительно более высокую 5-летнюю БРВ (91 % против 45 %; <math>p &lt; 0,001</math>), ВБОМ (95 % против 53 %; <math>p &lt; 0,001</math>) и МСВ (98 % против 73 %; <math>p &lt; 0,001</math>), чем пациенты с результатом i31-ROR высокого риска. Объединенный анализ i31-БСЛУ/ROR выявил 44 % пациентов, которые могли отказаться от БСЛУ, сохранив при этом высокие показатели выживаемости (&gt;98 %), или были повторно стратифицированы как имеющие более высокий или более низкий риск рецидива или смерти</p> <p>Patients with a low-risk i31-ROR result had significantly higher 5-year RFS (91 % vs 45 %; <math>p &lt; 0,001</math>), DMFS (95 % vs 53 %; <math>p &lt; 0,001</math>), and MSM (98 % vs 73 %; <math>p &lt; 0,001</math>) than patients with a high-risk i31-ROR result. Pooled analysis of i31-SLNB/ROR identified 44 % of patients who were able to discard SLNB, while maintaining high survival rates (&gt;98 %) or were re-stratified as having a higher or lower risk of relapse or death</p>	<p>Отсутствие некоторых клинико-патоморфологических параметров, которые потенциально влияют на выживаемость, привело к неключению их в анализ. Ретроспективное исследование. Неизвестно, какие пациенты получали адъювантную терапию в связи с различиями в датах постановки диагноза, что могло повлиять на доступность терапии</p> <p>The absence of some clinic-pathomorphological parameters that potentially affect survival has led to their non-inclusion in the analysis. The study is of retrospective type. It is not known which patients received adjuvant therapy due to differences in dates of diagnosis and that may have affected the availability of therapy</p>
R. Thorpe и соавт., 2022. [15] R. Thorpe et al., 2022. [15]	DecisionDx-Melanoma	684	I-III	31 ген 31 genes	<p>Увеличение представленного показателя номограммы тесно коррелировало с риском метастазирования (<math>p &lt; 0,0001</math>), и наблюдалась значительная линейная корреляция между переменной и максимальным отклонением прогнозируемого риска от фактического</p> <p>The increase in the presented nomogram score correlated closely with risk of metastasis (<math>p &lt; 0,0001</math>), and significant linear correlation was observed between the variable and the maximum deviation of the predicted risk from the actual</p>	<p>Поскольку подавляющее большинство пациентов в этой когорте не подвергались БСЛУ, эта номограмма не обладает достаточной мощностью для определения значения положительного СЛУ в прогнозировании риска рецидива.</p> <p>Не было достаточно событий для разработки номограммы для прогнозирования МСВ</p> <p>As the vast majority of patients in this cohort did not undergo SLNB, this nomogram does not have sufficient power to determine the value of positive SLD in predicting the recurrence risk.</p> <p>There were not enough events to develop a nomogram to predict MSM</p>



Продолжение табл. 5  
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
С. Arora и соавт. 2020. [25] С. Arora et al. 2020. [25]	11 генов из TCGA 11 genes from TCGA	449	T1–T4	11 генов 11 genes	<p>Для моделей прогнозирования риска с использованием экспрессии генов, связанных с различными путями, которые связаны с раком, максимальное ОР составило 2,52 со значением <math>p \sim 10^{-8}</math> для апоптотического пути.</p> <p>Другая модель, основанная на комбинации генов апоптотического и p53-путей, увеличила ОР до 2,57.</p> <p>Для моделей, основанных на индивидуальных клинических признаках, максимальное ОР составило 2,45 со значением <math>p \sim 10^{-6}</math> для толщины по Breslow. Для моделей, использующих самые значимые признаки клинических данных, а также данных по экспрессии генов, получено максимальное ОР 3,19 со значением <math>p \sim 10^{-9}</math>. Для нового ансамблевого метода, использующего только клинические переменные, максимальное ОР составило 6,40 со значением <math>p \sim 10^{-5}</math></p> <p>For risk prediction models using gene expression associated with different cancer-related pathways, the maximum HR was 2.52 with a <math>p \sim 10^{-8}</math> value for the apoptotic pathway.</p> <p>Another model based on a combination of apoptotic and notch on individual clinical features, the maximum HR was 2.45 with a <math>p \sim 10^{-6}</math> value for Breslow thickness. For models using the most significant features of clinical data, as well as gene expression data, a maximum HR of 3.19 with a value of <math>p \sim 10^{-9}</math> was obtained. For the new ensemble method using clinical variables only, the maximum HR was 6.40 with a value of <math>p \sim 10^{-5}</math></p>	–
Y. Wang и соавт., 2021. [19] Y. Wang et al., 2021. [19]	8 генов из TCGA 8 genes from TCGA	470	I–IV (T1–T4)	Длинные некодирующие РНК (лнРНК) Long noncoding RNAs (lncRNAs)	<p>AUC составила 0,784 AUC was 0,784</p>	Относительно низкое число больших меланомой ограничивает возможность проверки с использованием дополнительных когорт Relatively low number of melanoma patients limits screening options using additional cohorts

