

УДК 616-006.81.04

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕЛКА S-100B И ЕГО ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ

Л.Х. Мухаматгалеева^{1,2}, З.А. Афанасьева², Г.А. Усманова³

¹ ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ

² ГБУ «Республиканский онкологический диспансер» Республики Марий Эл, г. Йошкар-Ола

³ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ Республики Татарстан, г. Казань

Ключевые слова: меланома, сывороточный опухоль-ассоциированный маркер S-100B

В работе представлены результаты исследования белка S-100B в сыворотке крови 45 больных меланомой кожи. Контрольная группа — 40 здоровых доноров. Результаты исследования показали достоверное увеличение уровня S-100B как у первичных больных, так и у больных с рецидивом заболевания. Чувствительность теста составила 63%, специфичность — 72,5%, точность — 67,4%. Таким образом, на небольшом клиническом материале S-100B зарекомендовал себя маркером первичной диагностики меланомы и маркером прогрессирования заболевания, что требует дальнейшего его изучения.

Введение

В настоящее время весьма актуальными остаются вопросы ранней диагностики первичной и рецидивной меланомы кожи, ее скрининга и лекарственной терапии. Интерес продиктован повсеместным ростом заболеваемости меланомой кожи, агрессивностью и непредсказуемостью ее течения, высокой частотой рецидивирования, а также низкой эффективностью химио- и лучевой терапии [1, 2]. В настоящее время отсутствуют доступные эффективные и достоверные инструменты для мониторинга проводимой терапии и диспансерного наблюдения за больными меланомой кожи [3]. Таким образом, существует потребность в серологических маркерах, которые могли бы указать, имеются ли у первичной меланомы метастазы в регионарных лимфатических узлах или отдаленных органах, чтобы принять правильное решение о тактике проводимой терапии.

По данным литературы, меланома является метаболически активной опухолью, экспрессирующей различные ферменты, цитокератины и биологически активные молекулы, поступающие в кровоток [4]. В литературе нет единого мнения об эффективности того или иного серологического маркера при злокачественных новообразованиях, все они являются

взаимодополняющими, и их клиническое значение остается предметом дискуссий [5–7]. Прогностическим онкомаркером при меланоме в настоящее время рассматривается белок S-100B.

S-100B — это группа уникальных кислых кальций-связывающих белков, содержащихся в тканях нейроэктодермального происхождения [8–10]. Белки S-100B рассматриваются в качестве одного из узловых молекулярных компонентов сложных внутриклеточных систем, обеспечивающих функциональный гомеостаз клеток путем сопряжения и интеграции разноплановых метаболических процессов [11, 12].

Несмотря на многочисленные работы по потенциальной ценности определения белка S100 при меланоме, он не внедрен в качестве рутинного дополнительного маркера для диагностики и мониторинга терапии меланомы. Это связано с отсутствием строгой специфичности маркера S-100 при меланоме, так как он повышается и при других онкологических заболеваниях (колоректальный рак, рак желудка, поджелудочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома, рак легкого, астроцитомы, глиобластома), нейродегенеративных расстройствах (болезнь Альцгеймера), черепно-мозговой травме и инсульте головного мозга, воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, остром инфаркте миокарда и ишемической болезни сердца [13, 14].

По данным зарубежной литературы, белок S-100B используется в качестве клинического

Адрес для корреспонденции

Луиза Хамбалева Мухаматгалеева

E-mail: luizamed@ya.ru

маркера прогрессии метастатической меланомы и серологического мониторинга системной терапии [15, 16]. По данным AJCC, высокий уровень S-100B связан с плохим прогнозом у больных меланомой кожи III и IV стадии [17]. Поэтому актуально его дальнейшее исследование в качестве маркера доклинического проявления первичной опухоли и ее прогрессирования.

Цель: определить концентрацию белка S-100B в сыворотке крови больных меланомой кожи и оценить его значимость для диагностики первичной меланомы и рецидива заболевания.

Материалы и методы

Сывороточный белок S-100B был исследован у 45 больных меланомой кожи, поступивших в хирургическое отделение № 3 ГБУ «Республиканский онкологический диспансер» Республики Марий Эл и онкологическое отделение № 3 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ Республики Татарстан до начала специализированного противоопухолевого лечения. Больные были разделены на две группы. Первую группу составили 27 первичных больных меланомой кожи, вторую группу — 18 больных с рецидивом опухоли. В 1-й группе женщин было 15, мужчин — 12, средний возраст — $59,3 \pm 1,9$ года. У 15 диагностирована I стадия, у 8 — II, у 4 — III стадия меланомы. Во 2-й группе женщин было 13, мужчин — 5, средний возраст — $55,2 \pm 3,8$ года. У 11 больных диагностирован рецидив в регионарных лимфатических узлах, у 7 — отдаленные метастазы. Группу контроля составили практически здоровые доноры в количестве 40 человек.

