

# СЕРУМНИ ТУМОРНИ МАРКЕРИ ПРИ МЕЛАНОМ – НАСТОЯЩО ЗНАЧЕНИЕ И ВИЗИЯ ЗА БЪДЕЩЕТО

*Веселина Колева, Яна Бочева*



# «Идеалният» туморен маркер

- Да е с висока диагностична чувствителност и специфичност
- Да е органно специфичен
- Концентрацията му да корелира с обема на туморната маса
- Да е достъпен и лесен за работа с добра аналитична възпроизводимост
- Да не е скъпо изследването му





# Място на биомаркерите при меланом

**Диагноза**

**Стадий**

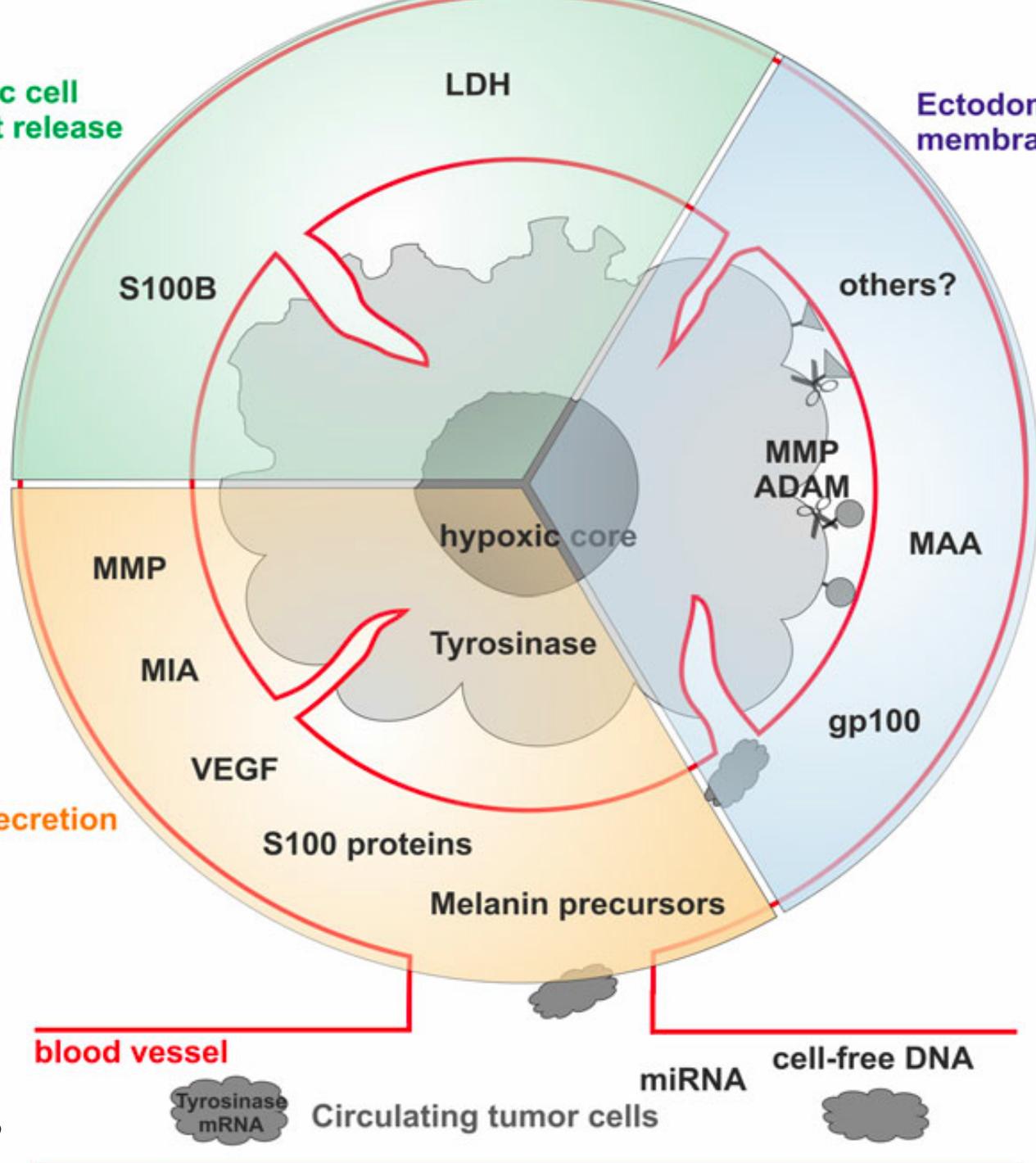
**Прогноза**

**Проследяване на терапия**

- Променят процеса на откриване на нови лекарства
- Оптимизират избора на подходяща терапия за отделния пациент

