

S100 B – tumorski označevalec kožnega melanoma

B. Perić, I. Žagar, S. Novaković, J. Žgajnar in M. Hočvar

IZVLEČEK

Da bi pravočasno odkrili zasevke kožnega melanoma (KM), na Onkološkem inštitutu Ljubljana uporabljamo določanje serumske ravnini tumorskega označevalca S100B. Če je raven zvišana, nadaljujemo s slikovnimi preiskavami, v zadnjih letih predvsem s PET-CT. S svojo raziskavo smo skušali pokazati, kako učinkovito je odkrivanje napredovale bolezni z določanjem serumskega S100 B in s PET-CT med rednim sledenjem bolnikov, ki imajo KM.

Med septembrom 2007 in februarjem 2010 smo na PET-CT napotili 115 bolnikov s KM. Med njimi je bilo 82 (71,3 %) bolnikov s kliničnimi znaki bolezni in 33 (28,7 %) asimptomatskih bolnikov z 2 povečanima vrednostma serumskega S100 B. Z uveljavljenimi metodami smo izračunali občutljivost, specifičnost ter pozitivno in negativno napovedno vrednost (PNV, NNV) določanja S100 B in PET-CT.

Zasevke smo odkrili pri 81,7 % bolnikov. Občutljivost, specifičnost, PNV in NNV S100 B so bili 33,8 %, 90,9 %, 96 % in 17,5 % pri bolnikih s kliničnimi znaki bolezni. Pri 20 % bolnikov so bile povečane serumske vrednosti S100 B edini znanilec zasevkov KM. Občutljivost in PNV S100 B v tej skupini bolnikov sta bila 100 % in 69,7 %.

S PET-CT smo napredovalo bolezen potrdili pri 84,2 % bolnikov, ki so imeli klinično sliko napredovale bolezni, ter pri 72,7 % asimptomatskih bolnikov s povečanima vrednostma S100 B. Občutljivost, specifičnost, PNV in NNV PET-CT za bolnike s klinično sliko so bili 98,5 %, 90,9 %, 98,5 %, 90,9 % ter 100 %, 90 %, 95,8 % in 100 % pri asimptomatskih bolnikih s povečanima vrednostma S100 B.

Redno spremljanje serumskega S100 B pri bolnikih s KM omogoča odkritje napredovale bolezni pri asimptomatskih bolnikih. Uspešnost metode je večja, če bolnike napotimo na PET-CT, kadar imajo povečane vrednosti S100 B.

UVOD

Eden večjih izzivov v onkologiji je, kako čim bolj pravilno napovedati potek bolezni pri posameznem bolniku. V ta namen pogosto uporabljamo tumorske označevalce. To so navadno beljakovine, ki se sproščajo glede na lastnosti tumorja ali bolnika in do neke mere sovpadajo z biologijo tumorja ali bolnikovo prognozo. Z njihovo pomočjo skušamo bolnike v določenem stadiju bolezni uvrstiti v podskupine glede na klinični potek bolezni ali pa opredeliti koristi nekega zdravljenja. Pri nekaterih boleznih jih uporabljamo tudi kot orodje, s katerim spremljamo odziv na sistemsko zdravljenje (1).

V zadnjih dveh desetletjih smo bili priča pojavu številnih novih tumorskih označevalcev. Žal med njimi ni bilo takega, ki bi lahko pomagal napovedati potek bolezni pri bolnikih s kožnim melanomom (KM). Ker je preživetje bolnikov s sistemskimi zasevki KM še vedno slabo, bi tumorski označevalec, s katerim bi lahko zgodaj odkrili ali predvideli napredovanje bolezni, omogočil uspešnejšo obravnavo. Mnogi raziskovalci so tako preizkušali uporabnost številnih molekul v serumu, ki bi lahko bile tumorski označevalci pri KM. Med njimi so bili LDH, MIA (melanoma inhibitory activity protein), pa tudi citokini, faktorji angiogeneze in drugo. V večini primerov sta bili za opustitev metode krivi premajhna specifičnost in občutljivost metode, poleg tega pa je bila količina v serumu določljivih molekul večinoma dovolj velika šele pri napredovali bolezni. Tako je vrednost LDH v plazmi pomemben prognostični dejavnik, a le za bolnike z oddaljenimi zasevki (TNM, stadij IV), zaradi česar je njegova uporabnost omejena. Morda je to eden izmed razlogov, da je od vseh znanih molekul le S100 B postal tumorski označevalec, primeren za širšo rabo pri bolnikih s KM (2).

