

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
Московский НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ  
ИМЕНИ П. А. ГЕРЦЕНА  
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЕРОЛОГИЧЕСКОГО  
ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННОГО МАРКЕРА S100  
ДЛЯ МОНИТОРИНГА БОЛЬНЫХ С МЕЛАНОМОЙ**

Пособие для врачей

Москва 2008

УДК 616-006.81-078.33

ББК 55,6

И 88

Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Лазутина Т.Н., Мишунина М.ИЛ,  
Пак Д.Д., Решетов И.Г., Богданова Н.В., Сергеева В.С.

Использование серологического опухолеассоциированного маркера  
S100 для мониторинга больных с меланомой.

М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». - 2008. - 18 с. ил.  
ISBN 5-85502-082-7

В пособии представлены биохимические и клинико-лабораторные характеристики маркера S100.

Рассмотрены показания к применению теста на S100 у больных с меланомой до и на этапах лечения, а также для динамического наблюдения за пациентами в период ремиссии. Приведен клинико-лабораторный алгоритм использования маркера S100 (его специфичность, диагностическая чувствительность у первичных больных с меланомой, а также чувствительность для прогноза рецидивов и/или метастазов, показания и противопоказания). Предполагается, что внедрение теста для определения сывороточных уровней S100 в практическую онкологию позволит выявлять на доклиническом этапе развитие рецидивов болезни у значительно большего числа больных с меланомой. Пособие рассчитано на врачей - онкологов, косметологов, хирургов, терапевтов и врачей-лаборантов.

*Учреждение-разработчик:* ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Росмедтехнологий» при участии кафедры гистологии Российского государственного медицинского университета.

*Авторы:* проф. Н.С. Сергеева, к.б.н. Н.В. Маршутина, Т.Н. Лазутина, к.б.н. М.П. Мишунина, проф. Д.Д. Пак, член-корр. ИТ. Решетов, к.м.н. Н.В. Богданова, проф. В.С. Сергеева.

Издается по решению ученого совета и редакционно-издательского совета института.

*Рецензент:* проф. С.Л. Дарьялова

*Ответственный за издание:* проф. В.В. Старинский

ISBN 5-85502-082-7

© Коллектив авторов, 2008 г.  
О ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена  
Росмедтехнологий», Москва, 2008 г.

Все права авторов защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

## ВВЕДЕНИЕ

За последние годы отмечен стремительный рост случаев меланомы кожи в разных странах мира, в том числе и в России [3].

По данным В.И.Чиссова с соавт., в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями россиян в 2005 г. доля меланомы у мужчин составила 1,2%, у женщин - 1,8%. По сравнению с 1995 г. эти показатели возросли на 24%. Прирост стандартизованных показателей заболеваемости меланомой в России за последние десять лет оказался равным 33,7%, уступая лишь раку щитовидной железы и почки [3].

Несмотря на то что меланома относится к опухолям визуальной локализации, у значительной части пациентов как в России, так и за рубежом, заболевание диагностируется уже при глубоком уровне инвазии и часто при наличии регионарных метастазов, что требует сложного комплексного лечения [1,3, 8]. Частота рецидивирования меланомы достаточно велика, и успешность лечения в этом случае в определенной степени зависит от сроков выявления рецидива заболевания [1,2]. В связи с этим остается актуальной проблема поиска подходящих серологических опухолеассоциированных маркеров для мониторинга больных с меланомой. Ранее полученные рядом авторов данные показали, что для этой цели можно использовать белок S100 [5,16,17].

## ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫЙ МАРКЕР S100

### 1. Биохимическая характеристика и функции S100

S100 - белок с мол. массой около 20кДа принадлежит к суперсемейству Са-связывающих белков - S100/кальмодулин/троионин С. Белок S100 метаболизируется почками, его биологический период полужизни составляет около 2 ч [39]. Он был выделен В.В. Моогое, в 1965 г. из мозга быка и первоначально рассматривался как специфический белок глиальных клеток [32].

