Współczesna Onkologia (2006) vol. 10; 6 (303–308)

Zastosowanie biochemicznych markerów nowotworowych w diagnostyce i monitorowaniu czerniaka

Application of biochemical tumor markers in the diagnostics and monitoring of melanoma

Ewa Leporowska, Aldona Kaczmarek, Katarzyna Lamperska, Andrzej Mackiewicz

Zakład Diagnostyki i Immunologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Katedra Biotechnologii Medycznej, Akademia Medyczna w Poznaniu

Badania laboratoryjne, a w szczególności oznaczenia krążących markerów nowotworowych mogą dostarczać dodatkowych informacji, przydatnych w diagnostyce onkologicznej. Rolę markera może pełnić każda substancja biologiczna, która jest produkowana przez zmienioną nowotworowo komórkę bądź syntetyzowana i uwalniana do krwiobiegu przez prawidłowe komórki w wyniku odpowiedzi na toczący się proces nowotworowy.
Czerniak jest nowotworem bardzo aktywnym metabolicznie, który produkuje i uwalnia do krążenia szereg substancji o charakterze białek, enzymów i cytokin. Wiele z nich zostało zidentyfikowanych i wykorzystanych w diagnostyce laboratoryjnej. Wśród antygenów związanych z czerniakiem najczęściej stosowanych w monitorowaniu chorych i wykrywaniu progresji choroby znajdują się białko S100, MIA, TA90. Nasilenie syntezy melaniny towarzyszące rozwojowi czerniaka powoduje wzrost stężenia jej prekursorów 5-SCD i pochodnych indolu we krwi i zwiększone wydalanie z moczem. Coraz większe zainteresowanie skupia się na wykorzystaniu oznaczeń cytokin i cząsteczek adhezyjnych w celu wyjaśnienia wzajemnego oddziaływania między nowotworem a układem immunologicznym gospodarza. Zaobserwowano także udział czynników angiogennych w procesie progresji czerniaka. Rutynowe badania laboratoryjne, takie jak LDH czy CRP, stanowią również źródło informacji dotyczących przebiegu choroby.
Obecnie prowadzi się wiele badań w poszukiwaniu najbardziej niezawodnego markera nowotworowego czerniaka. Jednakże czułość i swoistość diagnostyczna tych związków jest zbyt niska, by można je było stosować w celu wykrycia zmiany nowotworowej. Użyteczność dostępnych obecnie markerów ogranicza się do monitorowania przebiegu choroby i skuteczności leczenia, wykrycia wznowy bądź przerzutów.

Słowa kluczowe: markery nowotworowe, diagnostyka laboratoryjna, czerniak.

Wstęp

Badania laboratoryjne, a w szczególności oznaczenia krążących markerów nowotworowych mogą dostarczać dodatkowych informacji przydatnych w rozpoznawaniu nowotworu, ocenie stopnia zaawansowania procesu chorobowego, monitorowaniu skuteczności leczenia oraz prognozowaniu nawrotu choroby. Rolę markera nowotworowego może pełnić każda substancja biologiczna, która jest produkowana przez zmienioną nowotworowo komórkę bądź syntetyzowana i uwalniana do krwiobiegu przez prawidłowe komórki w wyniku odpowiedzi na toczący się proces nowotworowy. Idealny marker nowotworowy powinien charakteryzować się wysoką czułością i swoistością diagnostyczną. Jego stężenie powinno ściśle odzwierciedlać stopień zaawansowania choroby oraz odpowiedź na zastosowaną terapię. W trakcie nawrotu choroby podwyższony poziom markera powinien wyprzedzać kliniczne objawy wznowy. Ważną cechą jest również jego swoistość narządowa.

Czerniak jest nowotworem bardzo aktywnym metabolicznie, który produkuje i uwalnia do krążenia szereg substancji o charakterze białek, enzymów i cytokin. Wiele z nich zostało zidentyfikowanych i wykorzystanych w diagnostyce laboratoryjnej jako potencjalne markery nowotworowe. W tab. 1. przedstawiono kategorie markerów, które są przedmiotem szczególnego zainteresowania różnych grup badawczych i rekomendowane przez NACB (*National Academy of Clinical Biochemistry*) do wykorzystania w szeroko pojętej diagnostyce czerniaka.

