



Melanoma biomarkers: recent advances, diagnostic potential, and future perspectives

Mikeila Jazbutytė¹, Rugilė Pikturienė²

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

²*Klaipėda University Hospital, Department of Oncology, Klaipėda, Lithuania*

Abstract

Introduction. Melanoma is one of the most aggressive forms of skin cancer and is characterized by pronounced biological and molecular heterogeneity, which limits the prognostic value of traditional clinical and histopathological parameters. Consequently, biomarkers are gaining increasing importance as tools for more accurate assessment of disease course, prognosis, and treatment response, enabling personalized therapeutic approaches.

Aim. To review melanoma biomarkers currently used in clinical practice, evaluate the diagnostic and prognostic potential of emerging molecular, genetic, immunological, and circulating biomarkers, and discuss future perspectives for their clinical application.

Methods. A systematic literature review was conducted using the PubMed database. Articles published in English between 2017 and 2025 that addressed the diagnostic, prognostic, and predictive value of melanoma biomarkers were analyzed. Study selection was performed in accordance with PRISMA guidelines and the PICOS framework.

Results. Of the 286 identified publications, 55 articles were included in the final analysis. Currently used serum and tissue biomarkers provide relevant prognostic information but exhibit limited sensitivity and specificity. Emerging tissue-based, molecular, and circulating biomarkers enable non-invasive monitoring of disease dynamics, prediction of response to immunotherapy and targeted therapy, and early detection of treatment resistance.

Conclusions. Melanoma biomarkers play an increasingly important role in disease diagnosis, prognosis, and treatment individualization. Although their broader implementation in clinical practice is limited by methodological and regulatory challenges, the integrated use of multiple biomarker types may significantly contribute to the development of precision melanoma treatment strategies in the future.

Keywords: melanoma, biomarkers, diagnosis, prognosis, precision oncology.

Melanomos biomarkeriai: naujausi pasiekimai, diagnostinis potencialas ir ateities perspektyvos

Mikeila Jazbutytė¹, Rugilė Pikturienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Klaipėdos universitetinė ligoninė, Onkologijos klinika, Klaipėda, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Melanoma yra viena agresyviausių odos vėžio formų, pasižyminti dideliu biologiniu ir molekulinio heterogeniškumu, kuris riboja tradicinių klinikinių ir histopatologinių rodiklių prognostinę vertę. Todėl vis didesnę reikšmę įgyja biomarkeriai, leidžiantys tiksliau įvertinti ligos eigą, prognozę ir gydymo atsaką bei sudarantys prielaidas individualizuotam gydymui.

Tyrimo tikslas. Apžvelgti klinikinėje praktikoje šiuo metu taikomus melanomos biomarkerius, įvertinti naujausių molekulinų, genetinių, imunologinių ir cirkuliuojančių biomarkerių diagnostinę bei prognostinę reikšmę ir aptarti galimas jų taikymo perspektyvas ateityje.

Metodai. Atlikta sisteminė literatūros apžvalga, naudojant „PubMed“ duomenų bazę. Analizuoti 2017–2025 m. laikotarpiu anglų kalba publikuoti straipsniai, nagrinėjantys melanomos biomarkerių diagnostinę, prognostinę ir predikcinę reikšmę. Straipsnių atranka vykdyta remiantis PRISMA gairėmis ir PICOS duomenų atrankos principais.

Rezultatai. Iš 286 identifikuotų publikacijų galutinei analizei atrinkti 55 straipsniai. Nustatyta, kad klinikinėje praktikoje naudojami seruminiai ir audinių biomarkeriai suteikia svarbios prognostinės informacijos, tačiau pasižymi ribotu jautrumu ir specifiškumu. Nauji audinių, molekuliniai ir cirkuliuojantys biomarkeriai leidžia stebėti ligos dinamiką, prognozuoti atsaką į imunoterapiją ir taikinių terapiją bei anksti nustatyti ligos atsparumą gydymui.

Išvados. Melanomos biomarkeriai atlieka vis svarbesnį vaidmenį ligos diagnostikoje, prognozavime ir gydymo individualizavime. Nors jų klinikinį taikymą riboja metodologiniai ir reguliaciniai iššūkiai, integruotas skirtingų biomarkerių naudojimas ateityje gali reikšmingai prisidėti prie precizinio melanomos gydymo tobulinimo.

Raktažodžiai: melanoma, biomarkeriai, diagnostika, prognozė, precizinė onkologija.

1. Įvadas

Melanoma – piktybinis navikas, atsirandantis iš melanocitų, kuris, nepaisant palyginti mažo paplitimo (apie 1 % visų odos vėžio atvejų), pasižymi didžiausiu agresyvumu [1,2]. Dėl didelio invazyvumo ir metastazavimo potencialo melanoma lemia didžiąją dalį su odos vėžiu susijusių mirčių [3]. Pastaraisiais dešimtmečiais pasaulinis melanomos sergamumas nuosekliai didėja: nuo 1990 iki 2019 m. naujai diagnozuotų atvejų skaičius padidėjo maždaug 170 % [4,5]. Nors ankstyvos stadijos melanoma dažnai sėkmingai išgydoma chirurginiu būdu, pažengusi liga siejama su nepalankia prognoze [6]. Ryškus biologinis ir genetinis melanomos heterogeniškumas riboja tradicinių klinikinių ir histopatologinių rodiklių prognostinę vertę, todėl vis didesnę reikšmę įgyja biomarkeriai, leidžiantys tiksliau įvertinti ligos eigą ir numatyti prognozę [7]. Šiame darbe apžvelgiami šiuo metu klinikinėje praktikoje naudojami melanomos biomarkeriai, aptariami nauji, šiuo metu tiriami molekuliniai, genetiniai ir imunologiniai žymenys bei nagrinėjamos ateities biomarkerių taikymo perspektyvos.