Pred več kot 30 leti je bilo prvič pokazano, da celice KM izločajo topno obliko beljakovine S100. Beljakovina je bila sprva izolirana iz možganov govedu, ime pa je dobila po svoji topnosti v 100-odstotni raztopini amonijevega sulfata pri nevtralni vrednosti pH. Sprva so bili raziskovalci prepričani, da je specifična za tkivo osrednjega živčevja, saj so ga proizvajale predvsem glia in Schwanove celice. Začetnim raziskavam so sledila odkritja različnih izomer te beljakovine. Izkazalo se je namreč, da je sestavljena iz 2 podenot. Danes vemo, da lahko podenoti S100 A in S100 B sestavljata različne homodimere, heterodimere in oligodimere, poznamo pa vsaj 20 različnih beljakovin iz skupine S100, ki se nahajajo tako v osrednjem kot v perifernem živčevju, pa tudi v sredici nadledvične žleze, hondrocitih, adipocitih in seveda melanocitih. Te beljakovine sodelujejo pri celični diferenciaciji, transkripciji, uravnavanju celičnega cikla in signalnih poti ter številnih drugih procesih (3).

S100 B, ki je tumorski označevalec KM, je sestavljen iz 2 podenot B ali iz podenote A in B in ima v krvnem obtoku razpolovni čas 30 minut. Dokazano je, da zvišana raven tega tumorskega označevalca sovпада s prisotnostjo zasevkov, odraža njihovo velikost, poleg tega pa sovпада tudi s preživetjem bolnikov s KM. Nekatere raziskave so namreč pokazale, da raven v serumu vpliva na preživetje bolnikov neodvisno od že znanih dejavnikov, navedenih v klasifikaciji TNM. S spremljanjem serumskega S100 B lahko ocenjujemo tudi uspeh sistemskoga zdravljenja pri bolnikih s KM (4). Ob tem je treba poudariti, da lahko zvišana raven S100 B izmerimo tudi pri jetrni ali ledvični okvari ter ob različnih okužbah ali vnetnih obolenjih (3).

Običajno uporabo tumorskega označevalca pri zgodnjem odkrivanju napredovalega KM nadgradimo s slikovno diagnostiko. Tradicionalno uporabljeno rentgensko slikanje in ultrazvok pogosto nadomestita CT ali MRI. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana že vrsto let uporabljamo tudi PET-CT. Ta zaradi kombinacije metabolne in morfološke informacije omogoča natančnejše odkritje zasevkov. Njegova občutljivost je 90-odstotna pri zasevkih, ki so večji od 1 cm, lahko pa pod ustreznimi pogoji odkrijemo tudi zasevke melanoma, ki so veliki 0,6 cm (5).

Morda je ravno nekajletna uporaba S100 B in PET-CT pri odkrivanju zasevkov KM botrovala odločitvi, da skušamo s kratko raziskavo odgovoriti na vprašanje, kako učinkovito je pravzaprav odkrivanje napredovale bolezni z določanjem serumskih vrednosti S100 B in s PET-CT, ki ga med rednim sledenjem uporabimo, če so vrednosti povečane.

BOLNIKI IN METODE

Med septembrom 2007 in februarjem 2010 smo na PET-CT napotili 115 bolnikov s KM, ki so prihajali na redne preglede na Onkološki inštitut Ljubljana. Da gre za napredovalo bolezen, smo posumili na podlagi kliničnih znakov, 2 zaporedno povečanih vrednostih S100 B ali pa zaradi kombinacije obojega. Večina bolnikov je imela v času odkritja le kožni tumor (stadij I, 21 bolnikov oz. 18,3 %; stadij II, 47 bolnikov oz. 40,9 %), pri 40 bolnikih je šlo za področno napredovalo bolezen (stadij III, 34,8 %), pri 5 (4,3 %) pa za napredovalo obliko bolezni, opredeljeno kot stadij IV. Pri 2 bolnikih iz dokumentacije nismo mogli zanesljivo oceniti stadija bolezni ob diagnozi. Vsi bolniki razen enega, ki je privolil le v široko ekscizijo, so bili zdravljeni v skladu s slovenskimi smernicami za zdravljenje bolnikov s KM. Začetnemu zdravljenju so sledili redni pregledi, prav tako v skladu s smernicami.