Antygeny związane z czerniakiem

Białko S100

Jednym z najbardziej obiecujących markerów czerniaka jest białko S100. S100 o masie cząsteczkowej 21 kDa należy do grupy kwaśnych białek wiążących jony wapnia. Jest zbudowane z 2 podjednostek α i/lub β, tworząc formy homo- lub heterodimeryczne. Po raz pierwszy S100 wykryto w komórkach centralnego układu nerwowego. Fizjologicznie białko to obecne jest w tkankach pochodzenia neuroektodermalnego, mezodermalnego i ektodermalnego. Występuje w komórkach gleju, Schwanna, astrocytach, mięśniach prążkowanych, chondrocytach, monocytach i makrofagach. W melanocytach i komórkach czerniaka S100 jest obecne w postaci heterodimerycznej $\alpha\beta$. Funkcja S100 nie jest dokładnie poznana. Prawdopodobnie uczestniczy w procesie podziału i różnicowania komórek [1].

W diagnostyce immunohistochemicznej przeciwciała przeciwko białku S100 wykorzystano w celu różnicowania komórek czerniaka.

Laboratory diagnostics plays a crucial role in oncological diagnosis of cancers especially in the first stage of tumor progression. The early detection of tumor markers (TM) in peripheral blood or tumor tissue of patients with cancer has particular significance for staging, prognosis and monitoring of the disease. TM can be defined as an antigenic protein, glycoprotein or enzyme which is produced by tumor or normal cells and is released to the blood during the neoplastic process. Melanoma shows a high metabolic activity, which is characterized by elevated synthesis of different kinds of proteins, cytokines and enzymes. Most of them are identified and utilized in clinical diagnosis procedures. Among antigens associated with melanoma progression, determination of the S100, MIA and TA90 is most valuable, both for the early detection of cancer and for the monitoring of the treatment strategy. An increase of melanine synthesis during melanoma progression generates augmentation of 5-SCD and indol derivates production, which is detectable in the blood and urine. Numerous investigations in clinical diagnosis have been focused on the evaluation of the cytokines and adhesion molecules expression in order to identify the interaction between tumor cells and host immune response. A recent investigation revealed the role of angiogenic factors in melanoma progression. Routine laboratory determination of LDH or CRP level is important for the monitoring of the treatment results. Currently, numerous investigations have been performed to find out the most specific marker for the early stage of melanoma or minimal residual disease detection and supervision. However, the unsatisfactory diagnostic sensitivity and specificity of the newly discovered candidate is the major obstacle for the regular application in the clinical practice. Usefulness of currently available diagnostic markers is limited to monitoring of the remission of the disease for the period of treatment process and detection of metastases or relapse of cancer.

Key words: tumor markers, laboratory diagnostics, melanoma.

Tabela 1. Kategorie markerów czerniaka wg NACB
Table 1. *Categories of tumor markers of melanoma according to NACB*

Kategoria	Marker
antygeny związane z czerniakiem	MIA S100 TA90
metabolity melaniny	5-SCD 6H5MI2C
cytokiny i ich receptory	IL-2, sIL-2R IL-6 IL-8 Il-10
cząsteczki adhezyjne	ICAM-1 VCAM-1
czynniki angiogenne	VEGF bFGF
czynniki wzrostu komórek	AP-2 MIFT nm-23 c-my cKi-67 regulatory cyklu komórkowego
immunoregulatory	MART-1 tyrozynaza
cząsteczki zewnątrzkomórkowe	MMP-2 MMP-9
czynniki apoptozy	Fas Bcl-2 TRAIL/FLIP
inne	LDH CRP

Podwyższony poziom białka S100 we krwi obwodowej zaobserwowano u 4–9% chorych w I stopniu zaawansowania choroby, u 8–19% w III stopniu i 48–89% w IV stopniu, wykazując korelację między stężeniem a stopniem zaawansowania choroby [2–4]. S100 koreluje również z liczbą zajętych narządów i obecnością przerzutów. Pomiar poziomu S100 wykorzystuje się do monitorowania przebiegu leczenia przy zastosowaniu chemio- czy immunoterapii. U 78% chorych w IV stopniu, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, stwierdzono wzrastające stężenie S100, natomiast u 95% chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie, zaobserwowano stabilizację lub spadek poziomu S100 [5]. W wielu badaniach wykazano również, że podwyższone stężenie S100 koreluje ze skróceniem czasu całkowitego przeżycia, a wzrastający poziom S100 jest czułym i swoistym wskaźnikiem progresji [6–9].