Продолжение табл. 5  
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
E. Hsueh и соавт., 2021. [20] E. Hsueh et al., 2021. [20]	DecisionDx-Melanoma	323	I–III (T1–T4)	31 ген 31 genes	<p>Результаты 31–GEP класса I имели высокий NPV для 3–летней БРВ (94 %), ВБОМ (97 %), ОВ (97 %), что указывает на хорошие результаты выживания у пациентов с высоким риском либо по результатам 31–GEP класса 2, либо по категории высокого риска AJCC чувствительность была повышена для 3–летней БРВ (76 %), ВБОМ (88 %), ОВ (76 %) по сравнению с AJCC в отдельности с чувствительностью 57 % (БРВ), 62 % (ВБОМ), 60 % (ОВ) или статусом 31–GEP в отдельности с чувствительностью 64 % (БРВ), 69 % (ВБОМ), 68 % (ОВ). Результаты 31–GEP класса 2 идентифицировали пациентов со стадией AJCC I–IIa с повышенным риском рецидива, отдаленных метастазов и смерти с чувствительностью 44, 70, 40 % соответственно, в то время как результат класса I подтвердил низкий риск рецидива, отдаленных метастазов и смерти в этой популяции с NPV 92, 98 и 95 % соответственно</p> <p>Class 1 31–GEP results had a high NPV for 3–year RFS (94 %), DMFS (97 %), OS (97 %) indicating good survival outcomes in patients with a class 1 outcome. In identifying high-risk patients, either by Grade 2 31–GEP outcome or AJCC high-risk category, sensitivity was increased for 3–year RFS (76 %), DMFS (88 %), OS (76 %) versus AJCC alone with 57 % sensitivity (RFS), 62 % (RFS), 60 % (OS), or 31–GEP status alone with sensitivity 64 % (RFS), 69 % (RFS), 68 % (OS). Class 2 31–GEP results identified AJCC stage I–IIa patients at increased risk of relapse, distant metastases, and death with sensitivity of 44, 70, 40 %, respectively, while class 1 result confirmed low risk of relapse, distant metastases, and death in this population with NPV of 92, 98, and 95 %, respectively</p>	<p>Будущие дополнительные события могут иметь небольшое влияние на показатели рецидивов и оценки выживаемости, как ранее было показано на архивных когортах с более длительным наблюдением. Количество событий ВБОМ и ОВ было ограничено относительно количества значимых переменных в однофакторном анализе. В некоторых случаях причина смерти не была задокументирована.</p> <p>Многие пациенты в этом исследовании перенесли БСЛУ</p> <p>Future additional events may have a small impact on recurrence rates and survival estimates, as previously shown in archived cohorts with longer follow-up. The number of DMFS and OS events was limited relative to the number of significant variables in univariate analysis. In some cases, the cause of death has not been documented. Many patients in this study experienced SLNB</p>
R. Cook и соавт., 2018. [31] R. Cook et al., 2018. [31]	DecisionDx-Melanoma	8244	–	31 ген 31 genes	<p>Наблюдалась надежная стабильность образцов и реагентов. Межанализное соответствие 168 образцов, запущенных в течение 2 последовательных дней, составило 99 %, а соответствующие оценки вероятности были значительно коррелированы (R2 = 0,96). Межинструментальное соответствие составило 95 %, а оценки вероятности имели корреляцию R2 0,99 (p &lt; 0,001). Из 8244 образцов МК, представленных с 2013 г., 85 % (7023) соответствовали заранее заданным параметрам содержания опухоли. В этих образцах с достаточными требованиями к опухоли технический успех теста составил 98 %</p> <p>Reliable stability of samples and reagents was observed. The inter-analysis concordance of 168 samples launched over 2 consecutive days was 99%, and the corresponding probability estimates were significantly correlated (R2 = 0.96). The inter-instrumental concordance was 95 % and probability estimates had a R2 correlation of 0.99 (p &lt; 0.001). Of the 8,244 SM samples submitted since 2013, 85 % (7,023) met pre-specified tumor content parameters. In these samples with sufficient tumor requirements, the technical success rate of the test was 98%</p>	–

