



## Sangtec 100

**– Használata  
és klinikai jelentősége  
melanoma malignumban**



**DiaSorin**

Sangtec 100

Sangtec 100

Használata és klinikai jelentősége melanoma malignumban.

Szerző:

Axel Hauschild, M.D.  
Dermatológia tanszék  
Kiel-i Egyetem  
Németország

Magyar változat:

Laborexpert Kft.  
2049 Diósd,  
Álmos fejedelem utca 27.  
2010

# Sangtec 100

**Használata és klinikai jelentősége  
melanoma malignumban**



# Tartalom

<b>1. Bevezetés</b>	<b>4</b>
<b>2. A melanoma epidemiológiája</b>	<b>4</b>
<b>3. A melanoma klinikai sajátosságai</b>	<b>6</b>
3.1. Klinikai jellemzők	6
3.2 A melanoma klinikai és hisztológiai osztályozása	6
3.3 A metasztatizáló melanoma kaszkád	9
<b>4. A melanoma malignum diagnózisa</b>	<b>10</b>
4.1 Az elsődleges tumor diagnózisa	10
4.2 Staging	12
<b>5. Prognosztikai paraméterek/stádiumok szerinti osztályozás</b>	<b>15</b>
<b>6. A melanoma kezelése</b>	<b>19</b>
6.1 Adjuváns sebészeti kezelés	19
6.2 Adjuváns gyógyszeres kezelés	20
6.3. Palliatív kezelés	21
<b>7. Tumor markerek melanomában</b>	<b>22</b>
<b>8. A Sangtec 100, mint tumor marker jelentősége melanomában</b>	<b>26</b>
8.1 Az S-100 proteincsalád biológiája	26
8.2 A Sangtec 100 klinikai használatának indikációi	27
<b>9. Irodalom és internet címek</b>	<b>36</b>

## 1 | Bevezetés

A melanoma malignum (MM) a neuroektodermális eredetű melanocyták malignus neoplasiája. A melanoma kialakulhat bármilyen szervben, ahol melanocyták találhatóak, kután vagy non-kután elsődleges tumor formájában. A bőrtől eltekintve a melanomák leggyakoribb előfordulási helye az orrüreg choroid mucosája, az orrmelléküregek, a száj, a rectum és a nemi szervek. Előfordulásának az utóbbi évtizedekben történő meredek emelkedése, valamint sajátos biológiai növekedési jellegzetessége miatt, a melanoma iránti figyelem fokozatosan nő.

A melanoma regiszterek létrehozásával olyan országokban, ahol a melanoma esetek nagy számban fordulnak elő, ma már nagyon sok epidemiológiai adat áll rendelkezésre erről a tumorról.

## 2 | A melanoma epidemiológiája

Az MM incidenciája (az évente előforduló új esetek száma 100 000 lakosra vonatkoztatva) az etnikai különbségek miatt erős geográfiai variációt mutat (1. táblázat).

Az MM leggyakrabban a kaukázusiak között fordul elő és nagyon ritka az afrikaiaknál vagy ázsiaiaknál. Jelenleg a világon Ausztráliában (Queensland) a legnagyobb az incidenciája (70) és az MM esetek száma feltűnően csökken a fehér populáció körében az egyenlítőtől való távolság növekedésével.

Nagymértékű immunogenitása és fenotípusainak változatossága is a tudományos érdeklődés középpontjába került.

A melanoma-asszociált antigének, mint az S-100 protein vagy a HMB-45, fontos szerepet játszanak, mint melanoma markerek az MM hisztológiai differenciál diagnosztikájában. A szerológiai tumor markerek az utóbbi időben egyre nagyobb jelentőségre tesznek szert, különösen a melanoma malignum lefolyásának megállapításában és a kezelés monitorozásában.

A Sangtec 100 értékes, relatíve specifikus és szenzitív tumor marker a melanoma malignum (mikro) metasztázisainak korai kimutatásához.

Az USA-ban az MM az ötödik leggyakrabban előforduló daganatos megbetegedés. Itt szintén megfigyelhető, hogy az esetek előfordulása változik az egyenlítőtől való távolsággal: a ráta magasabb (kb. 20-25) a déli államokban élő fehéreknél, ezzel szemben az északi államokban élő lakosság körében ez a szám kb. 10. Az USA-ban úgy kalkulálták 2000-ben, hogy minden 90 lakos közül egynél melanoma alakul ki élete során. Az USA fekete lakosai között a melanoma viszonylagosan ritka, az új esetek száma 0.1-0.5 évente, 100 000 lakosra számolva.

Európában a melanoma legnagyobb számban a Skandináv országokban fordul elő, ahol incidenciája 10-12.

### A melanoma incidenciája

• Skandinávia	10-12
• Németország	8-10
• Dél-Európa	4-6
• USA (déli államok)	20
• USA (északi államok)	10
• USA (feketéek)	0,6
• Ausztrália (észak)	50
• Ausztrália (dél)	10-20
• Ázsia	0.2-0.6
• Fekete Afrika	0.2-0.4

**1. táblázat:** A melanoma incidenciája (az éves új esetek száma 100 000 lakosra) a világban.

1983 óta Németországban az MM bejelentése kötelező az un. Melanoma malignum Központi Regiszterbe (ZRMM), melyet a Német Dermatológiai Társaság (DDG) állított fel. Mivel így Németországban gyakorlatilag az összes melanomás esetet központilag nyilvántartják, az incidencia és a mortalitás alakulásának trendje pontosan nyomon követhető. A Német Szövetségi Köztársaságban napjainkban 8-10 új eset fordul elő évente 100 000 lakosra számolva, mely hasonló nagyságrendű a szomszédos Közép-Európai országokban.

Az MM gyakorisága a teljes malignus neoplasmák 1.5-2%-ára tehető, ami relatíve alacsony. A 7%-ot is elérő éves növekedési ráta azonban azt mutatja, hogy a bőr melanoma incidenciája jelentős növekedést mutat, ezért az MM a közérdeklődés középpontjába került. Ehhez hasonló növekedés csak a nők bronchialis carcinomájánál figyelhető meg.

Érdekes, hogy a mortalitási ráta emelkedése viszonylag alacsony az előforduláshoz képest, kb. 2% évente. Ez az ellentmondás a morbiditás és a mortalitás között valószínűleg elsősorban az MM jobb korai felismerésének és a világméretű prevenciók kampányának köszönhető. Ezt a hipotézist igazolja az is, hogy a korábbi Nyugat-Németországban az átlagos tumor vastagság 2.0 mm-ről kevesebb mint 1.5 mm-re csökkent az 1980-as években, míg a medián érték 1.3 mm-ről 0.8-ra csökkent. Hasonló tendencia most figyelhető meg a korábbi Kelet-Németországban, bár az átlagos tumor vastagság még magasabb, mint nyugaton.

## 3 | A melanoma klinikai sajátosságai

### 3.1 | Klinikai jellemzők

A melanomának van egy nagy előnye a szolid viscerális tumorokkal szemben, mivel a bőrfelszínen van, könnyen diagnosztizálható vizuálisan, invazív technikák használata nélkül.

Morfológiai osztályozásra az un. ABCD szabályt (American Cancer Society) és a 7 pontos Glasgow ellenőrző listát használják általánosan (2. táblázat). Az utóbbi néhány évben azonban kiderült, hogy különösen korai melanomák esetén az

ABCD szabály szerinti osztályozás nem teljesen felel meg az elvárásoknak. A pigmentált foltok méretében, vagy színében bekövetkező változás, melyet a beteg vagy a családja vesz észre, minden esetben a melanoma lehetőségét kellene, hogy jelentse. Egy gyakorlott dermatológus a melanoma malignumot 70-80% biztonsággal vizuálisan diagnosztizálja. Az általában benignus pigmentált bőrléziók széles variációja képes klinikailag imitálni melanoma malignumot.

#### ABCD szabály

- A (Asymmetry) = Aszimmetria
- B (Border) = Határ (rendellenes)
- C (Colour) = Szín (nem egyenletes)
- D (Diameter) = Átmérő > 6 mm

#### 7 pontos Glasgow lista

- 1 Színbeli variáció
- 2 Széli változás
- 3 Változás a színben
- 4 Gyulladás
- 5 Hegesedés/vérzés
- 6 Érzékenységváltozás
- 7 Átmérő (> 7 mm)

2. táblázat: A melanoma malignum morfológiai jeleinek ellenőrző listái

### 3.2 | A melanoma klinikai és hisztológiai osztályozása

#### Melanoma in situ

A „melanoma in situ” elnevezést olyan pigmentált bőrelváltozásra használják, mely rendszerint kisméretű, nem tapintható vagy csak éppen a bőrfelszín fölé

emelkedik. Szövettanilag a melanoma sejtek kizárólagosan az epidermist infiltrálják, így metasztázis nem alakulhat ki (1. ábra).



### Superficialisan terjedő melanoma malignum (SSM)

Az SSM a leggyakoribb altípus. Jellemzője az ABCD szabályok szerinti többféle jellegzetesség együttes jelenléte, mint pl. a nem egyenletes pigmentáció plusz fehéres-rózsaszínes regressziós zónák. Ha egy SSM, mely a kezdeti superficialis terjeszkedést, (radiális) tumor növekedést követően vertikális növekedéső fázisba lép, a laesio részlegesen nodulárisává válik (másodlagos nodularis SSM) (2. ábra). A másodlagos nodularis változások rosszabb prognózist jeleznek, összehasonlítva a kizárólagosan radiálisan nöövő melanomákkal.

### Nodularis melanoma malignum (NMM)

Az SSM-el ellentétben az NMM elsősorban a bőr tumor általi vertikális infiltrációjával kezdődik. Klinikailag a vertikális növekedés csomó képződésében manifesztálódik, gyakran erősen pigmentált, bár amelanoticus tumor is előfordulhat (3. ábra).

### Lentigo maligna melanoma (LMM)

A lentigo maligna melanoma leggyakrabban olyan testfelületeken fordul elő, melyek fokozott fény-sugárzásnak vannak kitéve (elsősorban arc, hónalj és lábak). Klinikailag az LMM először mint lentigo maligna jelenik meg. Ez egy macularis pigmentált bőrelváltozás, színe sápadt – középbarna, rendszerint éles határú, évekbe vagy évtizedekbe telik, hogy kifejlődjön, és csak lassan növekszik (4. ábra). A vertikális tumor növekedés csak később következik be, ekkor klinikailag nodularis formáját ölt. Az in situ melanomából (lentigo malignából) az átmenet a LMM-ba folyamatosan következik be.



1. ábra: Melanoma in situ



2. ábra: Superficialisan terjedő melanoma malignum (SSM)



3. ábra: Nodularis melanoma malignum (NMM)



4. ábra: Lentigo maligna melanoma (LMM)

## Acrále lentiginosum melanoma

### (ALM)

Ezt a típust a klinikai lokációja alapján lehet definiálni, elsősorban a kéztenyér bőrének flexoros oldalán és a talpakon fordul elő, bár előfordulhat a kezek és a lábak laterális határain, vagy subungualisan is. Az ALM klinikai diagnózisa általában nehéz, mivel gyakran a melanoma csak részben pigmentált vagy akár teljesen amelanoticus (5. ábra). A „melanoma malignum” diagnózisa gyakran csak a késői stádiumban születik meg, amikor már a rossz prognózisra utaló errozív elváltozások vagy fekélyek megjelennek. Míg ez az altípus a kaukázusi populáció körében az összes melanomák kb. 5%-át adja, az afrikaiaknál és az ázsiaiaknál ez a leggyakoribb melanoma típus.

### Extrakután melanoma

Elvileg melanoma bárhol előfordulhat (beleértve a testüregeket), ahol melanocyták találhatóak (3. táblázat). A leggyakoribb nem bőr eredetű melanomák az anális mucosában, és nőkben a vaginális mucosában találhatóak, de időről-időre észlelhető a szájüreg, az orrüreg és az



5. ábra: Acrále lentiginosum melanoma (ALM)

ormelléküregek nyálkahártyájának melanomája is. Mivel ezek a melanomák a vizuális vizsgálat számára nem hozzáférhetők, korrekt diagnózis csak akkor születik meg, amikor a nagymértékű daganatnövekedés tüneteket okoz.

Ezért a nem bőrereditű melanomák prognózisa nagyon rossz. A szem melanomája speciális eset: az uvea és a retina melanomája teszi ki a nem bőrereditű melanomák nagyobb részét. Ezeket a melanomákat gyakran csak véletlenül, rutin szemvizsgálat során fedezik fel.

### Típus

### Rövidítés

### Előfordulás %

### Medián kor (év)

Superficialis terjedésű melanoma malignum

SSM

57.5

51

Nodularis melanoma malignum

NMM

21.4

56

Lentigo maligna melanoma

LMM

8.8

68

Acrále lentiginosum melanoma

ALM

4.0

63

Nem osztályozható melanoma

UCM

3.5

54

Egyéb (pl. nyálkahártya melanoma)

4.9

54

3. táblázat: A bőrereditű melanomák klinikai és hisztológiai altípusai a Német Szövetségi Köztársaságban (az adatok a DDG Melanoma Malignum Központi Regiszteréből származnak)

### 3.3 | A metasztatizáló melanoma kaszkád

Szemben a bőr egyéb epitheliális tumoraival [a 10-20-szor gyakrabban kialakuló basal-sejtes carcinomával (ulcus rodens) és prickle-cell carcinomával], a melanoma az átlagosan kisebb tumor-térfogata ellenére hajlamosabb az áttét-képzésre.

