

*Országos Onkológiai Intézet, Bőrgyógyászat, Tumormarker laboratórium**
(Főigazgató: prof. Dr. Kásler Miklós)

S-100B protein és LDH összehasonlító vizsgálatok disszeminált melanómában

Comparison of prognostic significance of serum S-100B protein and LDH in Stage IV malignant melanoma

BÁNFALVI TEODÓRA DR., GERGYE MÁRIA DR. *, OROSZ ENIKŐ DR. *,
BORBOLA KINGA DR., FEJŐS ZSUZSA DR., LISZKAY GABRIELLA DR., PAPP ANDREA DR.,
GILDE KATALIN DR., OTTÓ SZABOLCS DR. *

ÖSSZEFOGLALÁS

Az S-100B protein melanómában a legtöbbet vizsgált tumormarker. Specificitása kiváló, stádiumtól független önálló prognosztikus faktor, magas szérumszintje a rövidebb túlélés kíséri. Az LDH a legtöbb tanulmányban melanómában stádium IV-ben a legerősebb prognosztikus faktornak bizonyult. Vizsgálatunkban összehasonlítjuk az S-100B protein és LDH szérumszintjeit disszeminált melanómás betegekénél.

Beteganyag: 173 IV-es stádiumú melanómás beteg szérumszintjeit vizsgáltuk a diagnózis felállításakor, a kezelés megkezdése előtt. **Módszer:** Az S-100B proteint Liason Sangtec immun assay-vel, az LDH-t optimalizált UV kinetikus módszerrel határoztuk meg.

Eredmények: 1. Szignifikáns különbséget észleltünk a tünetes és tünetmentes, valamint a későbbiekben progresszív illetve progressziót nem mutató betegek szérumszintjei között. 2. Ugyancsak szignifikáns volt a különbség a tünetmentes, soliter és multiplex áttétes betegek S-100B protein szintjeinél, míg az LDH szintjeinél ezt csak a két utóbbi csoportnál észleltük. 3. Mindkét marker esetében az emelkedett szinttel járt együtt.

Következtetések: Tanulmányunkban az S-100B protein bizonyult szenzitívebbnek és specifikusabbnak. Valamennyi eredményt figyelembe véve, kijelenthető, hogy az S-100B protein éppen olyan megfelelő marker mint az LDH.

Kulcsszavak:
melanoma - S-100B protein - LDH

SUMMARY

Among laboratory melanoma serum markers the S-100B protein is the most investigated. Its clinical application is appropriate in Stage II-III-IV as a prognostic factor and for therapy monitoring and follow up. However, the literature is conflicting in the evaluation of prognostic significance of S-100B protein comparing LDH. LDH seemed to be a more specific, S-100B protein a more sensitive tumour marker in metastatic melanoma patients. **Methods:** 173 patients with melanoma were involved in Stage IV. S100B protein was measured by Liason Sangtec technic, LDH by optimized UV kinetic value.

Results: 1. Significant difference was found between mean marker values of symptom- and symptom+ patients in case of S-100B protein and LDH. Similarly, significant difference was calculated between the mean marker concentrations of patients with progressive and with non-progressive disease. 2. S-100B protein levels differed significantly of patients with soliter metastasis. 3. The survival of patients having normal S-100B protein and LDH level differed significantly from patients having elevated marker concentrations.

Conclusions: In our study in Stage IV melanoma S-100B protein proved to be more sensitive and specific marker with 58% sensitivity, 100% specificity and 100% positive predictive value, respectively. In conclusion, on the basis of our results it can be confirmed that S-100B protein is a circulating tumour marker as sensitive as LDH.

Key words:
melanoma - S-100B protein - LDH

A melanoma malignum előfordulási gyakorisága az utóbbi 50 évben megtízszereződött (30, 63, 71). A betegség kezelésének egyik kihívása a daganat korai észlelése. A daganat a bőrön, némely esetben a még a nyálkahártyákon is jól látható, ezért a primer melanoma szűrésére a

tumormarkerek szükségtelenek. A diagnózis nem igényel eszközös vizsgálatot, eltekintve az utóbbi években alkalmazott, noninvazív dermatoszkóp mára rendszeressé vált használatától, mely a diagnosztikus biztonságot megfelelő tapasztalat birtokában kétségtelenül javítja, azonban a

szöveti kontroll továbbra is nélkülözhetetlen (5). Napjainkban a kezdeti stádiumban felállított diagnózis gyakoribbá vált, a betegek várható túlélése javult. Ennek ellenére a másik alapvető kérdés, a disszemináció minél korábbi felfedezése és kezelése változatlanul probléma (21). A túlélést valamennyi stádiumban a korai felismerés segíthetné elő, melyhez a tumormarkerek alkalmazása, különösen disszeminált betegek esetében, jelentős segítséget nyújthatna.

A tumormarkerek általános jellemzői

Tumormarker minden olyan anyag, amelynek megjelenése vagy koncentrációjának megváltozása a szervezetben daganat kialakulásával, vagy progressziójával hozható összefüggésbe. A tumormarkerek kialakulhatnak a tumor elleni immunitásban részt vevő sejtekben, amikor is „tumor associated” markerekről beszélünk. Képződhetnek továbbá daganatos sejtekben, ekkor „tumor-derived” markerekről van szó. A cellularis markereket a daganatszövetből izolálják, míg a keringő vagy extracelluláris markereket testnedvekből azonosítják. Kimutatásukra számos, különféle módszer használatos. Általánosságban elmondhatjuk, hogy alkalmasak szűrésre, a prognózis jelzésére, terápia monitorozásra, betegkövetésre, esetleg differenciáldiagnózisra, stádium besorolásra (20, 22).

Jellemzőik: Cut off érték: koncentrációs küszöbérték. Általában a 95% specificitáshoz tartozó koncentrációt fogadják el, de egy adott vizsgálatban nagysága megválasztható. Szenzitivitás: az emelkedett marker koncentráció átlagos valószínűségét jelzi. Értéke függ a betegek számától, a stádiumtól és a cut off szinttől. Specificitás: megmutatja, hogy a marker mennyire képes kiválogatni a tünetes betegeket. Pozitív prediktív érték: a kóros eredmény háttérben meghúzódó malignus folyamat valószínűségét jelzi. Negatív prediktív érték: a normál eredmény mögötti malignus folyamat valószínűségére utal.

Megfelelően érzékeny, specifikus, olcsó, könnyen kivitelezhető és reprodukálható tumormarkerek alkalmazása nagy segítséget nyújthatna a melanoma prognózisának pontosabb meghatározásában, elősegítené a metasztázis korai kiszűrését, lehetővé tenné az idejében elkezdett szisztémás kezelést, a terápia monitorozását és a betegek jobb követését.

Sajnos, a bőrgyógyászati onkológiában melanómában jelenleg sincsen olyan ideális tumormarker, mely minden stádiumban megfelelően specifikus és kellően szenzitív lenne. Mindezzel együtt még az ismert keringő tumormarkerek alkalmazása is nehézkes, az értékelés sokszor bizonytalan, a vizsgálatok a bőrgyógyászati, klinikai onkológiai gyakorlatba nem kellően épültek be. A két legismertebb marker az S100B protein és az LDH.

