

Соколова А.В.

Целесообразность определения онкомаркеров S100, CD44 у пациентов с подозрением на меланому кожи в случаях сложной дифференциальной диагностики

Клиника «Уральская», г. Екатеринбург

Sokolova A.V.

Expediency of the determination of S100, CD44 oncomarkers in patients with suspected melanoma in cases of complex differential diagnosis

Резюме

К настоящему времени в качестве маркеров для диагностики меланомы были предложено определение ряда специфических белков, среди них S100 и sCD44std. Задачей исследования явилось определение диагностической ценности данных онкомаркеров в сыворотке крови пациентов в сложных случаях дифференциальной диагностики меланомы кожи. Исследование сыворотки крови на белки S100 и sCD44std было проведено у 24 пациентов в меланоцитарными новообразованиями кожи. При оценке чувствительности, специфичности и диагностической точности установлено, что для дифференциальной диагностики меланомы кожи данные показатели составляли 16,7%, 88,89% и 70,83% соответственно. Таким образом, предложенные в настоящее время онкомаркеры для диагностики меланомы кожи не обладают достаточной диагностической ценностью, необходимой для выявления меланомы кожи. Включение исследования сыворотки крови на белки S100 и sCD44std в диагностический алгоритм в случаях сложной дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи не является целесообразным.

Ключевые слова: меланома кожи, онкомаркеры, дифференциальная диагностика меланомы кожи

Summary

To date, a number of specific proteins have been proposed as markers for the diagnosis of melanoma, S100 and sCD44std are among them. The aim of the study was to determine the diagnostic value of these oncomarkers in the blood serum of patients in complex cases of differential diagnosis of skin melanoma. The serum for S100 and sCD44std proteins was studied in 24 patients with melanocytic neoplasms of the skin. When assessing the sensitivity, specificity and diagnostic accuracy, it was established that for the differential diagnosis of skin melanoma, these indicators were 16.7%, 88.89% and 70.83%, respectively. Thus, the currently proposed oncomarkers for the diagnosis of skin melanoma do not have sufficient diagnostic value necessary for the detection of skin melanoma. The inclusion of a serum study on S100 and sCD44std proteins in a diagnostic algorithm in cases of complex differential diagnosis of melanocytic neoplasms of the skin is not advisable.

Key words: skin melanoma, oncomarkers, differential diagnosis of skin melanoma

Введение

Неоднократно в литературе выдвигалась гипотеза о том, что выделение специфических белков - онкомаркеров позволяет получить ценную диагностическую информацию, благодаря которой можно предположить наличие злокачественного новообразования в том числе на ранних стадиях [1,2,3,4]. Для ряда локализаций такая гипотеза была подтверждена и соответствующие онкомаркеры нашли свое практическое применение. В отношении меланомы кожи продолжается активный научный поиск [5,6]. К настоящему времени в качестве маркеров

для диагностики меланомы были предложены специфические белки S100 и sCD44std. Задачей исследования явилось определение диагностической ценности данных онкомаркеров в сыворотке крови пациентов в сложных случаях дифференциальной диагностики меланомы кожи.

Исследование сыворотки крови на белки S100 и sCD44std было проведено у 24 пациентов в меланоцитарными новообразованиями кожи. Критериями включения в этот этап исследования были случаи сложной дифференциальной диагностики и в нескольких случаях отя-

Таблица 1. Результаты исследования сыворотки крови на онкомаркеры S100 и sCD44std у пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи в случаях сложной дифференциальной диагностики.

№ п/п	Возраст	Диагноз	S100, нг/мл	sCD44std, нг/мл
1	63	меланома	68	631,8
2	48	меланома	48,96	456
3	34	меланома	40,8	243
4	50	меланома	135,6	256,6
5	54	меланома	64	340,4
6	57	меланома	36,6	137,3
7	54	диспластический невус	52,5	469,6
8	37	диспластический невус	55,27	240
9	75	злокачественное lentigo	37,9	252,5
10	55	диспластический невус	36,9	341,9
11	20	диспластический невус	40,1	212,4
12	54	множественные диспластические невусы	93,7	377,4
13	28	множественные диспластические невусы	34,8	252,8
14	59	диспластический невус	45,3	320,5
15	60	диспластический невус	53,44	522
16	16	диспластический невус	92,4	310,3
17	61	Врожденный меланоцитарный невус с усилением пигментации в течение года (диспластический невус)	24,7	167,8
18	55	диспластический невус	33,9	290
19	31	диспластический невус с гиперкератозом	78,5	277
20	34	диспластический невус	24	769,8
21	31	диспластический невус	17,3	856,6
22	51	диспластический невус	32,6	316,3
23	36	множественные диспластические невусы	57,8	175,1
24	37	диспластический невус	55,2	215,2