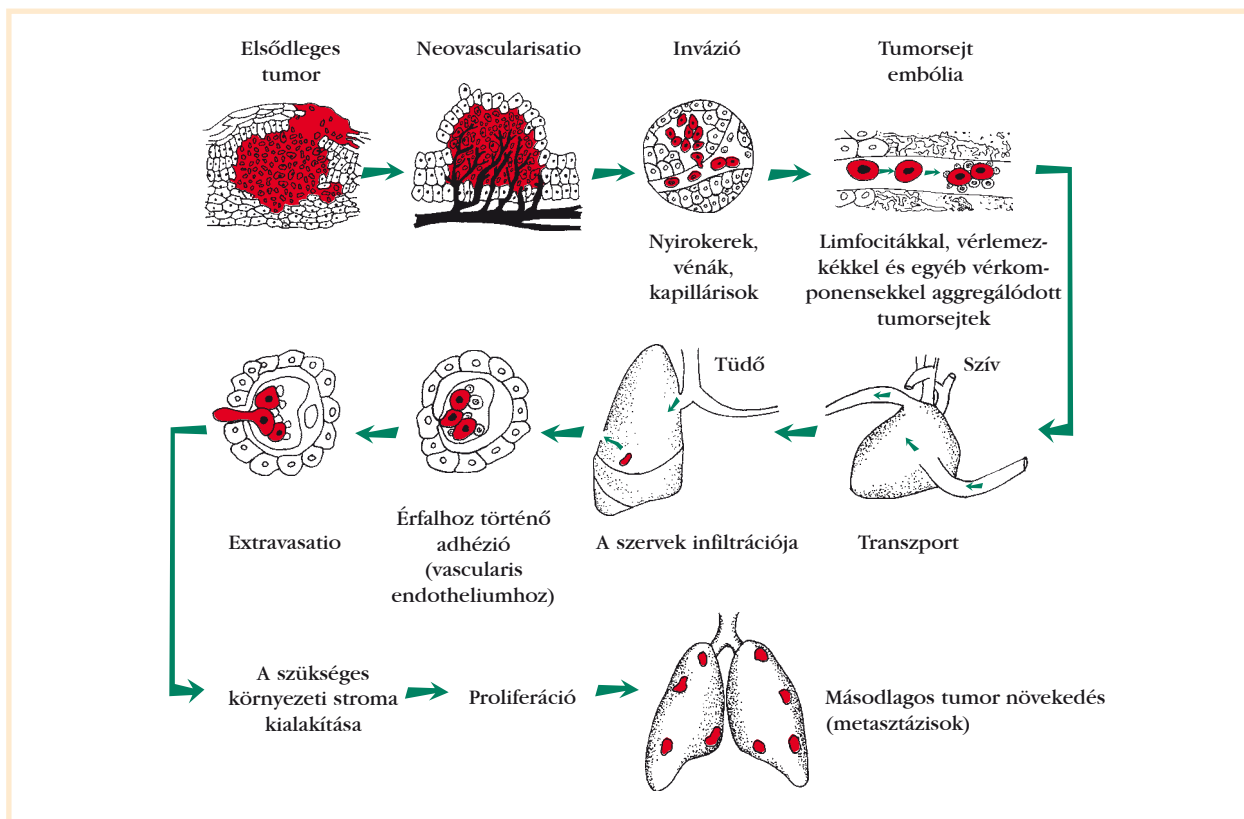
A „nyugvó” metasztatikus sejtek előfordulása érdekes sejtbiológiai jelenség. Így nem ritka, hogy melanoma malignum metasztázisait akár 10 év tünetmentes periódus után diagnosztizálják.

A metasztázis definíciója: daganat sejtek felszabadulása az elsődleges sejtmaszszából és képességük arra, hogy egy kaszkád egymást követő lépésein keresztül lánykolóniákat hozzanak létre más szervekben (6. ábra). A tumorsejtek egy meghatározott klónjának az elsődleges tumorból történő felszabadulása után a melanoma sejt képes kell, hogy legyen enzimikus degradációs folyamat segítségével átjutni az extracelluláris mátrixon. Egy további, fontos lépés a metasztázis folyamatának megértésében a neoan-

giogenezis. A vér- vagy nyirokerek endothel-falán áthatolva és ahhoz tapadva, a daganatsejtnak lehetősége van arra, hogy sikeresen folytassa a metasztatikus kaszkádot. Amint a tumorsejtek elérik a keringést, a legtöbb daganatsejt-embólus elpusztul a perifériás vérben.

A következő lépés a metasztatikus kaszkádfolyamatban a tumorsejtek megtapadása, melyet vagy aspecifikus módon a daganat- thrombusok, vagy a tumorsejteket szelektálni és azokhoz szervspecifikus módon tapadni képes aktivált adhéziós molekulák idéznek elő.

A vasculáris endotheliumhoz tapadt melanoma sejteknek ezután intravasatio és extravasatio után be kell épülniük az új szervbe. Végül a metasztatikus sejtek proliferálnak az „idegen” szövetben, autokrin vagy parakrin növekedési faktorok segítségével. Az angiogenesis lehetővé teszi a metasztázis növekedését, és így a mikrometasztázisból egy klinikailag és/vagy radiológiailag detektálható makrometasztázis fejlődik ki.



6. ábra: A metasztázis kaszkádja, Fidler után módosítva (1970)

## 4 | A melanoma malignum diagnózisa

### 4.1 | Az elsődleges tumor diagnózisa

Az ABCD szabály alapján történő diagnózist már tárgyaltuk a 3.1 fejezetben (6. oldal)

Az utóbbi néhány évben a vizuális diagnózist epilumineszcens mikroszkópiával egészítették ki. A pigmentsejt tumor morfológiai jellemzői 10X vagy 40X nagyítást használva jól láthatók, tovább javítva a diagnosztikai pontosságot. Azonban még az epilumineszcens mikroszkópia sem garantál 100% biztonságot, annak ellenére, hogy segít kizárni nonmelano-

cytás bőrtumorokat (pl. az eruptív angiómákat vagy a seborrheás keratozist).

### Bőr ultrahang

Újabban nagyfelbontású (20 MHz) ultrahangtransducereket használnak több klinikán a tumor vastagságának preoperatív meghatározására. A tervezett sebészeti beavatkozás előtti ultrahang diagnosztika elősegíti, hogy a daganatvastagságot maximális megbízhatósággal ítéljük meg.

## Biopszia/kimetszés

Ha egy melanocytás laesionál felmerül a melanoma gyanúja, akkor a cél a helyi érzéstelenítésben történő teljes kimetszés kell, hogy legyen. Néhány kivételes esetben ajánlható csak a biopsziás mintavétel. A régebbi dogmával és a széles körben elterjedt véleménnyel ellentétben a melanomából történő szövet biopszia nem rontja a prognózist, jóllehet az esetek többségében nem javallt ilyen eljárás.

A nagy kiterjedésű, arcon elhelyezkedő lentigo maligna melanoma kivétel, melyet mindig igazolni kell hisztológiailag, lágy röntgen (Dermopan) készülékkel végzett radioterápia, vagy nagyobb sebészeti beavatkozás előtt. Egy további kivétel a nagy acrale lentiginosum melanoma malignumok, ha klinikai vizsgálattal vagy epilumineszcens mikroszkóppal egyértelmű diagnózis nem érhető el. A nyálkahártya melanomák szintén nem mindig diagnosztizálhatók klinikailag, ezért néhány esetben biopsziás mintavételre van szükség.

## Hisztológia

A melanoma malignum diagnózisában bekövetkezett nagy fejlődés ellenére, a hisztológia jelenti továbbra is az arany standardot. Csak a hisztológia képes a daganat pontos vastagságának megmérése. Az Alexander Breslow által leírt módszer, mellyel meghatározzák a daganat maximális vertikális átmérőjét, nemzetközileg elismerést nyert. Eza (stratum corneum alatt elhelyezkedő) stratum granulosumtól a legmélyebben azono-

sítható daganatsejtekig mért vertikális daganatátmérőt jelenti. A tumor vastagságát mm-ben kell megadni.

A tumor vastagság mellett rendszerint megadják az invázió szintjét is (Wallace Clark szerint). A Clark-szint mérés a bőr sajátos anatómiai rétegeit veszi figyelembe. Minden szövettani leletnek nyilatkoznia kell arról, hogy észlelhető-e dense T-lymphocytákkal járó regresszió a papillaris dermisben vagy a dermisben. A melanoma malignum kifehéledését szintén fel kell tüntetni, mivel ez független prognosztikai jelentőséggel bír. További alapvető diagnosztikai paraméter, hogy kimutatható-e bármilyen, naevocelluláris naevusszal való kapcsolat.

## Immunhisztológia

A legtöbb melanoma konvencionális hisztológiával diagnosztizálható. Klinikai és szövettani diagnosztikai nehézséget leggyakrabban az amelanoticus melanomák egyéb rosszindulatú daganattól történő elkülönítése okoz.

A melanomák nagy számú, többé vagy kevésbé specifikus antigént expresszálnak („melanoma-asszociált antigének", MAA), melyek monoklonális vagy poliklonális antitestekkel detektálhatók.

## Differenciálódási antigének

A szövettanban a melanocytá és non-melanocytá eredetű tumorok elkülönítésére használt legismertebb differenciálódási antigén az S-100 protein és a HMB-45 antigén.

Az S-100 protein egy savas kalcium-kötő protein, mely nemcsak melanocytákban és melanoma sejtekben expresszálódik erőteljesen, hanem az idegrendszerben található sejtekben is. A rutin immunhisztológiai diagnózishoz a paraffinba ágyazott metszeteken S-100 protein ellen termelt poliklonális nyúl antiszérumot használnak.

További, melanoma és nonmelanocytás daganatok elkülönítésére használt diagnosztikum a HMB-45 antigén (gp100) elleni antitest.

Jelenleg mind az S-100, mind a HMB-45 ellenes antitestet alkalmazzák az MM differenciáldiagnosztikájában.

## 4.2 | Staging

Amikor Németországban egy betegnél invázív melanomát találnak, a következő diagnosztikai vizsgálatokat végzik el a

- Teljes klinikai vizsgálat
- Laboratóriumi tesztek:
  - Vérsejt szám
  - Máj enzimek
  - süllyedés

Az elsődleges tumor sebészeti eltávolítása után regionális stádium meghatározás ajánlott, ami a nyomon követés, gondozás része. Ezt a metasztázis rizikója és az elsődleges tumor sebészeti eltávolítása

## Progresszió-asszociált melanoma antigének

Jelenleg kevés olyan monoklonális antitest kapható a kereskedelemben, mely rutin paraffinos metszeteken történő progresszió asszociált melanoma antigén (PAMA) detektálására használható.

Az olyan proliferációs markerek, mint a Ki-67, a MIB-1 és Ki-S5 kimutatását nem vették fel a melanoma malignum ajánlott szövettani standardjai közé. Ez főként annak a ténynek köszönhető, hogy a legtöbb proliferációs markerre (különösen a Ki-67 és epitópjaira) irányuló kutatás azt mutatta, hogy a melanocytá tumorok proliferatív aktivitása nagyon jól korrelál a tumor vastagságával és így nagyon valószínű, hogy ezen paramétereknek nincs független prognosztikai értéke.

Német Dermatológiai Társaság (DDG) 1994 és 1998-ban megállapított ajánlásai alapján:

- Regionális nyirokcsomó ultrahang
- Mellkas röntgen. (PA és laterális)
- Abdominális ultrahang

után eltelt idő alapján végzik. Mivel az MM elsődleges diagnózisát követő első néhány évben legnagyobb a metasztázis kialakulásának valószínűsége, a nyomon követés ebben a periódusban a legintenzívebb,

kezdetben 3 havonkénti konzílium szükséges (3. táblázat).

Újabban a melanoma malignum metasztázisainak kimutatására pozitron emissziós tomográfiát (PET) is használnak. A kezdeti tanulmányok relatíve magas szenzitivitással és specificitással kecsegtetnek melanoma malignum esetében. Azonban egyelőre még nem lehet biztonsággal eldönteni, hogy a PET helyettesíteni fogja-e a hagyományos stádium besorolási eljárásokat, mint a CT és/vagy

MRI, vagy valóban képes-e javítani ezen vizsgálatok megbízhatóságán.

A laboratóriumi paraméterek rutin meghatározása, mint a vérsajt szám, máj-funkciós tesztek, csak limitáltan használhatók elsődleges melanomás betegek esetében, amikor nincs bizonyíték metasztázisra. Egy amerikai, több centrumban végzett tanulmány azt mutatta, hogy az abnormális laboratóriumi paraméterek a legkritkább esetben egyetlen indikátorai a tumor progressziónak.

Vizsgálatok	1-3 év a műtét után		4-5 év a műtét után		5-10 év a műtét után	
	I/II	III	I/II	III	I/II	III
<b>Tumor stádium</b>						
Vérminta	3 havonta	3 havonta	6 havonta	3 havonta	évente	6 havonta
Egésztst vizsgálat	3 havonta	3 havonta	6 havonta	3 havonta	évente	6 havonta
<b>Képpalkotó eljárások</b>						
Hasi/nyirokcsomó ultrahang	évente	6 havonta	évente	6 havonta	szükség esetén*	6 havonta
Mellkas röntgen	évente	-	évente	-	szükség esetén*	szükség esetén*
CT (mellkasi/hasi)	-	6 havonta	-	6 havonta	-	évente
Fej MRI	-	6 havonta	-	6 havonta	-	évente
Csont szcintigráfia		*		*		*
PET		*		*		*

\*Indikáció: Abban az esetben, ha metasztázisra utaló klinikai tünet felmerül, vagy valamilyen speciális információra van szükség.

**4. táblázat:** Nyomon követési ütemterv melanomás betegek számára a Kielet Egyetem Dermatológiai Osztályán, a DDG ajánlásainak megfelelően.

### Kritikai megjegyzések:

A Németországban az elsődleges tumorok esetében alkalmazott stádium besorolási eljárások és a melanomás betegek nyomon követésére használt újabb diagnosztikai vizsgálatok sokkal átfogóbbak, összehasonlítva a sok más országban megszokott gyakorlattal.

Például Hollandiában egyáltalán nem végeznek stádium besorolást, legalábbis olyan betegeknél, ahol alacsony a metasztázis kialakulásának rizikója ( $< 1$  mm tumor vastagság). A rutin laboratóriumi tesztek megítélése szintén kritikai értékelést igényel.

Hollandiában a rutin laboratóriumi vizsgálatok nemcsak, hogy nem szerepelnek a melanoma malignum elsődleges diagnosztikájában és nyomon követésében, de az ilyen vizsgálatoknak az értéktelenséget nyíltan hangoztatják, mondván, hogy alacsony a szenzitivitásuk és mindenek felett alacsony a specificitásuk. A nemzetközi irodalom melanoma nyomon követési monitorozásának kritikai tanulmányozása azt mutatja, hogy legalábbis az I és II stádiumban (elsődleges tumorok távoli metasztázis nélkül) a speciális vizsgálatok, mint a

mellkas átvilágítás és az abdominális ultrasonográfia több fals-positív, mint igaz-positív eredményt ad metasztázisokra. A fals-positív eredmény súlyos pszichológiai bizonytalanságot okoz a betegeknél, valamint további vizsgálatokat eredményez (CT vagy MRI) és magas költségű nyomon követést generál. Kérdéses marad, hogy vajon Terhune és munkatársainak eredménye (15% fals-positív mellkas röntgen lelet) azt sugallja-e, hogy a szenzitívebb spirál-CT technikát kell használni nyomon követésre. Érdemes elgondolkodni azon, hogy vajon az ilyen vizsgálatokat nem kellene-e olyan betegek számára fenntartani, akik nagyon magas metasztázis rizikócsoportha tartoznak (III stádium, lokális és regionális metasztázis után). Sürgősen szükség lenne a klinikai, speciális vizsgálatok és a modern tumor markereket használó laboratóriumi diagnosztikai technikák (például S100 fehérje) értékének prospektív tanulmányozására beleértve az ár/hatékonyság elemzést és a melanomás betegek életminőségének nyomon követésük során történő értékelését .