Было установлено, что белок S100 состоит из 2 субъединиц (а- и Р), образующих гомо- и гетеродимеры: А1А1, ВВ, А1В. В настоящее время идентифицировано 20 сходных по структуре и функциям мономеров семейства S100. Получение спектра моноклональных антител к разным мономерам белка S100 позволило показать, что каждая из субъединиц может иметь несколько подтипов (А1,...А6,...А9,...А12,...В1...) и эксирессируется относительно специфично в разных видах клеток и тканей [5]. Наиболее изучены два из S100 мономеров - S100A1 и S100B: их гомо (ВВ)- и гетеродимеры (А1В) были первыми обнаружены в гли-

альных клетках центральной нервной системы (ЦНС), шванновских клетках, меланоцитах, адипоцитах и хондроцитах [9,39]. Кроме того, было установлено, что уровень S100 может повышаться в сыворотке крови при опухолях нервной ткани некоторых типов [40] и меланоме [20].

Функции S100 в клетках до конца не изучены, однако известно, что он активирует  $Ca^{+2}$  каналы в плазматической мембране, модулирует активность аденилатциклазы, ингибирует фосфорилирование р53 протеинкиназой С, участвует в сборке и деструкции микротрубочек и микрофиламентов, взаимодействует с белками внеклеточного матрикса [9, 23]. То есть, очевидно, что S100 опосредованно вовлечен в регуляцию процессов деления, дифференцировки и гибели клеток [10,12, 27].

Большее количество публикаций посвящено иммунопатологическому анализу экспрессии S100 в различных тканях (с использованием либо коктейля антител, либо антител к субъединицам определенного типа).

## **2. Экспрессия S100 в нормальных и опухолевых клетках/тканях**

Первоначально иммуногистохимическое изучение белка S100 показало, что он экспрессируется в нервных и шванновских клетках, и его содержание повышалось в опухолях, развивающихся из этих клеточных типов (астроцитомы, параганглиомы, шванномы) [39, 24]. S100 был также выявлен в некоторых типах гемопоэтических и негемопоэтических клеток-предшественников мезенхимального происхождения, а также ряде зрелых клеток мезенхимального происхождения [13, 14]. Дальнейшие иммунопатологические исследования показали, что в опухолях, развивающихся из этих типов клеток, экспрессия S100 возрастает; в частности при гистиоцитозе Х [13], хондробластомах [21, 36, 38], мксоме (22, 30), в редких случаях некоторых лимфом (анapластической крупноклеточной Т-клеточной лимфомы) [35], глиоме [24, 30], раке щитовидной железы [33] и почки [6, 29, 31, 37]. Описаны случаи экспрессии S100 в клетках злокачественной миоэпителиомы молочной железы [28] и гистиоцитарной саркомы [7]. Димеры S100A1B и S100BB высоко экспрессированы в клетках первичной меланомы и ее метастазов [6, 34, 41].

## **3. Сывороточные уровни S100 у здоровых лиц и пациентов с неонкологической патологией**

Дискриминационный уровень (ДУ) S100 для разных тест-систем может различаться. В данном исследовании, выполненном с использованием наборов «CanAgS100 E1A» («Fujirebio Diagnostics», Швеция),

был выбран ДУ, равный 90 нг/л. Это обусловлено тем, что, по данным фирмы-разработчика, а также большого исследования A.Bolander и соавт. [11] у 95% (269 человек) обследованных здоровых доноров содержание S100 не превышало 90 нг/л (среднее по группе -  $54,0 \pm 15,6$  нг/л).

По данным R.Molina и соавт. сывороточный уровень белка S100 повышен в 63% случаев цирроза печени и у 45% пациентов с почечной недостаточностью [31]. В то же время такие заболевания, как пневмония и хронический панкреатит, не влияли на концентрацию S100 в сыворотке крови (СК) пациентов [4].

## **4. Сывороточные уровни S100 у больных с меланомой**

С середины 90-х годов начали появляться публикации, посвященные диагностической и прогностической значимости уровня белка S100 в крови больных с меланомой [19,20]. В серологических исследованиях было показано, что изменения концентраций белка S100 позволяют оценить эффективность проводимого лечения меланомы [5,18, 25].

