

# S 100B protein

## *u maligního melanomu*

### Úvod

Maligní melanom se vyskytuje i v české populaci stále častěji. Za posledních třicet let stoupl počet případů v ČR 4x. Muži a ženy jsou postiženi téměř stejnou měrou (někteří autoři uvádějí větší výskyt u žen v poměru 1,5 : 1). Většímu výskytu nádorů kůže všeobecně přispívají kožní fototyp, časté a hlavně dlouhé opalování na slunci, zejména spálení kůže, ale i dlouhodobé opalování kůže, byť tzv. dostatečně chráněné slunečními filtry s vysokým UV faktorem. Ten sice brání spálení kůže, ale uměle prodlužuje možnost pobytu na slunci bez rizika spálení, ovlivňuje změny imunity v kůži a tak zvyšuje riziko vzniku kožních nádorů. Větší riziko vzniku maligního melanomu je u osob, které mají na své kůži pigmentové névy. Podle některých autorů přítomnost 50-90 pigmentových mateřských znamének zvyšuje vznik maligního melanomu až dvojnásobně. Některé z těchto pigmentových projevů skýtají ještě větší až desetinásobnou pravděpodobnost vzniku tohoto onemocnění. Větší riziko panuje i u osob, kde se v rodině se již nějaká forma maligního onemocnění kůže vyskytovala (1).

S-100 je dimerický protein (m.h. 10,5 kDa), který patří do rodiny proteinů vázících vápník (bylo identifikováno více než 20 příslušníků rodiny S-100). S-100A1 a S-100B jsou exprimovány buňkami CNS, zvláště astroglialními buňkami, ale také melanomy. Funkční protein, který je tvořen z heterodimeru nebo homodimeru jednotek alfa 1 nebo beta, se podílí na řadě intracelulárních a extracelulárních mechanismů (2). Účastní se na transdukcii signálu inhibicí fosforylace bílkovin, regulace enzymové aktivity a homeostázy. Význam-

né množství je vázáno na buněčnou membránu. Je tvořen v melanocytech, adipocytech i chondrocytech. Je přítomen v neuronech, glii centrálního nervového systému, v periferním nervovém systému, zejména v astrocytech i ve Schwannových buňkách. Tato bílkovina s neurotrofním efektem v nanomolové koncentraci stimuluje růst neuronů a zvyšuje jejich přežití během vývoje i poranění. V mikromolových koncentracích může indukovat apoptózu neuronů u Morbus Down i u Alzheimerovy choroby. U posledně jmenovaných diagnóz bývají těž prokazovány zvýšené koncentrace S 100B v séru. Po porovnání mozku nárůst hladiny S 100B vede k jeho okamžitému uvolnění do krve.

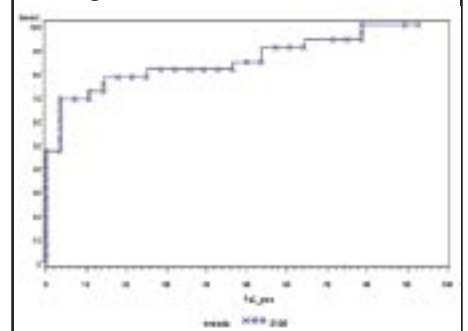
### Cíl práce

Sérový protein S 100B není jen parametrem poškození mozku, ale také markerem maligního melanomu klinického stadia II, III a IV. Bývá prokazován kromě gliových buněk CNS a periferního nervového systému také v melanocytech, přechází do séra a je považován za senzitivní marker průběhu onemocnění. Cílem naší studie bylo stanovení validity proteinu S 100B pro recidivu maligního melanomu.

### Pacienti a metoda

U 66 nemocných s maligním melanomem vyšetřovaných pro podezření z návratu choroby jsme stanovili hodnotu S 100B v séru a u části souboru (46 nemocných) bylo provedeno současně i vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET). Protein S 100B byl stanoven dvoustupňovou sendvičovou elektrochemiluminiscenční metodou (ECLIA) fy Roche (Elecsys).