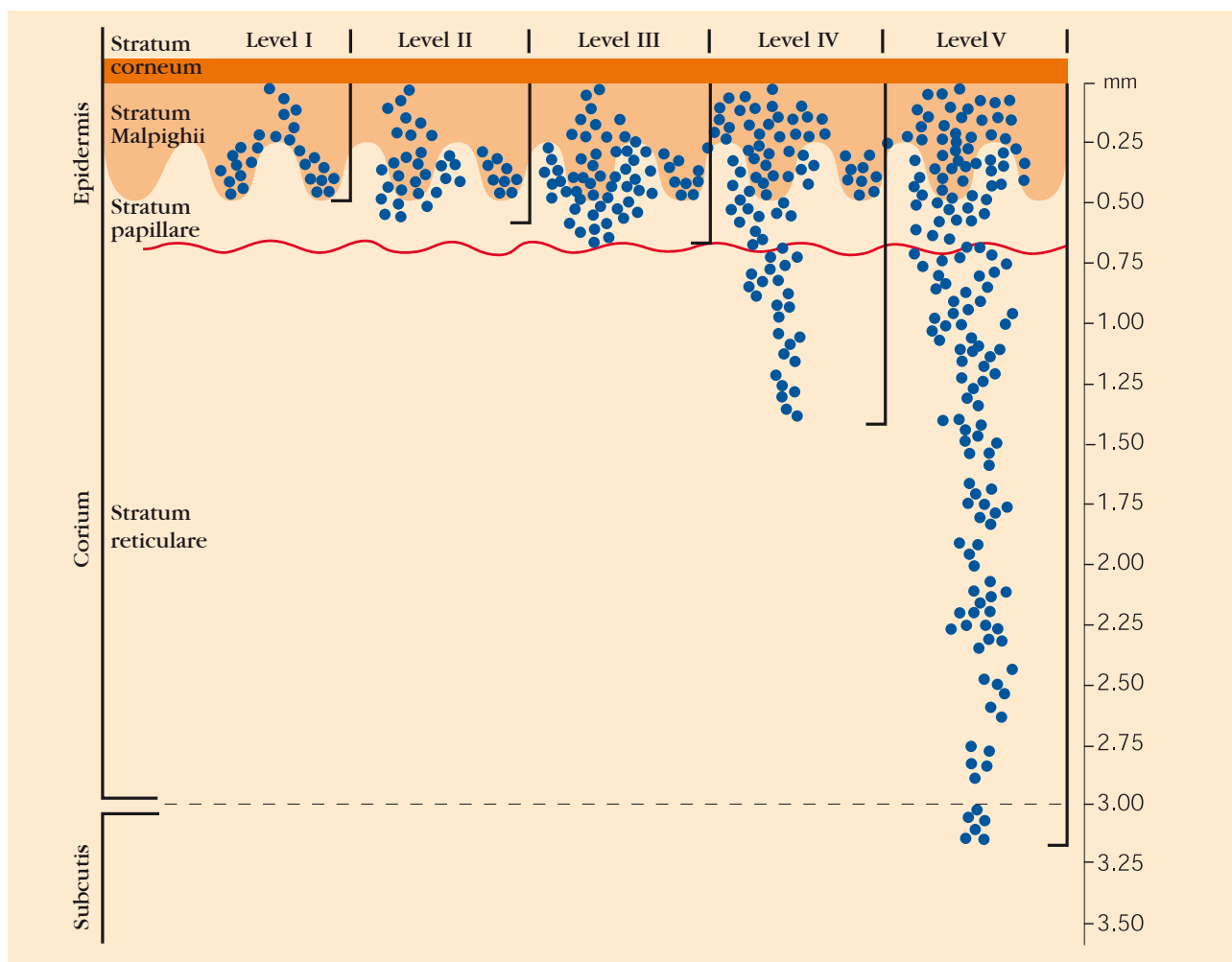


## 5. | Prognosztikai paraméterek/stádiumok szerinti osztályozás

### Hisztológiai faktorok

A melanoma malignumra jelenleg elfogadott prognosztikai paraméterek (5. táblázat) a tumor növekedés korai pathogenetikai koncepciójából származnak, melyet Wallace Clark és Alexander Breslow fogalmazott meg (7. ábra).

Ezeket most valamennyi stádium besorolási rendszerben használják. A primer tumor klinikailag és hisztológiailag detektálható ulcerációja szintén negatív prognosztikai indikátornak tekintendő.



7. ábra: A diagram a tumor vastagságot és a Clark szinteket hasonlítja össze melanomában, Hölzle, Kind és Plewig után módosítva (1991)

Breslow		Clark	
< 0.75 mm	95%	II:	95%
0.75-1.49 mm	85%	III:	81%
1.5-4 mm	66%	IV:	68%
> 4 mm	46%	V:	47%

5. táblázat: Melanoma: túlélési ráták (Morton és munkatársai szerint, 1993)

### Klinikai faktorok

Egy nagyszabású multivariáns analízis azt igazolta, hogy a felső törzsön, a felkaron, a nyakon és a hajas fejbőrön [TANS (trunk, arm, neck, scalp)] kialakuló melanoma szignifikánsan rosszabb prognózist ad, mint az egyéb helyeken előforduló (6. táblázat). A nem szintén független prognosztikai faktor: különböző tanulmányok azt mutatják, hogy a nőknél jobb a prognózis, mint a férfiaknál.

Az olyan betegeknél, akiknek lokális vagy regionális melanoma metasztázisuk van, az in-transit és a nyirokcsomó metasztázisok mérete és száma kedvezőtlen prognosztikai faktornak számít.

A távoli metasztázisban szenvedő betegeknél a metasztázisok száma és mérete (a tumor tömeg nagysága), az áttét okozta szervinfiltráció helyzete és a betegek általános klinikai állapota (Karnofsky index) a legfontosabb prognosztikai indikátor. A betegek neme, az elsődleges tumor Breslow-módszer szerinti mérete és kiterjedése, a kiújulás-mentes intervallum hossza csak alárendelt fontosságú távoli áttét esetén.

A távoli metasztázisban szenvedő betegeknél a metasztázisok száma és mérete (a tumor tömeg nagysága), az áttét okozta szervinfiltráció helyzete és a betegek általános klinikai állapota (Karnofsky index) a legfontosabb prognosztikai indikátor. A betegek neme, az elsődleges tumor Breslow-módszer szerinti mérete és kiterjedése, a kiújulás-mentes intervallum hossza csak alárendelt fontosságú távoli áttét esetén.

Prognosztikai paraméter	Összehasonlított faktorok		p érték
S-100B szint	> 0.20 mg/l*	vs. < 0.20 mg/l	0.002
LDH szint	> 240 U/l*	vs. < 240 U/l	0.011
Nem	nő	vs. Férfi	0.023
Csontáttét	detektálható*	vs. nem detektálható	0.047
Thrombocytaszám	> 400 x 10 <sup>9</sup> /l*	vs. < 400 x 10 <sup>9</sup> /l*	0.059
Az érintett szervek száma	3 vagy több	vs. 1	0.078
Az érintett szervek száma	2 vagy több	vs. 1	0.101
Máj metasztázis	detektálható *	vs. nem detektálható	0.132
Tüdő metasztázis	detektálható *	vs. nem detektálható	0.380
Haemoglobinszint	< 12 g/dl*	vs. > 12 g/dl	0.450
Cerebrális metasztázis	detektálható *	vs. nem detektálható	0.463

\* kedvezőtlen prognózist jelző faktor

6. táblázat: Klinikai és laboratóriumi prognosztikai faktorok univariáns analízise távoli metasztázisos melanomás betegeknél (Hauschild és munkatársai szerint, 1999.)

## Osztályozás

Általában a csak primer daganatos (pT) betegeket eltérően értékelik azoktól, akiknek lokális vagy regionális metasztázisuk (N), vagy távoli metasztázisuk van (M). A melanomák alosztályba sorolása a TNM klasszifikáció szerint történik, és ha ellentmondás van a tumor vastagsága és a Clark szint között, akkor valamennyi esetben

a kevésbé kedvező eredményt használják a pT osztályozáshoz (7. táblázat). Az UICC (Union Internationale Contre le Cancer) stádium besorolási módszer a nagy vastagságú primer melanomát (> 4 mm és/vagy Clark V szint) regionális áttétellel rendelkező tumornak tekinti (8. táblázat).

### **pT** Elsődleges tumor\*

pT is	Melanoma in situ (I Clark szint)
pT 1	Tumor vastagság < 0.75 mm és/vagy II Clark szint
pT 2	Tumor vastagság 0.76-1.5 mm és/vagy III Clark szint
pT 3	Tumor vastagság 1.51-4 mm és/vagy IV Clark szint
pT 4	Tumor vastagság > 4 mm és/vagy V Clark szint

\* Abban az esetben, ha ellentmondás van a tumor vastagsága és a Clark szint között, a pT kategóriát minden esetben a kevésbé kedvező lelet alapján határozzák meg.

### **N** Regionális nyirokcsomók

NX	A regionális nyirokcsomót nem lehet értékelni
N0	Nincs regionális nyirokcsomó metasztázis
N1	Metasztázis egyetlen regionális nyirokcsomóban, 3 cm legnagyobb átmérővel
N2	Metasztázis(ok) egyetlen regionális nyirokcsomóban, 3 cm legnagyobb átmérővel és/vagy in-transit metasztázisok**
N2a	Metasztázis(ok) nagyobb, mint 3 cm átmérővel
N2b	In-transit metasztázis(ok)
N2c	Metasztázis(ok) nagyobb, mint 3 cm átmérővel és in-transit metasztázis(ok)

\*\* Az in-transit metasztázisok a bőrben vagy a subcutisban előforduló regionális metasztázisok, melyek legalább 2 cm távolságra vannak az elsődleges tumortól.

### **M** Távoli metasztázisok

MX	A távoli metasztázis jelenlétét nem lehet értékelni
M0	Nincs távoli metasztázis
M1a	Bőr, subcutis vagy nyirokcsomó érintettség, a regionális nyirokcsomó pozitivitás mellett
M1b	Visceralis metasztázisok

7. táblázat: A melanoma malignum pTNM klasszifikációja

A német Központi Melanoma Malignum Regiszter vizsgálata azt igazolja, hogy az osztályozás csekély módosításával az individuális rizikócsoporthoz elkülönítése messze jobb, mint ahogy az a jelenlegi

UICC klasszifikáció alapján lehetséges. A Német Dermatológiai Társaság (DDG) osztályozásra, prognosztikai becslésre és melanoma kezelésre vonatkozó ajánlásai a melanoma DDG klasszifikációján alapulnak (9. táblázat).

Stádium	pT	N	M
I stádium	pT1, pT2	N0	M0
II stádium	pT3	N0	M0
III stádium	pT4	N0	M0
IV stádium	valamennyi pT	N1, N2	M0
	valamennyi pT	valamennyi N	M1

8. táblázat: A melanoma malignum UICC klasszifikációja

Stádium	pT	N	M	10 éves túlélés (%)
Ia stádium	pT1 (< 0.75 mm)	N0	M0	97
Ib stádium	pT2 (0.76-1.5 mm)	N0	M0	90
Ila stádium	pT3 (1.51-4mm)	N0	M0	67
Ilb stádium	pT4 (> 4 mm)	N0	M0	43
IIIa stádium	pTa <sup>1</sup> , pTb <sup>2</sup>	N0	M0	28
IIIb stádium	valamennyi pT	N1, N2	M0	19
IV stádium	valamennyi pT	valamennyi N	M1	3

<sup>1</sup> pTa = szatellit metasztázis, <sup>2</sup> pTb = in-transit metasztázis

9. táblázat: A melanoma malignum DDG klasszifikációja a prognózis megjelölésével

## 6. | A melanoma kezelése

### 6.1 | Adjuváns sebészeti kezelés

#### Az elsődleges tumor eltávolítása

Az elsődleges tumor kimetszésének tervezése általában a Breslow módszer szerint becsült tumor vastagságon alapul, vagy – a biopsziát követő szekunder excisio esetén – a hisztológiai lelet adja meg a pontos tumor vastagságot. Melanoma eltávolításra a prognosztikailag orientált, fokozatosan radikális eljárások az elfogadottak. A „3 lépéses” prognosztikailag orientált eljárás szerint 1 cm-es biztonsági határt kell alkalmazni 1.0 mm-es tumor vastagság alatt, 2 cm-es határt 1.0-4.0 mm-es tumor vastagság esetén és 3 cm-es határt, ha a tumor vastagsága nagyobb, mint 4 mm.

#### Őrszemnyirokcsomó biopszia (Sentinel Node Biopsy, SNB)

A metasztatizáló melanomák kb. 80%-ában a disszemináció első manifesztációjaként a tumor sejtek a regionális nyirokcsomókban jelennek meg. A nyirokcsomók elektív disszekciójának terápiás értékével foglalkozó több éves vita után az eljárás már nem ajánlott.

Az utóbbi időben egy új hisztológiai „mikro-stádium megállapító” módszert írtak le a nyirokcsomók értékelésére. Az úgynevezett „sentinel” (őrszem-) nyirokcsomó biopsziáját, vagy az első drenáló (őrszem) nyirokcsomó eltávolítását végzik.

Az elsődleges melanoma nyirokdrenázsát Patent Blue és/vagy izotóp injekcióval identifikálják. A jelző anyag koncentrációja az első drenáló nyirokcsomóban lehetővé teszi, hogy ezt a nyirokcsomót ki lehessen mutatni. Az esetek 95%-ában a tumor nyirokelvezető területén elhelyezkedő jelölt nyirokcsomóban található az első áttét. Az SNB nagy valószínűséggel megbízható technika a nyirokcsomók patológiai osztályozására. A melanoma metasztázisok szövettani megjelenítése tovább javítható, ha a szokásos haematoxylin-eosin festésen túl az S-100 és a HMB-45 melanoma marker immunhisztokémiai kimutatását is elvégzik. 1999-ben az USA-ban egy csoport 679 melanomás beteget értékelő tanulmányában kimutatta, hogy az elsődleges tumorstádium megállapításához az SNB a legértékesebb prognosztikai paraméter.

Azon betegek 92%-a, akiknek őrszemnyirokcsomója negatívnak bizonyult (nyirokcsomóik nem voltak érintettek) tumormentes maradt a 3 éves nyomon követés során, szemben az őrszem nyirokcsomójukban bizonyítottan áttétet hordozókban, akiknek csak 63%-ánál volt tumormentesség megfigyelhető.

A javított individuális prognosztikai értékelés azt jelenti, hogy az őrszemnyirokcsomónak, mint osztályozási tényezőnek nagy jelentősége lehet az adjuváns gyógyszeres terápia tanumányozásában.

Az a kérdés, hogy javítja-e a melanomás

betegek túlélését, ha az őrszemnyirokcsomó eltávolítását (abban az esetben, ha metasztázis mutatható ki) a nyirokcsomó terület teljes megtisztítása (radikális lymphadenectomia) követi, csak nagyszabású prospektív vizsgálat után válaszolható meg.

---

## 6.2 | Adjuváns gyógyszeres kezelés

Az adjuváns orvosi kezelés célja, hogy megsemmisítse a már létező, de klinikailag okkult, standard festési eljárásokkal ki nem mutatható mikro-metasztázisokat. Az utóbbi néhány évtizedben a klinikai tanulmányok keretein belül az adjuváns terápiához gyakorlatilag valamennyi, távoli áttét kezelésében hatásosnak bizonyuló citosztatikus gyógyszer használatos volt. A rendelkezésre álló eredmények alapján, a citosztatikus ágensek adjuváns kezelésre történő használata a klinikai tanulmányokon kívül még nem ajánlott.