S-100B protein

Az S-100 protein 21000 Dalton molekulású, savas, Ca-kötő kapacitással rendelkező fehérje. 1965-ben Moore marhaagyból izolálta (69). A 91 aminosavat tartalmazó szekvenciát Isobe 1978-ban határozta meg (54, 55). Nevét

telített ammónium sulfát oldatban neutrális pH-nál történő 100%-os oldódásáról kapta. Az S-100 dimer fehérje, mely alfa és beta egységek különböző kombinációiban (homo és heterodimer) fordul elő. Kezdetben neurospecifikusnak tartották, azonban fiziológiásan előfordul számos szövetben, így az $\alpha\alpha$ dimér harántcsíkolt és szívizomban, vesében, makrofágokban, monocitákban és melanoma sejtekben. A $\beta\beta$ dimér megtalálható a központi idegrendszer glia és Schwann sejteiben, epidermalis Langerhans sejtekben. Az $\alpha\beta$ forma glia sejtekben és melanómában észlelhető (39).

Az S-100 proteinek a legnagyobb alcsaládot képviselik a Ca kötő proteinek között. A családot kódoló génszakaszt 1995-ben izolálták az 1q21 kromoszóma régióban (74). Ezután még kilenc különböző S-100 proteint meghatározó gént fedeztek fel (50). Ezt követően a nomenklatura megváltozott, a korábban S-100 alfa most S-100A, az S-100 beta pedig S-100B nevet kapta (74, 75). Az S100 protein család 19 tagja ismert, funkciójuk azonban ma sem teljesen tisztázott. A sejtekben az S-100B kalciumot tartalmazó homo és heterodimer formában található meg, intracellulárisan, alapvetően membránhoz kötött. Az első megállapítások egyike, hogy érzékenyen jelzi az idegrendszer sérüléseit (35). Nagy valószínűséggel az intracelluláris kalcium metabolizmusban játszanak szerepet. A sejtdifferenciációban, motilitásban, endo- és exocitózisban, membrán permeabilitásban, apoptózisban is részt vehetnek. Baudier 1992-ben felfedezte, hogy az S-100B befolyásolhatja a tumorszupresszor protein p53-at. Az S-100B ugyanis akadályozza a p53 kalciumdependens foszforilációját in vitro. Ez vezethet a p53 tumorszupressziós funkciójának gátlásához (2).

Laktátdehidrogenáz (LDH)

A laktátdehidrogenáz az izomban folyó tejsavas erjedés befejező lépését (melynek során a tejsavból nikotinsavamin-adenin-dinukleotid jelenlétében piröszőlősav és redukált NAD képződik) katalizálja mindkét irányban. A különböző szövetekben öt izoenzim fordul elő, melyek négy alegységből épülnek fel (tetramerek). A tetramerek kétfajta monomer kombinációból alakulnak ki. Az egyes szövetekben a monomerek különböző arányban szintetizálódnak, ennek következtében alakul ki az egyes szövetekre jellemző izoenzim spektrum. Az összes laktátdehidrogenáz aktivitás 40-60%-át a máj eredetű ötös izoenzim fejt ki, ugyancsak 40-60% származik a szívizom eredetű egyes és kettes izoenzimből.

A közlemény disszeminált melanómában hasonlítja össze a legígéretesebb keringő tumormarkereket (S-100B protein, LDH). Ismertetjük saját, most már 8 éves tapasztalatainkat, remélve, hogy segít hozzájárulni a markerek gyakorlati klinikai alkalmazásához (4-13).

Anyag és módszer

Beteganyag: Saját vizsgálataink során 173 disszeminált melanómás betegnél (82 férfi, 91 nő, átlagéletkor 61,5/59,8 év) párhuzamosan végeztünk S-100B protein és LDH meghatározásokat. A primér tumort szövettanilag igazoltuk, a metastasis diagnózisát képalkotó vizsgálatokkal állítottuk fel (mellkas rtg, hasi UH, CT, csontscinti-

graphia MRI), néhány esetben cytológiával vagy szövettannal erősítettük meg. Az átlag/medián követési idő 20/13 hónapnak bizonyult.

Módszer: S-100B proteint LIA-mat Sangtec S-100 assay-vel határoztuk meg, az LDH vizsgálatokat optimalizált UV kinetikus módszerrel végeztük. A normálérték S-100B proteinnél 0,01-0,15 µg/l, LDH-nál 240-460 U/l között volt. Cut off értékek S-100B protein esetében a nemzetközileg is elfogadott 0,2 µg/l választottuk. LDH-nál a normálérték felső határával kalkuláltunk, mivel egy korábbi munkánkban megmutattuk, hogy nem szükséges magasabb értéket választani (11).

Statistikai vizsgálatok: A specificitás, szenzitivitás, pozitív és negatív prediktív érték vizsgálata során kapott eredmények a valódi pozitív és negatív, valamint fals pozitív és negatív eset számok felhasználásával készültek. A szignifikancia vizsgálatot (két minta középértékének összehasonlítása) Mann-Whitney teszttel végeztük. Szignifikánsnak tartottuk a különbséget $p < 0,05$ esetében. A túlélést Kaplan-Meier túlélési függvényekkel ábráztoltuk. A görbék közti eltéréseket Mantel-Cox teszttel értékeltük. Cox többváltozós regressziós analízist végeztünk az egyes markerek független prognosztikai faktor szerepének megállapítására. A markerek közötti korrelációt Spearman log rank korrelációs próbával értékeltük.

Eredmények

1. A specificitás, szenzitivitás vizsgálata során az S-100B protein erősen specifikusnak és az LDH-nál szenzitívebbnek bizonyult (1. táblázat)

	Szenzitivitás %	Specificitás %	Poz. predict. érték %	Neg. predict. érték %
S-100B	56,4	100	100	6,2
LDH	44	71	96	10,7

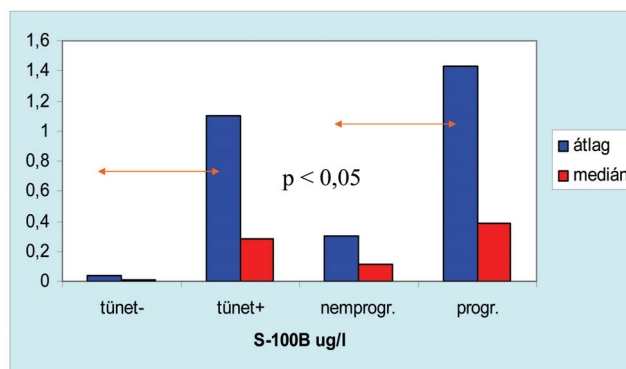
1. táblázat

Szenzitivitás, specificitás, pozitív és negatív prediktív értékek a betegek vizsgálata során.