Продолжение табл. 5  
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
G. Jia и соавт., 2021. [21] G. Jia et al., 2021. [21]	11 генов из TCGA 11 genes from TCGA	360	I–IV (с метастазами = 35, без метастазов = 102) I–IV (with metastases = 35, without metastases = 102)	11 генов (ZNF750, NLRP6, TGM3, KRTDAP, SAMSAP3, KRT6C, CALML5, SPRR2E, CD3G, RTP5, FAM83C) 11 genes (ZNF750, NLRP6, TGM3, KRTDAP, SAMSAP3, KRT6C, CALML5, SPRR2E, CD3G, RTP5, FAM83C)	В наборах данных обучения TCGA и проверки GSE65904 прогноз выживания в кластере 1 был лучше по сравнению с кластером 2 ( $p = 7,268e-06$ и $1,199e-03$ соответственно). Восемь генов (CALML5, SAMSAP3, FAM83C, KRTDAP, SPRR2E, TGM3 и ZNF750) с высокой экспрессией и 3 гена (CD3G, NLRP6 и RTP5) с низкой экспрессией были связаны с плохим прогнозом. In the TCGA training and GSE65904 validation datasets, survival prognosis in cluster 1 was better as compared with cluster 2 ( $p = 7.268e-06$ and $1.199e-03$ , respectively). 8 genes (CALML5, SAMSAP3, FAM83C, KRTDAP, SPRR2E, TGM3 and ZNF750) with high expression and 3 genes (CD3G, NLRP6 and RTP5) with low expression were associated with poor prognosis	Идентифицировали 11 признаков DEG, связанных с метастазами SKCM, деталильные механизмы еще не изучены. Необходимо исследовать, участвуют ли 11 признаков DEG в нескольких молекулярных путях, таких как hsa04916: меланогенез. Were identified 11 traits of DEG associated with SKCM metastases, detailed mechanisms not yet understood. It is necessary to investigate whether 11 traits of DEG are involved in several molecular pathways, such as hsa04916: melanogenesis
C. Kriza и соавт., 2024. [6] C. Kriza et al., 2024. [6]	DecisionDx-Melanoma	156	T1–T4	31 ген 31 genes	Пациенты, считающиеся низкорисковыми по i31-GEP, не имели (0/30) метастазов в СЛУ по сравнению с 31,9 % (30/94; $p < 0,001$ ) у пациентов с риском > 10 %. Использование i31-GEP для принятия решений о БСЛУ могло бы значительно сократить количество ненужных БСЛУ на 19,2 % (30/156; $p < 0,001$ ) для всех пациентов и на 33,0 % (30/91; $p < 0,001$ ) для опухолей T1–T2. Пациенты с опухолями T1–T2 и риском позитивности СЛУ, прогнозируемым i31-GEP > 10 %, имели такую же частоту пораженных СЛУ (33,3 %), как и пациенты с опухолями T3–T4 (31,3 %). Patients considered as low-risk for i31-GEP had no (0/30) SLN metastases as compared with 31.9 % (30/94; $p < 0.001$ ) in patients at risk > 10 %. Using the i31-GEP to make decisions about SLNB could significantly reduce the number of unnecessary SLNB by 19.2 % (30/156; $p < 0.001$ ) for all patients and by 33.0 % (30/91; $p < 0.001$ ) for T1–T2 tumors. Patients with T1–T2 tumors and risk of SLN positivity predicted by i31-GEP > 10 % had the same incidence of SLN lesions (33.3 %) as patients with T3–T4 tumors (31.3 %)	Небольшой размер выборки; ретроспективный дизайн; однокентровое исследование; отсутствие данных для последующего наблюдения за пациентами Small sample size; retrospective design; Single-center study; lack of data for patients' follow-up

Продолжение табл. 5  
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
S. Arnot и соавт., 2021. [22] S. Arnot et al., 2021. [22]	DecisionDx-Melanoma	383	I–II (T1–T4)	31 ген 31 genes	<p>Толщина по Breslow, стадия T и SLU-позитивность были значительно выше у пациентов класса 2. Частота рецидивов была выше для пациентов класса 2 по сравнению с пациентами класса 1 и самой высокой у пациентов класса 2 и с микрометастазами в SLU. Класс GEP был предиктором БРВ и ВБОМ и независимо предсказывал рецидив у пациентов AJCC «низкого риска» (стадия IA–IIA)</p> <p>Breslow thickness, stage T, and SLN positivity were significantly higher in class 2 patients. Relapse rates were higher for class 2 patients as compared with class 1 patients and highest in class 2 patients and with micro metastases in SLN. The GEP class was predictive of RFS and DMFS and independently predicted relapse in “low-risk” AJCC patients (stages IA–IIA)</p>	<p>Хотя баллы пациентов и GEP вводились проспективно, исследование представляло собой ретроспективный анализ выборки для удобства со всеми ограничениями, присущими этим методам</p> <p>Although patient scores and GEP were prospectively evaluated, the study was a retrospective sample analysis for convenience with all the limitations inherent in these methods</p>
S. Podlipnik и соавт., 2024. [7] S. Podlipnik et al., 2024. [7]	DecisionDx-Melanoma	<p>n = 1261 («комбинированная» когорта), n = 5651 («реальная» когорта) n = 1261 («combined» cohort), n = 5651 (“real” cohort)</p>	I (T1a–T2a)	31 ген 31 genes	<p>Пациенты объединенной когорты класса IA имели значительно более высокую БРВ, чем пациенты классов 1B/2A или 2B (97,3; 88,6; 77,3 %; p &lt; 0,001) – лучшая стратификация риска, чем стадия AJCC8 IA (97,5 %), по сравнению с IB (89,3 %). Когорта SEER показала лучшую стратификацию МСВ по 31–GEP (класс IA = 98,0 %, класс IB/2A = 97,5 %, класс 2B = 92,3 %; p &lt; 0,001), чем по стадированию AJCC8 (стадия IA = 97,6 %, стадия IB = 97,9 %; p &lt; 0,001)</p> <p>Patients in the pooled class IA cohort had significantly higher RFS than those in classes 1B/2A or 2B (97.3; 88.6; 77.3 %; p &lt; 0.001) – better risk stratification than stage AJCC8 IA (97.5 %) compared to IB (89.3 %). The SEER cohort showed better stratification of MSM by 31-GEP (class IA = 98.0 %, class 1B/2A = 97.5 %, class 2B = 92.3 %; p &lt; 0.001) than in AJCC8 staging (stage IA = 97.6 %, stage IB = 97.9 %; p &lt; 0.001)</p>	<p>Ограничения набора данных: заниженная и неполная информация для некоторых переменных (например, толщина по Breslow, изъясления для новых регистров SEER). Данные SEER не включают информацию о результатах лечения пациентов, отгличных от выживаемости, и причины смерти, а данные о лечении ограничены первым курсом лечения. Поэтому стадию нельзя оценить с использованием данных SEER для некоторых пациентов. Поскольку результаты SEER не включают данные о рецидивах или метастазах, МСВ анализировалась только для этой когорты</p> <p>There are limitations in the dataset: underreporting and incomplete information for some variables (e.g. Breslow thickness, ulcerations for new SEER registers). SEER data do not include information on patient outcomes other than survival and causes of death, and treatment data are limited to the first course of treatment. Therefore, staging cannot be assessed using SEER data for some patients. Because SEER results do not include data on relapses or metastases, MSM was only analyzed for this cohort</p>

