

Η πρωτεΐνη S-100b του ορού ως διαγνωστικός δείκτης στην επί τετραετία παρακολούθηση ασθενών με μελάνωμα

**Αθανάσιος Ζησιμόπουλος¹,
Αντώνιος Καρούζης²,
Ιωάννης Καραϊτιανός³,
Νικόλαος Μπαζιώτης⁴,
Ιωάννης Τσέλιος⁵,
Χαράλαμπος Κούτης⁶**

1. Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, και
2. Δερματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Ιατρικό Τμήμα Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης
3. 3η Χειρουργική Κλινική, και
4. Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής Ογκολογικό Νοσοκομείο «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα
5. Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Παν/μιο Θράκης
6. Τμήμα Υγιεινής και Επιδημιολογίας, ΤΕΙ Αθηνών

★ ★ ★

Λέξεις ευρετηρίου: Μελάνωμα – Δείκτης S-100b – Μεταστάσεις μελανώματος – Όρια φυσιολογικών τιμών

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Δρ. Αθανάσιος Ζησιμόπουλος,
Ιατρικό Τμήμα Δημοκρίτειο
Πανεπιστημίου Θράκης,
Αλεξανδρούπολη, Τ.Κ 68100
Τηλ: 25510 76574,
6944911607,
Fax: 25510 30470,
E-mail: azissim@yahoo.gr

Υποβλήθηκε:

1 Μαρτίου 2006

Εγκρίθηκε τροποποιημένη:

30 Αυγούστου 2006

Περίληψη

Το μελάνωμα είναι ένας επιθετικός καρκίνος με υψηλή θνητότητα με τη δυνατότητα να μεθίσταται ευρέως και να παρουσιάζει τοπική υποτροπή στα 2/3 των πασχόντων. Άρα η έγκαιρη διάγνωση, τόσο της πρωτοπαθούς εστίας, όσο και των υποτροπών με τη μέτρηση του δείκτη S-100b στον ορό των ασθενών αυτών είναι ενδιαφέρουσα. Μελετήσαμε την ευαισθησία και την ειδικότητα της εξέτασης με το δείκτη S-100b, καθώς και τη σημασία του σε σχέση με την ύπαρξη ιδιαίτερα απομακρυσμένων μεταστάσεων κατά την παρακολούθηση των ασθενών αυτών. Μελετήσαμε 27 ασθενείς, 15 άνδρες και 12 γυναίκες, ηλικίας 29-58 ετών, μέσου όρου ηλικίας 46 ± 11 ετών, επί 4 έτη. Οι ασθενείς μας έπασχαν από μελάνωμα σταδίου I-IV. Όλοι οι ασθενείς μετά την αρχική εξέταση του S-100b υποβλήθηκαν σε επέμβαση ευρείας εκτομής με ιστολογική επιβεβαίωση του μελανώματος. Ο προσδιορισμός του S-100b έγινε με ραδιοανοσολογική μέθοδο (radioimmunoassay RIA). Επίσης μελετήθηκαν 32 υγιείς Άρρενες 19, θήλειες 13 ηλικίας $M \pm SD: 44 \pm 9$ ετών. Όρια ηλικίας 29-52 έτη. Τα ανώτερα φυσιολογικά όρια του S-100b, όπως εξετάστηκαν στα φυσιολογικά άτομα, ευρέθησαν $0,2 \mu\text{g/l}$. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της εξέτασης ως προς τη διάγνωση του μελανώματος στους ασθενείς, ήταν 71% και 94% αντίστοιχα. Στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές του S-100b παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με υποτροπή ή μεταστάσεις σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες ($P < 0,05$). Ασθενείς με πολλαπλές μεταστάσεις εμφάνισαν λίαν υψηλές τιμές του S-100b. Σε σύγκριση των ασθενών με υποτροπή της νόσου και μεταστάσεις με αυτούς χωρίς υποτροπή της νόσου, οι τιμές του S-100b του ορού ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες ($P < 0,05$). *Συμπερασματικά*, ο δείκτης S-100b όπως προκύπτει από την παρούσα επί τέσσερα έτη μελέτη, είναι χρήσιμος ειδικότερα στα στάδια III και IV του μελανώματος η αύξηση του οποίου χαρακτηρίζει την ύπαρξη μεταστάσεων, υποτροπών αλλά και τη διαπίστωση της μη απάντησης στη θεραπευτική αγωγή.