Az LDH szenzitivitása, specificitása kissé alacsonyabb

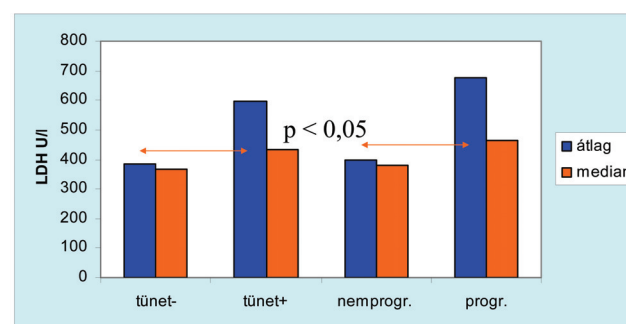
2. A vizsgálat kezdetekor a nyolc tünetmentes (S-100B protein: átlag/medián 0,04/0,01 µg/l, LDH átlag/medián: 384/368 U/l) és 165 tünetes (S-100B protein: átlag/medián 1,1/0,28 µg/l, LDH átlag/medián: 598/434 U/l) beteg átlagos marker koncentrációi között csak S-100B protein esetében számítottunk szignifikáns különbséget. A betegkövetés során 117 betegnél észleltünk progressziót, melyen az áttét növekedését, további metasztázis képződést értettük. (S-100B protein: átlag/medián 1,43/0,39 µg/l, LDH átlag/medián: 678/466 U/l) míg 55 beteg nem progresszió (S-100B protein: átlag/medián: 0,3/0,11 µg/l, LDH átlag/medián: 397/379 U/l). A betegkövetés során a progresszió illetve folyamatosan tünetmentes betegek kezdeti serum marker átlagértékei között a különbség mindkét markernél szignifikánsnak bizonyult a vizsgálat során (1-2. ábra).

3. S-100B protein esetében ugyancsak szignifikáns eltérést észleltünk a tünetmentes, szoliter és multiplex áttétes melanómás betegek átlagértékei között, míg az LDH értékek csak a két utóbbi között bizonyultak szignifikánsnak (3-4. ábra).



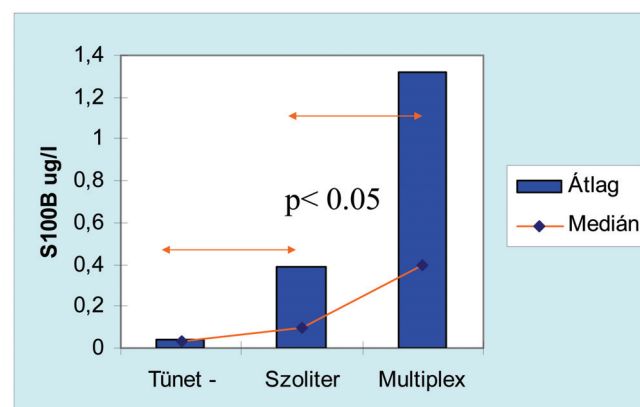
1. ábra

Átlag/medián S-100B protein értékek tünetmentes és tünetes, progresszió és nem progresszió disszeminált melanómás betegeknél



2. ábra

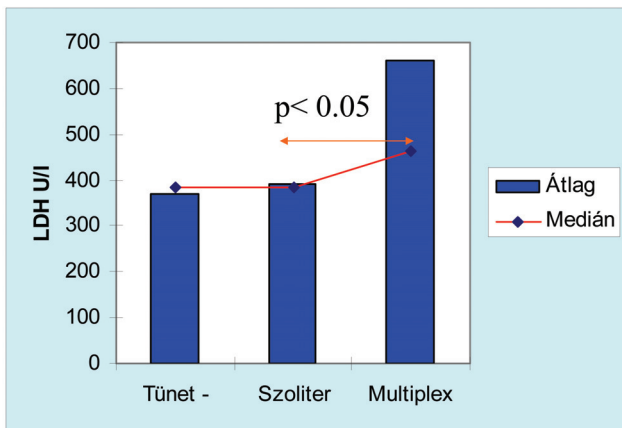
Átlag/medián LDH koncentrációk tünetmentes és tünetes, progresszió (a megfigyelési idő alatt lokális recidíva, új metasztázis fellépése) és nem progresszió disszeminált melanómás betegeknél



3. ábra

Átlag/medián S-100B protein koncentrációk tünetmentes, szoliter és multiplex betegeknél. Szignifikáns különbség észlelhető a csoportok között ($p < 0,05$), Mann Whitney módszerrel

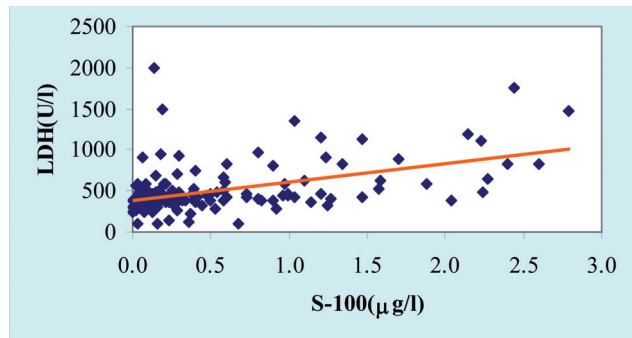
4. A túlélés elemzése során S-100B protein esetében szignifikáns különbséget igazoltunk az emelkedett marker szintű (92 beteg, átlag/medián túlélés: 31,7/17,6 hónap) és cut off érték alatti betegeknél (81 eset, túlélés: 9,8/4,7 hónap)



4. ábra

Átlag/medián LDH koncentrációk tünetmentes, szoliter és multiplex áttétes betegeknél

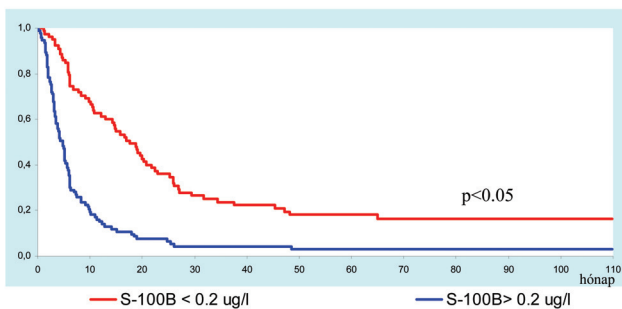
Korreláció az S-100B protein és LDH koncentrációk között ($r = 0.4886$, $p < 0.05$)



7. ábra

Korreláció vizsgálata az S-100B protein és LDH koncentrációk között ($r = 0,4886$, $p < 0,05$)

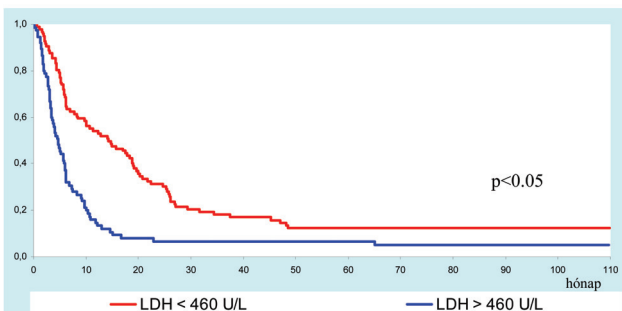
Túlélés cut off érték feletti és alatti S-100B protein szinttel rendelkező betegeknél



5. ábra

Kaplan-Meier túlélési görbe cut off érték feletti és alatti S-100B protein szinttel rendelkező disszeminált melanómás betegeknél

Túlélés normál és emelkedett LDH értékkel rendelkező betegek esetén



6. ábra

Túlélés normálérték feletti és alatti LDH koncentrációval rendelkező disszeminált melanómás betegeknél. A magasabb LDH koncentráció rövidebb túléléssel járt

túlélése között. LDH-nál normálérték alatti értéket észleltünk 97 betegnél. Az átlag/medián túlélést 26,14/14,3 hónapnak számítottuk. Cut off feletti LDH-nál (76 eset) 63 (86,3%) beteg exitált, hárman bizonyultak tünetmentes-

nek. Átlag/medián túlélés: 11,7/4,4 hónap. Ugyancsak szignifikáns különbséget észleltünk a túlélés elemzése kapcsán a normál és emelkedett LDH szintű betegek között (5-6. ábra).