Necrotic cell  
content release

Ectodomain  
membrane shedding



# Включване на серумни маркери в ръководствата за меланом

- NCCN, ASCO, AAD не включват туморен маркер при проследяване на пациенти с меланом, независимо от стадия на болестта
  - Изключение е LDH при прогноза на пациенти с напреднала метастатична болест (стадий IV)
  - ESMO посочва като маркер с най-добра диагностична точност S100
  - Германското и Швейцарското дружества препоръчват S100 при 5-годишно проследяване на пациенти с Breslow > 1 mm, независимо от стадия на болестта
- 
- *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 1.2015.*
  - *Dummer R, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl. 7): vi86-vi91*
  - *Trotter S, et al. A Global Review of Melanoma Follow-up Guidelines. J Clin Aesthet Dermatol. 2013 Sep; 6(9): 18–26.*



# Лактат-дехидрогеназа

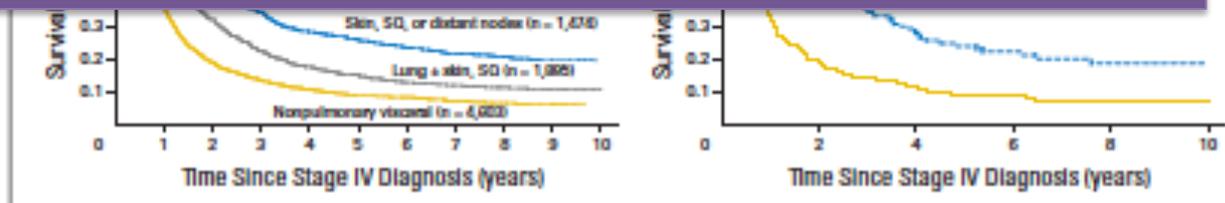
- ✓ Ензим с 5 изоформи
- ✓ Основна биологична функция – катализира превръщането на пируват в лактат с отделяне на АТФ
- ✓ Увеличената серумна активност е резултат на засилена клетъчна некроза – при възпаление, инфаркт, хепатит, напреднал туморен процес или хемолиза
- ✓ Наличие на стандартизиран метод за аналитично определяне
- ✓ Използва се предимно като прогностичен маркер за намалена преживяемост в ст. IV

## Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification

Charles M. Balch, Jeffrey E. Gershenwald, Seng-jaw Soong, John F. Thompson, Michael B. Atkins, David R. Byrd, Antonio C. Buzaid, Alastair J. Cochran, Daniel G. Coit, Shoukat Ding, Alexander M. Eisenberg, Erik R. Finkelstein, Robert C. Grimm, Robert M. Harwood, Jeffrey M. Hoffman, and Robert A. Reintgen

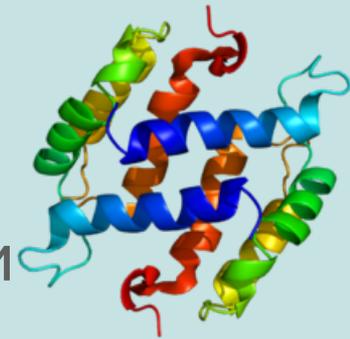
From John  
F. Thompson, MD, PhD, et al.

*LDH е включен от NCCN в панела от диагностични изследвания при пациенти в стадий IV и заляга в TNM-класификацията, както и в системата за стадиране на AJCC, като повишените му нива определят пациента като M1, независимо от място на метастазиране*



**Fig 2.** Survival curves of 7,635 patients with metastatic melanomas at distant sites (stage IV) subgrouped by (A) the site of metastatic disease and (B) serum lactate dehydrogenase (LDH) levels. LDH values are not used to stratify patients. Curves in (A) are based only on site of metastasis. The number of patients is shown in parentheses. SO, subcutaneous.