2. Metodika

Sisteminei literatūros apžvalgai atlikti pasitelkta „PubMed“ paieškos sistema. Į analizę įtraukti straipsniai parašyti anglų kalba ir publikuoti 2017–2025 metais, nagrinėjantys melanomos biomarkerius, jų diagnostinę, prognostinę ir predikcinę reikšmę bei klinikinio taikymo galimybes. Paieškos metu naudoti raktiniai žodžiai ir jų deriniai: „melanoma“, „biomarkeriai“, „molekuliniai biomarkeriai“, „seruminiai biomarkeriai“, „cirkuliuojantys biomarkeriai“, „skystoji biopsija“, „ctDNR“, „imunoterapija“, „genetiniai biomarkeriai“. Straipsnių atranka vykdyta remiantis PRISMA gairėmis, taikant

PICOS (populiacija, intervencija, palyginimas, išeitys ir tyrimo struktūra) duomenų atrankos principus.

Įtraukimo kriterijai:

- Klinikiniai ir stebėjimo tyrimai bei mokslinės apžvalgos, nagrinėjančios melanomos biomarkerius.
- Tyrimai, analizuojantys biomarkerių diagnostinę, prognostinę ar predikcinę reikšmę.
- Publikacijos, vertinančios biomarkerių taikymą gydymo atsako stebėsenai, imunoterapijos ar taikinių terapijos efektyvumui prognozuoti.

Atmetimo kriterijai:

- Straipsniai, nesusiję su melanomos biomarkeriais arba nepateikiantys klinikinės reikšmės duomenų.
- Publikacijos, nagrinėjančios kitų onkologinių ligų biomarkerius.
- Dubliuoti įrašai.

Straipsnių atrankos procesas

Elektroninė duomenų paieška ir publikacijų atranka buvo vykdoma „PubMed“ duomenų bazėje. Iš viso rasti 286 bibliografiniai įrašai. Pirmajame etape atmesti 73 straipsniai, publikuoti ne anglų kalba, senesni nei 2017 m. arba nesusiję su tyrimo tema. Antrajame etape, įvertinus publikacijų pavadinimus ir santraukas, atmesti 123 straipsniai, neatitinkantys tyrimo tikslų. Likusios publikacijos buvo išsamiai analizuojamos taikant įtraukimo ir atmetimo kriterijus, papildomai atmesti 35 straipsniai. Į galutinę sisteminės literatūros apžvalgą buvo įtraukti 55 straipsniai, publikuoti 2017–2025 metais.

3. Rezultatai

3.1. Klinikinėje praktikoje taikomi melanomos biomarkeriai

Klinikinėje praktikoje melanomos valdyme dažniausiai naudojami seruminiai biomarkeriai, tokie

kaip S100, laktato dehidrogenazė (LDH) ir C-reaktyvusis baltymas (CRB), taikomi ligos prognozei vertinti ir gydymo eigai stebėti (*1 lentelė*). S100B pasižymi geresniu ligos atkryčio nustatymo tikslumu ir jautriau nei LDH atspindi atsaką į gydymą, tačiau jo klinikinį pritaikomumą riboja mažas jautrumas ankstyvose melanomos stadijose ir nevienoda ekspresija tarp pacientų [8–11]. LDH yra stiprus

nepalankios prognozės rodiklis ir vienintelis rutiniškai naudojamas serologinis žymuo melanomos stadijavimui, tačiau šis rodiklis pasižymi mažu specifiškumu [12,13]. CRB koncentracijos padidėjimas siejamas su prastesniais išgyvenamumo rodikliais, tačiau dėl nespecifinio uždegiminio atsako šio biomarkerio diagnostinė ir prognostinė vertė melanomos atveju yra ribota [14].

1 lentelė. Seruminiai biomarkeriai, taikomi melanomos prognozei ir gydymo stebėsenai klinikinėje praktikoje [8-14]

Biomarkeris	Klinikinė paskirtis	Pagrindiniai privalumai	Pagrindiniai trūkumai
S100	Ligos atkryčio ir gydymo stebėseną	Geresnis atkryčio nustatymo tikslumas	Mažas jautrumas ankstyvose stadijose, nevienoda ekspresija
LDH	Prognozė ir stadijavimas	Stiprus blogos prognozės rodiklis	Labai nespecifiškas
CRB	Prognozė	Susijęs su prastesniais išgyvenamumo rodikliais	Nespecifiškas uždegimo žymuo