Продолжение табл. 5  
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
P. Gerami и соавт., 2015. [2] P. Gerami et al., 2015. [2]	DecisionDx-Melanoma	217	I-IV	31 ген 31 genes	<p>Прогностический инструмент (GER): PPV – 50 % (95 % ДИ 42–59); NPV – 82 % (95 % ДИ 71–89). Результат GER был более значимым и лучшим предиктором каждой конечной точки в одномерном и многомерном регрессионном анализе по сравнению с БСЛУ (<math>p &lt; 0,0001</math> для всех). В сочетании с БСЛУ GER улучшил прогнозирование. Для пациентов с результатом GER высокого риска и отрицательным результатом БСЛУ 5-летняя БРВ, ВБОМ, ОВ по Каплану–Мейеру составили 35, 49, 54 % соответственно</p> <p>The prognostic tool (GER): PPV – 50 % (95 % CI 42–59); NPV – 82 % (95 % CI 71–89). The GER outcome was a more significant and better predictor of each endpoint in univariate and multivariate regression analyses compared to SLND (<math>p &lt; 0.0001</math> for all). In combination with SLSU, GER improved prediction. For patients with high risk and negative SLNB GER, 5-year RFS, DMFS, Kaplan–Mayer OS was 35, 49, 54 %, respectively</p>	<p>Ограничением является анализ удобной когорты случаев, что привело к увеличению доли пациентов с отдаленными метастазами, чем обычно наблюдается или сообщается в группе с отрицательным результатом БСЛУ.</p> <p>Однако GER определил большинство пациентов, которые были подвержены высокому риску метастазирования, как пациентов класса 2 с высоким риском</p> <p>A limitation is the analysis of a convenient cohort of patients with distant metastases than is commonly observed or reported in the SLNB-negative group. However, the GER identified the majority of patients, who were at risk of metastasis as high-risk class 2 patients</p>
J. Vetto и соавт., 2021. [23] J. Vetto et al., 2021. [23]	DecisionDx-Melanoma	<p>Проспективные когорты (<math>n = 1,421</math>), ретро-спективные когорты (<math>n = 690</math>)</p> <p>Prospective (<math>n = 1,421</math>), retrospective (<math>n = 690</math>) cohorts</p>	T1–T2	31 ген 31 genes	<p>Пациенты в возрасте 55–64 лет и <math>\geq 65</math> лет с профилем класса 1А (низкий риск) имели показатели позитивности СЛУ 4,9 и 1,6 %. Пациенты класса 2В имели показатели позитивности СЛУ 30,8 и 11,9 %. МСВ составила 99,3 % для пациентов в возрасте <math>\geq 55</math> лет с классом 1А, опухолями T1–T2 и 55 % для класса 2В, SLN-позитивными опухолями, опухолями T1–T2 (<math>p &lt; 0,05</math>)</p> <p>Patients aged 55–64 years and <math>\geq 65</math> years with a class 1A (low risk) profile had SLN positivity rates of 4.9 and 1.6 %. Class 2B patients had SLN positivity rates of 30.8 and 11.9 %. MSM was 99.3 % for patients aged <math>\geq 55</math> years with class 1A, T1–T2 tumors and 55 % for class 2B, SLN-positive tumors, T1–T2 tumors (<math>p &lt; 0.05</math>)</p>	<p>Долгосрочное наблюдение недоступно для пациентов в перспективных когортах, исследование не включало значительное число пациентов с T1b–T2, которые могли бы рассматриваться для БСЛУ, но которые либо решили не проходить процедуру, либо процедура не была выполнена</p> <p>Long-term follow-up is not available for patients in prospective cohorts, the study did not include a significant number of T1b–T2 patients who could be considered for SLNB but who either chose not to undergo the procedure or the procedure was not performed due to medical contraindications</p>
A. Pazhava и соавт., 2024. [8] A. Pazhava et al., 2024. [8]	DecisionDx-Melanoma	65	–	31 ген 31 genes	<p>В 81,5 % случаев результаты 31-GER не повлияли на стандартное клиническое ведение. В 92 % случаев результаты 31-GER не повлияли на решение о проведении БСЛУ. Вопреки ожиданиям частота метастазов в лимфатических узлах была выше в случаях низкого риска 31-GER, чем в случаях высокого риска</p> <p>In 81.5 % of cases, the 31-GER results did not affect standard clinical management. In 92 % of cases, the results of the 31-GER did not affect the decision to perform SLND. Contrary to expectations, the incidence of lymph node metastases was higher in cases of low-risk 31-GER than in cases of high-risk</p>	<p>Анализ выживаемости выявил перекрывающиеся кривые БРВ и продолжительности жизни между различными классами 31-GER, что предполагает ограниченную прогностическую ценность</p> <p>Survival analysis revealed overlapping curves of RFS and lifespan between different 31-GER classes suggesting limited predictive value</p>