Hell J Nucl Med 2006; 9(3): 204-207

Εισαγωγή

Το μελάνωμα είναι ένας επιθετικός καρκίνος που μεθίσταται ευρέως. Μετά την πρώτη χειρουργική εκτομή, στα 2/3 των πασχόντων παρατηρούνται τοπική υποτροπή και μεταστάσεις. Η υψηλή θνητότητα αυτού του καρκίνου επισημαίνει τη σπουδαιότητα της έγκαιρης διάγνωσης, ιδιαίτερα αν λάβει κανείς υπόψη το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς με μεταστάσεις από μελάνωμα παραμένουν επί μακρόν ασυμπτωματικοί [1].

Η παρακολούθηση των πασχόντων από μελάνωμα γίνεται με τις απλές ακτινογραφίες, τους υπερήχους (ultrasound – US), την αξονική τομογραφία (axial computed tomography – CT), τη μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging – MRI) [2] καθώς και τις σπινθηρογραφικές μεθόδους της πυρηνικής ιατρικής που είναι κατ' εξοχήν λειτουργικές. Οι εξετάσεις αυτές αφορούν τον κλασσικό έλεγχο της ολόσωμης απεικόνισης με την τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου – single photon emission tomography (SPET) με ειδικά ραδιοφάρμακα καθώς και την τομογραφική κάμερα ποζιτρονίων (positron emission tomography – PET) με τη ραδιενεργό με φθόριο-18 δεσοξυγλυκόζη [3,4]. Επί αμφιβολίας, η βιοψία διαβελόνης των ύποπτων λεμφαδένων θεωρείται ως η πιο αξιόπιστη μέθοδος για τη σταδιοποίηση της νόσου σε ασθενείς με πρωτοπαθές μελάνωμα [5].

Σήμερα έχουν χρησιμοποιηθεί καρκινικοί δείκτες του ορού των πασχόντων για την έγκαιρη ανίχνευση της υποτροπής και των μεταστάσεων, όπως ο δείκτης S-100 [6-9]. Η S-100 πρωτεΐνη είναι μία διμερής 21-kDa θερμοασταθής πρωτεΐνη που απομονώθηκε αρχικά από το κεντρικό νευρικό σύστημα [7]. Ανήκει στη μεγάλη οικογένεια των πρωτεϊνών που συνδέονται με το ασβέστιο ενδοκυτταρικά και αποτελείται από δύο υπομονάδες, την α και τη β. Οι συν-

δυσασμοί της: αα, αβ και ββ εκφράζονται ως S-100a και S-100b [10,11]. Η υποομάδα S-100b βρίσκεται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις ως προς τις άλλες υποομάδες στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στα κακοήθη κύτταρα του μελανώματος [12-14], στα κύτταρα του Schwann και ιδιαίτερα στη νευρογλοία [8]. Στην παρούσα εργασία μελετήσαμε την ευαισθησία και την ειδικότητα του δείκτη S-100b στη διάγνωση των μεταστάσεων και την αναζήτηση των υποτροπών σε περιπτώσεις μελανώματος.

Ασθενείς και μέθοδος

Μελετήσαμε 27 ασθενείς 15 άνδρες και 12 γυναίκες, ηλικίας 29-58 ετών, μέσου όρου ηλικίας και σταθερής απόκλισης από αυτόν: 46 ± 11 έτη (Ομάδα Α) και 32 υγιείς 19 άνδρες και 13 γυναίκες, ηλικίας 26-52 ετών, μέσου όρου ηλικίας και σταθερής απόκλισης: 44 ± 9 έτη ως Ομάδα Β. Οι ασθενείς μας έπασχαν από μελάνωμα, διαμέτρου $\geq 0,75$ mm κατά Breslow [15], σταδίου I-IV κατά την American Joint Committee on Cancer Staging System (AJCC) [16] και σταδίου T₃ και T₄ κατά Clark [17]. Εμείς ακολουθήσαμε τη σταδιοποίηση κατά AJCC. Οι ασθενείς μας μελετήθηκαν επί τέσσερα έτη.

Οι ασθενείς μας, εκτός από την εκτομή επί υγιούς και την ιστολογική επιβεβαίωση του μελανώματος, είχαν υποβληθεί και σε εγχείρηση ευρείας εκτομής των περιοχικών λεμφαδένων. Οι ασθενείς μας κατά την παρακολούθηση, διαχωρίστηκαν στις κάτωθι Υποομάδες: Δεκατρείς ασθενείς χωρίς υποτροπή της νόσου επί τέσσερα χρόνια (Υποομάδα Α1), επτά ασθενείς με υποτροπή (Υποομάδα Α2) και επτά ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις στους πνεύμονες και το ήπαρ (Υποομάδα Α3).