Забор крови у больных производили через сутки после поступления в стационар утром натощак. Забор венозной крови для получения сыворотки производили в вакутейнер с активатором свертывания. Пробы крови центрифугировали не позднее 30 мин после взятия при 1500 об/мин в течение 10 мин. Полученная плазма отделялась и немедленно замораживалась при -20°C в пластиковых пробирках и хранилась при той же температуре. Пробы отправлялись в замороженном виде в термодержателях в иммунологическую лабораторию ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ. Пробы размораживались однократно в момент проведения анализа.

Уровень сывороточного белка S-100B определяли твердофазным неконкурентным иммуноферментным методом с помощью тест-системы «CanAg S100 EIA» (Швеция). Концентрация S-100B выражалась в нг/л. Дискриминационный уровень теста 90 нг/л.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel 8, BIOSTATISTICA 4.03. Достоверность различий показателей в сравниваемых группах определяли

по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Концентрация белка S-100B в сыворотке крови больных меланомой кожи и в группе контроля представлена в табл. 1.

Таблица 1. Концентрация белка S-100B в сыворотке крови больных меланомой кожи, нг/л

Обследуемые группы	S-100B, M $\pm$ m	p
1-я группа, n=27	126,7 $\pm$ 16,17	$p_1=0,000$
2-я группа, n=18	217,5 $\pm$ 33,84	$p_1=0,000$ $p_2=0,01$
Контрольная группа, n=40	60,8 $\pm$ 7,28	—

Примечание: p_1 — достоверность различий в сравнении с показателями в группе контроля; p_2 — достоверность различий между группами больных с меланомой; M — среднее значение; m — ошибка среднего.

Как следует из таблицы, в группе первичных больных и группе с рецидивом заболевания наблюдается повышение уровня S-100B по сравнению с группой контроля. При этом содержание белка S-100B в группе больных с рецидивом заболевания выше такового в группе с первичной меланомой. При анализе уровня S-100B в исследуемых группах видно, что маркер проявил себя в качестве маркера первичной диагностики и маркера диагностики рецидива заболевания. При оценке информативности маркера S-100B мы получили следующие данные. Чувствительность теста в исследуемых группах составила около 63%, при этом в 1-й группе — 55,6%, во 2-й группе — 73,7%. Специфичность теста — 72,5%. Точность составила 67,4%, при этом в 1-й группе была 65,7%, во 2-й группе — 72,9%.

Таким образом, наши данные согласуются с данными литературы о том, что белок S-100B может быть рассмотрен как перспективный маркер рецидива заболевания. По данным литературы, уровень S-100B повышается задолго до клинического проявления заболевания [18, 19].

Концентрация белка S-100B в сыворотке крови первичных больных меланомой кожи в зависимости от стадии заболевания представлена в табл. 2.

При анализе уровня S-100B в зависимости от стадии заболевания в исследуемых группах, с учетом небольшой выборки, говорить о стадии специфичности маркера не представляется возможным. В сравнении с группой контроля наблюдается повышение средней концентрации S-100B при всех стадиях меланомы кожи, однако достоверно зна-

Таблица 2. Концентрация S-100B в сыворотке крови первичных больных меланомой кожи в зависимости от стадии заболевания, нг/л

Показатель	Абсолютное количество больных	S-100B, M±m	Диапазон S-100B	p
Стадия заболевания				
I	15	86,89±9,78	34,5–155,2	p ₁ =0,056
II	8	197,9±38,16	55,4–390,05	p ₂ =0,002
III	4	133,3±38	55,1–220,7	p ₁ =0,000
IV	—	—	—	p ₃ =0,312 p ₁ =0,007
Группа контроля	40	60,8±7,28	11–179,2	

Примечание: p₁ — достоверность различий в сравнении с показателями в группе контроля; p₂ — достоверность различий между I и II стадиями заболевания; p₃ — достоверность различий между II и III стадиями заболевания; M — среднее значение; m — ошибка среднего.

чимые результаты мы получили при II и III стадиях заболевания (p<0,05). По данным Guo и соавторов, у больных с меланомой кожи заболевания наблюдается стадиоспецифичность: равномерное повышение уровня S-100B в сыворотке крови с максимальным показателем при III и IV стадиях заболевания [20].

Концентрация S-100B в сыворотке крови больных меланомой кожи в зависимости от локализации рецидива представлена в табл. 3.

тературным данным, при оценке уровня S-100B среди первичных больных меланомой кожи близкого возраста и сходной стадией заболевания у женщин наблюдаются достоверно более высокие значения S-100B [8].

Концентрации S-100B в сыворотке крови больных меланомой кожи в зависимости от глубины инвазии по Кларку представлены в табл. 5.