### ROC křivka pro S100 u nemocných s maligním melanomem



V souboru 60 pacientů bylo v progresi 32 nemocných, dalších 28 bylo bez známek choroby ve 3. roce po stanovení diagnózy

Obr. 1: ROC (rozlišovací operační křivka) pro S 100B protein u maligního melanomu

Byly hodnoceny parametry validity (senzitivita, specifita a další) při referenční hodnotě 0,105 µg/l, ROC křivka, plocha pod křivkou (AUC). K výpočtu bylo použito moderních statistických metod. Byla určena optimální referenční hodnota odpovídající specifitě minimálně 95%, všechny bodové odhady parametrů validity byly doprovázeny 95% konfidenčními intervaly.

### Výsledky

Hodnotitelných pacientů v souboru zůstalo 60, dalších 6 bylo vyřazeno pro zjištěný duplex karcinom. Při vysoké (96%) specifitě zaručující nízkou falešnou pozitivitu (zjištěnou pouze v 1 případě) jsme našli v tomto souboru při doporučené referenční hodnotě 0,105 µg/l 62,5% senzitivitu, správná pozitivita byla u 20 z 32 nemocných, u kterých byl prokázán návrat choroby. Falešná negativita proteinu S 100B byla zjištěna u 12 nemocných. Optimální referenční hodnota v tomto souboru činila 0,081 µg/l, speci-

fičnost 96,4%, 95% CI (89,6%, 100%), senzitivita 68,8%, 95% CI (52,7%, 84,8%). Plocha pod ROC křivkou 0,33 což je o 0,333 více než plocha 0,500 značící žádnou souvislost mezi testem a klinickou pozitivitou.

Nález PET nebyl zcela jednoznačný u 7 vyšetřených nemocných, musel být dále pro definitivní diagnózu doplněn vyšetřením CT, případně fuzí. Souhlasný nález S100B s vyšetřením PET byl ve 40 případech, ve 12 případech byla falešná negativita, v 1 případě falešná pozitivita S 100B.

## Diskuse

Bylo zjištěno, že S 100B, subjednotka S100 proteinu, je též detekovatelná v séru pacientů s maligním melanomem a koreluje s klinickým stadiem choroby těchto nemocných (3). Tento nový marker má význam i v časných stádiích choroby a byl prokázán jako signifikantní prognostický faktor i u metastatického melanomu (4, 5, 6). Zejména v pokročilejších klinických stádiích prokazoval vyšší senzitivitu než neuron specifická enoláza (NSE, 7). Validitu S 100B proteinu jako sérového markeru progresu maligního melanomu i vzhledem k ostatním stanovovaným nádorovým markerům hodnotil Jury (8) se závěrem, že specifičnost a senzitivita je klinicky relevantní u progresu choroby a má význam v predikci návratu choroby. Senzitivita vyšetření značně závisí na klinickém stadiu nemocných zařazených do studie. Klinickou validitu S 100B proteinu a nádorového markeru MIA (melanoma-inhibitory activity) srovnává ve své práci z r. 2004 Tas (9). Biologický poločas S-100 bývá popisován kolem 30 až 90 min. (10). Jelikož se 70 - 80 % metastáz objeví během prvních tří let od určení diagnózy; doporučuje se frekventní měření S100B především v tomto období. Možnosti hodnocení efektu terapie u maligního melanomu referuje též práce A. Hauschilda (3). Koncentrace S100B se rovněž zvyšuje v likvoru a následně v séru v případech mozkových afekcí, což bývá nejčastější indikace tohoto vyšetření (11, 12). Zvýšená hodnota S100B při absenci maligního melanomu může svědčit také pro poruchu hematolikorové bariéry a často bývá známkou neuronového poškození (13).

V naší práci jsme v souboru 60 hodnotitelných nemocných s maligním melanomem sledovaných vzhledem k návratu

choroby do 3 let od stanovení diagnózy při doporučované referenční hodnotě 0,105 µg/l prokázali senzitivitu S 100B v séru 64,5 % při 96% specifičnosti. Falešná pozitivita byla pouze u 1 pacienta. Souhlasný nález s vyšetřením PET byl ve 40 případech, 7 nemocných z důvodu nejasného nálezu PET bylo podrobeno dalšímu vyšetření CT. Senzitivita S 100B byla v našem souboru o něco vyšší než ve většině referovaných prací, zřejmě pro větší počet nemocných v pokročilejším stadiu choroby, kteří byli odesláni na naše pracoviště.