Η θεραπεία περιελάμβανε ειδικότερα για μεν τους ασθενείς της Υποομάδας Α2 ανοσοθεραπεία, για τους ασθενείς της Υποομάδας Α2 ευρεία αφαίρεση λεμφαδένων και μονοχημειοθεραπεία, ενώ για τους ασθενείς της Υποομάδας Α3 συνδυασμένη χημειοθεραπεία. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών και της πάθησής τους φαίνονται στον Πίνακα 1.

Οι ασθενείς παρακολουθούντο για τον έλεγχο τυχόν υποτροπής σε τακτά χρονικά διαστήματα ανά τρίμηνο για το πρώτο και δεύτερο έτος μετά τη διάγνωση, ανά τέσσερις μήνες κατά το τρίτο έτος και ανά έξι μήνες κατά το τέταρτο έτος, με λήψη ιστορικού, φυσική εξέταση, αιματολογικές και ηπατικές εξετάσεις, ακτινογραφία θώρακος ανά εξάμηνο και αν υπήρχε υποψία για απομακρυσμένες μεταστάσεις, με σπινθηρογράφημα οστών ή και λοιπό απεικονιστικό έλεγχο CT, US, MRI. Το S-100b προσδιορίζονταν στον ορό των ασθενών τόσο κατά την αρχική διάγνωση, όσο και ανά εξάμηνο.

Μέθοδος

Ο προσδιορισμός του S-100b έγινε με τη ραδιοανοσολογική μέθοδο (radioimmunoassay RIA) με kits της εταιρείας Byk Sangtec, Germany. Μετρήθηκε η β υποομάδα της S-100 πρωτεΐνης, όπως ορίζεται από τρία μονοκλωνικά αντισώματα: SMST12, SMSK 25 και SMSN 28. Επίσης μελετήθηκαν και οι οροί των 32 υγιών αιμοδοτών για τον προσδιορισμό των ανώτερων φυσιολογικών τιμών του δείκτη αυτού.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των τιμών του S-100b έγινε με το Student's t test. Έγινε σύγκριση των τιμών του δείκτη μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, καθώς και των τιμών των ασθενών διαφόρων σταδίων μεταξύ τους. Τιμές $P < 0,05$ θεωρήθηκαν ως στατιστικά σημαντικές.

Αποτελέσματα

Τα ανώτερα φυσιολογικά όρια του S-100b ευρέθησαν ως 0,2 μg/l με ευαισθησία και ειδικότητα 71% και 98% αντίστοιχα, εύρημα που συμφωνεί με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας [17].

Κατά την παρακολούθηση των ασθενών μας, οι ασθενείς της Υποομάδας Α1 δεν εμφάνισαν αυξημένες τιμές του S-100b, στις διαδοχικές μετρήσεις των 4 ετών. Οι ασθενείς των Υποομάδων Α2 και Δ, εμφάνισαν αυξημένες τιμές του S-100b. Ειδικά οι ασθενείς της Υποομάδας Α3, εμφάνισαν πολύ αυξημένες τιμές. Στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές του S-100b παρατηρήθηκαν στους ασθενείς των Υποομάδων Α2 και Α3 σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες ($P < 0,05$) και σε σχέση με αυτούς της Υποομάδας Β (Πίν.2) ($P < 0,05$).

Μετά τη χειρουργική θεραπεία και τη χημειοθεραπεία των ασθενών της Υποομάδας Α2 παρατηρήθηκε πτώση των τιμών του S-100b στα φυσιολογικά επίπεδα, ενώ μετά την συνδυα-

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών της Ομάδας Α ως προς την ηλικία, το φύλο, τη διάμετρο της βλάβης, την εντόπιση, την ομαδοποίηση και τη θεραπευτική αγωγή του μελανώματος