Jelenlegi tudásunk szerint a sikeres adjuváns terápia legígéretesebb vegyületei az interferonok, különösen az  $\alpha$ -interferon. Négy nagyszabású randomizált prospektív tanulmány egyetértett abban, hogy az  $\alpha$ -interferon kezelt betegek kiújulás mentes túlélése javult a nem-kezelt kontrol csoporthoz viszonyítva. Az olyan nyirokcsomó áttét nélküli betegek, akiknél a tumor vastagsága nagyobb volt, mint 1,5 mm, rendszeresen, hetente háromszor, 3 millió IU  $\alpha$ -interferon kezelésben részesültek. A nyirokcsomó metasztázisos betegek viszont jóval

nagyobb dózist kaptak (Kirkwood módszer szerinti nagydózisú  $\alpha$ 2b-interferon terápia).

Annak ellenére, hogy randomizált prospektív tanulmányok állnak rendelkezésre, jelenleg még nem lehetséges, hogy biztos ajánlatot tegyünk az adjuváns  $\alpha$ -interferon kezelés optimális dóziséra és időtartamára. Az adjuváns kezelést addig kell fenntartani, ameddig csak lehetséges, az ezt alátámasztó bizonyítékok egyre szaporodnak. Már rendelkezésre állnak az első ígéretes eredményekről beszámoló, genetikailag módosított tumor sejtekkel vagy melanoma asszociált dendritikus sejtekkel távoli metasztázisos (IV. stádiumban lévő) betegeken végzett tanulmányok. Ha ez a fajta vakcinációs stratégia folyamatosan jó eredményt mutat a nagyobb tumor terhelésű betegeknél, akkor ezt a kezeléstípust hamarosan bevezetik az adjuváns használatban is. Az aktív, daganatsejt ellenes specifikus immunizáció szempontjából ez racionálisabb megközelítés lenne.

### 6.3 Palliatív kezelés

A melanoma malignum palliatív kezelése a távoli metasztázisos (IV) stádium kezelését jelenti. A kezelés megválasztása alapvetően a minden egyes betegre szabottan értékelendő prognosztikai faktorok összességétől függ. Így a metasztázishelye (viscerális vs. nem-viscerális), a tumor szóródása (a metasztázisok száma), a metasztázisos növekedés dinamikája, és mindenek fölött az összes kritikus tényező, mely a beteg általános klinikai állapotára hatással van, mindmind döntő fontosságú.

Általában a palliatív terápia magában foglalhatja a sebészeti módszereket, a radioterápiát, a citosztatikus kemoterápiát és az immunmodulációs eljárásokat. Annak ellenére, hogy a remissziós ráta csak 15%, a dacarbazine (DTIC) még

mindig a kemoterápia standard formája távoli metasztázisos melanoma malignum esetén. Jelenleg még nem tisztázott, hogy vajon a citosztatikus ágensek kombinációja az interleukin-2 és az  $\alpha$ -interferon citokinekkal szignifikánsan növeli-e a betegek túlélését, bár ezek a citokinek, amikor önmagukban alkalmazták őket melanomás betegek távoli metasztázisának kezelésére, 15%-os válasz-rátát mutattak. Egy amerikai tanulmány biokemoterápia után 62% remissziós rátát mutatott, 20% teljes remisszióval. Meglepő volt, hogy az összes kezelt beteg 10%-a több mint 2 évig tartó teljes remissziót mutatott, és nem volt kiújulás ezt követően. Ezeknek az eredményeknek még az óvatos interpretációja is azt a feltevést igazolja, hogy meg lehet gyógyítani a távoli metasztázisos betegek egy részét.

## 7. | Tumor markerek melanomában

Az utóbbi időben nagy erőfeszítések történtek melanoma-asszociált vegyületek vérből történő mennyiségi meghatározására. A 10. táblázat áttekintést nyújt azokról a komponensekről, melyek melanomás betegek vérében kimutathatók, és valamennyire kapcsolatban állnak a betegség progressiójával.

### Citokinek

A citokinek alapvető szerepet játszanak az intercelluláris kommunikációs hálózatban. A test specifikus immunológiai és nem-immunológiai reakcióinak fő regulátorai. A hatásuk alapján a citokinek a proinflammatorikus (pl. interleukin-1 és -2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) és anti-inflammatorikus (pl. IL-1 receptor antagonist; IL-10; TGF- $\beta$ ) citokinek csoportjába sorolhatók. Az utóbbi néhány évben számos ELISA tesztet fejlesztettek ki a különböző citokinek kimutatására. Az egyik cél az volt, hogy lehetővé váljon használatuk a tumoros betegek diagnózisában és monitorozásában.

Általánosságban a citokinek szérum meghatározása nem használható megbízható tumor markerként melanomában, mivel nemcsak a szenzitivitásuk, hanem ami még fontosabb, a specificitásuk is túl alacsony.

### Adhéziós molekulák

Az adhéziós molekulák sejtmembrán fehérjék, melyek döntő fontosságúak a sejt-sejt és a sejt-mátrix kommunikációban, ezért nagy jelentőségük van az immunreakciók fiziológiai és patológiai lefolyásában, a gyulladáshoz kapcsolódó reakciókban, a sebgyógyulásban és a tumor metasztázisban.

Az egyes adhéziós molekulákat ELISA tesztel lehet meghatározni. A publikált tanulmányok megerősítik, hogy az adhéziós molekulák nagyszámú immunológiai és nem-immunológiai folyamatban vesznek részt. Ezért, mivel specificitásuk alacsony, melanoma esetén nincs értékük mint tumor markereknek.

### Metalloproteinázok

A tumor sejtek szeparálódása az elsődleges sejt-tömegetől és migrációjuk a körülvevő stromán keresztül a komplex metasztázis kaskád fontos része. Ez a tény vezetett a metalloproteinázok (pl. a IV típusú kollagenáz) felfedezéséhez, mivel ezek szükségesek a tumor sejtek migrációjához. Immunhisztokémiai és biokémiai tanulmányok azt mutatják, hogy a különböző tumorok inváziós potenciálja erősen függ - egyéb más faktorok mellett - a metalloproteinázok aktivitásától.



## Melanoma-asszociált

### antigének

- Tirozináz
- S-100B
- MART-1 / Melan-A
- MIA
- Pmel 17
- NSE
- MAGE-3
- LASA
- gp100 / HMB-45
- Gangliozidok

## Melanin szintézis

### metabolitjai

- 5-S-CD
- 6H5M12C

## Citokinek

- sIL-2R
- IL-8
- IL-10

## Adhéziós molekulák

- ICAM-1
- VCAM-1
- CD44 izoformok

## Metalloproteinázok

- CuZnSOD
- MnSOD

**10. táblázat:** A melanoma progressziójával szignifikánsan kapcsolatban álló, vérben detektálható vegyületek áttekintése

A különböző metalloproteinázok szérum-szintjének meghatározása ma standardizált ELISA tesztekkel lehetséges. Az eddigi tanulmányok azt erősítették meg, hogy a metalloproteinázok kvantitatív mérése nem eléggé specifikus ahhoz, hogy a melanoma malignum értékes tumor markereként lehessen számon tartani.

### A melanin bioszintézis metabolitjai

Az utóbbi időben kísérelték meg a pigment szintézis metabolitjainak meghatározását a metasztázis kimutatására felhasználni. A plazmában, a szérumban és a vizeletben levő metabolitok pontos meghatározása nem volt megoldható a HPLC megjelenése előtt.

A most kimutatható vegyületek az 5-S-cysteinyldOPA (5-SCD), mely a sárgás-vörös phaeomelanin tiol származéka, és a 6-hidroxi-5-metoxi-indol-2-carboxilsav (6H5MI2C), amely egy indol-derivátum és a barnás-fekete eumelanin metabolitja.

Az irodalomból ismert, hogy ezeknek a metabolitoknak szérum vagy plazma szintjeiben jelentős variáció figyelhető meg, mely a pigmentáció fokától, a beteg etnikai eredetétől, korától, a melanoma pigmentációjának fokától és a melanoma metasztázisaitól függ, valamint attól, hogy milyen mértékben volt kitéve a beteg nap-(UV-)sugárzásnak.

Általában úgy tűnik, hogy a melanin szintézis metabolitjai (különösen az 5-SCD) alapvetően használhatók tumor markernek melanómában, mivel magas a specificitásuk. A szenzitivitásnak egy „mindennapi” kimutatási teszttel végzett vizsgálata nagyobb betegpopuláción azonban még nem történt meg.

### **Tirozináz RT-PCR**

A tumor specifikus RNS RT-PCR analízise egy érdekes diagnosztikai megközelítés az onkológiában. Ez a technika olyan szenzitív, hogy egyetlen tumorsejt is detektálható 10 millió normál sejt közül. Így lehetővé válik, hogy számos tumornál molekuláris biológiai technikákkal kis számú tumorsejtet mutassanak ki a test különböző kompartmentjeiből, pl. a vérből vagy a csontvelőből. RT-PCR használatával detektálható a tirozináz mRNS, mely specifikus a melanocytá sejtekre, és így a tirozináz pozitív sejtek perifériás vérből történő kimutatása lehetővé vált. Mivel melanocyták nem lépnek be a keringésbe, és a szennyeződés (a perkután vérvétel miatt) kizárható volt, ezért azt a következtetést lehetett levonni, hogy melanoma sejtek voltak jelen a vérben.

A IV. stádiumban lévő melanomás betegekben a tirozináz pozitivitás aránya 0 és 100% között változott a különböző klinikai tanulmányokban. A különböző publikációk eltérő PCR eredményei annak tulajdoníthatók, hogy pl. eltérés van a technikákban és módszerekben, vagy a betegek kiválasztásában.

Bármilyen fenntartása is legyen valakinek a molekuláris biológiai diagnózissal szemben, nem lehet figyelmen kívül hagyni, hogy a test különböző területein szétszóródott tumorsejtek kimutatása teljesen új betekintést nyújt a metasztázis biológiájába. Ahhoz, hogy a melanómában a tirozináz RT-PCR-t megbízhatóbban tudjuk értékelni, optimalizált módszereket és standardizált technikát alkalmazó további tanulmányok szükségesek.

### **Melanoma inhibitor aktivitás (MIA)**

Regensburgi és wützburgi csoportok eddig ismeretlen fehérjét izoláltak melanomás betegek cerebrális metasztázisából, melyet melanoma inhibitoros aktivitásnak neveztek el. A fehérje molekulásúlya 10 kDa. Egy MIA-ELISA-t fejlesztettek ki, melyet melanomás betegeket és egy reprezentatív kontroll csoportot összehasonlító klinikai tanulmányban használtak. Egy kezdeti tanulmányban (csak egy központban) minden kétséget kizáróan kimutatták, hogy az összes melanoma metasztázisos beteg szérumájában a MIA értékek patológiás szintre emelkedtek (11. táblázat). Gyulladásban és egyéb neoplasiában szenvedő betegek tanulmányozása azt mutatta, hogy a teszt specificitása is magas.

Következtetésképpen, a MIA klinikai értéke még nem becsülhető meg biztosan, mivel még nem végeztek több centrumban végzett nemzetközi tanulmányokat nagyszámú beteganyagban.

<b>Markertípus</b>	<b>Használt markerek</b>	<b>Prognosztikai relevanciája demonstrálva* / tanulmányszám</b>	<b>Betegek száma</b>
<b>A melanin szintézis enzimjei és metabolitjai</b>	a-MSH	0/1	37
	Tirozináz	1/1	10
	Tirozináz-RT-PCR	8/19	967
	5-S-CD	4/6	203
	6H5M12C	1 /2	75
<b>Adhéziós molekulák</b>	ICAM-1	4/8	633
	PECAM-1	0/1	119
	CD44	0/2	153
<b>Citokinek</b>	IL-2R	0/2	63
	IL-8	1/1	56
	IL-10	1/1	104
<b>Metalloproteinázok</b>	MnSOD	0/1	33
	CuZnSOD	0/1	256
<b>Melanoma-asszociált antigének</b>	NSE	3/6	841
	LSA	3 /4	618
	S-100	13/14	2454
	MIA	1/1	112

\*A szerzők véleménye az absztraktban kifejtve

**11. táblázat:** A potenciális szerológiai tumor markerek klinikai vizsgálatának értékelése melanomában (1998. december)

## 8. | A Sangtec 100, mint tumor marker jelentősége melanomában

### 8.1 | Az S-100 proteincsalád biológiája

Az S-100 proteint, ami onnan kapta a nevét, hogy 100%-ig oldódik telített ammónium-szulfát oldatban semleges pH-n, először 1965-ben izolálták marha agyszövetből. Kezdetben azt gondolták, hogy az S-100 idegszövet specifikus, mivel főleg a glia sejtek és a Schwann sejtek expresszálják. Isobe csoportjának 1981-ben sikerült kimutatni, hogy a protein 2 alegységből áll (S-100 $\alpha$  és S-100 $\beta$ ), mely három különböző izomer formát alkot (S-100 $\alpha\alpha$ , S-100 $\alpha\beta$  és S-100 $\beta\beta$ ), és molekulásúlya kb. 10 kD/ $\alpha$ . Az S-100 protein családot, melyet eredetileg egy amerikai csoport fedezett fel, 1995-ben újraosztályozták, amikor az 1q21 kromoszóma régióban „élesztő műtermék kromoszóma” (yeast arteficial chromosome, YAC) segítségével izolálták.

Heizmann csoportjának Zürichben sikerült 9 különböző, S-100 proteint kódoló gént lokalizálni. Ezután, a protein, mely S-100 $\alpha$  volt, most S-100A1, az S-100 $\beta$  pedig S-100B nevet kapta. Az S-100B protein mind homodimer (S-100B-B), mind heterodimer (S-100A1-B) formában hajlamos dimert képezni, (12. táblázat).

Az S-100 protein család funkciói még nem teljesen pontosan ismertek, de az utóbbi években egyre jobban megértjük ezeknek a kalcium függő proteineknek a biológiáját. Eddig az S-100 család 19

Előző	Jelenlegi
S-100 $\alpha$	S-100 A1
S-100 $\beta$	S-100 B
S-100 $\alpha\alpha$	S-100 A1-A1
S-100 $\alpha\beta$	S-100 A1-B
S-100 $\beta\beta$	S-100 B-B

12. táblázat: Az S-100 protein nomenklatúrája

tagját írták le, valamennyi különböző szöveti expressziót mutat. Fő funkciójuk az intracelluláris kalcium metabolizmus kontrollja, hatásukat mint kalcium receptor proteinek fejtik ki, bár extracellulárisan is rendelkeznek funkcionális tulajdonságokkal.