Оценивали уровень S-100B в зависимости от глубины инвазии по Кларку, так как толщина опу-

Табл. 3. Концентрация S-100B в сыворотке крови больных меланомой кожи в зависимости от локализации рецидива, нг/л

Показатель	Абсолютное количество больных	S-100B, M±m	Диапазон S-100B
Рецидив в регионарные лимфатические узлы	11	208,9±39,03	69,9–443,5
Отдаленные метастазы	7	231±65,61	86–477

Как следует из таблицы, вне зависимости от локализации рецидива наблюдается повышение концентрации сывороточного маркера S100B.

Концентрация S-100B в сыворотке крови больных первичной меланомой кожи в зависимости от пола представлена в табл. 4.

Как видно из таблицы, существенных различий в уровнях S-100B у женщин и мужчин мы не получили, наблюдается равномерное повышение S-100B. По ли-

холи определялась не у всех больных. Как следует из таблицы, даже при небольшой выборке первичных больных имеется тенденция к повышению уровня сывороточного маркера S-100B от глубины инвазии по Кларку. По данным литературы, уровень белка S-100B в сыворотке крови коррелирует с такими прогностическими факторами течения меланомы кожи, как толщина опухоли по Бреслау и уровень инвазии по Кларку, тем самым увели-

Таблица 4. Концентрация S-100B в сыворотке крови больных меланомой кожи в зависимости от пола, нг/л

Показатель	Абсолютное количество больных	S-100B M±m	Диапазон S-100B
	1-я группа		
Пол			
Ж	15	123,9±18,28	34,5—275,8
М	12	130,1±29,26	42,2—390,05
Всего	27	126,7±16,17	34,5—390,05

Примечание: M — среднее значение; m — ошибка среднего.

Таблица 5. Концентрация S-100B в сыворотке крови первичных больных меланомой кожи в зависимости от глубины инвазии по Кларку, нг/л

Показатель	Абсолютное количество больных	S-100B, М±m	Диапазон S-100B
Стадия по Кларку			
I	1	116,1	—
II	6	106,9±22,99	34,5–195,5
III	8	82,49±14,59	49,46–163,3
IV	2	210,3±39,65	170,7–249,99
V	3	222,9±29,9	172,29–275,8
Неизвестна	7	130,4±45,57	55,1–390,05
p	—	p>0,05	p>0,05

Примечание: М — среднее значение; m — ошибка среднего; p — достоверность различий в сравниваемых по уровню инвазии по Кларку группах.

чиваются чувствительность и специфичность маркера [9, 18].

Полученные результаты показали эффективность применения сывороточного белка S-100B в качестве чувствительного маркера рецидива заболевания, что соответствует данным литературы [8, 15, 20], и маркера первичной диагностики меланомы кожи. По данным зарубежной литературы не была установлена эффективность определения маркера S-100B для скрининга и раннего выявления заболевания, но в то же время продемонстрировано, что повышенный уровень S-100B в сыворотке крови первичных больных коррелирует с более агрессивным течением заболевания, что указывает на роль белка S-100B в качестве прогностического [9, 21].

Таким образом, необходимо продолжить дальнейшее изучение диагностической и прогностической значимости белка S-100 при меланоме кожи для оценки целесообразности его применения в клинической практике.

Выводы

1. Уровень S-100B в сыворотке крови больных первичной меланомой и рецидивом заболевания выше такового в группе контроля.

2. Определение концентрации белка S-100B в сыворотке крови больных показало хорошую чувствительность, специфичность и точность теста.

3. Наблюдается тенденция увеличения уровня сывороточного маркера S-100B от стадии меланомы и уровня инвазии по Кларку.

ЛИТЕРАТУРА

- Демидов Л.В., Утяшев И.А. Хирургическое лечение меланомы кожи. Практическая онкология. 2012, т. 13, № 2, с. 125–134.
- Vereecken P., Cornelis F., Van Baren N., Vandersleyen V., Baurain J.F. A synopsis of serum biomarkers in cutaneous melanoma patients. Hindawi Publishing Corporation Dermatology Research and Practice. 2012, v. 7.