Окончание табл. 5  
End of table 5

1	2	3	4	5	6	7
T. John и соавт., 2008. [33] T. John et al., 2008. [33]	–	29	III	21 ген 21 genes	Контролируемый анализ с использованием дифференциально экспрессируемых генов смог дифференцировать прогностические группы в обучающем наборе. Разработанные прогностические баллы напрямую коррелировали с клиническим исходом. Когда прогностические баллы применялись к двум независимым проверочным наборам, клинический исход был точно предсказан у 90 и 85 % пациентов соответственно  Controlled analysis using differentially expressed genes was able to differentiate prognostic groups in the training set. The prognostic scores developed were directly correlated with clinical outcome. When prognostic scores were applied to two independent validation sets, clinical outcome was accurately predicted in 90 and 85 % of patients, respectively	Небольшая когорта пациентов A small cohort of patients

**Примечание.** GEP – Гене экспрессии профиле (профиль экспрессии генов); MCV – меланома-специфическая выживаемость; OV – общая выживаемость; DI – доверительный интервал; OP – отношение рисков; BRV – безрецидивная выживаемость; ВБОМ – выживаемость без отдаленных метастазов; СЛУ – сторожевой лимфатический узел; БСЛУ – биопсия сторожевых лимфатических узлов; AJCC – American Joint Committee on Cancer (Американский объединенный комитет по раку); МК – меланома кожи; МСС – меланома-специфическая смертность; NPY – негативное предиктивное значение; PPV – позитивное предиктивное значение; AUC – площадь под кривой; TCGA – The cancer genome atlas; SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (Программа наблюдений, эпидемиологии и конечных результатов).  
Note. GEP – Gene expression profile; MSM – melanoma specific survival; OS – overall survival; CI – confidence interval; HR – hazard ratio; RFS – recurrence free survival; DMFS – distant metastases free survival; SLN – sentinel lymph node; BSLN – biopsy of sentinel lymph nodes; AJCC – American Joint Committee on Cancer; SM – skin melanoma; MSM – melanoma specific mortality; NPV – negative predictive value; AUC – area under curve; TCGA – The cancer genome atlas; SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.

### Обсуждение

В этой работе мы провели обзор исследований различных прогностических тест-систем, основанных на анализе профиля экспрессии генов у больных меланомой кожи. Большая часть публикаций по этой теме начинается с 2018 г. Из 149 статей по исследуемому вопросу в нашу работу была включена 31 (5 статей – за 2023–2024 гг., 13 статей – за 2021–2022 гг., 6 статей – за 2019–2020 гг., 5 статей – за 2017–2018 гг. 2 статьи – за предшествующие годы). Нами был проанализирован материал статей, включающий в общей сложности данные 31 460 пациентов (среднее значение – 1021,3 + 353,9).

В большей части работ (13/31; 41,9 %) изучалась прогностическая значимость экспрессии генов у больных с I–III стадиями заболевания. Больные с метастатической меланомой кожи изучались лишь в 16,1 % (5/31) работ.

Наиболее широко изучена тест-система DecisionDx-Melanoma (данный тест оценивался в 19 из 31 работы, 61,3 %), основанная на анализе экспрессии 31 гена. Эта система оказалась способной прогнозировать метастазирование у пациентов с меланомой локализованных стадий, подразделяя больных на группы низкого, промежуточного и высокого рисков. Было показано, что пациенты с высоким риском, согласно DecisionDx-Melanoma, в 5,33 ± 1,25 раза чаще страдают от прогрессирования заболевания и имеют более низкие 5-летние показатели выживаемости, чем пациенты группы более низкого риска.

Еще одной проанализированной нами системой была MelaGenix, основанная на тестировании профиля экспрессии 11 генов, показавшая повышение риска прогрессирования и меланома-специфической смертности только в 1,55 раза, что, однако, может быть связано с небольшим количеством исследований данной тест-системы.