Imuninių ląstelių kiekio kraujyje santykiai, tokie kaip neutrofilų ir limfocitų santykis (NLS) ir trombocitų ir limfocitų santykis (PLS) taip pat turi prognostinę reikšmę melanomos valdyme. Padidėjęs NLS siejamas su trumpesniu bendruoju išgyvenamumu ir išgyvenamumu be ligos progresavimo [15]. Be to, $NLS \geq 2,1$ nepriklausomai susijęs su blogesnėmis klinikinėmis baigtimis, o didesnės NLS reikšmės koreliuoja su prastesniu atsaku į imunoterapiją. Itin didelis NLS yra siejamas su ypač nepalankia ligos eiga [16, 17]. Padidėjęs PLS taip pat siejamas su prastesniais išgyvenamumo rodikliais [18] ir trumpesniu bendruoju išgyvenamumu esant $PLS \geq 184$ [16]. Padidėjusios NLS ir PLS reikšmės dažniau nustatomos pažengusiose ligos stadijose [19], tačiau jų pritaikymą riboja standartizuotų normos ribų stoka bei kitų klinikinių ir biologinių veiksnių įtaka (amžius, naviko dydis, stadija, gretutinės uždegiminės ar infekcinės ligos) [20–21].

3.2. Audinių biomarkeriai

Audinių biomarkerių nustatymas yra vienas pagrindinių melanomos diagnostikos, klasifikacijos ir gydymo sprendimų aspektų, leidžiančių įvertinti naviko molekulinės savybės, biologinį heterogeniškumą ir tikėtiną atsaką į gydymą. [22–24]. Nors klasikiniai histopatologiniai rodikliai tebėra esminiai ligos stadijavimui pagal AJCC (angl. *American Joint Committee on Cancer*) stadijavimo sistemą, molekuliniai audinių žymenys suteikia papildomos prognostinės ir predikcinės vertės (*2 lentelė*) [22].

Svarbiausi molekuliniai audinių biomarkeriai melanomoje apima genetines alteracijas, tokias kaip BRAF (B-Raf protoonkogeno serino/treonino kinazė), NRAS (neuroblastomos RAS onkogeno homologas) ir KIT (tirozinkinazės receptoriaus) mutacijos [24,25]. BRAF V600 mutacijos, nustatomos maždaug 40–50 % odos melanomų, lemia MAPK (mitogenų aktyvuojamos baltymų kinazės) signalinio kelio

aktyvaciją ir leidžia taikyti tikslinę terapiją BRAF ir MEK inhibitoriais [26]. NRAS mutacijos, aptinkamos apie 20 % atvejų, yra siejamos su agresyvesne ligos eiga ir nepalankesne prognoze [27-29]. KIT genų mutacijos, būdingos gleivinių melanomoms, pasižymi predikcine reikšme vertinant atsaką į tirozinkinazės inhibitorius. [30, 31]. Tarp imuninių audinių

biomarkerių klinikinę reikšmę turi PD-L1 (angl. *programmed death-ligand 1*) ekspresija, kuri gali būti susijusi su atsaku į imuninės kontrolės taškų inhibitorius, tačiau dėl intratumorinio heterogeniškumo ir tyrimų metodų skirtumų šio biomarkerio predikcinė vertė yra ribota [32,33].

2 lentelė. Pagrindiniai melanomos audinių biomarkeriai ir jų klinikinė reikšmė [24-33]

Biomarkeris	Dažnis	Biologinė reikšmė / signalinis kelias	Klinikinė reikšmė
BRAF (V600)	~40–50 % odos melanomų	MAPK signalinio kelio aktyvacija	Predikcinis – leidžia taikyti BRAF ir MEK inhibitorius
NRAS	~20 % atvejų	MAPK ir PI3K-AKT keliai	Prognostinis – siejamas su agresyvesne eiga ir nepalankesne prognoze
KIT	Dažnesnė gleivinių melanomose	Tirozinkinazės receptoriaus aktyvacija	Predikcinis – gali prognozuoti atsaką į tirozinkinazės inhibitorius
PD-L1	Kintamas	Imuninės kontrolės taškų signalizacija	Ribotai predikcinis – galimas ryšys su atsaku į imunoterapiją

3.3. Imunohistocheminiai ir molekuliniai biomarkeriai

Imunohistocheminis ištirimas yra vienas svarbiausių melanomos audinių biomarkerių nustatymo metodų, leidžiantis įvertinti baltymų ekspresiją naviko audiniuose ir mikroaplinkoje bei prognozuoti ligos eigą ir klinikines baigtis (3 lentelė) [34,35]. Diagnostikoje plačiai naudojami HMB-45 ir MART-1/Melan-A, o SOX10 ir PRAME žymenys dažnai pasižymi dideliu jautrumu ir specifiškumu tais atvejais, kai diagnostika yra komplikauta [36,37].