Ráadásul az S100A1 és S-100B képes nem kalciumfüggő módon kötődni a „gap junction” proteinekhez, és így jelentősen befolyásolni a sejt-sejt kommunikációt. Szintén leírták, hogy egyéb intracelluláris funkciókat is befolyásolnak, úgymint a sejtstruktúra változását, az energia metabolizmust (az aldoláz és a glikogén foszforiláz modulálásával) és a szignál transzdukciót.

Az S-100 protein sejtnövekedésre gyakorolt hatása, mely oly fontos az onkológiában, megérdemel egy rövid magyarázatot:

Kísérleti tanulmányok az S-100A1 és/vagy az S-100B emelkedett intra-tumorális

értékétírták különböző malignus tumorokban (elsősorban melanomában), kisebb mértékben pajzsmirigyrákban és veserákban. Az S-100 expresszió erőssége közvetlenül korrelált a malignitás fokával, s egyben inverz kapcsolatot találtak az S-100 expresszió és a túlélés időtartama között. Baudier és munkatársai 1992-ben mutatták ki, hogy az S-100B protein hatással lehet a p53 tumor szupresszor proteinre. In vitro az S-100B protein gátolja a p53 kalciumfüggő foszforilációját a protein kináz C-n keresztül, mely a melanoma és egyéb tumorok esetén oly fontos p53

tumor-szupresszor mechanizmus gátlásához vezet, kontrolálatlan daganatnövekedést eredményezve.

### **Az expresszió formái**

Mint ahogy azt már a 4.1 fejezetben (Immunhisztológia) leírtuk, az S-100 protein nemcsak a neurális és a melanocita szövetekben termelődik, hanem az epidermális Langerhans sejtekben, a bőr és a mucosa interdigitalizáló retikulum sejtjeiben, a Merkel sejtekben, a chondrocytáknban, és ezeknek a sejteknek a neoplastikus variánsaiban is.

## **8.2 | A Sangtec 100 klinikai használatának indikációi**

A jelenlegi tudásunk szerint a Sangtec 100 a következő lehetséges területeken használható:

### **Szűrés**

A melanoma malignum a bőr tumora, mely a testfelületen alakul ki, könnyen észrevehető nemcsak orvosok, hanem laikus személyek számára is, ezért szűrés szempontjából nincs szükség tumor markerekre.

### **Prognosztikai faktor**

Számos csoport végzett szérumban S-100 vizsgálatokat, különböző tumor stádiumban levő melanomás betegeken.

A 13. táblázat áttekintést ad a publikált munkákról és a tumor stádiumnak megfelelő szenzitivitásról. Az elérhető publikációkból világos, hogy előrehaladott tumor stádiumban a melanomás betegek növekvő számban mutatnak magasabb (cut-off szint feletti) S-100B értékeket. Ezt a mikro- vagy makro-metasztázis jeleként kell értékelni.

Saját tanulmányaink egyértelműen igazolják, hogy a melanomás betegnél az S-100B jelentős prognosztikai értékkel bír, teljesen függetlenül a tumor stádiumától (8. ábra), és alkalmas a IV stádiumú betegek alcsoport analizisére is (9. ábra).

Első szerző	Év	Teszt	Melanomás betegek száma	A kapott szenzitivitás (%)		
				Stádium I/II	Stádium III	Stádium IV
Guo	1995	IRMA	126	1.3	8.7	73.9
Bosserhoff	1997	IRMA	82	0	60.0	61.0
Henze	1997	IRMA	73	4.0	21.4	79.4
Seregni	1998	IRMA	438	4.4	38.5	77.3
Schultz	1998	IRMA	84	0	31.0	69.0
Hauschild	1999	IRMA	412	1.7	19.2	67.9
Bonfrer	1998	LIA	251	0	30.6	79.0

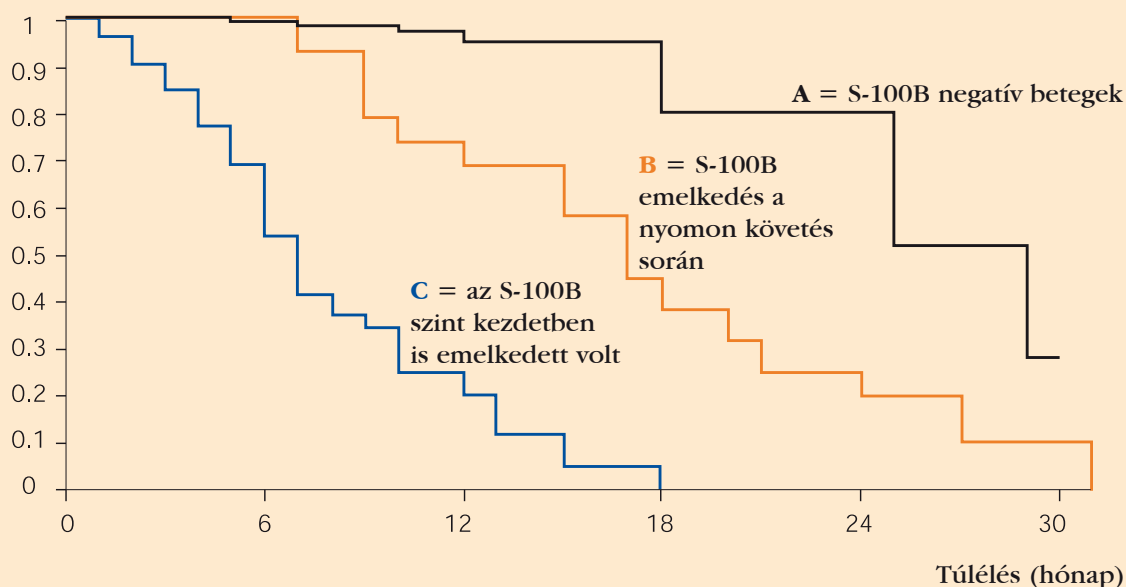
IRMA = Immunradiometrikus assay

LIA = Luminescens immunassay

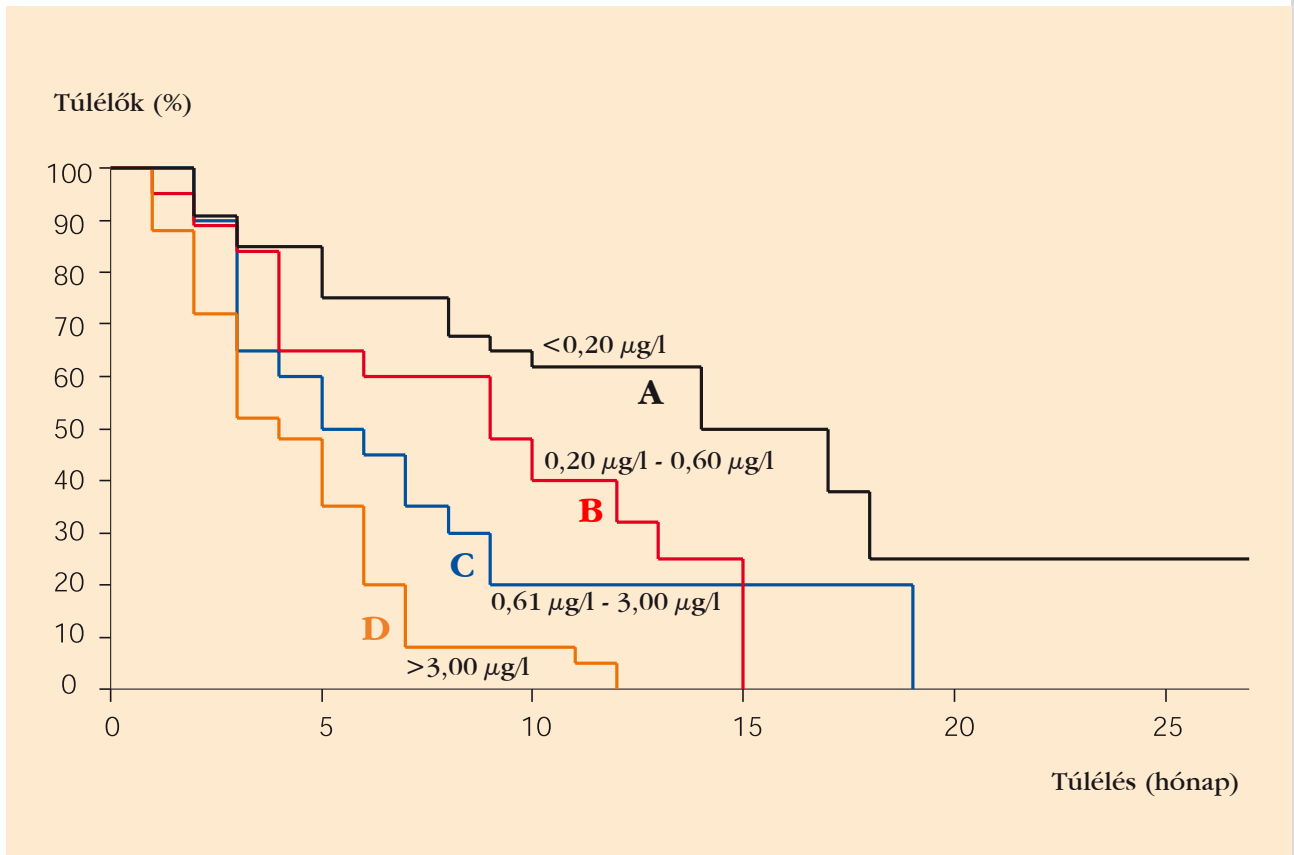
\*Csak olyan klinikai vizsgálatokat vettek figyelembe, ahol a beteganyag valamennyi tumor stádiumot reprezentálta (1999. júniusig)

**13. táblázat:** A szérumban Sangtec 100 tesztrel kapcsolatos, meghatározott tumor stádiumú betegeken (I-IV) végzett publikált klinikai tanulmányok\*

Relatív gyakoriság  
(becsült túlélési valószínűség)



**8. ábra:** Szérumban S-100B tesztek: melanomás betegek becsült túlélése az összes tumor stádiumban (Hauschild és munkatársai nyomán, 1999)



**9. ábra:** A különböző prognosztikai csoportok osztályozása melanomás, távoli metasztázisos (IV. stádiumban lévő) betegekben (Hauschild és munkatársai nyomán, 1999)

A prognózis egyértelműen korrelált a szérum S-100B szinttel. Az összes, III. és IV. stádiumban lévő, S-100B pozitív és S-100B negatív melanomás betegeket vizsgáló összehasonlító tanulmány szerint az olyan betegek esetén, akiknél alacsony S-100B szinteket mértek, a kedvezőbb túlélési arányt statisztikailag bizonyítani lehetett (a különbség a túlélési arányban erősen szignifikánsnak adódott).

IV. stádiumú betegek alcsoport analizésében a különböző prognózisú csoportok osztályozása az S-100B szintek különbözősége alapján szintén nagy gyakorlati jelentőséggel bír. Az olyan betegeknél, ahol az S-100B szint kisebb volt, mint 0.2 mg/l, a túlélési idő mediánja 14 hónapnak adódott, míg olyan betegeknél, ahol magasabb volt, mint 3.0 mg/l, a túlélési idő mediánja csak 3 hónap volt (9. ábra).

Egy stockholmi csoport hasonló eredményre jutott. Ez a csoport különbséget tudott tenni az S-100B pozitív, kedvezőtlen prognózisú betegek és az S-100B negatív, jóval kedvezőbb prognózisú betegek között.

Hansson csoportja Stockholmban hasonló osztályozást végzett teljes betegpopulációjukra, és szintén egyértelmű prognosztikai különbségeket írt le. A brit és amerikai nyomon követéses melanómás betegtanulmányok, melyek során szérumszint meghatározást is végeztek, arra a következtetésre jutottak, hogy egyértelmű különbség van a hátralevő túlélési időben az S-100B pozitív és S-100B negatív betegek között.

Fontos kérdés a Sangtec® 100 klinikai hasznának melanoma malignum esetén történő értékelésében, hogy ezek mérési adatok valóban független prognosztikai tényezőt jelentenek-e. Az irodalomban a távoli metasztázisokat képező melanómáknál az itt leírt összes prognosztikai faktor (metasztázisos szervek száma, a metasztázis formája, rutin laboratóriumi paraméterek, kor, nem) elemzését elvégző univariáns analízis négy faktorról tudta bizonyítani, hogy statisztikailag szignifikáns. Negatív prognosztikai indikátor volt a magas LDH szint, a női nem, a csontáttétek jelenléte, és az emelkedett Sangtec® 100 érték. Annak eldöntésére, hogy ezek az egyedi faktorok független prognosztikai paraméterek-e, multivariáns analízist végeztek. A szérumszint bizonyult az egyetlen független prognosztikai paraméternek (p érték: 0.016).

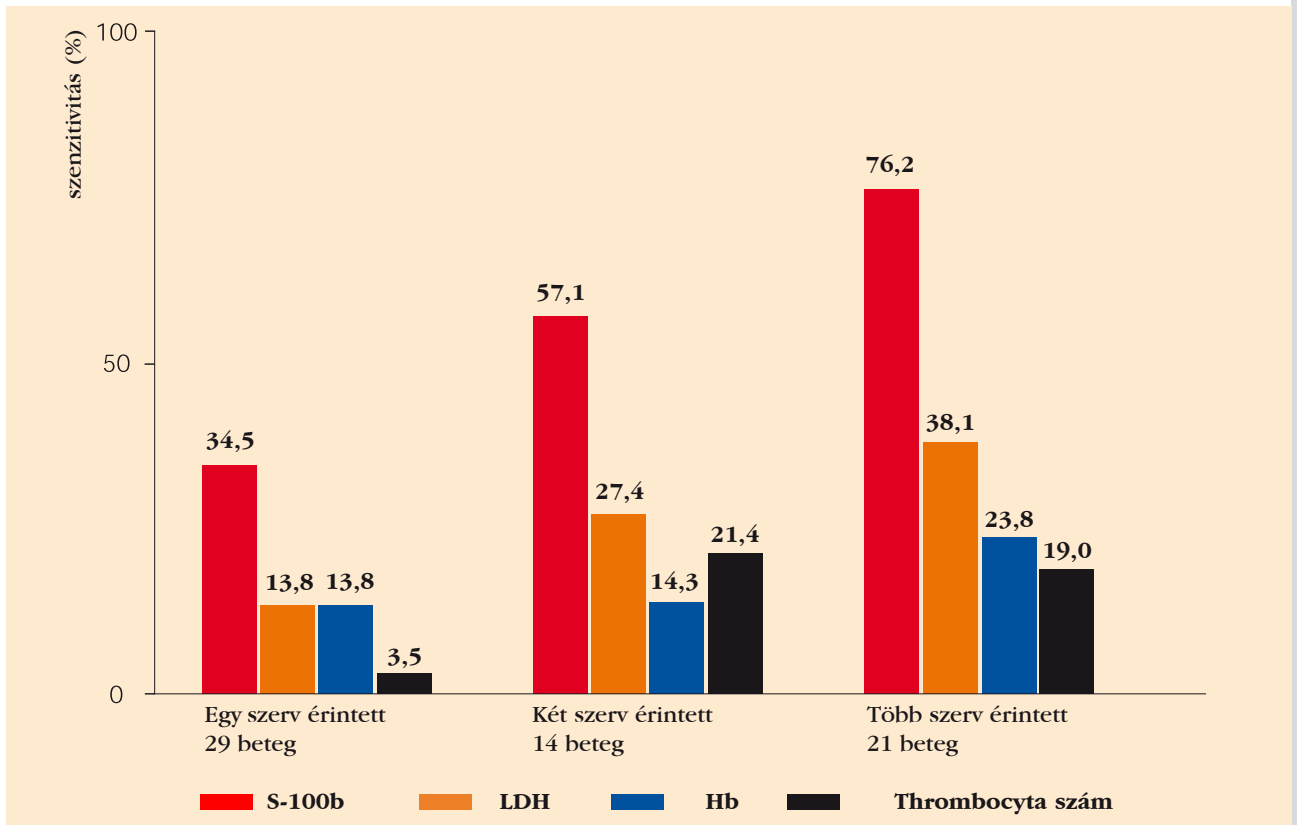
Néhány tanulmány azt mutatta, hogy a metasztázis előtti melanoma preterminális fázisában szinte valamennyi laboratóriumi paraméter patológiás értéket ad, jelezve a betegek közelgő halálát. Így pl. majdnem mindig anémia volt megfigyelhető (a nagy tumor tömeg miatt) a halál előtti utolsó hetekben, mikor laboratóriumi paramétereket rutinszerűen mértek. Ennek a megfigyelésnek azonban nincs terápiás értéke. Ez pusztán azt mutatja, hogy a rutin laboratóriumi paraméterek meghatározása nem segít a metasztázis korai felismerésében.