Ασθενείς	Ηλικία
Ομάδα Α Ν 27	εύρος 29-58 Μ±SD 46±11 έτη
Άνδρες 15	εύρος 36-58 Μ±SD 49±9 έτη
Γυναίκες 12	εύρος 29-49 Μ±SD 38±9 έτη
	Κατά Breslow διάμετρος βλάβης (mm)
Άνδρες / Γυναίκες : 9 / 7	0,75-1,5
» : 4 / 4	1,05-4
» : 2 / 1	>4
	Εντόπιση
Άνδρες / Γυναίκες : 6 / 3	Ράχη
» : 3 / 4	Άνω άκρα
» : 4 / 3	Κάτω άκρα
» : 2 / 2	Κεφάλι
	Υποομάδα – Στάδιο κατά AJCC
Άνδρες / Γυναίκες : 5 / 3	Ομάδα Α1 I
» : 4 / 5	» Α1 II
» : 2 / 2	» Α2 III
» : 4 / 2	» Α3 IV
	Υποομάδα Στάδιο Θεραπεία
Άνδρες / Γυναίκες : 9 / 8	A1 I, II Ανοσοθεραπεία
» : 2 / 2	A2 III Χειρουργική - Χημειοθεραπεία
» : 4 / 2	A3 IV Συνδυασμένη - Χημειοθεραπεία

Πίνακας 2. Εύρος τιμών του S-100b στις Ομάδες των ασθενών

Μελετηθέντες (N)	Εύρος τιμών (μg/l)	Μέση τιμή ± SD
Ομάδα Β (32)	0,01 – 0,2	0,04±0,02
Αρχική διάγνωση		
Ομάδα Α (27)	0,04 – 2,6	0,10±0,04
Αυξημένες τιμές (2/27) 0,8 και 2,6		
Κατά την παρακολούθηση επί 4 χρόνια		
Υποομάδα Α1 (13)		
Χωρίς υποτροπή	0,012 – 0,18	0,011±0,02
Υποομάδα Α2 (7)		
Τοπική υποτροπή	1,38 – 5,4	3,4±1,20
Μετά χειρουργική θεραπεία-χημειοθεραπεία	0,07 – 0,12	0,09±0,02
Υποομάδα Α3 (7)	3,20 – 17	8,20± ,00
Απομακρυσμένες μεταστάσεις		
Μετά από συνδυασμένη χημειοθεραπεία	0,09 – 0,17	0,10±0,03
α) πτώση των τιμών του δείκτη (5)		
β) παραμονή υψηλών τιμών του δείκτη (2)	3,1 – 4,7	3,9±0,08

σμένη χημειοθεραπεία των ασθενών της Υποομάδας Α30, 5/7 εμφάνισαν πτώση των τιμών του δείκτη στα φυσιολογικά επίπεδα και 2/7 συνέχισαν να παρουσιάζουν αυξημένες τιμές. Οι ασθενείς αυτοί κατέληξαν εντός του χρόνου παρακολούθησης. Τα στοιχεία αυτών των ασθενών με το εύρος των τιμών του δείκτη S-100b εμφανίζονται στον Πίνακα 2.

Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μελέτης μας ήταν 71% και 94% αντίστοιχα για το σύνολο των ασθενών με μελάνωμα.

Συζήτηση

Η πρόωπη ανίχνευση της υποτροπής σε ασθενείς με μελάνωμα μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα της θεραπείας και να βελτιώσει την επιβίωση. Οι σχετικοί διαγνωστικοί δείκτες του ορού χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση των ασθενών που είναι ελεύθεροι νόσου, για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, καθώς επίσης για την πρόωπη διάγνωση της υποτροπής της νόσου [8,18]. Άλλοι σχετικοί δείκτες όπως η μη ειδική ενολάση - non specific enolase (NSE) και το σιαλικό οξύ έχουν φτωχή διαγνωστική αξία [19,20].

Τα αποτελέσματά μας συμβαδίζουν με αυτά άλλων συγγραφέων, οι οποίοι αναφέρουν ευαισθησία 69% και ειδικότητα 97% του δείκτη στην παρακολούθηση ασθενών σταδίου IV με μελάνωμα [21]. Η ευαισθησία και η ειδικότητα στη δική μας μελέτη ήταν 71% και 94% αντίστοιχα για το σύνολο των ασθενών με μελάνωμα.

Στατιστικά σημαντικές διαφορές προέκυψαν σε ασθενείς των Υποομάδων Α2 και Α3.

Το γεγονός ότι ασθενείς που αρχικά παρουσίασαν υπο-

τροπή της νόσου ή και μεταστάσεις με υψηλές τιμές του δείκτη αλλά μετά τη θεραπευτική αγωγή παρουσίασαν μείωση των τιμών του δείκτη στα φυσιολογικά επίπεδα, δείχνει ότι ο δείκτης S-100b είναι χρήσιμος και στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης των ασθενών με μελάνωμα στη θεραπευτική αγωγή.