Audinių biomarkerių analizei taip pat taikomi molekuliniai metodai – polimerazės grandininė reakcija (PGR), fluorescencinė in situ hibridizacija (FISH) ir naujos kartos sekoskaita, padedanti nustatyti gretutines genetines mutacijas, tokias kaip TP53, PTEN ir CDKN2A, susijusias su greitesniu ligos progresavimu ir atsparumu gydymui [38-40]. Naujos

technologijos, įskaitant erdvinę transkriptomiką ir daugiakanalę imunofluorescenciją, leidžia įvertinti naviko ir imuninių ląstelių pasiskirstymą bei imuninio aktyvumo ypatumus, pavyzdžiui, PD-L1 ekspresiją CD8⁺ T limfocitų infiltracijos srityse, taip leidžiant detaliau charakterizuoti naviko imuninę mikroaplinką ir jos reikšmę gydymo efektyvumui [41,42].

3.4. Cirkuliuojantys biomarkeriai (skystoji biopsija)

Cirkuliuojantys biomarkeriai yra sparčiai besivystanti melanomos tyrimų sritis, leidžianti neinvaziniu būdu stebėti naviko biologiją, heterogeniškumą ir ligos eigą realiuoju laiku [43,44]. Skystosios biopsijos mėginiuose tiriama cirkuliuojanti naviko DNR (ctDNR), cirkuliuojančios naviko ląstelės (CTC), egzomosos, cirkuliuojantys baltymai ir mikroRNR (miRNR) (4 lentelė) [45,46].

3 lentelė. Audinių biomarkerių nustatymo metodai ir jų klinikinė reikšmė [34-42]

Tyrimo metodas	Vertinami biomarkeriai / žymenys	Pagrindinis pritaikymas	Klinikinė reikšmė
Imunohistochemija	HMB-45, MART-1/Melan-A	Melanomos diagnostika	Patvirtina melanocitinę kilmę
	SOX10, PRAME	Sudėtingi diagnostiniai atvejai	Didelis jautrumas ir specifiskumas diferencinėje diagnostikoje
	PD-L1	Imuninės mikroaplinkos vertinimas	Galimas ryšys su atsaku į imunoterapiją
PGR (PCR)	BRAF, NRAS, TP53	Genetinių mutacijų nustatymas	Prognostinė ir predikcinė reikšmė
FISH	CDKN2A, PTEN delecijos / amplifikacijos	Struktūrinių genetinių pokyčių analizė	Sąsajos su ligos progresavimu
Naujos kartos sekoskaita	TP53, PTEN, CDKN2A ir kitos gretutinės mutacijos	Išplėstinė molekulinė analizė	Atsparumo gydymui ir ligos agresyvumo vertinimas
Erdvinė transkriptomika	Genų raiškos profiliai	Naviko heterogeniškumo vertinimas	Detalus naviko biologijos apibūdinimas
Daugiakanalė imunofluorescencija	PD-L1, CD8 ⁺ T limfocitai	Imuninės mikroaplinkos analizė	Imuninio aktyvumo ir gydymo efektyvumo prognozė

ctDNR – tai naviko ląstelių į kraują išskiriami DNR fragmentai, atspindintys naviko genetinį profilį ir leidžiantys vertinti ligos aktyvumą, stadiją bei atsaką į gydymą [47]. Tokios mutacijos kaip BRAF V600E ar NRAS Q61R gali būti nustatomos net tais atvejais, kai audinio mėginiuose jų neaptinkama, o ctDNR kiekio pokyčiai dažnai signalizuoja ligos progresavimą ar atsaką į gydymą anksčiau nei radiologiniai tyrimai. CTC – tai į kraujotaką patekusios naviko ląstelės, kurių didesnis kiekis siejamas su pažengusia liga ir blogesnėmis klinikinėmis baigtimis [8,14]. Cirkuliuojančių naviko ląstelių fenotipinis ir genetinis profiliavimas, vertinant melanomai būdingų žymenų, tokių kaip MCAM, MART-1 ir gp100, ekspresiją, leidžia ne tik patvirtinti melanomos kilmę, bet ir suteikia informacijos apie ląstelių invazyvumą, metastazavimo potencialą bei galimus atsparumo gydymui mechanizmus [48,49].

Kita svarbi cirkuliuojančių biomarkerių grupė - egzosomos ir kitos ekstraląstelinės pūslelės, kurios perneša baltymus ir nukleorūgštis tarp naviko ir imuninių ląstelių. Egzosominės miRNR, tokios kaip miR-21, miR-155 ir miR-211, siejamos su naviko progresavimu, imunine moduliacija ir atsparumu gydymui, o egzominė PD-L1 (angl. *programmed death-ligand 1*), gali atspindėti sisteminę imuninę supresiją [50,51].

3.5. Genetiniai, epigenetiniai ir transkriptominiai biomarkeriai

Genetiniai pokyčiai, tokie kaip BRAF V600E, NRAS Q61, KIT amplifikacijos ir TERT promotoriaus mutacijos, taip pat yra svarbūs melanomos ligos eigai ir gydymo parinkimui (5 lentelė) [52]. Naviko mutacijų skaičius pasižymi predikcine verte, nes didesnę mutacijų skaičių turintys navikai dažniau

reaguoja į PD-1/PD-L1 ir CTLA-4 inhibitorius [30,38,50]. Epigenetiniai pokyčiai, ypač CDKN2A, PTEN ir RASSF1A genų metilinimas, siejami su greitesniu ligos progresavimu ir atsparumu gydymui [22,52]. Transkriptominė analizė atskleidžia genų raiškos modelius, susijusius su naviko agresyvumu ir terapiniu atsaku, įskaitant interferono- γ signalinius profilius bei MITF ir AXL transkripcines ląstelių

būsenas, atspindinčias melanomos diferenciacijos, invazyvumo ir atsparumo gydymui ypatumus. [39]. Genetinių, transkriptominių ir imuninių duomenų visuma leidžia visapusiškiau įvertinti naviko biologiją ir imuninę mikroaplinką, todėl suteikia galimybę tiksliau prognozuoti ligos eigą ir numatyti imunoterapijos efektyvumą, lyginant su pavienių biomarkerių analize [53].