В ряде работ показано, что S100 является независимым прогностическим фактором у больных с меланомой, а его уровни начинают повышаться до клинического проявления рецидива более чем в 60% случаев [4, 5, 16, 26]. За рубежом в настоящее время рекомендуется проводить динамическое наблюдение больных с меланомой с обязательным включением в диагностический комплекс определение сывороточного уровня S100 [15, 16].

Результаты иммуногистохимических исследований позволяют предположить возможность использования разных серологических подтипов моно- и димеров белка S100 для мониторинга и других категорий онкологических больных.

Исследования по использованию S100 как серологического маркера опухолей иных (отличных от нервной ткани и меланомы) локализаций, пока не столь многочисленны, так как тест-системы для определения разных подтипов белка были разработаны сравнительно недавно.

## **ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА**

### **Показания:**

1) определение уровня S100 в СК для мониторинга эффективности лечения больных с меланомой, а также для доклинического выявления рецидивов заболевания в комплексе с другими диагностическими методами.

2) определение уровня S100 в СК для прогноза течения данного злокачественного новообразования.

**Противопоказания:**

- 1) S100 не рекомендуется определять в период обострения хронических воспалительных заболеваний;
- 2) у больных, получавших ранее препараты мышиных моноклональных антител (с диагностической или лечебной целью).

**МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ  
МЕТОДА**

1. Набор реагентов диагностический для иммунологических исследований «CanAgS100 E1A» («Fujirebio Diagnostics», Швеция), регистрационное удостоверение - ФС №2004/1054.
2. Анализатор-ридер иммуноферментный для микропланшетов, например, регистрационный номер 97/350, 98/1412.
3. Стандартное оборудование лаборатории иммуноферментного анализа.

**ОПИСАНИЕ МЕТОДА**

Для определения в СК уровня S100 используется твердофазный, неконкурентный иммуноферментный метод (модификация - прямая «сэндвич»-технология) на основе тест-системы «CanAg S100 E1A» («Fujirebio Diagnostics», Швеция). Анализ представляет собой высокочувствительный ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) метод, основанный на использовании двух моноклональных антител (МКАТ) - S23 и S53, специфичных для двух различных эпитопов, экспрессированных на S100B (выявляющих только формы S100A1B и S100BB).

На первом этапе исследуемый в СК антиген S100 связывается с биотинилированными специфическими МКАТ (анти-S100), которые иммобилизуются (через связь «стрептавидин-биотин») на покрытой стрептавидином поверхности полистиролового микропланшета. На втором этапе реакции добавленные анти-S100 антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена (ПХ) («вторые» антитела), связываются с иммобилизованным комплексом «антиген-антитело». Последний этап реакции сводится к добавлению хромогенного субстрата (3,3',5,5'-тетраметилбензидин (ТМВ)), разрушение которого катализируется ферментом ПХ, входящим в состав иммобилизованного на поверхности плашки комплекса. В результате образуется окрашенный в голубой цвет продукт окисленного субстрата. Через 15 мин реакцию останавливают с помощью 0,12 М соляной кислоты, при этом цвет продукта становится

желтым. Оптическую плотность каждого образца измеряют фотометрически с использованием микропланшетного ридера с фильтрами 405 и 620 нм. Концентрацию антигена S100 в исследуемых образцах определяют с помощью калибровочной кривой, построенной по стандартам с известными концентрациями S100. Характеристика тест-системы для определения маркера S100 представлена в табл. 1.

Таблица 1

*Характеристика тест-системы для определения S100*

Показатель	Характеристика тест-системы
Антитела	МКАТ, специфические для разных эпитопов S100B: S23 и S53
Метод	Твердофазный, неконкурентный иммуноферментный анализ
Аналитическая чувствительность, нг/л	10,0
Диапазон измерения, нг/л	10,0-3500,0
Длительность анализа, ч	4,5
Внутритестовый коэффициент вариации, %	2,5
Межтестовый коэффициент вариации, %	3,5

**Тест-система включает:**

- 1) стрипованный полистироловый микропланшет с лунками, покрытыми стрептавидином - 1 планшет на 96 лунок (12 стрипов по 8 лунок) в запечатанном пакете с осушителем;
- 2) промыочный концентрат, который разводится в 25 раз дистиллированной водой;
- 3) лиофилизованные стандартные препараты S100 с разной концентрацией (0; 50,0; 100; 500 и 1500; 3500 нг/л) для построения калибровочной кривой;
- 4) вторые антитела к S100, конъюгированные с ПХ и раствор для их разведения;
- 5) субстрат ТМВ - жидкий стабилизированный раствор (3,3\*5,5<sup>1</sup>-тетра-метилбензидин);
- 6) «стоп»-раствор для остановки ферментной реакции - 0Д2М соляная кислота.