## Závěr

Maligní melanom je nádor s vysokým stupněm malignity, jehož incidence v posledních letech výrazně stoupá. Prognóza závisí na klinickém stadiu a histopatologické klasifikaci (Breslow, Clark). Guideliny společností dermatologické onkologie některých států doporučují vyšetřování S 100B jako rutinní postup u nádoru tloušťky nad 1mm v prvních 5 letech ve 3



Obr. 2: Postižení lymfonodů u pacientky s maligním melanomem odstraněným z malíku pravé nohy. (femorální, inguinální a iliakální uzliny vpravo, paraaortální uzlina)

měsíčních, v dalších 5 letech v 6 měsíčních intervalech vzhledem k časně detekci návratu choroby.

Práce byla provedena s podporou IGA NR 8342-3 a Vědecko výzkumného záměru MZ00020980501-5.

## Literatura:

- 1) Čáp R., Dobeš D., Hošek F., Hyža P.: Maligní melanom, *Vojenské zdravotnické listy*, roč. LXXIV, 2005, č. 1, 4-8.
- 2) Hanfalvi T et al: Role of S100B protein in neoplasma and other diseases, *Magy Okol*, 2004, 48:71-74.
- 3) Hauschild A, Engel G, Brenner W, Glaser R, Monig H, Henze E, Christophers E: Predictive value of serum S100B for monitoring patients with metastatic melanoma during chemotherapy and/or immunotherapy, *Br J Dermatol*, 1999 Jun, 140(6):1065-71.
- 4) Hauschild A, Engel G, Brenner W, Glaser R, Monig H, Henze E, Christophers E: S100B protein detection in serum is a significant prognostic factor in metastatic melanoma, *Oncology*, 1999, 56(4):338-44.
- 5) Smit LH, Korse CM, Hart AA, Bonfrer JM, Haanen JB, Kerst JM, Nieweg OE, de Gast GC: Normal values of serum S-100B predict prolonged survival for stage IV melanoma patients, *Eur J Cancer*, 2005 Feb, 41(3):386-92.
- 6) Andres R, Mayordomo JI, Zaballos P, Rodino J, Isla D, Escudero P, Elosegui L, Filipovich E, Saenz A, Polo E, Tres A: Prognostic value of serum S-100B in malignant melanoma, *Tumori*, 2004 Nov-Dec, 90(6):607-10.
- 7) Guo HB, Stoffel-Wagner B, Bierwirth T, Mezger J, Klingmuller D: Clinical significance of serum S100 in metastatic malignant melanoma, *Eur J Cancer*, 1995 Oct, 31A(11):1898-902. Corrected and republished from: *Eur J Cancer*, 1995 Jun, 31A(6):924-8.
- 8) Jury CS, McAllister EJ, MacKie RM: Rising levels of serum S100 protein precede other evidence of disease progression in patients with malignant melanoma, *Br J Dermatol*, 2000 Aug, 143(2):269-74.
- 9) Tas F, Yasasever V, Duranyildiz D, Camlica H, Ustuner Z, Aydinler A, Topuz E: Clinical value of protein S100 and melanoma-inhibitory activity (MIA) in malignant melanoma, *Am J Clin Oncol*, 2004 Jun, 27(3):225-8.
- 10) Ghanem G et al: On the release and half-life of S100B protein in the peripheral blood of melanoma patients, *Int J Cancer*, 2001, 94:586-590.
- 11) M. Kapustová, P. Beneš, P. Schneiderka: S 100B protein a časná fáze poranění CNS, [www.imunoanaliza.cz/akce/25.IAD/sbornik](http://www.imunoanaliza.cz/akce/25.IAD/sbornik).
- 12) O. Bálková: S 100: sérový marker diagnostiky poškození mozku, *Labor Aktuell* 02/05, 14-15.
- 13) Andelová K., Vavroušová J., Stejskal D.: Stanovení S-100 v žilní krvi - nový pomocník v diagnostice poškození CNS, *Labor Aktuell* 04/2004, 23-25.