MIA (*melanoma inhibitory activity*)

MIA jest rozpuszczalnym białkiem o ciężarze cząsteczkowym 11 kDa, zbudowanym ze 131 aminokwasów, które wyizolowano z nadsączu hodowli komórek czerniaka. W badaniach z zastosowaniem techniki RT-PCR stwierdzono obecność MIA mRNA w pierwotnym i przerzutowym czerniaku, nie wykazano jednak ekspresji MIA w prawidłowych komórkach skóry i melanocytach. MIA wiąże specyficznie domeny fibronektyny, uniemożliwiając w ten sposób związanie z integrynami obecnymi na powierzchni komórek czerniaka. Powoduje to odłączenia komórki od macierzy pozakomórkowej i nabycie zdolności do migracji. Procesy te promują inwazję komórek czerniakowych i two-

rzenie przerzutów. Uważa się, że MIA jest również autokrynnym czynnikiem wzrostu komórek czerniaka [10–12].

Stwierdzenie obecności MIA w surowicy chorych na czerniaka stworzyło możliwość wykorzystania tego białka jako potencjalnego markera nowotworowego. W badaniach z zastosowaniem techniki ELISA stwierdzono wzrost stężenia MIA u chorych na czerniaka zależny od stopnia zaawansowania choroby [13, 14]. Wyjściowo podwyższony poziom MIA ulega obniżeniu do wartości prawidłowych po chirurgicznym usunięciu zmian. W badaniach zaobserwowano korelację między spadkiem stężenia MIA a długością przeżycia chorych otrzymujących terapeutyczną szczepionkę nowotworową po całkowitym usunięciu zmian, w III stopniu choroby wg AJCC (*The American Joint Committee on Cancer*) [15]. Narastające stężenie MIA wykazane w seryjnych pomiarach może być wskaźnikiem progresji choroby. W badaniach porównawczych zastosowania oznaczeń S100 i MIA stwierdzono podobną czułość diagnostyczną obu białek (S100 – 91%, MIA – 88%) [16].

TA90 (*tumor-associated antigen 90*)

Jednym z antygenów stosowanych w diagnostyce laboratoryjnej czerniaka jest antygen nowotworowy TA90. Jest to glikoproteina o ciężarze cząsteczkowym 90 kDa, występująca zarówno w surowicy, jak i moczu chorych na czerniaka [17]. Obecność TA90 wywołuje swoistą reakcję immunologiczną organizmu, w wyniku której dochodzi do wytworzenia przeciwciał anty-TA90. W związku z tym, że endogenne przeciwciała wiążą TA90 i tworzą kompleksy immunologiczne (TA90-IC), w testach immunochemicznych typu ELISA stosuje się przeciwciała monoklonalne (AD1-40F4) skierowane przeciwko kompleksowi TA90-IC [18, 19]. Zaobserwowano korelację między obecnością TA90-IC a możliwością wystąpienia nawrotów czerniaka po chirurgicznym usunięciu zmiany w I/II, III i IV stopniu zaawansowania wg AJCC. Dlatego pooperacyjne stwierdzenie w surowicy TA90-IC może mieć wpływ na podjęcie decyzji o leczeniu uzupełniającym, niezależnie od stanu węzłów chłonnych. Obecność kompleksu TA90-IC koreluje również z czasem całkowitego przeżycia i czasem wolnym od choroby. Pięcioletni okres przeżycia zaobserwowano u 84% chorych z negatywnym wynikiem na obecność TA90-IC, natomiast z dodatnim wynikiem tylko u 36% chorych. W trakcie seryjnych oznaczeń u 78% chorych stwierdzono pojawienie się w surowicy TA90-IC w trakcie nawrotu choroby. Czułość i swoistość TA90-IC wynosiła odpowiednio 70% i 85% [20, 21]. TA90-IC może być zatem niezależnym czynnikiem prognostycznym czerniaka.

Metabolity melaniny

Biosynteza melaniny zachodzi w organellach komórkowych zwanych melanosomami. Wyróżnia się 2 typy melaniny: czarnobrązową zwaną eumelaniną i żółtoczerwoną, zwaną feomelaniną. Oba typy produkowane są zarówno przez prawidłowe melanocyty, jak i komórki czerniaka.