# S100



- S100 – мултигенно семейство от нискомолекулни калций-свързващи протеини, които образуват хомо- и хетеродимери
- Във високо концентрация се експресират от:
  - ✓ Нервната тъкан
  - ✓ Меланоцити
  - ✓ Дендритни клетки
  - ✓ Меланом, шваном
- **Но! Не е меланома-специфичен!**
- Повишава се при :
  - ✓ Заболявания на ЦНС
  - ✓ Доброкачествени гастроинтестинални тумори
  - ✓ Инфекциозни болести
  - ✓ СПИН
- Неизяснена физиологична роля

## S100- аналитични проблеми

- Няма автоматизиран метод за определянето му
- Стойностите са метод зависими
- Винаги следва да се съобразява бъбречна и чернодробна функция



**При повишени стойности на S100 се препоръчва повторно изследване след интервал от поне 1 седмица**

# S100 като диагностичен и прогностичен маркер?

- **Серумната концентрация е с ниска диагностична стойност в ранен стадий**
  - ✓ Според Perrotta и сътр. през 2010, диагностичната чувствителност на S-100 в стадии I-II е едва **15%**, докато в стадий IV достига **60-85%**.
- **Прогностичен маркер както за обща преживяемост, така и за преживяемост без прогресия**
  - ✓ В мета-анализ, 22 проучвания, 3393 пациенти, Mocellin et al. 2008 г, S100 е посочен като прогностичен фактор, независим от TNM-стадий по отношение на преживяемост. Повишените стойности на маркера към момента на диагностициране на болестта се асоциират с по-лоша обща преживяемост ( $p < 0.0001$ ).
  - ✓ В проучване на D. Martenson et al , с включени 1027 пациенти в стадий I-III, резултатите показват, че стойностите на S100 корелират с клиничния стадий. Серумните концентрации на маркера са сигнификантен и независим прогностичен фактор за преживяемост при пациенти в стадий II-III.



# S100 при проследяване на меланом?

- Повишените серумни нива на S100 са дискриминативни за наличие на далечни метастази при проследяване на пациенти в стадий II- III с чувствителност – 75% и специфичност – 92%.

*Oberholzer et al, Dermatology 2008*

- S100 > 0.2 mg/l е самостоятелен независим прогностичен маркер за по-ранна поява на далечни метастази и скъсена преживяемост в групата със стадий IIв-III.

*Bouwhuis et al, Eur J Cancer 2011*

- S100 и LDH не могат да предскажат наличие на метастази в регионалните лимфни възли. S100 е с по-добра чувствителност за диагностика на ранни далечни метастази.

*Egberts et al, Melanoma Res 2009*



## MIA (Melanoma Inhibitory Activity)

- Ниско молекулен протеин (12 kDa), секретиран от меланомни клетки и хондроцити
- Физиологичното значение е свързано с ефекти върху растежа и адхезията на клетките
- За първи път е изолиран като секреторен белтък на меланомните клетки, който инхибира адхезията им към екстрацелуларния матрикс *in vitro* като по този начин спомага за метастазирането им.

**MIA има доказана роля за растежа, прогресията и инвазията на меланома като корелира със стадия на болестта.**



# МІА за прогноза и проследяване на меланом?

- ✓ МІА е независим предиктор за намалена обща преживяемост при пациенти с локализирана форма на кожен миелом. Пациенти с повишен МІА – 12 пъти по-висок риск от смърт.

*Sandru A, et al. J Skin Cancer 2014*

- ✓ Повишени стойности на МІА корелират с по-напреднал стадий на заболяването, по-лоша прогноза и намалена преживяемост без болест