Уровни S100 определяют в сыворотке венозной крови пациента, взятой натощак. Полученные образцы СК центрифугируют при 1500 об/мин в течение 20 мин (центрифуга ЦЛ 1-3). Не рекомендуется тестировать гемолизированные образцы. СК можно хранить при температуре от + 2 до + 8 °С до тестирования в течение 24 ч. Для более длительного хранения образцы СК следует заморозить до -20 °С (при -20°С и ниже образцы можно хранить до года). Образцы с концентрацией S100, превышающей значения аналитического диапазона (>3500 нг/л), необходимо разбавить дополнительно и повторить анализ с учетом коэффициента добавочного разведения.

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ S100 ДЛЯ МОНИТОРИНГА БОЛЬНЫХ С МЕЛАНОМОЙ**

В течение 4 лет в ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий» изучали клинико-диагностическую значимость S100 для больных с меланомой.

Для оценки специфичности метода определяли уровень маркера у здоровых доноров и лиц с доброкачественными поражениями кожи.

При обследовании 12 доноров лишь у одного уровень S100 превышал ДУ и составил 100 нг/л (среднее значение по группе - 61,8 нг/л). Из 38 пациентов с пигментными невусами у 4 (10,5%) человек маркер оказался повышен (диапазон значений: 10-100 нг/л; среднее по группе значение - 48,9 нг/л) (табл. 2). Таким образом, специфичность метода относительно доноров и пациентов с невусами в нашем исследовании составила 90% .

Значительное повышение уровня S100 было выявлено у 5 из 8 (62,5 %) больных с воспалительными заболеваниями почек и у одного пациента с острой ревматической атакой (табл. 2). Эти результаты согласуются с данными литературы [21]. Другие заболевания, такие как панкреатит и пневмония не оказывали существенного влияния на содержание в СК данного маркера (табл. 2).

В следующее исследование сывороточного уровня S100 были включены 88 больных с меланомой (находившиеся на лечении в МНИОИ им П.А. Герцена), составивших две группы: 1-я - 55 первичных больных с меланомой и 2-я - 33 пациента после лечения в динамике наблюдения (18 - в стадии ремиссии и 15 - с ирогрессированием процесса). Среди первичных больных у 21 человека диагностирована I стадия, у 22 - II, у 9 - III и у 3 - IV стадия заболевания. Из них у 2 больных с метастатическим поражением лимфатических узлов (III стадия) не удалось выявить первичный опухолевый очаг. Соответственно

они не могли быть учтены при оценке морфологических характеристик опухолевого узла (толщины, уровня инвазии, изъязвления). При распределении больных по возрасту наибольшее число заболевших приходилось на пятую декаду жизни. Средний возраст пациентов составил 48 лет для мужчин и 50 - для женщин, при этом больных женского пола было в 1,5 раза больше, что согласуется с данными литературы [3].

Таблица 2

*Уровень S100 в разных группах обследуемых лиц*

Группы обследованных лиц	Число обследованных лиц	Доля повышенных случаев, %	Среднее значение S100, нг/л	Пределы S100, нг/л
Здоровые доноры	12	8,3	61,8±32,1	10-100,0
Доброкачественные новообразования кожи (невусы)	38	10,5	48,9±29,6	10-110,0
Воспалительные заболевания почек:				
пиелонефрит,	8	62,5	141,3±71,2	30-240
гломерулонефрит	6			
	2			
Другие заболевания:				
пневмония,	6	33,3	88,3 ±16,0	70-110
панкреатит,	5			
Ревматизм	1			
(острая атака)	1			4160

У первичных больных с меланомой S100 проявлял стадиоспецифичность. Так, лишь 14,3% пациентов при I стадии заболевания имели повышенный уровень S100, при II стадии превышение ДУ наблюдалось у 50%, а при III уже у 67% больных. Его средние (по этим группам) уровни также возрастали: с 53,5 нг/л при I стадии до 105,2 нг/л при III (табл. 3). Результаты по группе больных с меланомой IV стадии не приводятся в связи с ее малочисленностью.