5. A Spearman rank korreláció vizsgálat kapcsán erős korrelációt észleltünk az LDH és az S-100B protein ($r = 0.4586$) között (7. ábra).

6. Cox többváltozós regressziós analízissel a túlélés szempontjából független prognosztikus faktornak bizonyult az LDH szérumszintje és a tünetek lokalizációja abban a bontásban, mely megkülönböztette a soliter áttétet a multiplextől.

A disszeminált betegeknél az S-100B protein bizonyult a specifikusabbnak és szenzitívebbnek, azonban az LDH-t találtuk független rizikótényezőnek. A prognózis szempontjából nincs különbség a két marker között.

Megbeszélés

Gaynor 1980-ban mutatta ki az S-100 protein jelenlétét humán melanoma sejtvonalakban. Felfedezését a melanociták neuroectodermális eredetével magyarázta (39). A kimutatáshoz komplementfixációs tesztet használt. Napjainkban az S-100B proteint immunhisztokémiai vizsgálatok során széles körben alkalmazzák a melanoma diagnosztizálására és más malignus tumoroktól való megkülönböztetésül (19, 25, 26, 59, 70). A szérumszint meghatározás korábban rádióimmunszéssel, ma már lumineszcens immunszéssel (LIA-mat Sangtec 100) történik, mely a beta alegységet detektálja, azaz mind az $\alpha\beta$ mind a $\beta\beta$ dimert észleli (17). Egyszerűsége, reprodukálhatósága, radioaktivitásmentessége, megfelelő szenzitivitása miatt napjainkban általában a LIA-mat módszert alkalmazzák.

A klinikai vizsgálatok során Fagnart 1988-ban észlelte, hogy a szérumszint S-100B érték disszeminált melanómában emelkedett (35). Ezt követően keringő tumormarként való felhasználásának lehetőségeit számosan vizsgálták. A tanulmányok azonban, melyek a szérumszint S-100B szintet elemzik, az IRMA és LIA-mat módszert egyaránt alkalmazták, különböző stádium beosztásokat használtak, vál-

tozó cut-off értékkel számoltak kezelt és kezeletlen, tünetmentes és tünetes beteganyagon egyaránt. A legtöbb közlemény által alkalmazott IRMA módszer alsó határértéke 0,2 µg/l volt, míg a LIA immunesszének a funkcionális alsó határa ennél tízszer alacsonyabb, 0,01 µg/l. Ezért a különböző eredmények összehasonlítása nehézkes.

A számos elemzés I-II-es stádiumban alacsony szenzitivitást észlelt (S-100B protein: 1,3%, 4%, 10%, 14% szenzitivitás), amely azonban a betegség progressziója során növekszik (stádium III: 8,7-19,2-21%, stádium IV: 73, 9-67, 9-79,9%). (41, 45, 51, 64). Egy későbbi német közleményben ezt megerősítették, és javasolták, hogy az S-100B protein kerüljön be a klinikai "staging"-be (79). Hauschild 1999-ben 412 melanómás beteg 1339 szérumból mintájából hasonló eredményeket publikált. Cut off értéként 0,2 µg/l-t alkalmazva stádium I-II-ben (primer tumor) 1,7%, stádium III-ban (locregionális érintettség) 19,2%, stádium IV-ben 68% szenzitivitást észlelt. A cut off szintet meghaladó S-100B protein koncentrációjú betegek átlagos túlélése stádiumtól függetlenül szignifikánsan rövidebbnek bizonyult a többi betegénél (44, 46). Wollina 371 mintában a stádium III és IV betegek értékei között szignifikáns különbséget észlelt. A marker 97% specificitással és 65% szenzitivitással volt képes megkülönböztetni a tünetmentes betegeket a tünetesektől (87). A tanulmányunkban észlelt S-100B protein szenzitivitás az irodalommal összehasonlítva inkább alacsonynak értékelhető disszeminált betegeinknél.

A prognózis megállapítására stádiumonként különböző, sokféle paraméter áll rendelkezésre. Mégis egyes esetekben nem várt, ezen faktoroknak ellentmondó tünetmentes vagy átlagos túlélés tapasztalható. Ezekben az esetekben a tumormarkerek szerepe előtérbe kerül. Számos közlemény foglalkozik a prognosztikus faktorok vizsgálatával (34, 49, 62). A legnagyobb számú vizsgálatot Martenson végezte 1007 betegen. Eredményei alapján azt tapasztalta, hogy az S-100B protein szint független prognosztikus faktor a klinikai II-es és III-as stádiumban (64, 78). Vizsgálatunkban többváltozós analízissel csak az LDH bizonyult független prognosztikus faktornak, bár a két marker erősen korrelált.

Az S-100B protein szérumban szintje tükrözi továbbá a betegség aktivitását, megkülönböztetve a tünetes és tünetmentes betegeket (58, 67, 80). Ezt a tényt munkánk során sikerült megerősítenünk.

Az S-100B megfelelő cut off érték esetén stádiumtól független prognosztikus markernek bizonyult melanómában (78).

Guo 1995-ben először jelentette ki, hogy a vizsgálat metasztatikus melanómás betegeknél terápia monitorozásra alkalmas, amit a későbbiekben Henze és Bonfrer ugyancsak alátámasztott (41, 51, 18). Hauschild nagyobb számú beteget felölelő közleményében korreláció mutatkozik a terápiás válasz és a szérumban koncentrációk között. A kezelésre nem reagáló betegek szérumban szintjei magasabbak voltak a terápia megkezdése előtt, mint a javuló betegek koncentrációi (47). Számos szerző szerint a terápia alatt az emelkedő S-100B protein értékek prog-

resszióra utalnak, míg a csökkenő koncentráció a terápiás választ jelzi (41, 47, 51). Ez a megállapítás gyakorlati jelentőségű, mivel befolyásolhatja a terápiás stratégiát. Normál serum S-100B esetében hosszabb túlélés várható (81). Nemzetközi protokollokba disszeminált melanómás beteg 1 µg/l S-100B protein érték alatt választható be.

A betegkövetés kapcsán a szérumban S-100B koncentráció a klinikailag vagy eszközös vizsgálatokkal észlelhető metasztázis előtt megemelkedhet. A közlemények ezzel kapcsolatban rendkívül eltérő eredményeket közölnek. Schlangenhaus 411 monitorozott betegnél 41 esetben észlelt progressziót és 19,5%-ban az S-100B emelkedése volt a metasztázis első jele (76). A szérumban koncentráció kis számú esetben ugyan, de közel 50%-ban megelőzte az áttét kimutatását Bonfrer vaccínával kezelt betegeiben (18). Jury melanoma monitorozása kapcsán 11 (85%!) esetben a 13 újonnan észlelt disszeminált melanómás beteg közül az S-100B emelkedése 5-23 héttel megelőzte az áttét konvencionális módszerekkel történő kimutatását (56). Ugu-rel munkájában szintén az S-100B monitorozás korai áttétképződésre utaló jelentőségére hívja fel a figyelmet (85). Különösen nagy jelentőségű ez uvealis melanómában hepatikus áttét korai kiszűrésére (3,66).