Kluczowym enzymem syntezy melaniny jest tyrozynaza, która katalizuje hydroksylację tyrozyny do DOPA (3,4-dihydroksyfenyloalanina), a w następnym etapie oksydację DOPA do dopachinonu. W procesie syntezy feomelaniny z dopachinonu w obecności cysteiny powstaje 5-SCD (5-S-cysteinylodopa). Następnym etapem jest reakcja oksydacji, w wyniku której dochodzi do utworzenia pierścienia 1,4-benzotiazyny. W efekcie polimeryzacji 1,4-benzotiazyny powstaje barwnik feomelanina. Proces syntezy eumelaniny przebiega bez udziału cysteiny bądź innych aminokwasów mających grupę SH. W wyniku oksydacji dopachinonu powstaje dopachrom. Znaczna część dopachromu ulega dekarboksylacji z utworzeniem 5,6DHI (5,6-dihydroksyindol). Pozostała część zostaje przekształcona pod wpływem tautomerazy dopachromowej do 5,6DHI2C (kwas 5,6-dihydroksyindolo-2-karboksylowy). Pochodne indolowe 5,6DHI i 5,6DHI2C ulegają oksydacji do odpowiednich indolochinonów, które w wyniku polimeryzacji tworzą barwnik eumelaninę. Równowaga w procesie syntezy feomelaniny i eumelaniny zależy od dostępności cysteiny. W obecności cysteiny dominuje produkcja feomelaniny niezależnie od zawartości dopachinonu.

Fizjologicznie niewielkie ilości 5-SCD i pochodnych indolu mogą być uwalniane do krwi obwodowej i następnie wydalane z moczem w postaci sprzężonej z kwasem siarkowym lub glukuronowym [22].

5-SCD

W przebiegu czerniaka dochodzi do nasilenia syntezy melaniny, co pociąga za sobą wzrost stężenia jej prekursorów we krwi i zwiększone wydalanie z moczem.

5-SCD charakteryzuje się prawie 100% swoistością diagnostyczną. Inne nowotwory i choroby skóry nie mają wpływu na wzrost 5-SCD. Wyjątek stanowią osoby z licznymi znamionami dysplastycznymi, u których stwierdza się niekiedy podwyższone stężenia. Poziom 5-SCD u osób zdrowych ulega wahaniom w zależności od pory roku i intensywności nasłonecznienia. W okresie letnim stężenie 5-SCD jest 2-krotnie wyższe niż w porze zimowej, nie przekracza jednak zakresu wartości prawidłowych.

Oznaczanie poziomu 5-SCD w surowicy i moczu może być pomocne w ocenie stopnia zaawansowania czerniaka. W przeprowadzonych badaniach stwierdzono średnio 2-krotnie wyższe stężenie 5-SCD w I/II stopniu i 4-krotnie wyższy poziom w III stopniu zaawansowania choroby. W IV stopniu stężenie 5-SCD wzrasta do bardzo wysokich wartości, nawet 450-krotnie powyżej wartości prawidłowych. Wyższy poziom 5-SCD stwierdza się u chorych z zajętymi węzłami chłonnymi i obecnością przerzutów w płucach i wątrobie [23]. Po chirurgicznym usunięciu czerniaka poziom 5-SCD spada do wartości prawidłowych w ciągu 3–5 tyg. Seryjny pomiar 5-SCD wykorzystano do monitorowania chorych poddanych immunochemioterapii. Stwierdzono spadek 5-SCD u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie, korelujący z długością przeżycia [24]. A zatem 5-SCD może być rozważany jako potencjalny marker czerniaka. Pomiar stężenia 5-SCD wymaga zastosowania wysoko sprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), co bardzo ogranicza możliwość wykorzystania tego parametru w rutynowej diagnostyce laboratoryjnej.