Μερικοί ερευνητές ανέφεραν αυξημένα επίπεδα της S-100b σε όλα τα στάδια του μελανώματος [22]. Στη μελέτη μας το S-100b δεν φαίνεται να είναι διαγνωστικός χρήσιμο στην ανίχνευση της νόσου στα στάδια I και II. Αυξημένα επίπεδα παρατηρήθηκαν κυρίως στα στάδια III και IV της νόσου. Ειδικά για το στάδιο IV ο S-100b είναι σημαντικός προγνωστικός δείκτης και η χρήση της S-100b έχει περιγραφεί κυρίως στα στάδια III και IV για την παρακολούθηση των ασθενών. Οι Guo et al (1995) αναφέρουν ευαισθησία 73,9% του δείκτη S-100b σε ασθενείς με στάδιο IV [23]. Σε περίπτωση μελανώματος σταδίου III και IV όταν ο δείκτης S-100b είναι φυσιολογικός, αναμένεται κατά 60% επιβίωση 10 ετών, ενώ όταν είναι παθολογικός, τότε η πρόγνωση είναι μόνο λίγων μηνών. Οι υψηλές τιμές του δείκτη αυτού στους ασθενείς που εμφάνισαν πολλαπλές μεταστάσεις (Υποομάδες Α2 και Α3) δείχνουν ότι είναι χρήσιμος στην πρόωπη ανίχνευση της υποτροπής και των μεταστάσεων [22, 24].

Γενικά ο καρκινικός δείκτης S-100b δείχνει να σχετίζεται με την ενεργότητα της έκδηλης μεταστατικής νόσου και το κλινικό στάδιο του μελανώματος, [25] όχι όμως με την εμφάνιση των μικρομεταστάσεων [26].

Συμπερασματικά, αν και ο αριθμός των περιπτώσεών μας με μελάνωμα είναι περιορισμένος, ο δείκτης S-100b, όπως προκύπτει από την παρούσα μελέτη που διήρκεσε επί τέσσερα χρόνια, είναι χρήσιμος κυρίως στα στάδια III και IV του μελανώματος, για τη διάγνωση, την ύπαρξη υποτροπών ή μεταστάσεων, αλλά και για τη παρακολούθηση της ανταπόκρισης των ασθενών στη θεραπευτική αγωγή.

Βιβλιογραφία

- Dennis LK. Analysis of the melanoma epidemic both apparent and real. *Arch Dermatol* 1999; 135: 275-280.
- Buzaid AC, Tinoco L, Ross MI, et al. Role of computed tomography in the staging of patients with local-regional metastases of melanoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2104-2108.
- Wagner HN Jr. A new era of certainty. *J Nucl Med* 1995; 135: 275-280.
- Valkema R, Steens J, Cleton FJ, et al. The diagnostic utility of somatostatin receptor scintigraphy in oncology. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122: 513-522.
- Nieweg OE, Tanis PJ, De Vries JD, et al. Sensitivity on sentinel node biopsy in melanoma. *J Surg Oncol* 2001; 78: 223-224.
- Brochez L, Naeyaert JM. Serological markers for melanoma. *Br J Dermatol* 2000; 143: 256-268.
- Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 19: 739-744.
- Baudier J, Glasser N, Gerard D. Ions binding to S-100 proteins. I, alpha, S-100a (alpha beta), and S-100b (beta beta) protein: Zn²⁺ regulates Ca²⁺ binding on S-100b protein. *J Biol Chem* 1986; 261: 8192-8203.
- Bofner JM, Korse CM, Nieweg OE, et al. The luminence immunoassay S-100: A sensitive test to measure circulating S-100b. Its prognostic value in malignant melanoma. *Br J Cancer* 1998; 77: 2210-2214.
- Donato R. Perspectives in S-100 protein biology. *Cell Calcium* 1991; 12: 713-726.
- Kligman D, Hilt DC. The S-100 protein family. *TIBS* 1988; 13: 437-443.