Da gre za napredovalo bolezen, smo pri 82 bolnikih (71,3 %) posumili na podlagi kliničnega pregleda, pri 33 (28,7 %) bolnikih brez kliničnih znakov bolezni pa na podlagi 2 povečanih vrednosti S100 B. Pri 25 (21,7 %) bolnikih so klinični sum še podkrepile povečane vrednosti serumskega S100 B, ki smo ga določili z uveljavljeno metodo, imenovano ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay). Uporabili smo referenčno vrednost, ki jo tudi sicer uporabljamo na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Ta predstavlja zgornje normalne vrednosti serumskega S100 B pri zdravih prostovoljcih in znaša 0,105 µg/L. Pri tistih bolnikih, pri katerih je prva izmerjena vrednost presežala referenčno, smo preiskavo ponovili čez 2 tedna.

Če je bila tudi druga izmerjena vrednost tumorskega označevalca povečana, smo bolnika napotili na razširjeni PET-CT vsega telesa. Prav tako smo na preiskavo napotili bolnike s kliničnimi znaki napredovale bolezni. Opravljena preiskava ni pri vključenih bolnikih v ničemer odstopala od PET-CT, ki ga na Oddelku za nuklearno medicino opravljajo običajno in je v skladu z navodili EANM (European Association of Nuclear Medicine) (5). Prisotnost zasevkov smo ocenjevali glede na velikost, mesto in intenzivnost kopičenja FDG (fluorodeoksi-glukoza). Kot normalno vrednost smo šteli SUV (standard uptake value) 2,5. Iz tako dobljenih podatkov smo izračunali občutljivost, specifičnost, PNV in NNV določanja serumskih vrednosti S100 B in opravljenega PET-CT.

REZULTATI

Pri 94 od 115 bolnikov (81,7 %) smo zasevke KM potrdili s tankoigelno biopsijo, dodatno slikovno diagnostiko ali pa na podlagi histološkega izvida. Pri 3 bolnikih s povečanimi bezgavkami, 6 bolnikih z bolečino in 2 bolnikih, pri katerih so na zasevke kazale opravljene preiskave, bolezni nismo mogli potrditi. Med raziskavo je bilo tako 21 (18,3 %) vključenih bolnikov zdravih.

Povečane vrednosti S100 B smo odkrili pri 50 % bolnikov z zasevki v področnih bezgavkah in pri 57,1 % bolnikih z oddaljenimi zasevki. Pri bolnikih s kožnimi zasevki, pa naj so bili oddaljeni ali *in transit*, so bile vrednosti S100 B večinoma normalne. Iz prve tabele je razvidno mesto odkritih zasevkov in vrednosti S100 B ob tem (tabela 1).

Tabela 1. Mesto odkritih zasevkov KM in vrednosti S100 B v serumu.

	ZASEVKI				
	Povečan S100 B	Koža (%)	Območne bezgavke (%)	Oddaljeni (%)	Brez (%)
da	8 (34,8)	11 (50,0)	28 (57,1)	11 (52,4)	
ne	15 (65,2)	11 (50,0)	21 (42,9)	10 (47,6)	
skupno N	23	22	49	21	

Zasevke je imelo 71 bolnikov s kliničnimi znaki bolezni, 11 izmed 82 pa je bilo v času raziakave brez odkritih zasevkov. Večina bolnikov s kliničnimi znaki napredovale bolezni, pri katerih smo potrdili zasevke, ni imela povečanih vrednosti S100 B (47/71, 66,2 %).

Povečane serumske vrednosti S100 B je imelo 33 bolnikov, ne da bi ob tem imeli klinične znake napredovale bolezni. Pri 23 smo zasevke tudi potrdili. Povprečna vrednost tumorskega označevalca pri vseh 33 bolnikih je bila 0,652 µg/L (mediana 0,255 µg/L) in se ni znatno razlikovala od vrednosti, izmerjene pri bolnikih s kliničnimi znaki bolezni in povečanimi vrednostmi S100 B (0,603 µg/L, mediana 0,228 µg/L). Naj poudarimo, da smo zgolj s pomočjo povečane vrednosti S100 B zasevke odkrili pri 20 % vseh bolnikov (23/115).