Pochodne indolu

Pochodne indolu wykrywane są zarówno w moczu osób zdrowych, jak i chorych na czerniaka. Substancje te są bar-

dzo podatne na proces utleniania w trakcie pobierania i przechowywania materiału do badań. Najczęściej oznacza się metylowane pochodne 6H5MI2C [kwas 6(5)-hydroksy-5(6)-metoksyindolo-2-karboksylowy], które występują w najwyższym stężeniu i charakteryzują się najlepszą stabilnością. Stwierdzono podwyższony poziom 6H5MI2C w surowicy i moczu w zaawansowanym czerniaku, a jego zawartość uzależniona jest od stopnia zaawansowania choroby i obecności przerzutów. Uzyskane wyniki badań wykazują dużą rozbieżność, co powoduje, że zastosowanie oznaczeń pochodnych indolu w diagnostyce laboratoryjnej czerniaka jest dyskusyjne.

Cytokiny

Cytokiny odgrywają decydującą rolę w odpowiedzi immunologicznej poprzez regulację proliferacji i dojrzewania komórek immunokompetentnych. Uwalniane są nie tylko przez komórki układu odpornościowego, ale również przez same komórki czerniaka.

Rozważa się wykorzystanie oznaczeń interleukin: IL-2 i jej rozpuszczalnego receptora (sIL-2R), IL-6, IL-8 i IL-10 jako biochemicznych markerów czerniaka.

IL-2 jest stosowana w leczeniu czerniaka od wielu lat. Jej działanie przeciwnowotworowe jest związane ze stymulacją aktywności i proliferacji cytotoksycznych limfocytów T i komórek NK. Wysoki poziom sIL-2R zaobserwowano u chorych z przerzutami, którzy nie odpowiedzieli na leczenie IL-2 [25]. U chorych poddanych terapii IL-2 podwyższone stężenie sIL-2R koreluje z krótszym czasem przeżycia, wielkością guza i możliwością wystąpienia przerzutów [25, 26].

IL-6 jest głównym czynnikiem hamującym proliferację czerniaka we wczesnych fazach wzrostu. Wraz z progresją molekularną i nabywaniem fenotypu inwazyjnego komórki czerniaka same zaczynają syntetyzować IL-6 i przestają na nią reagować. W czerniaku wysoki poziom IL-6 jest związany z gorszym rokowaniem i opornością na leczenie IL-2 chorych z przerzutami [27].

W rozwoju czerniaka IL-8 odgrywa rolę czynnika proangiogennego i autokrynnego czynnika wzrostu komórek nowotworowych. Podwyższone stężenie IL-8 u chorych na czerniaka jest proporcjonalne do łącznej masy nowotworu [28].

IL-10 hamuje odpowiedź immunologiczną typu komórkowego poprzez zmniejszenie ekspresji cząsteczek MHC klasy II oraz hamowanie proliferacji limfocytów Th1. Jest również autokrynnym czynnikiem wzrostu dla komórek nowotworu. Wyższy poziom IL-10 stwierdzono u chorych z przerzutami niż u chorych ze zmianą zlokalizowaną. Stwierdzenie obecności IL-10 w trakcie leczenia jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [25].

Cząsteczki adhezyjne

Cząsteczki adhezyjne należą do białek powierzchniowych, które pośredniczą w rozpoznawaniu i przyleganiu komórek do podłoża i do siebie nawzajem. Stwierdzono, że cząsteczki przylegania należące do grupy integryn, selektyn i nadrodziny immunoglobulin są zaangażowane w progresję czerniaka.

Do grupy nadrodziny immunoglobulin należą: cząsteczka przylegania międzykomórkowego – ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) i naczyniowa cząsteczka przylegania VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*). Wiążą one integryny na powierzchni leukocytów i pośredniczą w przyleganiu tych komórek do śródbłonka naczyń krwionośnych.

ICAM-1 może występować w postaci związanej z błoną komórkową (mICAM-1) lub rozpuszczalnej (sICAM-1). W badaniach immunohistochemicznych stwierdzono obecność mICAM-1 w 69% przypadków czerniaka pierwotnego i w 89% zmian przerzutowych. Wykazano w tych badaniach związek między obecnością mICAM-1 i istotnie krótszym czasem przeżycia bezobjawowego [29]. Oznaczenia sICAM-1 w surowicy wykazały istotnie wyższe stężenia u chorych na czerniaka w porównaniu z grupą kontrolną. Szczególnie wysoki poziom stwierdzono w grupie chorych w trakcie rozwoju przerzutów [25]. Podwyższony poziom rozpuszczalnej postaci VCAM-1 (sVCAM-1) przed leczeniem chorych z przerzutami jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [30].