*Karagiannis P, et al. Frontiers in Oncology 2015*

# YKL-40

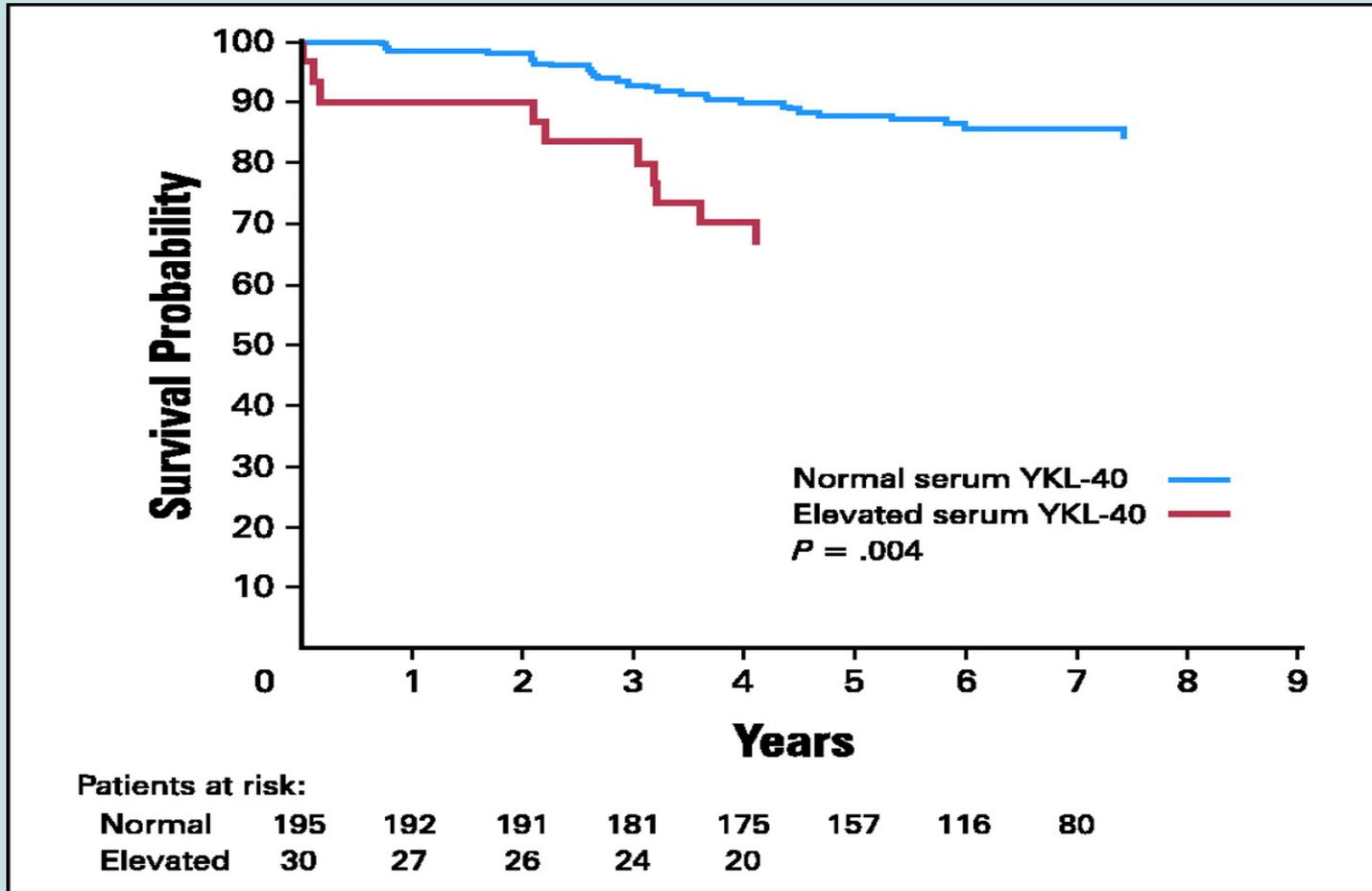
- ✓ YKL-40 е секреторен белтък, който участва във възпалението, клетъчната пролиферация, диференциацията, защитата срещу апоптоза, стимулиране на ангиогенеза и регулация на екстраклетъчното тъканно ремоделиране.
- ✓ Установена е негова свръхекспресия при глиобластом, папиларен тиреоиден карцином и хондросарком.

✧ В серума YKL-40 е независим прогностичен фактор за рецидив и смърт

✧ Повишените стойности при поставяне на диагнозата са прогностични по отношение на обща преживяемост



Кривите на преживяемост показват зависимост между серумната концентрация на YKL-40 в момента на диагностициране и общата преживяемост при 225 пациенти с AJCC стадий I до II меланома.