S PET-CT smo sumljive spremembe odkrili pri 95 izmed 115 (82,6 %) bolnikov, pri 20 bolnikih pa je bil izvid negativen. Lažno pozitiven rezultat PET-CT smo odkrili v 2 primerih, zasevke pa smo na koncu potrdili pri 94 bolnikih. Pri bolnikih s kliničnimi znaki bolezni in normalnimi vrednostmi S100 B smo s PET-CT odkrili patološko kopičenje pri 84,2 % (48/57) bolnikov, pri 47 pa smo zasevke pozneje tudi potrdili.

Pri bolnikih s povečanimi vrednostmi S100 B, takih je bilo 58 (25 s kliničnimi znaki bolezni in 33 brez njih), smo s PET-CT odkrili patološko kopičenje prav tako pri 47 (81 %) bolnikih. Pri 11 je bila preiskava negativna, a se je v enem primeru pozneje izkazalo, da je bil oddaljen zasevek med preiskavo sicer prisoten, a premajhen, da bi ga zanesljivo prepoznali. Pri bolnikih z zgolj povečanimi vrednostmi S100 B smo patološko kopičenje odkrili v 72,7 % primerov.

Na podlagi opaženih vrednosti smo izračunali 98,9-odstotno občutljivost, 90,4-odstotno specifičnost, 97,8-odstoten PNV ter 95-odstoten NNV PET-CT za celotno skupino bolnikov (tabela 2).

Tabela 2. Vrednosti občutljivosti, specifičnosti, PNV in NNV meritev S100 B in PET-CT za celotno skupino bolnikov.

VSI (115)				
	PNV (%)	NNV (%)	Občutljivost (%)	Specifičnost (%)
S100B	81,0	17,5	50,0	47,6
PET-CT	97,8	95,0	98,9	90,4
Klinični znaki (82)				
	PNV (%)	NNV (%)	Občutljivost (%)	Specifičnost (%)
S100B	96,0	17,5	33,8	90,9
PET-CT	98,5	90,9	98,5	90,9
Brez kliničnih znakov (33)				
	PNV (%)	NNV (%)	Občutljivost (%)	Specifičnost (%)
S100B	69,7	0 bias	100,0	0 bias
PET-CT	95,8	100,0	100,0	90,0

Izračun občutljivosti, specifičnosti, PNV in NNV smo ponovili tako, da smo upoštevali le bolnike, ki so imeli ob diagnozi lokalizirano obliko bolezni. Rezultate prikazuje tabela 3.

Tabela 3. Vrednosti občutljivosti, specifičnosti, PNV in NNV meritev S100 B in PET-CT za bolnike stadija I in II.

Bolniki v stadijih I ali II (68)				
	PNV (%)	NNV (%)	Občutljivost (%)	Specifičnost (%)
S100B	80,0	21,2	51,8	50,0
PET-CT	98,2	100,0	100,0	92,8
Klinični znaki (48)				
	PNV %	NNV %	Občutljivost (%)	Specifičnost (%)
S100B	93,3	21,3	65,0	87,5
PET-CT	97,5	100,0	100,0	87,5
Brez kliničnih znakov (20)				
	PNV (%)	NNV (%)	Občutljivost (%)	Specifičnost (%)
S100B	70,0	0 bias	100,0	0 bias
PET-CT	100,0	100,0	100,0	100,0

RAZPRAVA

Minilo je nekaj več kot 10 let, odkar so prvič predlagali, da bi raven S100 B v serumu lahko uporabljali za odkrivanje ponovitve bolezni po začetnem kirurškem zdravljenju KM. Avtorji so že takrat svetovali, naj bolniki povečanimi vrednostmi S100 B opravijo še preiskavo PET, ki bi omogočila načrtovanje kirurškega zdravljenja napredovale bolezni in podaljšanje preživetja. Istočasno je bila izpostavljena majhna občutljivost določanja serumskih vrednosti S100 B pri lokalizirani bolezni, torej v stadijih I in II (6).