Чувствительность тест-системы Merlin Assay составила 91,4 %, что выше, чем у MelaGenix (38–42 %) и DecisionDx-Melanoma (79,29 % ± 1,9), однако данная система недостаточно изучена (нами было идентифицировано всего 3 исследования), что не позволяет однозначно судить о том, что ее эффективность достоверна.

Для оценки эффективности основанных на определении профиля экспрессии генов тест-систем необходимо провести их сравнение с другими способами прогнозирования прогрессирования заболевания. Стоит отметить, что при положительном результате БСЛУ, являющейся стандартом прогностического стадирования пациентов с меланомой кожи, прогрессирование заболевания наблюдается в 2,64 раза чаще (отношение рисков (OP) 2,64; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,92–3,64; p < 0,001), а меланома-специфическая смерть – в 2,4 раза чаще (OP 2,40; 95%

ДИ 1,61–3,56;  $p < 0,001$ ), чем у больных с отрицательным результатом биопсии [34]. Еще один способ стадирования меланомы с помощью определения толщины по Бреслоу позволяет прогнозировать риск прогрессирования (ОР 0,62; 95 % ДИ 1,31–2,01;  $p < 0,001$ ) и риск наступления смерти от онкологического заболевания (ОР 1,59; 95 % ДИ 1,21–2,09;  $p < 0,001$ ) с меньшей точностью, чем использование тест-систем и БСЛУ [34]. Наличие изъязвления, в свою очередь, предсказывает прогрессирование заболевания (ОР 1,4; 95 % ДИ 1,04–1,89;  $p = 0,03$ ) и риск меланомо-специфической смерти (ОР 1,79; 95 % ДИ 1,24–2,58;  $p = 0,002$ ) с еще меньшей точностью [34].

К настоящему времени нет ясности, сможет ли полученное знание о прогнозе транслироваться в способность повлиять на него путем назначения адъювантной терапии, данные адъювантных исследований для локализованной меланомы (KN716, CM76K) демонстрируют связь с несколько иными генетическими сигнатурами, ассоциированными с успехом иммунотерапии и связанными с экспрессией генов интерферон  $\gamma$ .

Также следует отметить, что среди указанных исследований мы не встретили работ, анализирующих популяцию пациентов из России, хотя региональные отличия в прогнозе течения меланомы между, например, пациентами из США и Европы были уже ранее показаны.

Преимуществом нашего исследования является всеобъемлющий поиск литературы по узкой тематике, поскольку не было никаких ограничений в отношении дизайна и условий исследования, страны и даты публикации. Кроме того, объективность результатов нашей работы обеспечивается помимо вышеописанного выполнением отбора исследований для анализа двумя независимыми рецензентами.

Недостатками нашего обзора является то, что подавляющее число включенных исследований были ретроспективными. Кроме того, были включены только журнальные статьи, обзоры литературы были ис-

ключены с целью снижения сложности интерпретации результатов. Еще одним ограничением исследования является то, что поиск литературы был выполнен только в библиотеке PubMed, что может сужать спектр анализируемых работ по данной тематике.

Для того, чтобы применение прогностических тест-систем на основе определения экспрессии генов было внедрено в рутинную клиническую практику, необходимо проведение большего количества проспективных исследований в данной области.

### Заключение

Существующие сегодня тест-системы, определяющие профиль экспрессии прогностически значимых генов, представляют собой перспективный дополнительный инструмент для стратификации риска пациентов с меланомой кожи I–III стадий. В то же время требуются дополнительные проспективные исследования, чтобы определить возможности этого метода для определения индивидуальной стратегии наблюдения и лечения пациентов, включая проведение БСЛУ и назначение адъювантной терапии.

Однако важное значение имеют строгая экспертная оценка тестирования и его внедрение в дальнейшем в рутинную практику, чтобы данные исследования, подтверждающего использование технологии, были достаточными и прозрачными. Чтобы в перспективе не только лучше стратифицировать пациентов, но и защитить их от потенциально неточного тестирования, которое может создать ложное чувство безопасности или восприниматься как повышенный риск, со стремлением разрабатывать и внедрять новые, многообещающие технологии.

Мы также пришли к выводу о том, что данные о прогнозе течения заболевания и стратификация риска у пациентов из российской популяции в литературе не представлены.