12. Nakajima T, Sato Y, Watanabe S, et al. Immunoelectron microscopical demonstration of S-100 protein in epidermal Langerhans cells. *Biomed Res* 1982; 3: 226-231.
13. Smoller BR. Immunohistochemistry in the diagnosis of malignant melanoma. *Clin Dermatol* 1991; 9: 235-241.
14. Cho KH, Hashimoto K, Taniguchi Y, et al. Immunohistological study of melanocytic nevus and malignant melanoma with monoclonal antibodies against S-100 subunits. *Cancer* 1990; 66: 765-771.
15. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172: 902-908.
16. Ketcham AS, Moffat FL, Balch CM. Classification and staging. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW et al. (eds) *Cutaneous melanoma*. 1992 Lippincott, Philadelphia, pp 213-220.
17. Clark WH. A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biological behavior. In: Hu Wma F (ed) *Advances in biology of the skin. The pigmented system*. 1967 Pergamon, London, pp 621-647.
18. Kaskel P, Berking C, Sander S, et al. S-100 protein in peripheral blood: A marker for melanoma metastases: A prospective 2-center study of 570 patients with melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 962-969.
19. Couvreur R, Joos G, Geerts ML, et al. Neuron-specific enolase as a serum marker for malignant melanoma (letter). *Lancet* 1993; 342: 985-990.
20. Schutter EM, Visser JJ, van Kamp GJ, et al. The utility of lipid-associated sialic acids (LAS or LSA) as a serum marker of malignancy. A review of the literature. *Tumour Biol* 1992; 13: 121-132.
21. Schultz ES, Diepgen TL, von den Dresch P. Clinical and prognostic relevance of serum S-100b protein in malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1998; 138: 426-430.
22. Seregeni E, Massaron S, Martinetti A, et al. S-100 protein serum levels in cutaneous malignant melanoma. *Oncol Rep* 5 (1998), pp. 601-604.
23. Guo HB, Stoffel-Wagner B, Bierwith T, et al. Clinical significance of serum S100 in metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1898-1902.
24. Jury CS, McAllister EJ, MacKie RM. Rising levels of serum S-100 protein precede other evidence of disease progression in patients with malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2000; 143: 269-274.
25. Smit L, Nieweque O, Korse K, et al. Significance of serum S-100b in melanoma. Patients before and after sentinel node. *Biopsy J Surg Oncol* 2005; 90: 66-70.
26. Ackland K, Evans AV, Abrahama H, et al. Serum S-100 concentrations are not useful in predicting micrometastatic disease in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2002; 146: 832-835.



Research Article

Serum levels of S-100b protein after four years follow-up of patients with melanoma

Athanassios Zissimopoulos, Antonis Karpouzis, Ioannis Karaitianos, Nikolaos Baziotis, Ioannis Tselios, Charalambos Koutis

Abstract

The early detection of the recurrence and of distant metastases of melanoma can be supported by the detection of S-100 in the serum. In this study we have evaluated the diagnostic significance of the levels of S-100b as a tumor marker in the diagnosis and the follow-up of patients with melanoma. We have studied 27 patients (15 men and 12 women) aged 29-58 years (mean age \pm SD: 46 \pm 11 years) with melanoma in stages I-IV, as shown by histology. The thickness of the tumor was >0.75 mm according to Breslow. Thirty-two healthy individuals 19 men 13 women aged 29-52 years (mean age \pm SD: 44 \pm 9 years) were our control group. Serum samples of S-100b were measured by radioimmunoassay (RIA) every three months during the first and second year, and every six months for the next two years. All patients were operated after the first diagnosis. Our results have shown a cut-off of S-100b values between controls and patients of 0.2 μ g/l. The overall sensitivity and specificity for the diagnosis of melanoma for all stages was 71% and 94% respectively. Patients with recurrence or distant metastases had significantly higher levels of S-100b as compared to those without metastases or recurrence ($P < 0.05$) and to healthy individuals ($P < 0.05$). In 11 patients with elevated serum S-100b levels, after treatment and during the follow up period, these levels were reduced to normal. *In conclusion*, although the number of our patients was limited, serum S-100b showed after four years of follow up to be useful in stages III and IV of melanoma, in the diagnosis of relapse or metastases and in monitoring the response to treatment.

Hell J Nucl Med 2006; 9(3): 204-207

Keywords: Malignant melanoma – Serum S-100b protein – Melanoma relapses – Normal values upper limits – Response to treatment.

Correspondence address:

Dr. Athanasios Zissimopoulos, Medical School of Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, 68100 Greece,
Tel: +302551076574, +306977911607, Fax: +3025510 77470,
E-mail: azissim@yahoo.gr

Received: 1 March 2006

Accepted revised: 30 August 2006