Morda je ravno majhna občutljivost kriva za to, da številni onkološki centri pri rednem sledenju bolnikov s KM ne uporabljajo meritev S100 B. Občutljivost preiskave je namreč

le 15-odstotna pri bolnikih v stadijih I in II, pri bolnikih z območnimi zasevki (stadij III) pa je od 10- do 50-odstotna. Največjo občutljivost doseže pri bolnikih v stadiju IV, 60- do 85-odstotno (3, 7).

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo pri 115 bolnikih s KM ob uporabi S100 B med rednim sledenjem izračunali 50-odstotno občutljivost, 47,6-odstotno specifičnost, 81-odstoten PNV in 17,4-odstoten NNV. Tuji avtorji, ki so prav tako v raziskavo vključili bolnike ne glede na klinične znake bolezni, so poročali o 38-odstotni občutljivosti s 93-odstotnim PNV oz. o 37-odstotni občutljivosti metode (8, 9). V našem primeru ni bilo znatne razlike med rezultati v skupini s stadijem I ali II in v celotni skupini preiskovancev, saj so bili pri stadijih I in II občutljivost 51,8 %, specifičnost 50 %, PNV 80 % in NNV 21,2 %. To kaže, da stadij morda le ne vpliva odločilno na raven tumorskega označevalca. Podobna so bila opažanja britanskih raziskovalcev, ki so bili mnenja, da raven označevalca v serumu odraža predvsem aktivnost bolezni ob odvzemu krvi. Nepričakovano odkritje v britanski raziskavi pa je bilo, da raven ob možganskih zasevkih pogosto ni zvišana, čeprav je bolezen razširjena in so prizadeti tudi drugi organi (10).

Poleg mesta, kjer so zasevki, pa na raven S100 B verjetno vpliva tudi njihova velikost. S tem bi lahko pojasnili tudi podatek, da 50 % bolnikov z zasevki v področnih bezgavkah in kar 42,9 % bolnikov z oddaljenimi zasevki ni imelo povečanih vrednosti S100 B. O podobnih rezultatih so poročali tudi drugi, ki so od 41- do 68-odstotno prisotnost povečanih vrednosti S100 B pri področnih zasevkih pripisali predvsem manjšemu tumorskemu bremenu, torej velikosti zasevkov (11, 12). Druga možna razlaga bi bila, da imajo različni tumorji znotraj skupine KM različno sposobnost izražanja S100 B. Tako bi bila raven serumskega označevalca ob pojavu oddaljenih zasevkov predvsem odraz lastnosti primarnega tumorja (10, 11).

Ko govorimo o ravni S100 B v serumu, je treba poudariti tudi, da različni centri uporabljajo različne metode določanja vrednosti tega tumorskega označevalca. Nizozemski raziskovalci so že pred nekaj leti opravili primerjavo različnih komercialno dostopnih testov, s katerimi se določa S100 B v serumu, in odkrili, da je korelacija med posameznimi testi pravzaprav dobra. Spearmanov koeficient korelacije je namreč znašal kar 0,9. Kljub temu pa združevanje podatkov posameznih centrov z različnimi uporabljenimi metodami ni mogoče, prav tako pa bi bilo treba doseči mednarodni dogovor, ki bi določal zgornjo mejo normalne vrednosti (13).

V naši raziskavi je 11 bolnikov imelo povečane vrednosti S100 B, vendar pri njih pozneje zasevkov nismo potrdili ne s PET-CT ne z nadaljnjim sledenjem (11/115). Govorimo o 9,5 % lažno pozitivnih rezultatih. Tudi drugi raziskovalci poročajo o lažno pozitivnih meritvah S100 B, in sicer v 17 do 41 % primerov. Za to obstaja več razlag. Povečane vrednosti S100 B lahko izmerimo ob travmatskih ali ishemičnih spremembah v osrednjem živčevju in so odraz poškodbe ali nepravilnega delovanja hematoencefalne bariere. Znatno povečane vrednosti v serumu lahko izmerimo tudi ob jetrni cirozi ali ob slabšem delovanju ledvic (12). Kot zanimivost naj povemo še, da ima po nekaterih podatkih lahko kar 25 % zdravih oseb povečane vrednosti S100 B, potem ko so bili izpostavljeni žarkom UVB (14).