Наиболее значимыми прогностическими факторами течения меланомы считаются толщина опухоли по Бреслоу, уровень инвазии по Кларку и наличие изъязвления первичного опухолевого узла [2]. При сопоставлении с ними данных по уровню белка S100 у первичных боль-

ных с меланомой установлена положительная корреляция. Так, в группе пациентов с толщиной опухоли (по Бреслоу) менее 1 мм (pT1) средний уровень белка составил 52,7 нг/л, а при толщине более 4 мм (pT4) - 119,8 нг/л. Доля пациентов с повышенной концентрацией S100 также возрастала с увеличением толщины опухоли, составляя при pT1 17%, при pT2 - 30%, pT3 - 33%, pT4 - 62% (табл. 3). При увеличении уровня инвазии со II по V среднее содержание S100 в СК возрастало с 49,9 до 129,7 нг/л. Параллельно росла и доля больных с повышенной концентрацией S100: с 14% при II уровне до 36% при III и 57% при V (см. табл. 3). Частота повышения S100 была в 2 раза выше среди пациентов с изъязвлением опухоли, чем без него: 55,6 и 25%, соответственно (см. табл. 3).

Таблица 3

Уровень S100 у больных с меланомой в зависимости от факторов прогноза

Фактор прогноза	Число обследуемых лиц	Среднее значение S100, нг/л	Доля повышенных случаев S100, %
Стадия:			
I	21	53,5±6,7	14,3
II	22	101,1±18,2	50,0
III	9	105,2±18,7	66,7
Толщина опухолевого узла по Бреслоу:			
pT1	18	52,7±7,7	17
pT2	10	68,0 ± 6,2	30
pT3	9	79,0±18,0	33
pT4	16	119,8±22,6	62
Уровень инвазии:			
II	14	49,9±8,3	14
III	28	70,5±9,0	36
V	7	129,7±22,2	57
Изъязвление первичного опухолевого узла (II стадия):			
Нет	4	79,5±40,3	25,0
Есть	18	105,9±20,7	55,6
Гистологический тип (II стадия):			
эпителиоклеточный	12	85,5±15,8	50
эпителиоверетеноклеточный	8	146,3±39,3	63
Статус при повторном исследовании маркера:			
ремиссия	18	23,8±3,4	0
прогрессирование	15	175,7±45,3	72

Таким образом, взаимосвязь уровня белка S100 с основными клинико-морфологическими факторами прогноза меланомы позволяет рассматривать его в качестве перспективного опухолеассоциированного маркера и дополнительного параметра при прогнозировании течения данного заболевания.

При равной (II) стадии заболевания доля больных с повышенным уровнем белка S100 и его среднее содержание оказались достоверно выше при эпителиоверетеноклеточном варианте опухоли в сравнении с эпителиоклеточным (табл. 3). По формальным признакам это может означать большую агрессивность опухолей смешанного типа, с одной стороны, и адекватность S100 для меланомы, с другой стороны. При равных стадиях заболевания (II), гистологической форме опухоли и среднем возрасте больных (48-50 лет), у женщин (в сравнении с мужчинами) оказались значительно выше как средний уровень S100, так и доля пациентов с повышенным содержанием маркера (137,2 нг/л против 57,8 нг/л и 75% против 20%) (рис. 1). Этот факт не исключает гормональной зависимости меланомы.