4 lentelė. Pagrindiniai melanomos cirkuliuojantys biomarkeriai [43-51]

Cirkuliuojantis biomarkeris	Reikšmė	Žymenys, kuriuos galima nustatyti
ctDNR (laisvai cirkuliuojanti DNR)	Leidžia nustatyti naviko genetinį profilį ir ligos aktyvumą, todėl taikoma ligos stadijos ir gydymo atsako stebėjimui bei ankstyvam progresavimo nustatymui.	BRAF V600E, NRAS Q61R
CTC (cirkuliuojančios naviko ląstelės)	Leidžia įvertinti naviko invazyvumą ir metastazavimo potencialą; didelis kiekis siejamas su pažengusia liga ir nepalankiomis klinikinėmis baigtimis.	MCAM, MART-1, gp100
Egzosomos	Leidžia nustatyti naviko ir imuninės sistemos sąveiką, svarbią imuninių moduliacijos procesų ir atsparumo gydymui vertinimui.	PD-L1
Egzosominės miRNR	Leidžia įvertinti genų reguliacijos pokyčius ir naviko progresavimą; gali būti naudojama kaip galimi progresavimo ir atsparumo biomarkeriai.	miR-21, miR-155, miR-211

5 lentelė. Molekulinių pokyčių tipai melanomoje ir jų klinikinė reikšmė [22,30,38,39,52,53]

Molekulinių pokyčių tipas	Pagrindiniai pavyzdžiai	Biologinė reikšmė	Klinikinė reikšmė
Genetiniai pokyčiai	BRAF V600E, NRAS Q61, KIT amplifikacijos, TERT promotoriaus mutacijos	Signalinių kelių aktyvacija, naviko proliferacija	Prognostinė ir predikcinė reikšmė; gydymo (taikinių terapijos, imunoterapijos) parinkimas
Naviko mutacijų gausa	Didelis somatinių mutacijų skaičius	Padidėjęs naviko imunogeniškumas	Predikcinė reikšmė – geresnis atsakas į PD-1 / PD-L1 ir CTLA-4 inhibitorius
Epigenetiniai pokyčiai	CDKN2A, PTEN, RASSF1A metilinimas	Naviko supresorių inaktyvacija	Siejami su greitesniu ligos progresavimu ir atsparumu gydymui
Transkriptominiai profiliai	IFN- γ signaliniai profiliai, MITF-high / AXL-high būsenos	Naviko diferenciacija, invazyvumas, plastiškumas	Atsako į gydymą ir terapinio atsparumo prognozavimas

3.6. Klinikinis melanomos biomarkerių pritaikymas ir ateities perspektyvos

Melanomos biomarkeriai atlieka svarbų vaidmenį šiuolaikinėje klinikinėje praktikoje, nes leidžia

individualizuoti gydymą ir tiksliau vertinti ligos eigą. Audinių biomarkeriai, tokie kaip BRAF, NRAS, KIT ir PD-L1, yra naudingi parenkant tinkamiausią taikinių terapiją ar imunoterapiją pagal konkretaus naviko

molekulines ir imunines savybes. Tuo tarpu cirkuliuojantys biomarkeriai, įskaitant ctDNR, cirkuliuojančias naviko ląsteles, egzomas ir mikroRNR, suteikia galimybę neinvaziniu būdu stebėti ligos dinamiką ir gydymo atsaką [54].

Vaizdiniais tyrimais pagrįsti biomarkeriai papildo molekulinius duomenis, nes leidžia įvertinti naviko heterogeniškumą, jo erdvinę struktūrą bei naviko mikroaplinkos pokyčius gydymo metu [53]. Vis dėlto platesnį šių biomarkerių taikymą klinikinėje praktikoje riboja metodologiniai iššūkiai, tokie kaip metodų patikimumo ir klinikinio pagrįstumo užtikrinimas, rezultatų pakartojamumas ir duomenų interpretacijos sudėtingumas, taip pat etiniai aspektai, ypač susiję su skystosios biopsijos metodais ir dirbtiniu intelektu pagrįsta duomenų analize [55].

Ateityje pažangesnis molekulinis, cirkuliuojančių ir vaizdinių biomarkerių derinimas, pasitelkiant dirbtinio intelekto sprendimus, galėtų padėti anksčiau nustatyti atsparumo gydymui mechanizmus ir dar labiau individualizuoti terapiją, taip prisidedant prie precizinės onkologijos plėtros [52].