Czynniki angiogenne

Unaczynienie tkanki nowotworowej i tworzenie nowych, rozległych struktur drobnych naczyń krwionośnych prowadzi do wzrostu guza i zasiedlania odległych narządów. Komórki czerniaka wydzielają szereg czynników proangiogennych, takich jak naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF), TGF-β, TNF-α, angiogenina, IL-8. Stężenie VEGF i bFGF wykazuje tendencję do wzrostu w zależności od wielkości guza i stopnia zaawansowania procesu chorobowego. Podwyższony poziom VEGF i bFGF silnie koreluje z krótszym okresem przeżycia całkowitego i prawdopodobieństwem progresji choroby [31]. W innych badaniach co prawda nie wykazano zależności między stężeniem VEGF a długością przeżycia całkowitego, stwierdzono jednak związek z czasem przeżycia bezobjawowego [32].

Rutynowe badania laboratoryjne

LDH (dehydrogenaza mleczanowa)

LDH jest enzymem szlaku glikolizy, katalizującym redukcję kwasu pirogronowego do kwasu mlekowego. W surowicy wyodrębniono 5 izoenzymów LDH, składających się z 4 podjednostek H i/lub M. Wzrost aktywności LDH w przebiegu chorób nowotworowych jest związany z jednej strony ze zwiększonym metabolizmem komórkowym, szczególnie z nasileniem procesu glikolizy w komórkach nowotworowych, z drugiej strony z przerzutami do narządów miąższowych.

Dehydrogenaza mleczanowa została uznana jako niezależny czynnik rokowniczy w IV stopniu zaawansowania czerniaka wg klasyfikacji TNM wprowadzonej przez AJCC w 2002 r. Podwyższona aktywność LDH towarzyszy wielu chorobom nowotworowym, dlatego oznaczenia tego enzymu nie są przydatne w celu wykrycia czerniaka, natomiast mogą być pomocne w monitorowaniu leczenia i obserwacji po leczeniu. Utrzymująca się wysoka lub wzrastająca aktywność LDH świadczy o nieskuteczności zastosowanej terapii bądź nawrocie choroby. Stwierdzono wysoką czułość i swoistość LDH jako wskaźnika progresji choroby w II i III stopniu zaawansowania. W niektórych przypadkach wzrost aktywności wyprzedza inne objawy kliniczne nawrotu choroby [16].

CRP (białko C-reaktywne)

CRP należy do grupy białek ostrej fazy. Jego synteza zachodzi w wątrobie pod wpływem cytokin, głównie IL-6. Wzrost stężenia CRP obserwuje się w przebiegu reakcji zapalnej będącej odpowiedzią na zakażenie, uraz czy rozwój nowotworu. W badaniach wykazano, że CRP może być przydatnym markerem monitorowania chorych z przerzutami czerniaka [33]. Stwierdzono wysoką czułość i swoistość CRP (86% i 76%) jako wskaźnika progresji choroby. Czułość CRP jest wyższa niż LDH, natomiast LDH wykazuje wyższą swoistość diagnostyczną [34]. Seryjne pomiary stężenia CRP wykorzystano również do monitorowania chorych poddanych immunoterapii IL-2. Wykazano związek między podwyższonym poziom CRP a opornością na stosowane leczenie [35]. W badaniach własnych, jeszcze nieopublikowanych, zaobserwowano wpływ wartości CRP na czas przeżycia i prawdopodobieństwo ryzyka zgonu.

Podsumowanie

Oznaczanie w surowicy poziomu markerów może być pomocne w ocenie stopnia zaawansowania choroby, w monitorowaniu leczenia oraz prognozowaniu wystąpienia przerzutów czerniaka. Należy jednak podkreślić, że oznaczanie stężenia markerów jest badaniem dodatkowym, a uzyskane prawidłowe wyniki nie wykluczają obecności nowotworu czy też jego progresji. Żaden z obecnie stosowanych markerów nie jest używany w celu rozpoznania czerniaka. W przypadku oznaczeń markerów nowotworowych ważna jest znajomość wartości wyjściowej markera przed wdrożeniem leczenia u chorego.

Należy pamiętać, że pojedynczy wynik rozpatrywany osobno nie jest użyteczny klinicznie. Interpretację wyników należy zawsze przeprowadzać w powiązaniu ze stanem chorego i wynikami innych metod diagnostycznych.