Egy általunk elvégzett tanulmány direkt korrelációt mutatott ki a tumor tömege és a megfelelő tesztekkel meghatározott S-100B szint között (10. ábra).

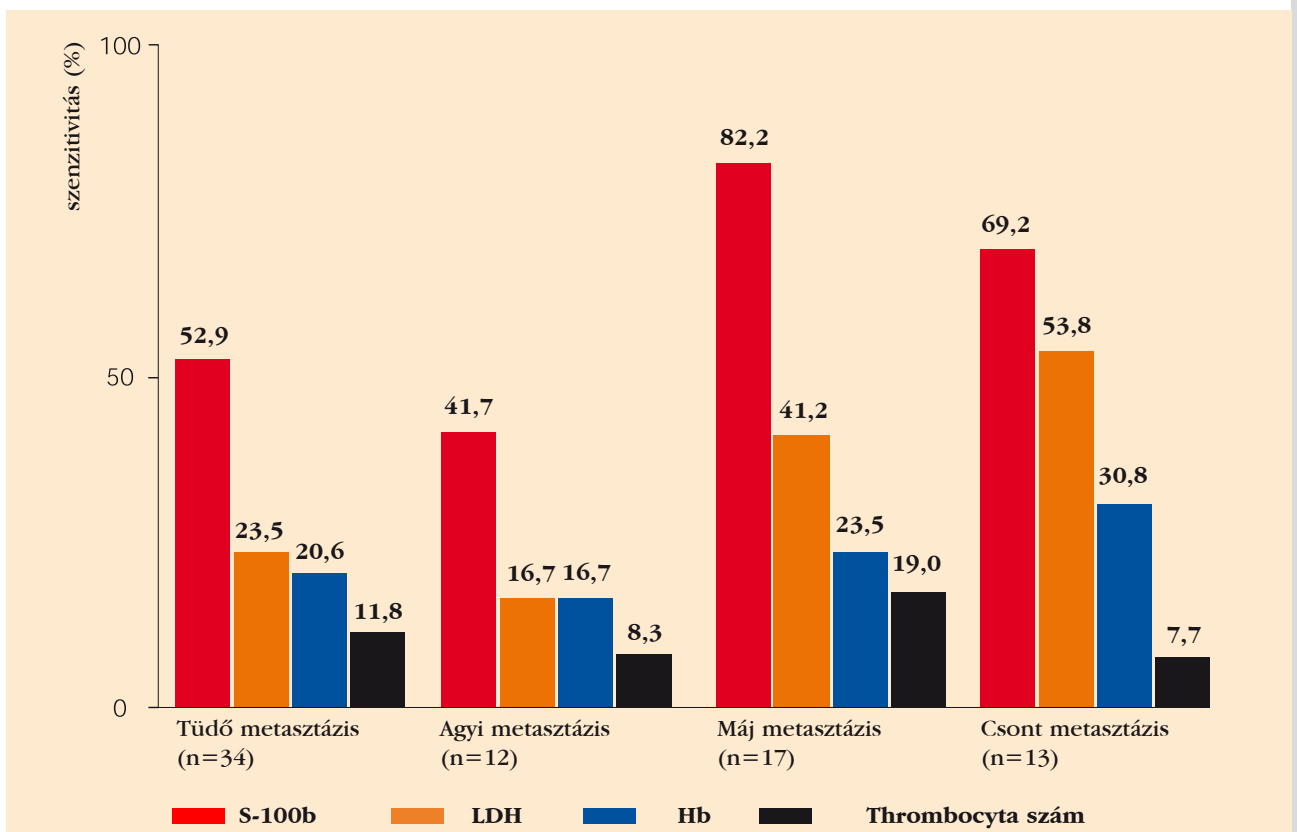
Ez előtt csak egyetlen, kis betegpopuláción végzett beszámoló készült Erlangenben, mely hasonló trendről számolt be.

Kizártuk annak a lehetőségét, hogy a patológiai S-100 értékek és egy adott metasztázis eloszlás között korreláció lenne kimutatható (11. ábra). A tumormarker S-100B szérumszintjének hasonló emelkedését figyeltük meg az általunk tanulmányozott, különböző szervet érintő összes melanoma metasztázis eloszlás esetén.





**10. ábra:** A különböző tumor markerek szenzitivitása a melanoma metasztázisok számától függően (Hauschild és munkatársai szerint, 1999)



**11. ábra:** A patológiai laboratóriumi paraméterek kapcsolata a különböző szervrendszerek metasztázisaival (Hauschild és munkatársai szerint, 1999)

## A kezelés monitorozása

A tumor markerek alkalmazásának elsődleges indikációja a kezelés monitorozása, mivel a tumor marker vérszintjének változása alapján következtetés vonható le a tumor tömegének változásáról. A melanomás betegek kezelésének monitorozására végzett S-100B szérummérésekről csak néhány publikáció számol be. Három tanulmányban a vérmintákat szisztémás terápia során olyan betegektől vették, kiknél a távoli metasztázis mérhető volt. A távoli metasztázisos betegeket elemző mindhárom tanulmány kivétel nélkül emelkedő

S-100B szintet írt le, mikor a metasztázis növekedett, és csökkenő S-100B szintet tumor regresszió és remisszió alatt.

Saját tanulmányaink, melyet 77 betegen végeztünk, megerősítették ezeket a kezdeti optimista eredményeket. A terápiás kimenetel S-100B meghatározás alapján megállapított prediktív értéke jó volt (83.8% korreláció), olyan betegeknél, akiknél tumor progressziót észleltek, és nagyon jónak bizonyult (97.5% korreláció), amikor a metasztázis stabilizációja és/vagy remissziója volt megfigyelhető (14. táblázat).

		Tumor progresszió				Tumor progresszió	
		Nem	Igen			Nem	Igen
<b>S-100B</b> <b>növekedés</b> <b>(4 hét</b> <b>után)</b>	Nem	38/40 (95%)	8/37 (21.6)	<b>S-100B</b> <b>növekedés</b> <b>(8 hét</b> <b>után)</b>	Nem	39/40 (97.5)	6/37 (16.2)
	Igen	2/40 (5%)	29/37 (78.4)		Igen	1/40 (2.5%)	31/37 (83.8%)

**14. táblázat:** A kezelés kimenetelének korrelációja a szérum Sangtec 100 szinttel (IRMA) a kezelés monitorozását vizsgáló tanulmányokban (Hauschild és munkatársai, 1999)

Ezek a tanulmányok nagy gyakorlati jelentőségűek. Minthogy az eredményeket más csoportok is megerősítették, a következő következtetéseket lehet levonni:

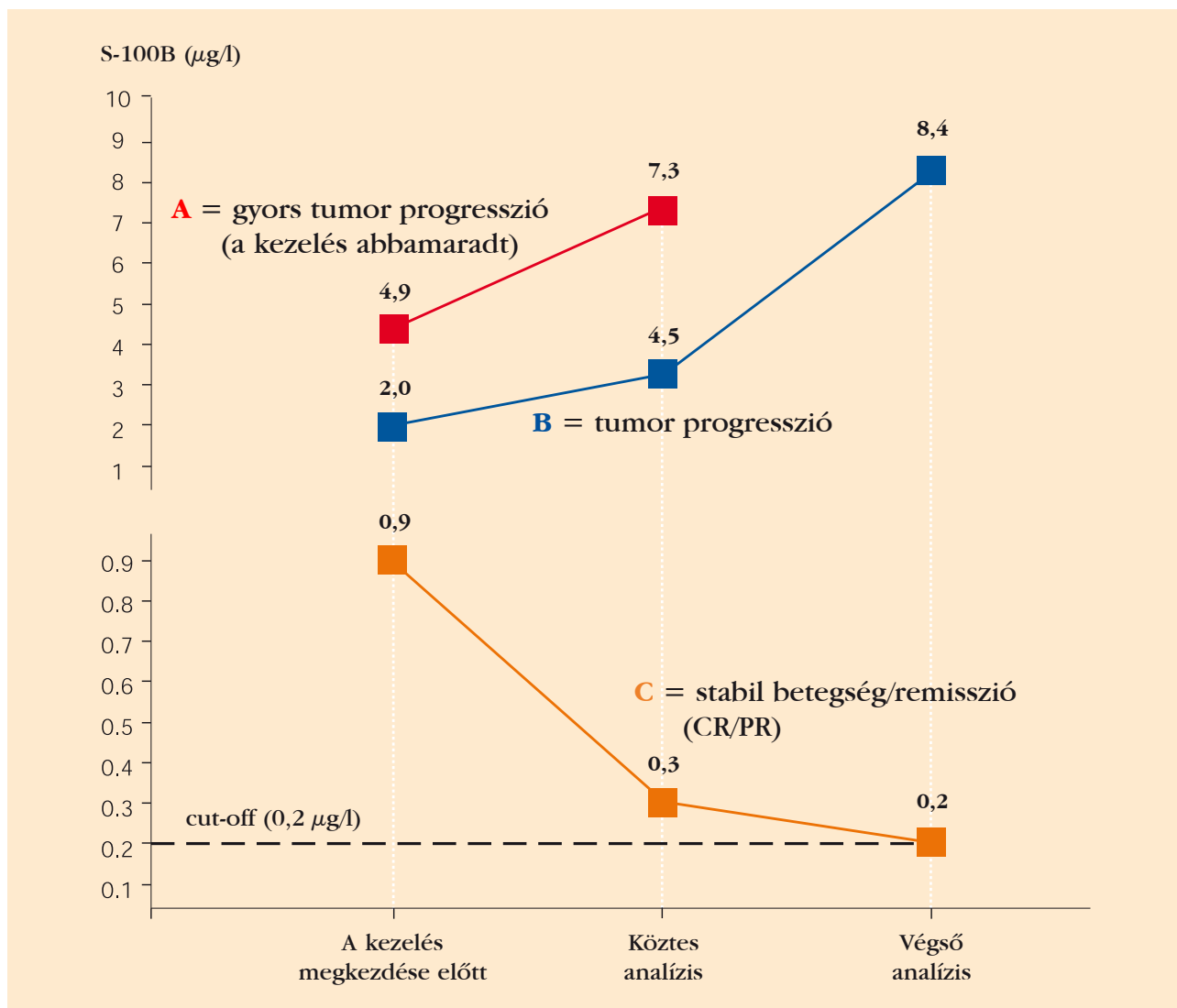
1. Már a kezelési periódus félideje után (saját tanulmányainkban 4 hét után) a kezelés végső kimenetele a betegek 90%-ánál korrektül megjósolható, anélkül, hogy erre a célra a hagyományos stádium megállapító eljárásokra szükség lenne.
2. A sikertelen kezelést korán abba lehet hagyni, ha jelentős emelkedés észlelhető a szérum S-100B szintben,

ez a rutin stádium besoroláshoz jobban alkalmazható.

3. Ezek a kezelés monitorozását elemző tanulmányok egy további konklúzióhoz vezettek: a kezelés előtt magas szérum S-100B szintű betegek esélye az alacsony szérum S-100B alapszintű páciensekkel összehasonlítva kedvezőtlenebb ahhoz, hogy klinikai állapotukat stabilizálni lehessen, vagy remisszió következzen be.

Ez magában foglalja azt a tényt, hogy a szérumban S-100B szint mérésén alapuló kezelés előtti osztályozással valószínűleg megvalósítható a kezelésre különbözően reagáló csoportok elkülönítése. A mai napig csak klinikai paramétereket alkalmaztak az egyes betegek kezelés előtti prognosztikai értékelésére; laboratóriumi paramétereket csak néhány esetben használtak. Specifikus és szenzitív tumor markerek használata nélküli racionális osztályozás nem lehetséges.

A besorolás fontos, mivel időközben hatásos adjuváns kezelési stratégiákat és palliatív terápiás lehetőségeket fejlesztettek ki, melyek alkalmasak a túlélés meghosszabbítására vagy gyógyításra, de csak az összes kezelt beteg egy meghatározott alcsoportjában. Az S-100B melanoma tumor marker használata lehetővé tette az ilyen alcsoportok azonosítását, és ezzel bizonyos körülmények megléte esetén javította a kezeléstervezést (12. ábra).



**12. ábra:** A kezelés monitorozása szérumban Sangtec 100 tesztel, három betegcsoportban, különböző időpontokban (Hauschild és munkatársai szerint, 1999)

## Monitorozás/nyomon követés

Jelenleg nem rendelkezünk pontos adatokkal arról, hogy mikro- vagy makrometasztázis kialakulása után mennyi idő szükséges a szérumban S-100B szintjének növekedéséhez. A melanoma malignummal kapcsolatos prospektív tanulmányok jelenleg erre a kérdésre keresik a választ nemzetközi szinten.

A kezelés monitorozásával kapcsolatos elérhető adatok azonban azt a következtetést igazolják, hogy az S-100 egyértelműen kapcsolatban áll a tumor tömegével, és így az S-100B normálról patológiás szintre történő „szerokonverziója” akkor várható, ha metasztázis alakul ki.

Prospektív tanulmányokra van szükség annak az érdekes kérdésnek megválaszolására, hogy mennyi idő telik el pontosan az S-100B szint egyértelmű emelkedéséig a metasztázis kialakulásától és vajon korrelál-e a melanoma metasztázisok klinikai és/vagy speciális eljárásokkal történő detektálásával.