Таким образом, исследования в данной области сложны, но очень важны, чтобы лучше стратифицировать пациентов с меланомой кожи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ossio R., Roldán-Marín R., Martínez-Said H. et al. Melanoma: a global perspective. *Nat Rev Cancer* 2017;17(7):393–4. DOI: 10.1038/nrc.2017.43
- Gerami P., Cook R.W., Russell M.C. et al. Gene expression profiling for molecular staging of cutaneous melanoma in patients undergoing sentinel lymph node biopsy. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(5):780–5.e3. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.01.009
- Koelblinger P., Levesque M.P., Kaufmann C. et al. A prognostic gene-signature based identification of high-risk thin melanomas. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl 15):e21575. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.e21575
- Amaral T.M.S., Hoffmann M.-C., Sinnberg T. et al. Clinical validation of a prognostic 11-gene expression profiling score in prospectively collected FFPE tissue of patients with AJCC v8 stage II cutaneous melanoma. *Eur J Cancer* 2020;125:38–45. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.10.027
- Tricco A.C., Lillie E., Zarin W. et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med* 2018;169(7):467–73. DOI: 10.7326/M18-0850
- Kriza C., Martin B., Bailey C.N., Bennett J. Integrating the melanoma 31-gene expression profile test with clinical and pathologic features can provide personalized precision estimates for sentinel lymph node positivity: an independent performance cohort. *World J Surg Oncol* 2024;22(1):228. DOI: 10.1186/s12957-024-03512-4
- Podlipnik S., Martin B.J., Morgan-Linnell S.K. et al. The 31-gene expression profile test outperforms AJCC in stratifying risk of recurrence in patients with stage I cutaneous melanoma. *Cancers (Basel)* 2024;16(2):287. DOI: 10.3390/cancers16020287

8. Pazhava A., Kim Y.-H., Jing F.Z., Pittelkow M.R. 31-GEP (DecisionDx): a review of clinical utility and performance in a Mayo Clinic cohort. *Int J Dermatol* 2024. DOI: 10.1111/ijd.17440
9. Bailey C.N., Martin B.J., Petkov V.I. et al. 31-gene expression profile testing in cutaneous melanoma and survival outcomes in a population-based analysis: a SEER collaboration. *JCO Precis Oncol* 2023;7:e2300044. DOI: 10.1200/PO.23.00044
10. Stassen R.C., Mulder E.E.A.P., Mooyaart A.L. et al. Clinical evaluation of the clinicopathologic and gene expression profile (CP-GEP) in patients with melanoma eligible for sentinel lymph node biopsy: A multicenter prospective Dutch study. *Eur J Surg Oncol* 2023;49(12):107249. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2023.107249>
11. Wisco O.J., Marson J.W., Litchman G.H. et al. Improved cutaneous melanoma survival stratification through integration of 31-gene expression profile testing with the American Joint Committee on Cancer 8<sup>th</sup> Edition Staging. *Melanoma Res* 2022;32(2):98–102. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000804
12. Karapetyan L., Gooding W., Li A. et al. Sentinel Lymph Node Gene Expression Signature Predicts Recurrence-Free Survival in Cutaneous Melanoma. *Cancers (Basel)* 2022;14(20). DOI:10.3390/cancers14204973
13. Dillon L.D., McPhee M., Davidson R.S. et al. Expanded evidence that the 31-gene expression profile test provides clinical utility for melanoma management in a multicenter study. *Curr Med Res Opin* 2022;38(8):1267–74. DOI: 10.1080/03007995.2022.2033560
14. Jarell A., Gastman B.R., Dillon L.D. et al. Optimizing treatment approaches for patients with cutaneous melanoma by integrating clinical and pathologic features with the 31-gene expression profile test. *J Am Acad Dermatol* 2022;86(7):1312–20. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.06.1202
15. Thorpe R.B., Covington K.R., Caruso H.G. et al. Development and validation of a nomogram incorporating gene expression profiling and clinical factors for accurate prediction of metastasis in patients with cutaneous melanoma following Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2022;86(4):846–53. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.10.062
16. Jarell A., Skenderis B., Dillon L.D. et al. The 31-gene expression profile stratifies recurrence and metastasis risk in patients with cutaneous melanoma. *Future Oncol* 2021;17(36):5023–31.
17. Mulder E., Dwarkasing J.T., Tempel D. et al. Validation of a clinicopathological and gene expression profile model for sentinel lymph node metastasis in primary cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2021;184(5):944–51. DOI: 10.1111/bjd.19499
18. Kangas-Dick A.W., Greenbaum A., Gall V. et al. Evaluation of a Gene Expression Profiling Assay in Primary Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2021;28(8):4582–9. DOI: 10.1245/s10434-020-09563-7
19. Wang Y., Ba H., Wen X. et al. A prognostic model for melanoma patients on the basis of immune-related lncRNAs. *Aging (Albany NY)* 2021;13(5):6554–64. DOI: 10.18632/aging.202730
20. Hsueh E.C., DeBloom J., Lee J. et al. Long-term outcomes in a multicenter, prospective cohort evaluating the prognostic 31-gene expression profile for cutaneous melanoma. *JCO Precis Oncol* 2021;5:PO.20.00119. DOI: 10.1200/PO.20.00119
21. Jia G., Song Z., Xu Z. et al. Screening of gene markers related to the prognosis of metastatic skin cutaneous melanoma based on Logit regression and survival analysis. *BMC Med Genomics* 2021;14(1):96. DOI: 10.1186/s12920-021-00923-0
22. Arnot S.P., Han G., Fortino J. et al. Utility of a 31-gene expression profile for predicting outcomes in patients with primary cutaneous melanoma referred for sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2021;221(6):1195–9. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2021.03.028
23. Vetto J.T., Hsueh E.C., Gastman B.R. et al. Guidance of sentinel lymph node biopsy decisions in patients with T1-T2 melanoma using gene expression profiling. *Future Oncol* 2019;15(11):1207–17. DOI: 10.2217/fon-2018-0912
24. Bellomo D., Arias-Mejias S.M., Ramana C. et al. Model Combining Tumor Molecular and Clinicopathologic Risk Factors Predicts Sentinel Lymph Node Metastasis in Primary Cutaneous Melanoma. *JCO Precis Oncol* 2020;4:319–34. DOI: 10.1200/po.19.00206
25. Arora C., Kaur D., Lathwal A., Raghava G.P.S. et al. Risk prediction in cutaneous melanoma patients from their clinico-pathological features: superiority of clinical data over gene expression data. *Heliyon* 2020;6(8):e04811. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04811
26. Keller J., Schwartz T.L., Lizalek J.M. et al. Prospective validation of the prognostic 31-gene expression profiling test in primary cutaneous melanoma. *Cancer Med* 2019;8(5):2205–12. DOI: 10.1002/cam4.2128
27. Podlipnik S., Carrera C., Boada A. et al. Early outcome of a 31-gene expression profile test in 86 AJCC stage IB-II melanoma patients. A prospective multicentre cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2019;33(5):857–62. DOI: 10.1111/jdv.15454
28. Gastman B.R., Gerami P., Kurley S.J. et al. Identification of patients at risk of metastasis using a prognostic 31-gene expression profile in subpopulations of melanoma patients with favorable outcomes by standard criteria. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(1):149–57.e4. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.07.028
29. Greenhaw B.N., Zitelli J.A., Brodland D.G. Estimation of Prognosis in Invasive Cutaneous Melanoma: An Independent Study of the Accuracy of a Gene Expression Profile Test. *Dermatol Surg* 2018;44(12):1494–500. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001588
30. Zager J.S., Gastman B.R., Leachman S. et al. Performance of a prognostic 31-gene expression profile in an independent cohort of 523 cutaneous melanoma patients. *BMC Cancer* 2018;18(1):130. DOI: 10.1186/s12885-018-4016-3
31. Cook R.W., Middlebrook B., Wilkinson J. et al. Analytic validity of DecisionDx-Melanoma, a gene expression profile test for determining metastatic risk in melanoma patients. *Diagn Pathol* 2018;13(1):13. DOI: 10.1186/s13000-018-0690-3
32. Hsueh E.C., DeBloom J.R., Lee J. et al. Interim analysis of survival in a prospective, multi-center registry cohort of cutaneous melanoma tested with a prognostic 31-gene expression profile test. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):152. DOI: 10.1186/s13045-017-0520-1
33. John T., Black M.A., Toro T.T. et al. Predicting clinical outcome through molecular profiling in stage III melanoma. *Clin Cancer Res* 2008;14(16):5173–80. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4170
34. Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J. et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370(7):599–609. DOI: 10.1056/NEJMoa1310460