V raziskavo vključeni bolniki so bili napoteni na razširjeni PET-CT. Občutljivost te preiskave je bila 98,9-odstotna z 90,4-odstotno specifičnostjo in 97,8-odstotnim PNV za celo skupino bolnikov ter 100-odstotna z 90-odstotno specifičnostjo in 95,8-odstotnim PNV pri bolnikih, ki so bili na preiskavo napoteni zgolj zaradi povečanih vrednosti S100 B. Nizozemska raziskava, objavljena leta 2010, v kateri so bolnike napotili na PET-CT prav tako zgolj zaradi povečanih vrednosti S100 B, je dala podobne rezultate. Ob 50-odstotnem PNV S100 B je bila občutljivost PET-CT 100-odstotna, specifičnost 83-odstotna, PNV 85-odstoten, NNV pa 100-odstoten (15).

Kaj je razlog, da se je PET-CT uveljavil kot metoda odkrivanja zasevkov KM? Morda to, da rutinsko opravljena rentgenska ali ultrazvočna slikovna diagnostika pogosto ni uspešna pri odkrivanju oddaljenih zasevkov pri asimptomatskih bolnikih s KM. Zaradi velike glikolitične aktivnosti teh zasevkov je tako v ospredje vse bolj prihajal PET-CT. Ob tem se je izkazalo, da je občutljivost te metode majhna pri bolnikih v stadijih I in II, saj je pri zasekih v sentinel bezgavki zgolj 17-odstotna. Občutljivost preiskave je namreč odvisna od velikosti tumorja in je 100-odstotna, če je tumor velik 10 mm ali več, a le 11-odstotna, če je manjši od 8 mm. Ob preiskavi pri bolnikih v stadijih I in II lahko pričakujemo tudi večje število lažno pozitivnih rezultatov. Metoda je torej primerna predvsem za odkrivanje oddaljenih zasevkov (16).

Med bolniki, vključenimi v našo raziskavo, smo s PET-CT odkrili sumljive spremembe pri 95 (82,6 %) bolnikih. Tudi tu je šlo v 2 primerih za lažno pozitiven rezultat. V prvem primeru je bila to sprememba velikosti za 1 cm, ki je s PET-CT nismo mogli natančneje opredeliti, v drugem pa je bila za povečano kopičenje kriva kronična rana, kar je pokazal šele temeljitejši pregled dokumentacije predhodnega zdravljenja. Znano je namreč, da povečano kopičenje FDG opazimo pri zasekih, kopiči pa se tudi na mestu vnetja, okužbe in v granulacijskem tkivu (5).

Ali sosledje opravljenih preiskav vpliva na preživetje bolnikov, ostaja neznanka. V našem primeru vpliva na preživetje nismo opredelili zaradi prekratkega sledenja bolnikom. Vemo pa, da izmerjene povečane vrednosti serumskega S100 B negativno vplivajo na preživetje bolnikov z melanomom. Metaanaliza 22 raziskav, opravljenih do leta 2008, je namreč pokazala, da so povečane vrednosti S100 B negativen prognostični dejavnik preživetja pri bolnikih s KM v stadijih od I do III (4). Tudi pri napredovali bolezni (stadij III in IV) so povečane vrednosti S100 B povezane s slabšim preživetjem. Bolniki z nizkimi vrednostmi S100 B imajo namreč daljše preživetje kot tisti s povečanimi vrednostmi (12).

Med našo raziskavo smo torej pri 20 % (23/115) bolnikov brez klinične slike napredovale bolezni odkrili zasevke zgolj z izmerjenimi povečanimi vrednostmi S100 B in s PET-CT, ki je sledil. Ker se je določanje serumskih vrednosti S100 B izkazalo za občutljivejšo in bolj specifično metodo kot drugi znani tumorski označevalci KM, jo številni centri uporabljajo med rednim sledenjem bolnikov. Ob napredovanju bolezni je ta označevalec specifičen in občutljiv kazalec bolezni, s katerim lahko posumimo, da so se pojavili zasevki, od 5 do 23 tednov prej, kot bi jih lahko odkrili s slikovno diagnostiko (3).

PET-CT, ki sledi izmerjenim povečanim vrednostim S100 B, je vsekakor metoda izbora za odkrivanje oddaljenih zasevkov

pri bolnikih s KM. Pred kratkim objavljena raziskava je pokazala, da podatek, pridobljen s PET-CT, lahko spremeni stadij bolezni pri 12 do 34 % bolnikov in vpliva na zdravljenje pri 8 do 61 % bolnikov. Nekateri centri metodo celo priporočajo kot presejalno preiskavo med rednimi pregledi za bolnike v stadijih III in IV, a le v kombinaciji z MRI glave (16).