Összehasonlító vizsgálatok során Milotes szerint az S-100B protein emelkedése szignifikáns korrelációt mutatott a recidíva megjelenésével és a túléléssel, szemben a lipidhez kötött szialinsavval (65). Berking az S-100B proteint tartja a legérzékenyebbnek (IV-es stádiumban 80%) a metasztázis kialakulásának jelzésére, szemben a multimarker RT-PCR-rel vizsgált tyrosinase, Melan-A, MAGE-3, gp-100 45,5%-os szenzitivitási értékeivel (15). Bonfrer 251 beteget felölelő, az S-100B proteint és NSE-t vizsgáló munkájában az S-100B 79%-os szenzitivitással szignifikánsan jobb markernek bizonyult a neuronspecificus enolase 42%-os pozitívitásánál (17). Djukanovic munkájában 65 beteg 271 mintáját elemezve S-100B protein esetében 81,5%-ban, míg MIA-nál 73,8%-ban észlelt korrelációt a marker koncentrációk és a betegség lefolyása között (42). Hamberg, Lugovic és Garnier legújabb adatai szerint S-100B disszeminált melanómában egyértelműen szenzitívebb, mint az LDH (38, 43, 61). Jelen vizsgálatunkkal is alátámasztjuk ezt a megállapítást.

A közlemények már a napi klinikai gyakorlatba próbálják illeszteni az S-100B protein méréseket. Vizsgálják például, alkalmas-e az S-100B koncentráció mikrometasztázisok jelzésére a sentinel nyirokcsomóban. A nemleges válasz a fentiek alapján tulajdonképpen várható, hiszen a szenzitivitás az AJCC III-as stádiumban szinte minden korábbi vizsgálatban igen alacsonynak bizonyult (1).

Elemzik továbbá a fals pozitív eredmények lehetséges okait: más tumorok máj metasztázisaiban, valamint primer májrákban, májcirrhosisban ugyancsak emelkedett értékeket észleltek. Egészséges egyéneknél bizonyos vesebetegségek állhatnak a fals pozitívitás hátterében (68).

Vizsgálatok tárgyát képezte továbbá, a szérumban S-100B eredete és fél életideje. A sejtelhalás következtében a keringésbe kerülő tumormarker fél életidejét 30 percben határozták meg izolált végtáplálás során (40).

Gyermekekben, mivel az idegszövet és a porcszövet, amelyekben az S-100B protein szintén kimutatható, még jelentősen fejlődik, megfelelő referencia értékek meghatározása szükséges (53).

A vizsgálatok értékelése kapcsán problémát jelenthet esetleges központi idegrendszeri sérülés, mely szintén növelheti a szérumban S-100B protein szintet. Továbbá, hogy egészségesekben is mértek már emelkedett szérumban értékeket (84).

Saját korábbi vizsgálataink azonban felhívják a figyelmet egy nem igazán tárgyalt, elhanyagolt, de figyelemre méltó tényezőre is az S-100B vizsgálatok kapcsán. A tumorsejtekben képződő S-100B protein a szérumban különböző mennyiségben határozható meg. Ennek magyarázata során a tumortömeg lehetne az egyik kulcs tényező (a primér tumor vastagsága, a nyirokcsomó metasztázis mérete). Mivel a melanoma, azaz a primér tumor csak néhány mm nagyságú, nem meglepő, hogy stádium I-II-ben a szérumban koncentrációk főként a normáltartományban mozognak. Azt a nézetet valljuk, hogy a nagyobb mennyiségű tumormassza, mint például egy metasztázis, több S-100B proteint bocsáthat a keringésbe (10, 27, 29). Másrészt azonban, a melanoma az S-100B expresszió szempontjából heterogén tumor, ezt mi is megfigyeltük egy korábbi tanulmányban és mások is észlelték már (16, 25, 42). Immunhisztokémiai vizsgálatok és szérumban koncentrációk összehasonlítása során normál szérumban koncentrációknál a fokális és heterogén festődési típus és alacsony intenzitás figyelhető meg elsősorban (10). Eszerint fokális immunhisztológiai festődésű és alacsony intenzitású (+) tumor még előrehaladottabb stádiumban vagy disszeminált formában is csak kis mennyiségű markert bocsát a keringésbe. Fokális és heterogén festődés valamint alacsony intenzitásnál a szérumban S-100B monitorozás valószínűleg nem lesz megbízható, csak rendkívül előrehaladott, nagy tumortömegegél járó esetekben. A szérumban koncentrációk elemzése során észlelt fals negatív eredmények viszonylag magas száma miatt célszerű immunhisztokémiával a szöveti S-100B megoszlást és intenzitást megvizsgálni a monitorozás előtt. Ezt számos korábbi megfigyelés is alátámasztja, mely kezdeti stádiumban alacsony szenzitivitást észlelt (6, 7, 9, 27, 64).

Az emelkedett szérumban LDH és a melanoma kapcsolata már az 1950-es években felmerült *Hill* közleményében (52). Ezután számos szerző elemezte az LDH-t, mint melanoma marker értékét. 1974-ben nagy beteganyag értékelése kapcsán *Einhorn* úgy találta, hogy szinte minden, ultrahanggal igazolt metasztázisban a szérumban LDH koncentráció megemelkedett. Ezzel szemben, a magasabb LDH koncentrációjú összes betegnél csak az esetek 46%-ában sikerült igazolni hepatikus érintettséget. Ez felvette, hogy az LDH esetleg más szövetekből került a keringésbe. A másik lehetőség, hogy az UH vizsgálat esetenként fals negatív eredményt ad. 1983-ban *Finck* 121 klinikai II-es stádiumú melanómában szenvedő beteget követett sorozatos LDH vizsgálatokkal. Az LDH a progressziót és a hepatikus érintettséget 72/95% szenzitivitással és 97/82% specificitással jelezte. Vizsgálatunk során jóval alacsonyabb

szenzitivitást, de magas specificitást észleltünk. Az esetek 12,5%-ában az emelkedett LDH érték utalt először a metasztázisra (36). Magas LDH koncentrációt észleltek melanómás betegekben multiplex nyirokcsomó, valamint hilaris és mediastinális érintettség esetében is. Egy olasz tanulmány I-es stádiumú melanómában 20% LDH szenzitivitást említ.

A magas LDH-val rendelkező betegek túlélése szignifikánsan rövidebb volt (24). Ezt a tényt uveális melanómában, hepatikus metasztázis esetében is megerősítették (14). Munkánk során az emelkedett LDH koncentrációval rendelkező betegek túlélése bizonyult a legrövidebbnek. Előrehaladott regionális vagy távoli metasztázisnál a normálérték meghaladó LDH független prognosztikus faktornak bizonyult. Egy norvég tanulmány, mely az LDH-t mint prognosztikus markert vizsgálta, megállapította, hogy agyi metasztázis esetében, melyet 450 U/l-nél nagyobb LDH érték, leukocitózis és gyorsult sülyedés kísér, az átlagos túlélés várhatóan 3 hónapnál rövidebb. Az emelkedett LDH szint korrelált a hepatikus érintettséggel, valamint a tumortömegegél (49). *Manola* vizsgálatai alapján metasztázis melanómában az áttét helyének és a magas LDH értékeknek van prognosztikus szerepe a túlélés szempontjából (62). Vizsgálatunk során többváltozós analissal az LDH bizonyult független prognosztikus tényezőnek.