#### Вклад авторов

И.В. Самойленко: разработка концепции и дизайна проведения систематического обзора, подготовка текста статьи;  
 Я.В. Бельнская: поиск литературы в базах данных, независимая оценка соответствия исследований, статистическая обработка полученных результатов, подготовка текста статьи;  
 Г.Ю. Харкевич, К.В. Орлова: подготовка текста статьи, оценка соответствия исследований;  
 И.Н. Михайлова, К.А. Барышников, Я.В. Вишневецкая: подготовка текста статьи;  
 Л.В. Демидов: концептуализация статьи, финальная работа над текстом.

#### Authors' contributions

I.V. Samoilenko: conceptualization and design of the systematic review, preparation of the text of the article;  
 Ya.V. Belenkaya: literature search in databases, independent assessment of research relevance, statistical processing of obtained results, preparation of the text of the article;  
 G.Yu. Kharkevich, K.V. Orlova: preparation of the text of the article, assessment of the relevance of the research;  
 I.N. Mikhailova, K.A. Baryshnikov, Ya.V. Vishnevskaya: preparation of the text of the article;  
 L.V. Demidov: conceptualization of the article, final work on the text.



**ORCID авторов / ORCID of authors**

И.В. Самойленко / I.V. Samoilenko: <https://orcid.org/0000-0001-7150-5071>

Я.В. Беленькая / Ya.V. Belenkaya: <https://orcid.org/0000-0003-2163-1752>

Г.Ю. Харкевич / G.Yu. Kharkevich: <https://orcid.org/0000-0002-5487-2299>

К.В. Орлова / K.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>

И.Н. Михайлова / I.N. Mikhailova: <https://orcid.org/0000-0002-7659-6045>

К.А. Барышников / K.A. Baryshnikov: <https://orcid.org/0000-0002-9532-4264>

Я.В. Вишневская / Ya.V. Vishnevskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>

Л.В. Демидов / L.V. Demidov: <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках НИР 124110100009-5.

**Funding.** The work was performed as part of the research development 124110100009-5.

**Статья поступила:** 07.10.2024. **Принята к публикации:** 18.11.2024. **Опубликована онлайн:** 20.01.2025.

**Article submitted:** 07.10.2024. **Accepted for publication:** 18.11.2024. **Published online:** 20.01.2025.