Je tako skrbno načrtovano sledenje bolnikov s KM po začetnem zdravljenju upravičeno? Verjamemo, da je, saj so nemški raziskovalci pokazali, da se preživetje bolnikov s KM ob čim zgodnejšem odkritju zasevkov izboljša, učinka pa ne moremo pripisati zgolj napaki, ki nastane zaradi časa odkritja zasevkov (t. i. lead time bias) (17).

Sklenemo lahko, da je redno določanje serumske ravni S100 B pri bolnikih s KM smiselna in uspešna metoda zgodnjega odkrivanja zasevkov, predvsem če izmerjenim povečanim vrednostim sledi razširjen PET-CT.

LITERATURA

1. Gogas H, Eggermont AM, Hauschild A, Hersey P, Mohr P, Schadendorf D, et al. Biomarkers in melanoma. *Ann Oncol* 2009 Aug; 20 Suppl 6: vi8–13.
2. Mouawad R, Spano JP, Khayat D. Old and new serological biomarkers in melanoma: where we are in 2009. *Melanoma Res* 2010 Apr; 20 (2): 67–76.
3. Harpio R, Einarsson R. S100 proteins as cancer biomarkers with focus on S100B in malignant melanoma. *Clin Biochem* 2004 Jul; 37 (7): 512–8.
4. Mocellin S, Zavagno G, Nitti D. The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008 Nov 15; 123 (10): 2370–6.
5. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghay FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 Jan; 37 (1): 181–200.
6. Bonfrer JM, Korse CM. Monitoring malignant melanoma with the S-100B tumour marker. *Recent Results Cancer Res* 2001; 158: 149–57.
7. Mohr P, Eggermont AM, Hauschild A, Buzaid A. Staging of cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009 Aug; 20 Suppl 6: vi14–vi21.
8. Beyeler M, Waldispühl S, Strobel K, Joller-Jemelka H, Burg G, Dummer R. Detection of melanoma relapse: first comparative analysis on imaging techniques versus S100 protein. *Dermatology* 2006; 213 (3): 187–91.
9. Vrbic S, Filipovic S, Pejic I, Vrbic M, Filipovic A. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of serum S-100 beta protein in patients with malignant melanoma. *J BUON* 2003 Apr; 8 (2): 139–41.
10. Mohammed MQ, Abraha HD, Sherwood RA, MacRae K, Retsas S. Serum S100beta protein as a marker of disease activity in patients with malignant melanoma. *Med Oncol* 2001; 18 (2): 109–20.
11. Banfalvi T, Udvarhelyi N, Orosz Z, Gergye M, Gilde K, Timar J. Heterogenous S-100B protein expression patterns in malignant melanoma and association with serum protein levels. *Oncology* 2003; 64 (4): 374–9.
12. Strobel K, Skalsky J, Kalf V, Baumann K, Seifert B, Joller-Jemelka H, et al. Tumour assessment in advanced melanoma: value of FDG-PET/CT in patients with elevated serum S-100B. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007 Sep; 34 (9): 1366–75.
13. Smit LH, Korse CM, Bonfrer JM. Comparison of four different assays for determination of serum S-100B. *Int J Biol Markers* 2005 Jan; 20 (1): 34–42.
14. Vitzthum J, Dorr HD, Meineke V. Ultraviolet B exposure could influence the interpretation of serum S100beta levels in patients with malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2007 Apr; 156 (4): 772–3.
15. Aukema TS, Olmos RA, Korse CM, Kroon BB, Wouters MW, Vogel WV, et al. Utility of FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with increased serum S-100B level during follow-up. *Ann Surg Oncol* 2010 Jun; 17 (6): 1657–61.
16. Uren RF, Howman-Giles R, Chung D, Thompson JF. Guidelines for lymphoscintigraphy and F18 FDG PET scans in Melanoma. *J Surg Oncol* 2011 Sep; 104 (4): 405–19.
17. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Forschner A, Meier F, Garbe C. Is detection of melanoma metastasis during surveillance in an early phase of development associated with a survival benefit? *Melanoma Res* 2010 Jun; 20 (3): 240–6.