### Illusztráló esettörténetek

a klinikai monitorozással/kezeléssel és differenciáldiagnózissal kapcsolatban:

#### 1. eset

Egy 45 éves beteg jobb válláról melanoma malignumot távolítottak el (SSM; 1.8 mm; IV. Clark szint) 1996 januárjában. 1997 augusztusában nyirokcsomó metasztázist találtak a jobb axillában. Radikális lymphadenectomiát követően beteg tumormentes lett. Később azonban, amikor rutin célból, a re-staging

részeként a betegnél hasi CT-t vizsgáltak történt, multiplex májmetasztázist találtak. A szérumban S-100B szintje  $< 0.02 \mu\text{g/l}$  volt az áttét CT-vel történő felfedezésekor. A betegnél dacarbazine,  $\alpha$ -interferon és interleukin-2 kezelést kezdtek. Hetente vettek vért az S-100B monitorozáshoz, melynek során folyamatosan cut-off alatti értékeket kaptak. Gyakorlatunkban ez a konstelláció (normál S-100B szint multiplex májattétellel) szokatlan volt, ezért májbiopsziát ajánlottunk. A beteg félt az invazív eljárástól, és kezdetben visszautasította. Miután a terápiás lehetőségeket ismét elmagyarázták neki, beleegyezett. A biopsziás anyagot hisztológiai és immunhisztológiai eljárással elemezve adenocarcinoma metasztázist állapítottak meg. A további vizsgálatok során, melyek között a colonoscopia is szerepelt, megtalálták a primer colon tumort, mely már filiformis szűkületet okozott anélkül, hogy a betegnek klinikai tünetei lettek volna.

**Ez a példa azt mutatja, hogy a szérumban Sangtec 100 meghatározás metasztázisos betegekben néha hozzájárul az áttét differenciáldiagnózisához.**

#### 2. eset

Egy 25 éves férfi hátáról nagy rizikójú primer melanomát távolítottak el (V. Clark szint, tumor vastagság 4.5 mm). A nyomon követés alatt kóros eltérést nem találtak. A rutinszerű, éves re-staging során a hasi ultrahangvizsgálat és a mellkas átvilágítás disszeminált metasztázisokat fedett fel, bár a beteg klinikailag tünetmentes volt. Hat hónappal

az említett vizsgálatok előtt  $1.5 \mu\text{g/l}$  koncentrációjú, emelkedett S-100B szintet mértek a beteg szérumában. A máj és a tüdő metasztázisok kimutatásának időpontjában, az érték már  $20.5 \mu\text{g/l}$  volt. A dacarbazine és  $\alpha$ -interferon kezelés ellenére a Sangtec 100 koncentráció 8 héten át folyamatosan emelkedett. A re-staging során egyértelmű metasztázisprogresszió volt látható. A beteg néhány hónapon belül meghalt a fulmináns áttétképződés következtében, az utolsó S-100B szint  $672 \mu\text{g/l}$  volt.

Az S-100B magas alapvonal értéke a IV. stádiumú melanoma diagnózisának idején, és a szint progresszív emelkedése a kezelés folyamán, előre jelezte a betegség rapid lefolyását.

### 3. eset

Egy 65 éves nővéren kezelésmonitorozást végeztek, szérum Sangtec 100 tesztel. A kezelés megkezdése előtt az érték  $12.5 \mu\text{g/l}$  volt, mely a normál tartományba esett vissza ( $0.08 \mu\text{g/l}$ ) dacarbazine,  $\alpha$ -interferon és interleukin-2 kezelés után. A staging mind a máj, mind a bőr, mind a nyirokcsomó metasztázisok teljes remisszióját bizonyította. A következő 6 hónap során az S-100B szint folyamatosan emelkedett, és a re-staging alkalmával a metasztázisok progressziója volt megfigyelhető.

Ez az eset azt mutatja, hogy a szérum S-100B szint esése a tumor terhelés csökkenésére utal, míg az újbóli emelkedés a visszaesést tükrözi.

## 9. | Irodalom és internet címek

### 2. A melanoma epidemiológiája

**Armstrong BK et al. (1994)**

Cutaneous melanoma. *Cancer Surv* 19-20: 219-24

**Balch CM et al. (1998)**

Cutaneous Melanoma. Quality Medical Publishing, St. Louis, Missouri

**Chang AE et al. (1998)**

The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 83: 1664-1678

**Garbe C et al. (1995a)**

Das Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in den Jahren 1983-1993. Epidemiologische Entwicklung und aktuelle therapeutische Versorgung des malignen Melanoms der Haut. *Hautarzt* 46: 683-692

**Garbe C (1997)**

Epidemiologie des Hautkrebses. In: Garbe C et al. (Hrsg.): *Dermatologische Onkologie*. Springer, Berlin, P. 40-56

**Grin-Jorgensen CM et al. (1992)**

The worldwide incidence of malignant melanoma. In: Balch M B et al. (Hrsg.): *Cutaneous melanoma*. J B Lippincott, Philadelphia. P. 27-39

**Marks A et al. (1990)**

S 100 protein expression in human melanoma cells: comparison of levels of expression among different cell lines and individual cells in different phases of the cell cycle. *Exp Cell Res* 187: 59-64

### 3. A melanoma klinikai sajátosságai

**Arbiser JL (1998)**

Melanoma Lessons from metastases. *Arch Dermatol* 134: 1027-1028

**Aznavorian S et al. (1993)**

Molecular aspects of tumor cell invasion and metastasis. *Cancer* 71: 1368-1383

**Barnhill RL et al. (1998)**

Tumor vascularity, proliferation and apoptosis in human melanoma micrometastases and macrometastases. *Arch Dermatol* 134: 991-994

**Breslow A (1970)**

Thickness, cross sectional areas and depth of invasion in prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 172: 902-908

**Brodland DG et al. (1992)**

Mechanisms of metastasis. *J Am Acad Dermatol* 27: 1-8

**Clark WH et al. (1969)**

The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin. *Cancer Res* 29: 705-715

**Fidler IJ (1970)**

Metastasis: quantitative analysis of distribution and fate of tumor emboli labeled with 125 I-iodo-2'-deoxyuridine. *J Natl Cancer Inst* 45: 773-782

**Folkman J et al. (1989)**

Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature* 339: 58-61

**Garbe C et al. (1997)**

Klinik und Histologie des malignen Melanoms. In: Garbe C et al. (Hrsg.): *Dermatologische Onkologie*. Springer, Berlin, P. 247-270

**Nesbit M et al. (1998)**

Biology of melanocytes and melanoma. In: Balch CM et al.: *Cutaneous Melanoma*. Quality Medical Publishing, Inc., St. Louis, Missouri, P. 463-473

### 4. A melanoma malignum diagnózisa

**Blum A et al. (1998)**

Ultraschall der Lymphknoten und Subcutis in der Dermatologie. Teil 1. *Hautarzt* 49: 943-949

**Böni R et al. (1996)**

MIB-1 immunoreactivity correlates with metastatic dissemination in primary thick cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 35: 416-418

**Eggermont AMM (1996)**

Nachbeobachtung von Patienten mit einem Melanom im Stadium I nach Exzision des Primärtumors: einfach und kosteneffizient. *Onkologie* 2: 476-480

**Flügge G et al. (1989)**

Darstellung von S-100-Protein in malignen Melanomen der Haut. *Hautarzt* 40: 290-295

**Gerdes J et al. (1984)**

Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol* 133: 1710-1715

**Hoffmann K et al. (1999)**

Stellung der 20 MHz Sonographie beim Melanom und pigmentierten Läsionen in der Routine-Diagnostik. *Ultraschall Med* 20: 104-109

**Kaufmann R et al. (1998)**

Malignes Melanom. *Hautarzt* 49: 30-38

**Pehamberger H et al. (1993)**

Early recognition and prognostic markers of melanoma. *Melanoma Res* 3: 279-284

**Rudolph P et al. (1997)**

Proliferation marker Ki-S5 as a diagnostic tool in melanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol* 37: 169-178

**Ryan LK et al. (1993)**

Prognostic factors in metastatic melanoma. *Cancer* 71: 2995-3005

**Slingluff CL et al. (1992)**

The annual risk of melanoma progression. Implication for the concept of cure. *Cancer* 70: 1917-1927

**Sparrow LE et al. (1998)**

Prognostic significance of MIB-1 proliferative activity in thin melanomas and immunohistochemical analysis of MIB-1 proliferative activity in melanocytic tumors. *Am J Dermatopathol* 20: 12-16

**Steinert H et al. (1997)**

Positronenemissionstomographie. In: Garbe C et al. (Hrsg.): *Dermatologische Onkologie*. Springer, Berlin, P. 318-323

**Stolz W (1997)**

Auflichtmikroskopische Diagnose des malignen Melanoms. In: Garbe C et al. (Hrsg.): *Dermatologische Onkologie*. Springer, Berlin, P. 281-289

**Terhune MH et al. (1998)**

Use of chest radiography in the initial evaluation of patients with localized melanoma. *Arch Dermatol* 134: 569-572

**Weiss M et al. (1995)**

Utility of follow-up tests for detecting recurrent disease in patients with malignant melanomas. *JAMA* 274: 1703-1705

## 5. Prognosztikai paraméterek/stádiumok szerinti osztályozás

### American Joint Committee on Cancer (1988)

Manual for Staging of Cancer. 3rd ed.  
Philadelphia: JB Lippincott P. 143-148

### Balch CM et al. (1979a)

A multifactorial analysis of melanoma:  
II. Prognostic factors in patients with stage I (localized)  
melanoma. *Surgery* 86: 343-351

### Balch CM et al. (1979b)

Tumor thickness as a guide to surgical management of clinical  
stage I melanoma patients. *Cancer* 43: 883-888

### Balch CM et al. (1980)

The prognostic significance of ulceration of cutaneous melano-  
ma. *Cancer* 45: 3012-3017

### Balch CM et al. (1981)

A multifactorial analysis of melanoma:  
III. Prognostic factors in melanoma:  
patients with lymph node metastases (stage II).  
*Ann Surg* 193: 377-388

### Balch CM et al. (1983)

A multifactorial analysis of melanoma:  
IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with istant meta-  
stases (stage III).  
*J Clin Oncol* 1: 126-134

### Barth A et al. (1995)

Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant meta-  
stases. *J Am Coll Surg* 181: 193-201

### Breslow A (1970)

Thickness, cross sectional areas and depth of invasion in  
prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 172: 902-908

### Buettner P et al. (1997)

Problems in defining cut-off points of continuous prognostic  
factors: example for tumor thickness in primary cutaneous  
melanoma. *J Clin Epidemiol* 50: 1201-1210

### Bedikian A et al. (1997)

Critical analysis of the current American Joint Committee on  
Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of  
a new staging system. *J Clin Oncol* 15: 1039-1051

### Clark WH et al. (1969)

The histogenesis and biologic behavior of primary human  
malignant melanoma of the skin. *Cancer Res* 29: 705-715

### Häffner AC et al. (1992)

The prognosis of primary and metastasising melanoma.  
An evaluation of the TNM classification in 2,495 patients.  
*Br J Cancer* 66: 856-861

### Hölzle E, Kind P, Plewig G (1991)

Pigmentierte Hautveränderungen, SchattauerVerlag

### Miller JG et al. (1997)

Gender and cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 136: 657-665

### Morton DL et al. (1993)

Multivariate analysis of the relationship between survival and the  
microstage of primary melanoma by Clark level and Breslow thick-  
ness. *Cancer* 71: 3737-43

### Orfanos CE et al. (1994)

Stellungnahme und Empfehlungen der  
Kommission Malignes Melanom der  
Deutschen Gesellschaft zur Diagnostik, Behandlung und Nach-  
sorge des malignen Melanoms der Haut. *Hautarzt* 45: 285-291

### Sirott MN et al. (1993)

Prognostic factors in patients with metastatic malignant melano-  
ma. A multivariate analysis. *Cancer* 72: 3091-3099

### UICC, Union Internationale Contre le Cancer (1987)

TNM-Klassifikation maligner Tumoren.  
4. Auflage, Springer, Berlin

## 6. A melanoma kezelése

### Blaheta HJ et al. (1998)

Lymph node micrometastases of cutaneous melanoma:  
increased sensitivity of molecular diagnosis in comparison to  
immuno-histochemistry. *Int J Cancer* 79: 318-323

### Gershenwald JE et al. (1999)

Multi-institutional melanoma lymphatic  
mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph  
node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol*  
17: 976-983

### Göhl J et al. (1997)

Schildwächter-Lymphknotenbiopsie beim malignen Melanom.  
In: Garbe, C et al. (Hrsg.): *Dermatologische Onkologie*.  
Springer, Berlin, P. 344-348

### Goydos JS et al. (1998)

Minimally invasive staging of patients with melanoma: sentinel  
lymphadenectomy and detection of the melanoma-specific  
proteins MART-1 and tyrosinase by reverse transcriptase  
polymerase chain reaction. *J Am Coll Surg* 187: 182-188

### Hauschild A (1996)

Protokoll zur Therapieoptimierung beim malignen Melanom im  
Stadium der Fernmetastasierung der Arbeitsgemeinschaft  
Dermatologische Onkologie (ADO). *Hautarzt* 47: 67-68

### Hauschild A (1997)

Adjuvante Therapie des Melanoms. In: Garbe C et al. (Hrsg.):  
*Dermatologische Onkologie*. Springer, Berlin, P. 352-357

### Kaufmann R (1997)

Operative Therapie des primären Melanoms. In: Garbe, C et al.  
(Hrsg.): *Dermatologische Onkologie*. Springer, Berlin, P. 330-  
335

### Kirkwood JM et al. (1996)

Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected  
cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group  
Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 14: 7-17

### Legha SS et al. (1998)

Development of a biochemotherapy regimen with concurrent  
administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon  
alfa and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J  
Clin Oncol* 16:1752-1759

### Rivers JK et al. (1997)

Sentinel lymph-node biopsy in melanoma: is less surgery better?  
*Lancet* 350: 1336-13367

### Tilgen W (1995)

Therapie des malignen Melanoms: Derzeitiger Stand und  
Perspektiven. In: Macher, E et al. (Hrsg.): *Jahrbuch der  
Dermatologie 1994/95 – Tumoren und Haut -*, Biermann-  
Verlag, Zülpich, P. 123-150

### Wang X et al. (1994)

Detection of submicroscopic lymph node metastases with  
polymerase chain reaction in patients with malignant  
melanoma. *Ann Surg* 220: 768-774

## 7. Tumor markerek melanomában

### Altomonte M et al. (1992)

Circulating intercellular adhesion molecule -1 as a marker of  
disease progression in  
cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 327: 959