Henrik Schmidt et al. JCO 2006;24:798-804



## 5-S-Cysteinyldopa (5-S-CD)

- Прекурсор на меланина в хода на биологичния му синтез *in vivo*
- Потенциално клинично значение при проследяване за прогресия на болестта
- Може да се определя в серум или урина

➤ Чувствителност за откриване на далечни метастази 73%; специфичност 98% и PPV 94%

➤ Предиктор за обща преживяемост

Wakamatsu K, et al., *Melanoma Res.* 2002 Jun;12(3):245-53

➤ Чувствителност за откриване на далечни метастази 69.7%; специфичност 61.5% и PPV 79.3% като в 24.6% от случаите предшества откриването на метастази с конвенционални методи

Bánfalvi T, et al., *Neoplasma.* 2002;49(2):121-5

# Тумор-асоцииран антиген 90 имунен комплекс (TA90IC)

- Кандидат- маркер при пациенти в стадий III, получаващи адювантна терапия с ваксини
- При сравнение с MIA и S100 показва най-висока чувствителност за ранно откриване на рецидив – 57%
- Независим предиктор за преживяемост при ранно повишение (2 седмици до 3 месеца)

*Faries MB, et al. Cancer Invest 2007;25:285-293*



Има ли полза от комбинирано  
изследване на панели от  
серумни маркери?





ELSEVIER

Available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: [www.ejconline.com](http://www.ejconline.com)

## Comparative study of YKL-40, S-100B and LDH as monitoring tools for Stage IV melanoma ☆

Friederike Egberts <sup>a,\*</sup>, Eva Maria Kotthoff <sup>a</sup>, Sascha Gerdes <sup>a</sup>, Jan Hendrik Egberts <sup>b</sup>, Michael Weichenthal <sup>a</sup>, Axel Hauschild <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Dermatology, Schleswig-Holstein University Hospital, Campus Kiel, Germany

<sup>b</sup> Department of General and Thoracic Surgery, Schleswig-Holstein University Hospital, Campus Kiel, Germany

- \*YKL-40, S-100B и LDH корелират със стадия на болестта
- \*Само изходната концентрация на S100 се асоциира клинично значимо с терапевтичния отговор ( $p = 0.031$ )
- \*Само S100 е сигнификантен прогностичен фактор за обща преживяемост
- \*Комбинирането на маркерите не подобрява диагностичната им стойност

# Simultaneous determination of two serum tumor markers in assessing malignant melanoma patients

Angela Sandru<sup>1\*</sup>, Silviu Voinea<sup>1</sup>, Eugenia Panaitescu<sup>2</sup>, Madalina Bolovan<sup>3</sup>, Adina Stanciu<sup>3</sup>, Sabin Cinca<sup>3</sup>, Alexandru Blidaru<sup>1</sup>

*Sandru A, et al. J Transl Med 2015*

- \*Едновременното определяне на MIA и S-100B повишават чувствителността за откриване на меланом, независимо от стадия на болестта
- \*Пациенти с 1 (+) маркер имат по-малък риск от рецидив или смърт спрямо тези с 2 (+) маркера
- \*2 год преживяемост е по-висока при MIA/S100 (-) спрямо MIA/S100 (+) (81%/51%;  $p=0.05$ )