Таблица 2. Показатели концентрации белков S100 и sCD44std (Медиана; 25%,75%).

Диагноз	белок S100, нг/мл			белок sCD44std, нг/мл		
	median	25%	75%	median	25%	75%
Меланома кожи (n=6)	56,48	42,84	67	298,5	246,4	427,1
Диспластические невусы (n=18)	42,7	34,13	55,25	300,15	243,13	368,52

Примечание: достоверных различий между полученными результатами не выявлено.

гощённая наследственность по меланоме кожи, согласие пациентов на проведение данного исследования, а также обязательное гистологическое исследование послеоперационного материала. Выборку составили больные, у 6 (25%) из которых диагностирована меланома кожи, а также 18 (75%) больных с диспластическими невусами кожи (табл.1).

Как следует из представленных данных минимальное и максимальное значения белка S100 для пациентов с меланомой кожи составили 36,6 и 135,6 нг/мл соответственно, с медианой – 56,5 нг/мл. Для пациентов с диспластическими невусами эти показатели равны 17,3 и 93,7 нг/мл соответственно, с медианой - 42,7 нг/мл.

Минимальное и максимальное значения белка sCD44std для пациентов с меланомой кожи составили 137,3 и 631,8 нг/мл соответственно, с медианой – 298,5 нг/мл. Для пациентов с диспластическими невусами эти

показатели равны 167,8 и 856,6 нг/мл соответственно, а медиана 300,15 нг/мл (табл. 2).

Полученные результаты были проанализированы по критериям, приведенным в исследовании [7]. Авторы предлагают считать, что уровни белка sCD44std в диапазоне от 251 до 925 нг/мл и белка S100 менее 85 нг/мл соответствуют доброкачественным новообразованиям. Соответственно, в случае, если уровни этих белков у пациента выходили за пределы данных диапазонов, ставился диагноз меланомы кожи.

При оценке чувствительности, специфичности и диагностической точности установлено, что для дифференциальной диагностики меланомы кожи данные показатели составляли 16,7%, 88,89% и 70,83% соответственно.

Крайне низкая чувствительность связана с тем, что результаты, полученные в исследовании, практически совпадают для меланомы кожи и диспластических невусов.

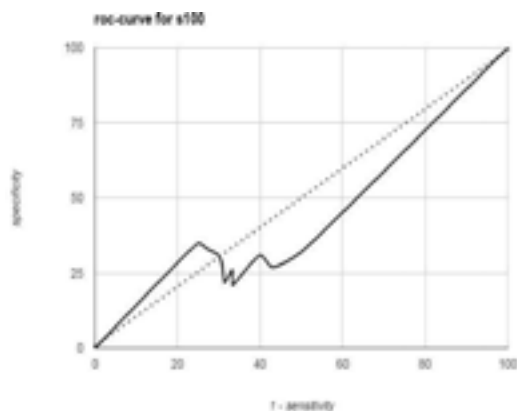


Рис. 1. ROC-анализ диагностической ценности белка s100 как онкомаркера для выявления меланомы. AUC (area under curve – площадь под кривой) составила 0,51.

Данное наблюдение свидетельствует о том, что анализ на онкомаркеры не может быть использован в практике для выявления злокачественных меланоцитарных новообразований кожи.

Мы сравнили наши результаты с данными других авторов [8]. В образцах сыворотки и плазмы практически здоровых людей (мужчин и женщин) уровень sCD44std находится в диапазоне от 251 до 925 нг/мл и в среднем составил 443 ± 125 нг/мл. Важным является тот факт, что верхняя граница полученного диапазона “нормы” значительно больше стандартного отклонения, что позволяет предположить, что данное значение является скорее исключением, нежели подчиненным нормальному распределению.