- Asadullah K et al. (1997)**  
Zytokinbestimmungen. Diagnostischer Einsatz aus klinisch-immunologischer Sicht. Dtsch Med Wochenschr 122: 1424-1431
- ASCO Tumor Marker Expert Panel (1996)**  
Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. J Clin Oncol 14: 2843-2877
- Becker JC et al. (1992)**  
Circulating intercellular adhesion molecule-1 in melanoma patients: induction by interleukin-2 therapy. J Immunother 12: 147-150
- Bosserhoff AK et al. (1997)**  
Melanoma inhibiting activity, a novel serum marker for progression of malignant melanoma. Cancer Res 57: 3149-3153
- Bosserhoff AK et al. (1998)**  
MIA (Melanoma Inhibiting Activity). Biologische Funktionen und klinische Relevanz beim malignen Melanom. Hautarzt 49: 762-769
- Brossart P et al. (1993)**  
Hematogenous spread of malignant melanoma cells in different stages of disease. J Invest Dermatol 101: 887-889
- Buzaid AC et al. (1994)**  
Neuron-specific enolase as a tumor marker in metastatic melanoma. Am J Clin Oncol 17: 430-431
- Buzaid AC et al. (1994)**  
Correlation between lipid-associated sialic acid and tumor burden in melanoma. Int J Biol Markers 9: 247-250
- Buzaid AC et al. (1996)**  
Polymerase chain reaction for detection of melanoma in peripheral blood: too early to assess clinical value. J Natl Cancer Inst 88: 569-570
- Cocchia D et al. (1981)**  
Immunochemical and immunocytochemical localization of S-100-antigen in normal human skin. Nature 294: 85-87
- Couvreux R et al. (1993)**  
Neuron-specific enolase as serum marker for malignant melanoma. Lancet 342: 985
- Dill-Müller D et al. (1997)**  
Lymphknotenonographie. In: Garbe, C et al. (Hrsg.): Dermatologische Onkologie. Springer, Berlin P 310-317
- Dommann SNW (1996)**  
Adhäsionsmoleküle in der Dermatoonkologie. Hautarzt 47: 169-172
- Dummer W et al. (1995)**  
Elevated serum levels of interleukin-10 in patients with metastatic malignant melanoma. Melanoma Res 5: 67-68
- Fateh-Moghadam A et al. (1996)**  
Kriterien für den Einsatz von Tumormarkern. Fortschr Med 6: 64-67
- Foss AJ et al. (1995)**  
The detection of melanoma cells in peripheral blood by reverse transcription-polymerase chain reaction. Br J Cancer 72: 155-159
- Ghossein RA et al. (1998)**  
Prognostic significance of peripheral blood and bone marrow tyrosinase messenger RNA in malignant melanoma. Clin Cancer Res 4: 419-428
- Gläser R (1997)**  
Tumormarker des malignen Melanoms. In: Garbe, C et al. (Hrsg.): Dermatologische Onkologie. Springer, Berlin. P. 324-329
- Gläser R et al. (1997)**  
Detection of circulating melanoma cells by specific amplification of tyrosinase complementary DNA is not a reliable tumor marker in melanoma patients: a clinical two-center study. J Clin Oncol 15: 2818-2825
- Hara H et al. (1994)**  
High plasma level of a eumelanin precursor, 6-hydroxy-5-methoxyindole-2-carboxylic acid as a prognostic marker for malignant melanoma. J Invest Dermatol 102: 501-505
- Hasegawa M et al. (1997)**  
Simultaneous measurement of serum 5-S-cysteinyl-dopa, circulating intercellular adhesion molecule-1 and soluble interleukin-2-receptor levels in Japanese patients with malignant melanoma. Melanoma Res 7: 243-251
- Hauschild A (1997)**  
The use of serological tumor markers for malignant melanoma. Onkologie 20: 462-465
- Heise J, Diziol P (1994)**  
Tumormarker – Praktischer Einsatz und klinische Bedeutung. Boehringer Mannheim GmbH
- Hoon DSB et al. (1995)**  
Detection of occult melanoma cells in blood with a multiple-marker polymerase chain reaction assay. J Clin Oncol 13: 2109-2116
- Horikoshi T et al. (1994)**  
Evaluation of melanin-related metabolites as markers of melanoma progression. Cancer 73: 629-636
- Hornef S et al. (1992)**  
Neuronen-spezifische Enolase (NSE) - ein geeigneter Tumormarker des malignen Melanoms? Hautarzt 43: 77-80
- Huang CL et al. (1998)**  
Laboratory tests in imaging studies in patients with cutaneous malignant melanoma. J Am Acad Dermatol 39: 451-463
- Joseph E et al. (1997)**  
Tumor markers in malignant melanoma: a review. Tumor Marker Update 9: 157-163
- Keilholz U et al. (1997b)**  
Polymerase chain reaction detection of circulating tumour cells. EORTC Melanoma Cooperative Group, Immunotherapy Subgroup. Melanoma Res 7:133-141
- Klapdor R (1992)**  
Arbeitsgruppe Qualitätskontrolle und Standardisierung von Tumormarkertests im Rahmen der Hamburger Symposien über Tumormarker. Tumordiagn Ther 13: 19-22
- Lamerz R (1995)**  
Tumormarker: Bedeutung für Diagnostik und Therapie. In: Zeller, WJ et al. (Hrsg.): Onkologie: Grundlagen-Diagnostik-Therapie-Entwicklungen. Ecomed, Landsberg/Lech, P. 1-14
- Ostenstad B (1992)**  
Soluble interleukin-2 receptor levels in patients with malignant melanoma and renal cell cancer. Acta Oncol 31: 413-415
- Pohl AL (1992)**  
Multiple testing with cancer markers. In: Sell, S (Hrsg.): Serological Markers. Humana Press, Totowa, 473-494
- Reinhold U et al. (1997)**  
The analysis of tyrosinase-specific mRNA in blood samples of melanoma patients by RT-PCR is not a useful test for metastatic tumor progression. J Invest Dermatol 108: 166-169
- Reintgen DS et al. (1992)**  
The evaluation of putative tumor markers for malignant melanoma. Ann Plast Surg 28: 55-59
- Schadendorf D et al. (1995)**  
Serum manganese superoxide dismutase is a new tumor marker for malignant melanoma. Melanoma Res 5: 351-353
- Schaider H et al. (1997)**  
Circulating adhesion molecules as prognostic factors for cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol 36: 209-213
- Slovin SF et al. (1998)**  
Detectable tumor cells in the blood and bone marrow: smoke or fire? Cancer 83: 394-398



- Smith B et al. (1991)**  
Detection of melanoma cells in peripheral blood by means of reverse transcriptase and polymerase chain reaction. *Lancet* 338: 1227-1229
- Vuoristo MS et al. (1996)**  
Serum levels of interleukin 2, 6, 8, soluble interleukin-2 receptor and intercellular adhesion molecule-1 during treatment with interleukin-2 plus interferon-alfa. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 18: 337-354
- Wimmer I et al. (1997)**  
Prognostic value of serum 5-S-cysteinyldopa for monitoring human metastatic melanoma during immunochemotherapy. *Cancer Res* 57: 5073-5076
- Wollina U et al. (1998)**  
Simultaneous measurement of circulating intercellular adhesion molecule-1 and serum copper zinc superoxide dismutase activity in patients with malignant melanoma. *Oncol Rep* 5: 473-476
- 8. A Sangtec 100, mint tumor marker jelentősége melanómában**
- Abraha HD et al. (1997a)**  
Serum S-100 protein: a potentially useful prognostic marker in cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 137: 381-385
- Baudier J et al. (1992)**  
Characterization of the tumor suppressor protein p53 as a protein kinase C substrate and a S 100b-binding protein. *Proc Natl Acad Sci* 89: 11627-11631
- Berking C et al. (1999)**  
Tumor markers in peripheral blood of patients with malignant melanoma: Multimarker RT-PCR versus an immunoluminometric assay for S-100. *Arch Dermatol Res* 291:479-484
- Bonfrér et al. (1998)**  
The luminescence immunoassay S-100: a sensitive test to measure circulating S-100B: its prognostic value in malignant melanoma. *Br J Cancer* 77: 2210-2214
- Fagnart OC et al. (1988)**  
Particle counting immunoassay of S-100 protein in serum. Possible relevance in tumors and ischemic disorders of the central nervous system. *Clin Chem* 34: 1387-1391
- Gaynor R et al. (1980)**  
S 100 protein is present in cultured human malignant melanomas. *Nature* 286: 400-401
- Guo HB et al. (1995)**  
Clinical significance of serum S-100 in metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer* 31A: 1898-1902
- Hansson LO et al. (1997)**  
Prognostic value of serum analyses of S-100 protein beta in malignant melanoma. *Anticancer Res* 17: 3071-3073
- Hauschild A et al. (1999a)**  
Predictive value of serum S100B for monitoring patients with metastatic melanoma during chemo- and/or immunotherapy. *British Journal of Dermatology* 140: 1065-1071
- Hauschild A et al. (1999b)**  
S100B-protein detection in serum is a significant prognostic factor in metastatic melanoma. *Oncology* 56: 338-344
- Hauschild A et al. (1999c)**  
Prognostic significance of serum S100B detection compared to routine blood parameters in advanced metastatic melanoma patients. *Melanoma Res* 9: 155-161
- Hauschild A (1997)**  
The use of serological tumor markers for malignant melanoma. *Oncology* 20: 462-465
- Henze G et al. (1997)**  
Serum S-100 – a marker for disease monitoring in metastatic melanoma. *Dermatology* 194: 208-212
- Isobe T et al. (1981)**  
Structural relation of two S-100 proteins in bovine brain: subunit composition of S-100a protein. *Eur J Biochem* 115: 469-474
- Kärnell R et al. (1997)**  
S-100B protein, 5-S-cysteinyldopa and 6-hydroxy-5-methoxyindole-2-carboxylic acid as biochemical markers for survival prognosis in patients with malignant melanoma. *Melanoma Res* 7: 393-399
- Von Kleist S (1989)**  
Was sind Tumormarker, und was können sie? *Wien Klin Wochenschr* 101: 459-463
- Kligman D et al. (1988)**  
The S 100 protein family. *Trends Biochem Sci* 13: 437-443
- Moore BW (1965)**  
A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Comm* 19: 739-744
- Schäfer BW et al. (1995)**  
Isolation of a YAC clone covering a cluster of nine S-100 genes on human chromosome 1 q 21: Rationale for a new nomenclature of the S-100 calcium-binding protein family. *Genomics* 25: 638-643
- von Schoultz E et al. (1996)**  
Prognostic value of serum analyses of S-100 beta protein in malignant melanoma. *Melanoma Res* 6: 133-137
- Schultz ES et al. (1998)**  
Clinical and prognostic relevance of serum S-100 beta protein in malignant melanoma. *Br J Dermatol* 138: 426-430
- Seregni E et al. (1998)**  
S-100 protein serum levels in cutaneous malignant melanoma. *Oncol Rep* 5: 601-604
- Zimmer DB et al. (1995)**  
The S-100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull* 37: 417-429

### Internet címek

American Association for Cancer Research (AACR)  
<http://www.aacr.org>

American Society of Clinical Oncology (ASCO)  
<http://www.asco.org>

CancerNet (Service des National Cancer Institute, Bethesda, USA)  
<http://cancer.net.nci.nih.gov/index.html>

Dermatological Oncology Study Group  
<http://www.dkfz-heidelberg.de/ado>

European Group on Tumor Markers (EGTM)  
<http://www.med.uni-muenchen.de/egtm>

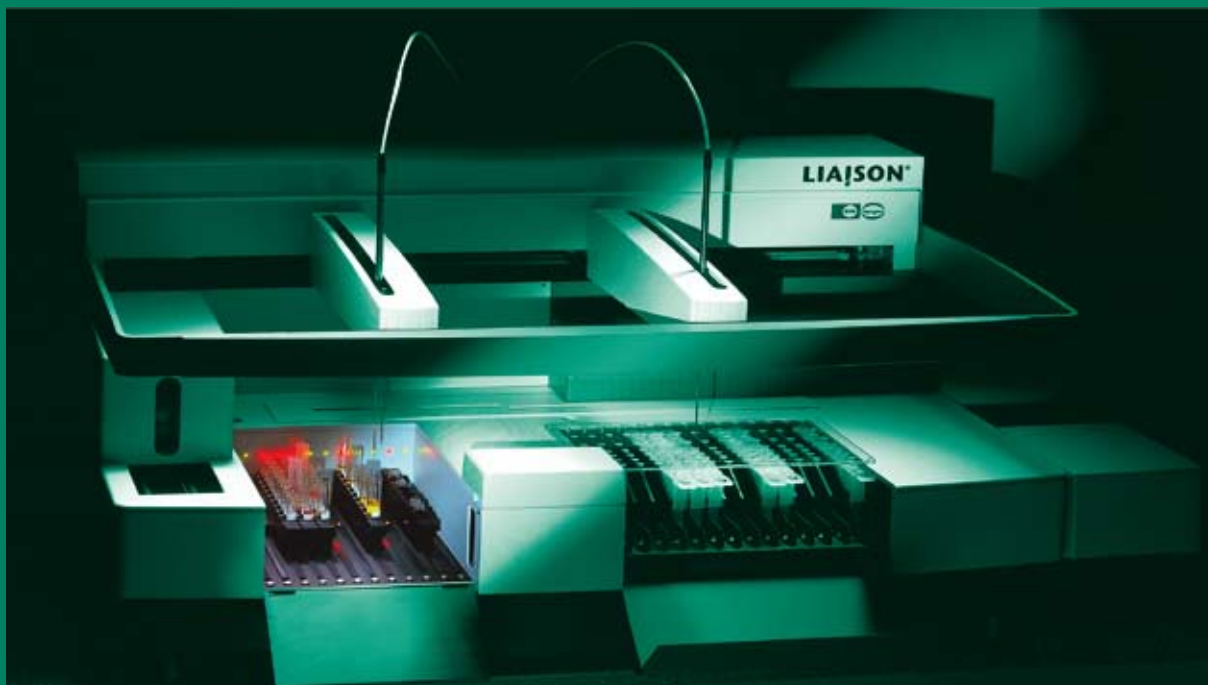
German Cancer Society  
<http://www.krebsgesellschaft.de>

German Dermatological Society  
<http://www.derma.de/ddg>

National Cancer Institute (NIH)  
Bethesda, Maryland, USA  
<http://www.nci.nih.gov>

Study Group of the Scientific/Medicine Specialist Society  
<http://www.uni-duesseldorf.de/www/awmf>





**LIAISON®**

**S100**

Kiszerezés

Teszt alapelv:

Mintatérfogat:

Inkubációs idő:

Mérési idő:

Mintaanyag:

Mérési tartomány

Normál tartomány

Kimutatási határ

Intra-assay CV

Inter-assay CV

Reagens integrál 100 méréshez

kétlépéses immunoluminometrikus szendvics assay, antitesttel bevont mágneses részecskékkel

100  $\mu$ l

20 perc

3 mp

szérum, CSF

0,02-30  $\mu$ g/l

< 0,15  $\mu$ g/l

< 0,02  $\mu$ g/l

< 6%

< 10%

**Laborexpert**  
Kft.

Laborexpert Kft.

2049 Diósd, Álmos fejedelem utca 27.

Tel: (06-1) 424-0960

Fax: (06-1) 226-2064

[www.laborexpert.hu](http://www.laborexpert.hu)

e-mail: [info@laborexpert.hu](mailto:info@laborexpert.hu)