4. Išvados

Melanomai būdingas didelis biologinis ir molekulinis heterogeniškumas lemia poreikį taikyti įvairius biomarkerius, siekiant geriau įvertinti ligos eigą, numatyti prognozę ir atsaką į gydymą. Šiuo metu klinikinėje praktikoje naudojami seruminiai ir audinių biomarkeriai suteikia vertingos prognostinės informacijos, tačiau jų jautrumas ir specifiškumas yra ribotas. Sparčiai vystomi molekuliniai, genetiniai, imunologiniai ir cirkuliuojantys biomarkeriai atveria naujas galimybes stebėti ligos dinamiką, anksčiau nustatyti atsparumo gydymui mechanizmus ir individualizuoti gydymą. Vis dėlto platesnį šių biomarkerių pritaikymą kasdienėje klinikinėje

praktikoje vis dar riboja metodologiniai iššūkiai, tokie kaip tyrimų metodų patikimumo užtikrinimas ir sudėtinga duomenų interpretacija. Dėl šių priežasčių, siekiant užtikrinti individualizuotą gydymą ir geresnes pacientų kliniškes baigtis, ateityje į precizinės onkologijos praktiką svarbu diegti standartizuotus, patikimus ir kliniškai pagrįstus biomarkerius.

Literatūros šaltiniai

1. Mihulecea CJ, Rotaru M. The key factors to melanomagenesis. *Life (Basel)*. 2023;13(1):181. doi:10.3390/life13010181.
2. Mallouhy A, Kounssellie E, Bitar A, Makhoul E, Al-Janabi MH, Alshehbi Z, Georgeos M. Rapid onset and unpredicted findings of a giant nodular melanoma arising on a congenital nevus: a case report. *Oxf Med Case Reports*. 2022;2022(11):omac128. doi:10.1093/omcr/omac128.
3. Huang K, Kim MO. Therapeutic strategies for drug-resistant melanoma and their clinical implications. *J Cancer Prev*. 2025;30(1):7–11. doi:10.15430/JCP.24.028.
4. Li Z, Fang Y, Chen H, Zhang T, Yin X, Man J, Yang X, Lu M. Spatiotemporal trends of the global burden of melanoma in 204 countries and territories from 1990 to 2019: results from the 2019 Global Burden of Disease study. *Neoplasia*. 2022;24(1):12–21. doi:10.1016/j.neo.2021.11.013.
5. Zhou L, Zhong Y, Han L, Xie Y, Wan M. Global, regional, and national trends in the burden of melanoma and non-melanoma skin cancer: insights from the Global Burden of Disease study 1990–2021. *Sci Rep*. 2025;15(1):5996. doi:10.1038/s41598-025-90485-3.
6. Mei Y, Chen MM, Liang H, Ma L. A four-gene signature predicts survival and anti-CTLA4 immunotherapeutic responses based on immune

classification of melanoma. *Commun Biol.* 2021;4(1):383. doi:10.1038/s42003-021-01911-x.

7. Ding L, Gosh A, Lee DJ, Emri G, Huss WJ, Bogner PN, Paragh G. Prognostic biomarkers of cutaneous melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2022;38(5):418–434. doi:10.1111/phpp.12770.

8. Desai AD, Chinta S, Yeh C, Shah VP, Shah R, Paskhover B, Schwartz RA. An analysis of lactate dehydrogenase (LDH) levels in advanced stage IV melanoma of the skin: prognostic capabilities and demographic variability. *Arch Dermatol Res.* 2023;315(4):799–806. doi:10.1007/s00403-022-02425-0.

9. Xing X, Fang Z. Prognostic value of C-reactive protein in patients with melanoma: a meta-analysis. *Ann Med.* 2025;57(1):2521446. doi:10.1080/07853890.2025.2521446.

10. Janka EA, Várvolgyi T, Sipos Z, Soós A, Hegyi P, Kiss S, Dembrovszky F, Csupor D, Kéringer P, Pécsi D, Solymár M, Emri G. Predictive performance of serum S100B versus LDH in melanoma patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2021;11:772165. doi:10.3389/fonc.2021.772165.

11. Hai J, Meyer SN, Wong SL, Li Y, Simmons E, Miglioretti D, Fung MA, Kiuru M. Comparison of S100A8 and PRAME as biomarkers for distinguishing melanoma from melanocytic naevus: a case-control analysis. *Clin Exp Dermatol.* 2024;49(6):584–590. doi:10.1093/ced/llae005.

12. Huang N, Lee KJ, Stark MS. Current trends in circulating biomarkers for melanoma detection. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:873728. doi:10.3389/fmed.2022.873728.

13. Gassenmaier M, Lenders MM, Forschner A, Leiter U, Weide B, Garbe C, Eigentler TK, Wagner

NB. Serum S100B and LDH at baseline and during therapy predict the outcome of metastatic melanoma patients treated with BRAF inhibitors. *Target Oncol.* 2021;16(2):197–205. doi:10.1007/s11523-021-00792-8.

14. Șiancu P, Oprinca GC, Vulcu AC, Pătran M, Croitoru AE, Tănăsescu D, Bratu D, Boicean A, Tănăsescu C. The significance of C-reactive protein value and tumor grading for malignant tumors: a systematic review. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(18):2073. doi:10.3390/diagnostics14182073.