В целом другими авторами признается, что специфичность данных онкомаркеров невелика, поскольку они могут вырабатываться в организме человека не только при наличии меланомы, но и в связи со злокачественными новообразованиями других локализаций. Так происходит усиленная экспрессия CD44 при глиомах, колоректальной карциноме, аденокарциноме желудка,

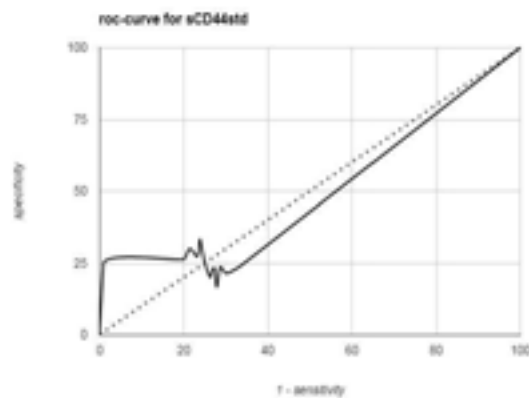


Рис. 2. ROC-анализ диагностической ценности белка sCD44std как онкомаркера для выявления меланомы. AUC (area under curve – площадь под кривой) составила 0,48.

при некоторых агрессивных неходжкинских лимфомах и других злокачественных заболеваниях [9].

Ниже представлен ROC-анализ полученных в исследовании данных, демонстрирующий крайне низкую диагностическую ценность онкомаркеров для диагностики меланомы кожи (рис. 1, 2).

Заключение

Таким образом, предложенные в настоящее время онкомаркеры для диагностики меланомы кожи не обладают достаточной диагностической ценностью, необходимой для выявления меланомы кожи. Включение исследования сыворотки крови на белки S100 и sCD44std в диагностический алгоритм в случаях сложной дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи не является целесообразным. ■

Соколова Анна Викторовна, кандидат медицинских наук, дерматовенеролог клиники «Уральская», Адрес для переписки - г. Екатеринбург, Чекистов 16, baden-ekb@yandex.ru, 9122420262.

Литература:

1. Palmer SR, Erickson LA, Ichetovkin I et al. Circulating serologic and molecular biomarkers in malignant melanoma. // *Mayo clinic proceedings*. 2011, T. 86(10), p. 981-90.
2. Sabel MS, Liu Y, Lubman DM. Proteomics in melanoma biomarker discovery: great potential, many obstacles. // *International journal of proteomics*. 2011; 2011:181890. doi: 10.1155/2011/181890. Epub 2011 Oct 11.
3. Rothberg BE, Moeder CB, Kluger H et al. Nuclear to non-nuclear Pmel17/gp100 expression (HMB45 staining) as a discriminator between benign and malignant melanocytic lesions. // *Modern pathology*. 2008, T21(9), p. 1121-9.
4. Utikal J, Schadendorf D, Uguirel S. Serologic and immunohistochemical prognostic biomarkers of cutaneous malignancies. // *Archives of dermatological research*. 2007, T 298 (10), p. 469-77.
5. Gogas H, Eggermont AM, Hauschild A et al. Biomarkers in melanoma. // *Annals of oncology*. 2009, Suppl 6:vi8-13. doi: 10.1093/annonc/mdp251.
6. Liu S, Kirschmeier P, Simon J et al. Prognostic and predictive molecular markers in cutaneous malignant melanoma: the first step toward personalized medicine. // *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2008 г., T. 6, 4, p 272-94.
7. Available at: https://www.rusmedserv.com/files/labdiag/25_onkomarkery.pdf
8. Karjalainen J.M., Tammi R.H., Eskelinen M.J. et al. Reduced level of CD44 and hyaluronan associated with unfavorable prognosis in clinical stage I cutaneous melanoma. // *American Journal of Pathology*. 2000., T. 157 (3), p. 957-65.
9. Sy.M.S., Mori H., Liu D. CD44 as a marker in human cancers. // *Current Opinion in Oncology*. 1997, T. 9(1), p. 108-12.