Az utóbbi években már összehasonlító vizsgálatok eredményeit is közölték. *Buer* szerint IV-es stádiumban a szérumban S-100B-nek nincs további prognosztikus értéke az LDH-hoz képest (22). *Francke* 97 áttétes melanómás betegen az sVCAM-1, sICAM-1 és LDH szérumban koncentrációk értékelése kapcsán úgy találta, hogy az LDH és a sVCAM-1 dominálónan visceralis és tüdőmetasztázisban független prognosztikus faktor, és az emelkedett kezelés előtti szérumban szint kedvezőtlen prognózist jelez (37). *Krahn* 89 különböző stádiumú melanómás beteg S-100B, MIA, albumin és LDH értékeit összehasonlítva a szérumban S-100B proteint találta a legmegfelelőbb markernek 86%-os szenzitivitása miatt, szemben a MIA 80% illetve az LDH 48%-os szenzitivitásával. Specificitás szempontjából azonban az LDH (98%) kissé megelőzte a 91%-os S-100B-t és a 62%-os MIA-t (60). *Deichmann* 71 disszeminált melanómás betegénél ugyancsak a szérumban S-100B, MIA és LDH méréseket végzett. Hasonló eredményeket kapott. Az LDH bizonyult a legspecifikusabbnak (92%), azonban S-100B-val 91%, MIA-val 88% szenzitivitást észlelt. Mindhárom marker emelkedése a betegség progressziójára utal, de a legjelentősebbnek az LDH-t tartja (28). Egy másik tanulmánya szerint az S100B és az LDH koncentrációk korrelálnak egymással. A IV-es stádiumú betegekben az LDH képes megkülönböztetni a progrediáló betegeket a nem progrediálóktól, míg a terápia előtti S-100B szint a leginformatívabb a betegség kimenetelét illetően (29). *Hauschild* disszeminált melanómás betegek szérumban mintáinak analízise kapcsán az S-100B-t hasonlította össze a hagyományos, vérből meghatározott paraméterekkel. Multivariációs analissal csak az S-100B bizonyult szignifikáns független prognosztikus faktornak (48).

Mindezekon túl az LDH-nak prognosztikus értéke van számos tumorban, így kis sejtes és nem kis sejtes tüdőrákban, limfómákban, prosztatákban.

Az irodalmi áttekintés, valamint saját munkánk eredményeinek áttekintése után azt mondhatjuk, hogy mindkét markernek szerepe és jelentősége van a melanómás betegek kezelésében, gondozásában. Összegezett tapasztalataink alapján az S-100B protein tűnik legalkalmasabbnak a megfelelő melanoma marker szerep betöltésére.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Gaudi István úrnak magas színvonalú közreműködéséért a statisztikai vizsgálatok elvégzésében, a tumormarker laboratórium és biokémiai osztály munkatársainak a vizsgálatok elvégzéséért.

IRODALOM

- Acland K., Evans V., Abrahams H., Healy C.M.J., Roblin P., Calonge E., Orchard G., Higgins E., Sherwood R., Russel-Jones R.: Serum S-100B concentrations are not useful in predicting micro-metastatic disease in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* (2002) 146, 5, 832-834.
- Baudier J., Delphin C., Grunwald D., Khochbin S., Lawrence J. J.: Characterization of the tumor suppressor protein p53 as a protein kinase C substrate and a S100b-binding protein. *Proc Natl. Acad Sci USA* (1992) 89(23), 11627-31.
- Barak V., Frenkel S., Kalickman I., Maniotis A.J., Folberg R., Pe'er J.: Serum markers to detect metastatic uveal melanoma. *Cancer Res.* (2007) 27, 1897-1900.
- Bánfalvi T., Malmos E.: A napfény és a rosszindulatú bőrdaganatok. *Orvosképzés* (1993) 68, 72-75.
- Bánfalvi T., Oberna F., Kiskószegi A.: A klinikai diagnózis megbízhatósága melanoma malignumban. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (1997) 73, 3-7.
- Bánfalvi T., Gilde K., Boldizsár M., Kremmer T., Ottó Sz.: Serum levels of S-100 protein and 5-S-cysteinyldopa as markers of melanoma progression. *Pathol Oncol Res* (1999) 5, 218-223.
- Bánfalvi T., Gilde K., Bezzegh A., Schumann B., Fejős Zs., Liskay G., Ottó Sz.: Clinical significance of S-100 protein assay in malignant melanoma. *J Tumour Marker Oncol* (1999) 14, 5-12.
- Bánfalvi T., Gilde K., Boldizsár M., Fejős Z., Horváth B., Liskay G., Beczassy E., Kremmer T.: Serum concentration of 5-S-cysteinyldopa in patients with melanoma. *Eur J Clin Invest* (2000) 30, 900-904.
- Bánfalvi T., Gilde K., Boldizsár M., Gergye M., Kremmer T., Ottó Sz.: Use of serum S-100B protein and 5-S-cysteinyldopa to monitor the clinical course of patients with malignant melanoma. *Eur J Cancer* (2003) 39(2), 164-9.
- Bánfalvi T., Udvarhelyi N., Orosz Zs., Beczassy E., Gilde K., Tímár J.: Heterogenous S-100B protein expression patterns in malignant melanoma and association to the serum protein levels. *Oncology* (2003) 64 (4), 374-9.
- Bánfalvi T., Boldizsár M., Gergye M., Gilde K., Kremmer T., Ottó Sz.: Comparison of prognostic significance of serum 5-S-Cysteinyldopa, LDH and S-100B protein in Stage III-IV malignant melanoma. *Pathol Oncol Res* (2002) 8/3, 183-186.
- Bánfalvi T., Gilde K., Édesné Boldizsár M., Gergye M., Kremmer T.: Clinical significance of 5-S-CD monitoring in patients with malignant melanoma. *Neoplasma* (2002) 49, 2, 121-124.
- Tímár J., Udvarhelyi N., Bánfalvi T., Gilde K., Orosz Zs.: Accuracy of determination of S-100B protein expression in malignant melanoma with polyclonal or monoclonal antibodies. *Histopathology* (2004) 44(2), 180-4.
- Bedikian A. Z., Legha S. S., Mavlygit G.: Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver. *Cancer* (1995) 76, 1665-1670.
- Berking C., Schlupen E. M., Schrader A., Atzpodien J., Volkenandt M.: Tumor markers in peripheral blood of patients with malignant melanoma: multimarker RT-PCR versus a luminometric assay for S-100. *Arch Dermatol Res* (1999) 291(9), 479-484.
- Bogdahn U., Apfel R., Hahn M., Gerlach M., Behl C., Hoppe J., Martin R.: Autocrine tumor cell growth inhibiting activities from human malignant melanoma. *Cancer Res* (1989) 49, 5358-5363.
- Bonfrer J. M. G., Korse C. M., Nieweg O. E., Rankin E. M.: The luminescent immunoassay S100: a sensitive test to measure circulating S 100B: its prognostic value in malignant melanoma. *Br J Cancer* (1998) 77(12), 2210-2214.
- Bonfrer, J. M. G., Korse C. M.: Monitoring malignant melanoma with the S-100B tumour marker. *Recent Result in Cancer Res* (2001) 158, 150-157.
- Böni R., Burg G., Doguoglu A., Ilg E. C., Schafer B. W., Müller B., Heizmann C. W.: Immunohistochemical localization of the Ca binding S-100 proteins in normal human skin and melanocytic lesions. *Br J Dermatol* (1997) 137, 39-43.
- Brochez L., Naeyaert J. M.: Serological markers for melanoma. *Br J Dermatol* (2000) 143, 256-268.
- Brossart P., Keilholz U., Willhauck M., Scheibenbogen C., Mohler T., Hunstein W.: Hematogenous spread of malignant melanoma cells in different stages of disease. *J Invest Dermatol* (1993) 101, 887-889.
- Buer J., Probst M., Franzke A.: Elevated serum levels of S-100B and survival in metastatic malignant melanoma. *Br J Cancer* (1997) 75, 1373-76.
- Buzaid A. C., Sandler A. B., Hayden C. L., Scinto J., Poo W. J., Clark M. B., Hotchkiss S.: Correlation between lipid associated sialic acid and tumor burden in melanoma. *Int J Biol Mar* (1994) 9, 4, 247-250.
- Campora E., Repetto I., Giuntini P.: LDH in the follow up of stage I malignant melanoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* (1988) 2, 277-288.
- Cho K. H., Hashimoto K., Taniguchi J., Pietruk T., Zarbo R., An T.: Immunohistochemical study of melanocytic nevus and malignant melanoma with monoclonal antibodies against S-100 subunits. *Cancer* (1990) 66, 765-771.
- Cochran A., Wen D., Herschman H., Gaynor R.: Detection of S 100 protein as an aid to the identification of melanocytic tumors. *Int J Cancer* (1982) 30, 295-297.
- Curry B. J., Farrelly M., Hersey P.: Evaluation of S-100B assay for the prediction of recurrence and prognosis in patients with AJCC stage I-III melanoma. *Mel Res* (1999) 9, 557-567.
- Deichmann M., Benner A., Bock M., Jackel A., Uhl K., Waldmann V., Naher H.: S-100beta, MIA, LDH discriminate progressive from nonprogressive AJCC on Cancer Stage IV melanoma. *J Clin Oncol* (1999) 17, 1891-1896.
- Deichmann M., Benner A., Kuner N., Wacker J., Waldmann V., Naher H.: Are responses to therapy of metastasized melanoma reflected by decreasing serum values of S 100 beta or MIA? *Melanoma Res* (2001) 11, 291-296.
- Diepgen T. L., Mahler V.: The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* (2002) 146 Suppl 61, 1-6.
- Djukanovic D., Hofmann U., Sucker A., Rittgen W., Schadendorf D.: Comparison of S-100 protein and MIA protein as serum markers in malignant melanoma. *Anticancer Res* (2000) 20, 2203-2207.
- Döme B., Somlai B., Tamásy A., Péter L., Tóvári J., Horváth A., Tímár J.: A cutan melanoma prognózisa és inváziós marker expressziója. metasztázis asszociált gének. *Orv Hetilap* (1999) 140, 235-240.
- Duray P. H., Palazzo J., Gown A. M., Ohuchi N.: Melanoma cell heterogeneity. A study of two monoclonal antibody compared with S 100 protein in paraffin sections. *Cancer* (1988) 15, 61(12), 2460-2468.
- Eton O., Legha S., Moon T., Buzaid A. C., Papadopoulos N. E., Plager C., Burgess A., Bedikian A., Ring S., Dong Q., Glassman A., Balch C., Benjamin R.: Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma. *J Clin Oncol* (1998) 16, 1103-1111.