- Liu S., Kirschmeier P., Simon J., Seidel-Dugan C., Puhlmann M. Prognostic and predictive molecular markers in cutaneous malignant melanoma: the first step toward personalized medicine. Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2008, v. 6, p. 272–294.
- Slominski A. Neuroendocrine activity of the melanocyte. Exp. Dermatol. 2009, v. 18, No. 9, p. 760–763.
- Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии. Практическая онкология. 2011, т. 12, № 4, с. 147–154.
- Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Значение биомаркеров для определения тактики лечения и прогноза злокачественных опухолей. Практическая онкология. 2011, т. 12, № 4, с. 166–170.
- Faries M.B., Gupta R.K., Ye Y. et al. A comparison of 3 tumor markers (MIA, TA901C, S-100B) in stage III melanoma patients. Cancer Invest. 2007, v. 25, No. 5, p. 285–293.
- Сергеева Н.С., Лазутина Т.Н., Мишунина М.П. и соавт. Определение белка S-100 как серологического опухоли-ассоциированного маркера при меланоме. Российский онкологический журнал. 2008, № 2, с. 19–22.
- Abraham H.D., Nobel P.L., Nicolaides K.H., Sherwood R.A. Maternal serum S100 protein in normal and Down Syndrome pregnancies. Prenatal Diagnosis. 1999, v. 19, p. 334–336.
- Smit L.H.M., Nieweg O.E., Mooi W.J., Bonfrer J.M.G., Haanen J.B.A.G., Kroon B.B.R., De Gast G.C. Value of serum S-100B for prediction of distant relapse and survival in stage III B/C melanoma. Anticancer Research. 2008, v. 28, p. 2297–2302.
- Maelandsmo G.M., Florenes V.A., Mellingsaeter T., Hovig E., Kerbel R.S., Fodstad O. Differential expression patterns of S100A2, S100A4 and S100A6 during progression of human malignant melanoma. Int. J. Cancer (Pred. Oncol.). 1997, v. 74, p. 464–469.
- Miwa N., Uebi T., Kawamura S. S100-annexin complexes — biology of conditional association. FEBS Journal. 2008, v. 275, p. 4945–4955.
- Banfalvi T., Boldizsar M., Gergye M., Gilde K., Kremmer T., Otto S. Comparison of prognostic significance of serum 5-S-Cysteinyldopa, LDH and S-100B protein in stage III–IV malignant melanoma. Pathology Oncology Research. 2002, v. 8, No. 3.
- Fritz G., Botelho H.M., Morozova-Roche L.A., Gomes C.M. Natural and amyloid self-assembly of S100 proteins:

- structural basis of functional diversity. FEBS Journal. 2010, v. 227, No. 22, p. 4578-4590.
15. Bottoni U., Izzo P., Richetta A., Mannooranparampil T.J., Devirgiliis V., Giudice M.D., Reale M.G., Frati L., Calvieri S. S100 serum level: a tumour marker for metastatic melanoma. Melanoma Research. 2003, v. 13, p. 427-429.
 16. Tarhini A.A., Stuckert J., Lee S., Sander C., Kirkwood J.M. Prognostic significance of serum S100 protein in high-risk surgically resected melanoma patients participating in Intergroup Trial ECOG 1694. J. Clin. Oncol. 2009, v. 27, No. 1, p. 38-44.
 17. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., Thompson J.F., Atkins M.B. et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J. of Clin. Oncol. 2009, v. 27, No. 36, p. 6199-6206.
 18. Bolander A., Agnarsdottir M., Wagenius G., Strömberg S., Ponten F., Ekmana S., Brattström D., Larsson A., Einarsone R., Ullenhaga G., Hesselius P., Bergqvist M. Serological and immunohistochemical analysis of S100 and new derivatives as markers for prognosis in patients with malignant melanoma. Melanoma Research. 2008, v. 18, p. 412-419.
 19. Palmer S.R., Erickson L.A., Ichetovkin I., Knauer D.J., Markovic S.N. Circulating serologic and molecular biomarkers in malignant melanoma. Mayo Clin. Proc. 2011, v. 86, No. 10, p. 981-990.
 20. Guo H.B., Stoffel-Wagner B., Bierwirth T. et al. Clinical significance of serum S-100 in metastatic malignant melanoma. Eur. J. Cancer. 1995, v. 11, p. 1898-1902.
 21. Von Schoultz E., Hansson L.O., Djureen E., Hansson J., Karnell R., Nilsson B. et al. Prognostic value of serum analysis of S-100B protein in malignant melanoma. Melanoma Res. 1996, v. 6, p. 133-137.

Статья поступила 04.02.2016 г., принята к печати 12.03.2016 г.
Рекомендовано к публикации Т.К. Харатишвили

S-100B PROTEIN AND ITS DIAGNOSTIC VALUE IN MELANOMA

Mukhamatgaleeva L.Kh.^{1,2}, Afanaseva Z.A.², Usmanova G.A.³

¹ Kazan State Medical Academy, Russia

² Maryi El Cancer Center, Ioshkar-Ola, Russia

³ Clinical oncology center, Kazan, Russia

Key words: melanoma, serum tumor associated marker S-100B

We evaluated serum S-100B protein in 45 patients with melanoma and in 40 healthy donors as a control group. Results revealed elevation of S-100B in cases with primary tumors and cases with recurrent disease. Test sensitivity was 63%, specificity – 72,5%, accuracy – 67,4%. S-100B is primary diagnostic marker that may predict disease progression but further studies are needed.