15. Yang Y, Fang H, Cai Z, Xu Q. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2025;132(3):456–464. doi:10.1002/jso.70039.

16. Ertekin SS, Mangas C, Riquelme-Mc Loughlin C, Carrera C, Malvey J, Puig S, Podlipnik S. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio in melanoma patients: a cohort study. *Acta Derm Venereol.* 2024;104:adv27571. doi:10.2340/actadv.v104.27571.

17. Rugambwa TK, Abdihamid O, Zhang X, Peng Y, Cai C, Shen H, Zeng S, Qiu W. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as potential predictive markers of treatment response in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2023;13:1181248. doi:10.3389/fonc.2023.1181248.

18. Ou Y, Liang S, Gao Q, Shang Y, Liang J, Zhang W, Liu S. Prognostic value of inflammatory markers NLR, PLR, LMR, dNLR and ANC in melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis and systematic review.

- Front Immunol. 2024;15:1482746. doi:10.3389/fimmu.2024.1482746.
19. Di Raimondo C, Fico A, Cicala M, Caposiena Caro RD, Di Domenico P, Lozzi F, Paganini C, Rossi P, Rapanotti C, Galluzzo M, Campione E, Emberti Gialloreti L, Bianchi L. Peripheral blood inflammation indexes correlate with advanced stages in cutaneous melanoma: a single-center retrospective study. *Melanoma Res.* 2025;35(5):361–365. doi:10.1097/CMR.0000000000001056.
20. Gambichler T, Stang A, Mansour R, Scheel CH, Nick C, Abu Rached N, Becker JC, Susok L. Prognostic potential of the baseline pan-immune-inflammation value and neutrophil/lymphocyte ratio in stage I to III melanoma patients. *Cancers (Basel).* 2022;14(18):4410. doi:10.3390/cancers14184410.
21. Han SN, Feng SJ, Liu Y. Prognostic and clinicopathological significance of the platelet-to-lymphocyte ratio in melanoma: a meta-analysis involving 2099 patients. *Kaohsiung J Med Sci.* 2021;37(1):55–62. doi:10.1002/kjm2.12290.
22. Hanson KE, Azar MM, Banerjee R, Chou A, Colgrove RC, Ginocchio CC, et al. Molecular testing for acute respiratory tract infections: clinical and diagnostic recommendations from the IDSA's diagnostics committee. *Clin Infect Dis.* 2020;71(10):2744–2751. doi:10.1093/cid/ciaa508.
23. Benguigui M, Cooper TJ, Kalkar P, Schiff-Zuck S, Halaban R, Bacchiocchi A, et al. Interferon-stimulated neutrophils as a predictor of immunotherapy response. *Cancer Cell.* 2024;42(2):253–265.e12. doi:10.1016/j.ccell.2023.12.005.
24. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, Kato S, Servois V, Kurzrock R, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol.* 2019;30(3):385–396. doi:10.1093/annonc/mdz003.
25. Dromain C, Beigelman C, Pozzessere C, Duran R, Digkila A. Imaging of tumor response to immunotherapy. *Eur Radiol Exp.* 2020;4(1):2. doi:10.1186/s41747-019-0134-1.
26. Trebeschi S, Drago SG, Birkbak NJ, Kurilova I, Călin AM, Delli Pizzi A, et al. Predicting response to cancer immunotherapy using noninvasive radiomic biomarkers. *Ann Oncol.* 2019;30(6):998–1004. doi:10.1093/annonc/mdz108.
27. Akhoundova D, Rubin MA. Clinical application of advanced multi-omics tumor profiling: shaping precision oncology of the future. *Cancer Cell.* 2022;40(9):1021–1034. doi:10.1016/j.ccell.2022.08.011.
28. Babu M, Snyder M. Multi-omics profiling for health. *Mol Cell Proteomics.* 2023;22(6):100561. doi:10.1016/j.mcpro.2023.100561.
29. Gautam Y, Johansson E, Mersha TB. Multi-omics profiling approach to asthma: an evolving paradigm. *J Pers Med.* 2022;12(1):66. doi:10.3390/jpm12010066.
30. Arneth B. Tumor microenvironment. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(1):15. doi:10.3390/medicina56010015.
31. Anderson NM, Simon MC. The tumor microenvironment. *Curr Biol.* 2020;30(16):R921–R925. doi:10.1016/j.cub.2020.06.081.
32. Li Y, Zhao L, Li XF. Hypoxia and the tumor microenvironment. *Technol Cancer Res Treat.* 2021;20:15330338211036304. doi:10.1177/15330338211036304.
33. Roma-Rodrigues C, Mendes R, Baptista PV, Fernandes AR. Targeting the tumor microenvironment for cancer therapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):840. doi:10.3390/ijms20040840.
34. Letai A, Bhola P, Welm AL. Functional precision oncology: testing tumors with drugs to

identify vulnerabilities and novel combinations. *Cancer Cell*. 2022;40(1):26–35. doi:10.1016/j.ccell.2021.12.004.