Piśmiennictwo

1. Brochez L, Naeyaert J-M. Serological markers for melanoma. Br J Dermatol 2000; 143: 256-68.
2. Kaskel P, Berking C, Sander S, Volkenandt M, Peter RU, Krahn G. S-100 protein in peripheral blood; a maker for melanoma metastasis: a prospective 2-center study of 570 patients with melanoma. J Am Acad Dermatol 1999; 41: 962-9.
3. Ghanem G, Loir B, Morandini R, et al. EORTC Melanoma Group: On the release and half-life of S100 protein in the peripheral blood of melanoma patients. Int J Cancer 2001; 94: 586-90.
4. Berking C, Schlupen EM, Schrader A, Atzpodien J, Volkenandt M. Tumor markers in peripheral blood of patients with melanoma: Multimarker RT-PCR versus a luminoimmunometric assay for S-100. Arch Dermatol Res 1999; 291: 479-48.
5. Hauschild A, Engel G, Brenner W, et al. Predictive value of serum S100B for monitoring patients with metastatic melanoma during chemotherapy and/or immunotherapy. Br J Dermatol 1999; 140: 1065-71.
6. Bonfrer JM, Korse CM. Monitoring malignant melanoma with the S-100B tumor marker. Recent Results Cancer Res 2001; 158: 149-57.
7. Bottoni U, Izzo P, Richetta A, et al. S100 serum level: a tumour marker for metastatic melanoma. Melanoma Res 2003; 13: 427-9.
8. artenson ED, Hansson LO, Nilsson B, von Schoultz E, Mansson Brahme E, Ringborg U, Hansson J. Serum S-100b protein as a prognostic marker in malignant cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2001; 19: 824-31.
9. Jury CS, McAllister EJ, MacKie RM. Rinsing levels of serum S100 protein precede other evidence of disease progression in patients with malignant melanoma. Br J Dermatol 2000; 143: 269-74.
10. Bosserhoff AK. Melanoma inhibitory activity (MIA): an important molecule in melanoma development and progression. Pigment Cell Res 2005; 18: 411-6.
11. Bosserhoff AK, Stoll R, Sleeman JP, Bataille F, Buettner R, Holak TA. Active detachment involves inhibition of cell-matrix contacts of malignant melanoma cells by secretion of melanoma inhibitory activity. Lab Invest 2003; 83: 1583-94.
12. Tatzel J, Poser I, Schroeder J, Bosserhoff AK. Inhibition of melanoma inhibitory activity (MIA) expression in melanoma cells leads to molecular and phenotypic changes. Pigment Cell Res 2004; 18: 92-101.
13. Stahlecker J, Gauger A, Bosserhoff AK, Buettner R, Ring J, Hein R. MIA as a reliable tumor marker in the serum of patients with melanoma. Anticancer Res 2000; 20: 5041-4.
14. Bosserhoff AK, Dreau D, Hein R, Landthaler M, Holder WD, Buettner R. Melanoma inhibitory activity (MIA), a serological marker of malignant melanoma. Recent Results Cancer Res 2001; 158: 158-68.
15. Faries MB, Gupta RK, Ye X, Hsueh EC, Morton DL. Melanoma inhibiting activity assay predics survival in patients receiving a therapeutic cancer vaccine after complete resection of American Joint Committee on Cancer Stage III melanoma. Ann Surg Oncol 2004; 11: 85-93.
16. Deichmann M, Benner A, Bock M, Jackel A, Uhl K, Waldmann V, Naher H. S100-Beta, Melanoma-Inhibiting Activity, and Lactate Dehydrogenase Discriminate Progressive From Nonprogressive American Joint Committee on Cancer Sage IV melanoma. J Clin Oncol 1999; 17: 1891-6.
17. Gupta RK, Morton DL. Monoclonal antibody based ELISA to detect glykoprotein tumor-associated-antigen-specific immune complexes in cancer patients. J Clin Lab Analysis 1992; 6: 329-36.
18. Euhus DM, Gupta RK, Morton DL. Detection of a tumor- associated glycoprotein antigen in serum and urine of melanoma patients by murine monoclonal antibody (AD1-40F4) in enzyme immunoassay. Int J Cancer 1989; 3: 184-90.
19. Gupta RK, Morton DL. Prognostic utility of a glycoprotein tumor-associated antigen (TA90) specific immune complex assay in patients with cancer. Clin Appl Immunol Rev 2004; 4: 395-410.
20. Kelly MC, Gupta RK, Hsueh EC, Yee R, Stern S, Morton DL. Tumor-associated antigen TA90 immune complex assay predicts recurrence and survival after surgical treatment of stage I-III melanoma. J Clin Oncol 2001; 19: 1176-82.
21. Hsueh EC, Gupta RK, Qi K, Yee R, Leopoldo ZC, Morton DL. TA90 immune complex predics survival following surgery and adjuvant immunotherapy for stage IV melanoma. Cancer J Sci Am 1997; 3: 364-70.
22. Hartleb J, Arndt R. Cysteine and indole derivatives as markers for malignant melanoma. J Chomatogr 2001; 764: 409-43.
23. Banfalvi T, Gilde K, Boldizsar M, Kremmer T, Otto S. Serum levels of S-100 protein and 5-S-cysteinyldopa as markers of melanoma progression. Pathol Oncol Res 1999; 5: 218-22.
24. Wimmer I, Meyer JC, Seifert B, Dummer R, Flace A, Burg G. Prognostic value of serum 5-S-cysteinyldopa for monitoring human metastatic melanoma during immunochemotherapy. Cancer Res 1997; 57: 5073-6.
25. Boyano MD, Garcia-Vazquez MD, Lopez-Michelena T, et al. Soluble interleukin-2 receptor, intercellular adhesion molecule-1 and interleukin-10 serum levels in patients with melanoma. Br J Cancer 2000; 83: 847-52.
26. Vuoristo MS, Laine S, Huhtala H, et al. Serum adhesion molecules and interleukin-2 receptor as marker of tumor load and prognosis in advanced cutaneous melanoma. Eur J Cancer 2001; 37: 1629-34.
27. Mouawad R, Benhammouda A, Rixe O, et al. Endogenous Interleukin 6 Levels in Patients with Metastatic Melanoma: Correlation with Tumor Burden. Clin Cancer Res 1996; 2: 1405-9.
28. Scheibenbogen C, Mohler T, Haefele J, Hunstein W, Keiholz U. Serum interleukin-8 (IL-8) is elevated in patients with metastatic melanoma and correlates with tumor load. Melanoma Res 1995; 5: 179-81.