35. Fagnart O., Sindic Ch., Laterre Ch.: Particle counting immunoassay of S 100 protein in serum. Possible relevance in tumors and ischemic disorders of the central nervous system. *Clin Chem* (1988) 34/7, 1387-1391.
36. Finck S. J., Giuliano A. E., Morton D. L.: LDH and melanoma. *Cancer* (1983) 51(5), 840-843.
37. Franzke A., Probst-kepper M., Buer J., Duensing S., Hoffmann R., Wittke F., Volkenandt M., Ganser A., Atzpodien J.: Elevated pretreatment serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 and lactate dehydrogenase as predictors of survival in cutaneous metastatic malignant melanoma. *Br J Cancer* (1998) 78(1), 40-45.
38. Garnier J. P., Letellier S., Cassinat B., Lebbé C., Kerob D., Baccard M., Morel P., Basset-Seguín N., Dubertret I., Bousquet B., Stoichkov K., Le Bricon T.: Clinical value of combined determination of plasma L-DOPA/tyrosine ratio., S-100B, MIA and LDH in melanoma. *Eur J Cancer* (2007) 43, 816-21.
39. Gaynor R., Irie R., Morton D., Herschmann H.: S-100 protein is present in cultured human malignant melanomas. *Nature* (1980) 286, 400-401.
40. Ghanem G., Loir B., Morandini R., Sales F., Lieneard D., Eggermont A., Lejeune F.: On the release and half life of serum S-100B protein in the peripheral blood of melanoma patients. *Int J Cancer* (2001) 94(4), 586-590.
41. Guo H. B., Stoffel-Wagner B., Bierwirth T., Mezger J., Klingmüller D.: Clinical significance of serum S-100 in metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer* (1995) 31A, 1898-902.
42. Hagen E. C., Vennegoor C., Schlingemann R. O., Van der Velde E. A., Ruiter D. J.: Correlation of histopathological characteristics with staining patterns in human melanoma assessed by monoclonal antibodies reactive on paraffin sections. *Histopathology* (1986) 10, 689-7000.
43. Hamberg A.P., Korse C. M., Bomfrer J. M., de Gast G. C.: Serum S-100B is suitable for prediction and monitoring of response to chemoimmunotherapy in metastatic malignant melanoma. *Melanoma Res.* (2003) 13(1), 45-9.
44. Hanson L. O., Schoultz E., Djureen E., Hansson J., Nilsson B., Ringborg U.: Prognostic value of serum S-100 protein b in malignant melanoma. *Anticancer Res* (1997) 17, 3071-3074.
45. Hauschild A.: The use of serological tumor markers for malignant melanoma. *Onkologie* (1997) 20, 462-65.
46. Hauschild A., Engel G., Brenner W., Glaser R., Monig H., Henze E., Christophers E.: S-100B protein detection in serum is a significant prognostic factor in metastatic melanoma. *Oncology* () 56, 338-344.
47. Hauschild A., Engel G., Brenner W., Glaser R., Monig H., Henze E., Christophers E.: Predictive value of serum S 100B for monitoring patients with metastatic melanoma during chemotherapy and/or immunotherapy. *Br J Dermatol* (1999) 140(6), 1065-71.
48. Hauschild A., Michaelsen J., Brenner W., Rudolph P., Glaser R., Henz I., Christophers E.: Prognostic significance of serum S-100 detection compared to routine blood parameters in advanced metastatic melanoma patients. *Melanoma Res* (1999) 9, 155-61.
49. Heimdal K., Hannisdal E., Gunderson S.: Metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer* (1989) 25, 1219-1223.
50. Heizmann C. W., Fritz G., Schafer B. W.: S-100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci* (2002) 1(7), 1356-1368.
51. Henze G., Dummer R., Joller-Jemelka H. I., Böni R., Burg G.: Serum S-100 a marker for disease monitoring in metastatic melanoma. *Dermatology* (1997) 194, 208-212.
52. Hill B. R., Levi C.: Elevation of serum component in neoplastic disease. *Cancer* (1954) 14, 513-515.
53. Hunzelmann N., Kurschat P., Hani N., Jarisch A., Mauch C.: Applicability of reference values for the determination of serum S-100B protein as a marker of malignant melanoma in children. *Br J Dermatol* (2002) 146, 3, 536-539.
54. Isobe T., Okuyama T.: The amino acid sequence of S-100 protein and its relation to the calcium binding proteins. *Eur J Biochem* (1978) 89, 379-388.
55. Isobe T., Tsugita A., Okuyama T.: The amino acid sequence and the structure of bovine brain S-100a protein. *J Neurochem* (1978) 30, 921-923.
56. Jury C. S., Mcalister E. J., Mackie R. M.: Rising levels of serum S-100 protein precede other evidence of disease progression in patients with malignant melanoma. *Br J Dermatol* (2000) 143, 269-74.
57. Karnell R., von Schoultz E., Hansson L. O., Nilsson B., Arstrand K., Kagedal B.: S 100B protein, 5-S-CD and 6-H-5-MI-2-carboxylic acid as biochemical markers for survival, prognosis in patients with malignant melanoma. *Melanoma Res* (1997) 7(5), 393-399.
58. Kaskel P., Berking C., Sander S.: S-100 proteinB in peripheral blood.: a marker for melanoma metastases: a prospective 2-center study of 570 patients with malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* (1999) 41, 962-969.
59. Kernohan N. M., Rankin R.: S-100 protein: a prognostic indicator in cutaneous malignant melanoma? *Histopathology* (1987) 11, 1285-1293.
60. Krahn G., Kaskel P., Sander S., Waizenhofer P., Wortmann S., Letier R. U.: S100 beta is a more reliable tumor marker in peripheral blood of patients with newly occurred melanoma metastases comparing to MIA, albumin and lactat dehydrogenase. *Anticancer Res* (2001) 21, 1311-1316.
61. Lugovic L., Situm M., Buljan M., Poduje S., Sebetic K.: Results of the determination of serum markers in patients with malignant melanoma. *Coll Antropol.* (2007) Suppl L:7-11.
62. Manola J., Atkins M., Ibrahim J., Kirkwood J.: Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol* (2000) 18, 22, 3782-3793.
63. Marks R.: The changing incidence and mortality of melanoma in Australia. *Rec Res Cancer Res* (2002) 160, 113-121.
64. Martenson E. D., Hansson L. O., Nilsson B.: Serum S 100b protein as prognostic marker in malignant cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* (2001) 19, 824-831.
65. Millotes G., Lyman G. H., Cruse C. W., Puleo C., Albertini, Rapaport D.: Evaluation of new putative tumour markers for melanoma. *Ann Surg Oncol* (1996) 3, 558-563.
66. Misotten G. S., Korse C. M., van Dehn C., Linders T. C., Keunen J. E., Jager M. J., Bomfrer J. M.: S-100B protein and melanoma inhibitory activity protein in uveal melanoma screening. A comparison with liver function test. *Tumor biology* (2007) 28, 63-69.
67. Mohammed M. Q., Abraha H. D., Sherwood R. A., Macrae K., Retsas S.: Serum S-100beta protein as a marker of disease activity in patients with malignant melanoma. *Med Oncol* (2001) 18(2), 109-120.
68. Molina R., Navarro J., Fiella X., Castel T., Ballesta A. M.: S-100 protein serum levels in patients with benign and malignant diseases: false positive results related to liver and renal function. *Tumour Biol* (2002) 23(1), 39-44.
69. Moore B. W., McGregor T.: Chromatographic and electrophoretic fractionation of soluble proteins of brain and liver. *J Biol Chem* (1965) 240, 1647-1653.
70. Orosz Zs.: Melan-A/Mart 1 expression in various melanocytic lesions and in non-melanocytic soft tissue tumours. *Histopathology* (1999) 6, 517-525.
71. Ottó Sz., Kásler M.: Rákmortalitás és incidencia hazánkban, az európai adatok tükrében. *Magyar Onkológia* (2002) 46/2, 11-118.
72. Reintgen D. S., Cruse C. W., Wells K. E., Saba H. I., Fabri P. J.: The evaluation of putative tumor markers for malignant melanoma. *Ann Plast Surg* (1992) 28, 55-59.
73. Rigel D. S., Carucci J. A.: Malignant melanoma. Prevention, early detection and treatment in the 21 century. *Ca Cancer J Clin* (2000) 50, 215-223a.
74. Schafer B. W., Wicki R., Engelkamp D., Mattei M. G., Heizmann C.W.: Isolation of a YAC clone covering a cluster of nine S-100 genes on a human chromosome 1q21 rationale for a new nomenclature of the S-100 calcium binding protein family. *Genomics* 25, 638-643.
75. Schafer B. W., Heizmann C. W.: The S-100 family of EF-hand calcium binding proteins: functions and pathology. *TIBS* (1996) 21, 134-140.
76. Schlagenhauff B., Schittek B., Ellwanger U.: Significance of serum protein S-100 levels in screening for metastasis: does protein S-100 enable early detection of melanoma recurrence? *Melanoma Research* (2000) 10, 451-459.