35. Lee JS, Nair NU, Dinstag G, Chapman L, Chung Y, Wang K, et al. Synthetic lethality-mediated precision oncology via the tumor transcriptome. *Cell*. 2021;184(9):2487–2502.e13. doi:10.1016/j.cell.2021.03.030.

36. Ding S, Hsu C, Wang Z, Natesh NR, Millen R, Negrete M, et al. Patient-derived micro-organospheres enable clinical precision oncology. *Cell Stem Cell*. 2022;29(6):905–917.e6. doi:10.1016/j.stem.2022.04.006.

37. Rodriguez H, Zenklusen JC, Staudt LM, Doroshow JH, Lowy DR. The next horizon in precision oncology: proteogenomics to inform cancer diagnosis and treatment. *Cell*. 2021;184(7):1661–1670. doi:10.1016/j.cell.2021.02.055.

38. Lassen UN, Makaroff LE, Stenzinger A, Italiano A, Vassal G, Garcia-Foncillas J, Avouac B. Precision oncology: a clinical and patient perspective. *Future Oncol*. 2021;17(33):4475–4485. doi:10.2217/fon-2021-0688.

39. Eckardt JN, Wendt K, Bornhäuser M, Middeke JM. Reinforcement learning for precision oncology. *Cancers (Basel)*. 2021;13(18):4624. doi:10.3390/cancers13184624.

40. Wang CW, Khalil MA, Firdi NP. A survey on deep learning for precision oncology. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(6):1489. doi:10.3390/diagnostics12061489.

41. Pich O, Bailey C, Watkins TBK, Zaccaria S, Jamal-Hanjani M, Swanton C. The translational challenges of precision oncology. *Cancer Cell*. 2022;40(6):458–472. doi:10.1016/j.ccell.2022.04.002.

42. Dlamini Z, Francies FZ, Hull R, Marima R. Artificial intelligence and big data in cancer and precision oncology. *Comput Struct Biotechnol J*. 2020;18:2300–2311. doi:10.1016/j.csbj.2020.08.019.

43. Lim SY, Lee JH, Diefenbach RJ, Kefford RF, Rizos H. Liquid biomarkers in melanoma: detection and discovery. *Mol Cancer*. 2018;17(1):8. doi:10.1186/s12943-018-0757-5.

44. Puglisi R, Bellenghi M, Pontecorvi G, Pallante G, Carè A, Mattia G. Biomarkers for diagnosis, prognosis, and response to immunotherapy in melanoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(12):2875. doi:10.3390/cancers13122875.

45. Calapre L, Warburton L, Millward M, Ziman M, Gray ES. Circulating tumor DNA as a liquid biopsy for melanoma. *Cancer Lett*. 2017;404:62–69. doi:10.1016/j.canlet.2017.06.030.

46. Elazezy M, Joosse SA. Techniques of circulating tumor DNA as a liquid biopsy component in cancer management. *Comput Struct Biotechnol J*. 2018;16:370–378. doi:10.1016/j.csbj.2018.10.002.

47. Chakrabarti S, Xie H, Urrutia R, Mahipal A. The promise of circulating tumor DNA in managing early-stage colon cancer: a critical review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2808. doi:10.3390/cancers12102808.

48. Asante DB, Calapre L, Ziman M, Meniawy TM, Gray ES. Liquid biopsy in ovarian cancer using circulating tumor DNA and cells: ready for prime time? *Cancer Lett*. 2020;468:59–71. doi:10.1016/j.canlet.2019.10.014.

49. Shields MD, Chen K, Dutcher G, Patel I, Pellini B. Making the rounds: exploring the role of circulating tumor DNA in non-small cell lung cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9006. doi:10.3390/ijms23169006.

50. Chin RI, Chen K, Usmani A, Chua C, Harris PK, Binkley MS, et al. Detection of solid tumor molecular residual disease using circulating tumor DNA. *Mol Diagn Ther.* 2019;23(3):311–331. doi:10.1007/s40291-019-00390-5.
51. Wang DR, Wu XL, Sun YL. Therapeutic targets and biomarkers of tumor immunotherapy: response versus non-response. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):331. doi:10.1038/s41392-022-01136-2.
52. Zob DL, Augustin I, Caba L, Panzaru MC, Popa S, Popa AD, et al. Genomics and epigenomics in the molecular biology of melanoma: a prerequisite for biomarker studies. *Int J Mol Sci.* 2023;24(1):716. doi:10.3390/ijms24010716.
53. Rulten SL, Grose RP, Gatz SA, Jones JL, Cameron AJM. The future of precision oncology. *Int J Mol Sci.* 2023;24(16):12613. doi:10.3390/ijms241612613.
54. Sánchez-Herrero E, Serna-Blasco R, Robado de Lope L, González-Rumayor V, Romero A, Provencio M. Circulating tumor DNA as a cancer biomarker: an overview of biological features and factors that may impact ctDNA analysis. *Front Oncol.* 2022;12:943253. doi:10.3389/fonc.2022.943253.
55. Pascual J, Attard G, Bidard FC, Curigliano G, De Mattos-Arruda L, Diehn M, et al. ESMO recommendations on circulating tumor DNA assays for patients with cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(8):750–768. doi:10.1016/j.annonc.2022.05.520.