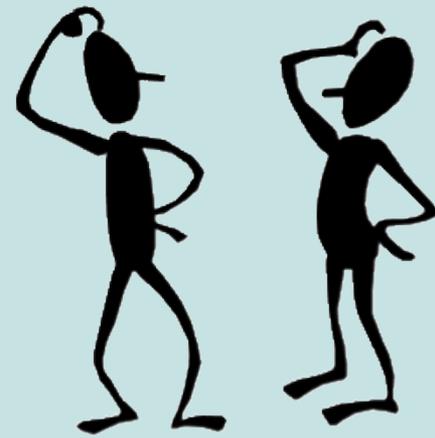


# “Take home message”

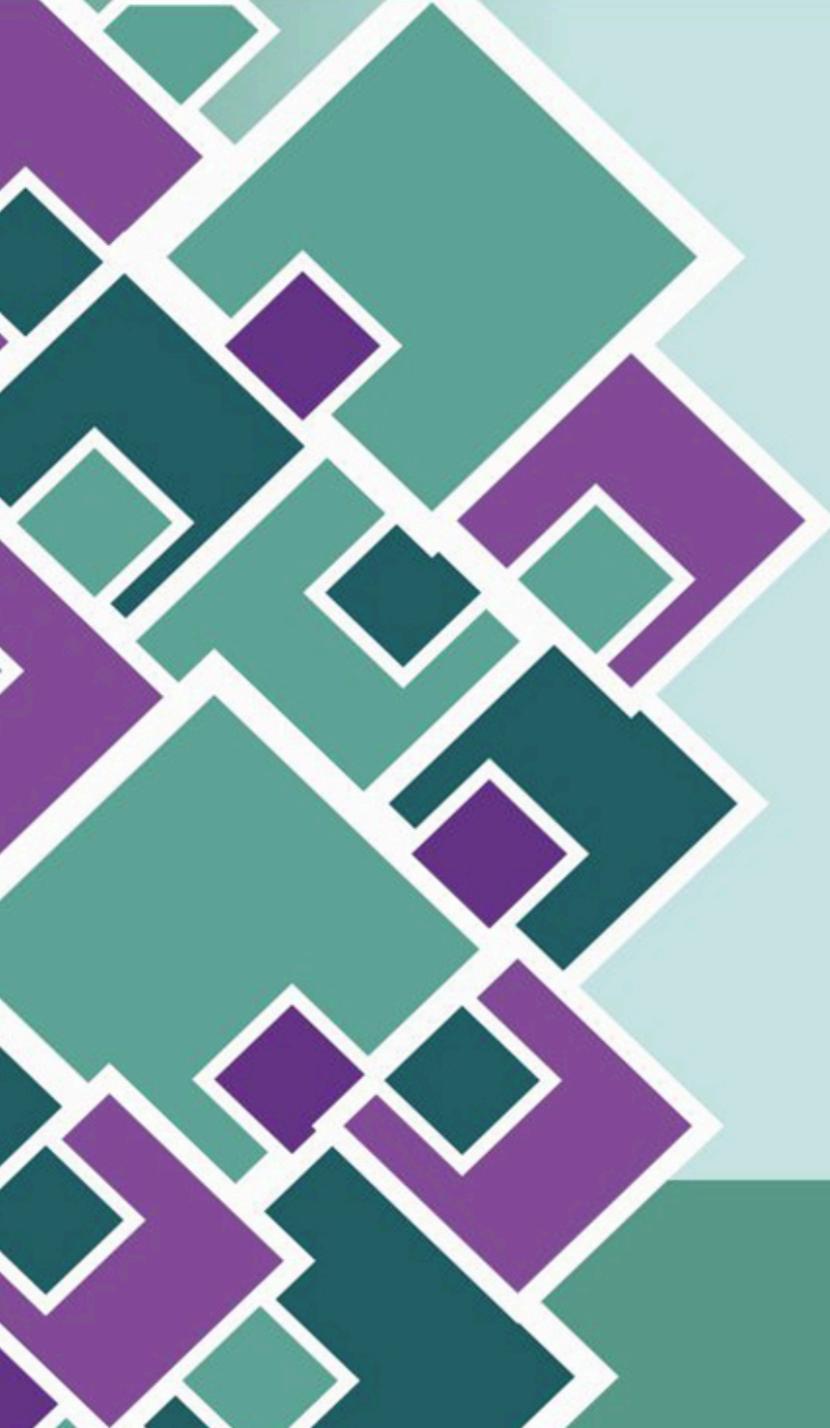
- Не се препоръчва изследване на серумни туморни маркери за скрининг и диагностика на кожен меланом.
- Като маркер с най-добра диагностична чувствителност и специфичност за прогноза на преживяемост, независимо от TNM-стадий, се препоръчва серумен S100.
- Препоръчва се изследване на серумна LDH при пациенти с напреднала болест с оглед TNM стадиране и прогноза за преживяемост.
- Не се препоръчва изследване на S100 и LDH за ранна диагностика на метастази в регионални лимфни възли.
- Като най-специфичен маркер за прогресия на болестта и за оценка на терапевтичен отговор се препоръчва S100.
- Комбинираното изследване на туморни маркери към момента не допринася за подобряване на диагностичната им стойност.



# Защо да се изследват серумни туморни маркери



Понастоящем известните туморни маркери при меланом отразяват обема на туморната маса, ангиогенезния потенциал и агресивността на тумора, като позволяват по-детайлна категоризация, която е от полза за стадирането и предсказване на биологичната туморна активност.



БЛАГОДАРЯ