77. Schmitz C., Brenner W., Henze E., Christophers E., Hauschlied A.: Comparative study on the clinical use of protein S 100B and MIA in melanoma patients. *Anticancer Res* (2000) 20, 5059-63.
78. Schoultz E., Hansson L. O., Djureen E., Hansson J., Karnell R., Nilsson B., Stigbrand T., Ringborg U.: Prognostic value of serum analyses of S 100 B protein in malignant melanoma. *Melanoma Research* (1996) 6, 133-137.
79. Schultz E. S., Diepgen T. L., von den Dresch P.: Clinical prognostic relevance of serum S-100b protein in malignant melanoma. *Br J Dermatol* (1998) 38, 426-430.
80. Seregeni E., Massaron S., Martinetti A.: S-100 protein serum levels in cutaneous malignant melanoma. *Oncol.Rep.* (1998) 5(3), 601-604.
81. Smith L. H., Korse C. M., Hart A. A., Bonfrer J. M., Haanen J. B., Kerst J. M., Nieweg O. E., de Gast G. C.: Normal values of serum S-100B predict prolonged survival for stage IV melanoma patients. *Eur J Cancer* (2005) 41, 386-92.
82. Tímár J., Rásó E., Döme B., Ladányi A., Bánfalvi T., Gilde K., Raz A.: Expression and function of the AMF receptor by human melanoma in experimental and clinical systems. *Clin Exp Metastasis* (2002) 19(3), 225-232.
83. Tímár J., Csuka O., Orosz Zs., Jeney A., Kopper L.: Molecular pathology of tumor metastasis. *Pathology and Oncology research* (2002) 8/3, 204-219.
84. Tronnier M., Missler U., Grotrian K., Kock N.: Does ultraviolet radiation exposure influence S-100B protein plasma levels? *Br J Dermatol* (1998) 138(6), 1098-1102.
85. Ugurel S.: Serum markers for melanoma *Hautarzt* (2005) 56, 173-184.
86. Vuoristo MS., Kellokompu-Lehtinen P., Laine S., Parvinen L. M., Hahka-Kemppinen M., Korpela M., Kumpulainen E.: The value of serum S-100B and interleukins as tumor markers in advanced melanoma. *Melanoma Research* (2000) 10, 237-241.
87. Wollina U., Karte K., Hipler U.: Serum protein S-100B in patients with malignant melanoma detected by immunoluminometric assay. *J Cancer Res Clin Oncol* (2000) 126, 107-100.

Érkezett: 2007. XII. 19.

Közlésre elfogadva: 2008. I. 16.