29. Ciotti P, Pesce GP, Cafiero F, et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) co-expression in cutaneous malignant lesions. Melanoma Res 1999; 9: 253-60.
30. Franzke A, Probst-Kepper M, Buer J, et al. Elevated pretreatment serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 and lactate dehydrogenase as predictors of survival in cutaneous malignant melanoma. Br J Cancer 1998; 78: 40-5.
31. Ugurel S, Gunter R, Tilgen W, Reinhold U. Increased Seru Concentration of Angigenic Factors in Malignant Melanoma Patients Correlates With Tumor Progression and Survival. J Clin Oncol 2001; 19: 577-83.
32. Ascierto PA, Leonardi E, Ottaiano A, Napolitano M, Scala S, Castello G. Prognostic value of seru VEGF I melanoma patiets: apilot study. Anticancer Res 2004; 24: 4255-8.
33. Deichmann M, Benner A, Waldmann V, Bock M, Jackel A, Naher H. Interleukin-6 and its surrogate C-reactive protein are useful serum markers for monitoring metastasized melanoma. J Exp Clin Cancer Res 2000; 19: 301-7.
34. Deichmann M, Kahle B, Moser K, Wacker J, Wust K. Diagnosing melanoma patients entering American Joint Committee on Cancer sage IV, C-reactive protein in serum is superior to lactate dehydrogenase. Br J Cancer 2004; 91: 699-702.
35. Tartour E, Doroval T, Mosseri V, et al. Serum Interleukin-6 and C-reactive protein levels correlate with resistance to IL-2 therapy and poor survival in melanoma patients. Br J Cancer 1994; 69: 911-3.

Adres do korespondencji

mgr Ewa Leporowska
Zakład Diagnostyki i Immunologii Nowotworów
ul. Garbary 15
61-866 Poznań
tel. +48 61 885 06 60
e-mail: ewa.leporowska@wco.pl