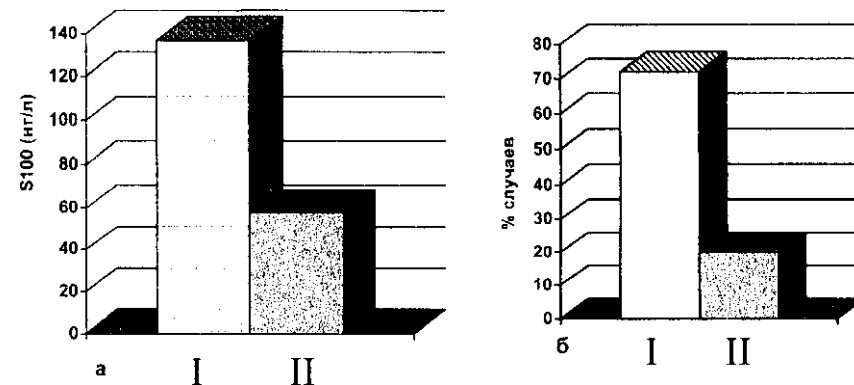


Рис. 1. S100 у первичных больных меланомой II стадии (мужчины vs. женщины). а) средние уровни S100 у больных с меланомой; б) доля больных (%) с меланомой с повышенным уровнем S100 (нг/л); I - женщины; II - мужчины.

Клиническую значимость S100 для мониторинга больных с меланомой оценивали путем сравнения содержания белка в СК пациентов в период ремиссии и при доказанном прогрессировании заболевания. Все обследуемые, находящиеся в ремиссии, имели нормальный уровень S100 (в среднем 23,8 нг/л). При доказанном прогрессировании опухолевого про-

песса содержание S100 оказалось повышенным у 72% пациентов. При этом средний уровень белка в данной группе составил 175,7 нг/л, почти вдвое превышая верхнюю границу нормы (см. табл. 3).

Это обстоятельство является косвенным аргументом в пользу того, что уровень S100 начинает расти задолго до клинического предьявления рецидива. Полученные результаты и данные литературы свидетельствуют о том, что изменения уровня S100 отражают клиническое течение опухолевого процесса. Это позволяет использовать тест на S100 для мониторинга больных с меланомой для доклинического выявления прогрессирования заболевания.



Рис. 2. Динамика S100 у больной с меланомой ШВ стадии: по оси ординат - уровень S100 (нг/л); по оси абсцисс - сроки наблюдения (мес).

На рис. 2 представлена кривая изменения уровней S100 у пациентки П., 30 лет (случай прогрессирования меланомы ШВ стадии). Данной больной по поводу меланомы кожи в области молочной железы с метастазами в лимфатических узлах в сентябре 2005 г. было выполнено широкое иссечение опухоли с регионарной лимфаденэктомией. Уровень маркера до лечения не определяли. Далее ей проведен 1 курс химиоиммунотерапии. При контрольном обследовании спустя 3 мес после операции был диагностирован продолженный рост в зоне послеоперационного рубца. При этом уровень маркера S100 оказался повышенным, составляя 150 нг/л. Пациентке проведен 2-й курс химиоиммунотерапии и выполнено хирургическое иссечение опухоли. Уровень S100 после завершения лечения не определяли. Спустя 5 мес при контрольном обследовании диагностированы единичные внутрикожные метастазы на грудной стенке;

содержание белка S100 в этот период составило 68,8 нг/л, т.е. не превышало верхнюю границу нормы. Однако, поскольку его уровень после оперативного лечения остался неизвестным, мы не можем исключить, что он был еще ниже (в среднем по группе ремиссии он составляет 23,8 нг/л). В таком варианте значение 68,8 нг/л могло бы быть расценено как рост уровня маркера. Пациентке было выполнено иссечение всех визуализируемых опухолевых узлов. Далее в течение месяца была выявлена внутрикожная диссеминация; уровень S100 при этом составил 340,7 нг/л. Спустя еще 1 мес уровень маркера достиг 746,9 нг/л; по данным УЗИ при этом диагностирован солитарный метастаз в печени.

Наличие корреляции уровней S100 с клиническим течением опухолевого процесса у больных с меланомой свидетельствует о целесообразности динамической оценки содержания S100 и ведения «паспорта S100» (приложение). Такой «паспорт» позволяет следить за изменением уровня маркера в процессе лечения и после его завершения, за продолжительностью клинической ремиссии, частотой исследования и прогнозировать развитие рецидива до его клинического выявления.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное в МНИОИ им.П.А. Герцена изучение клинической значимости определения уровня S100 у больных с меланомой позволяет расценить его, как информативный серологический опухолевый маркер данного заболевания.

Адекватность S100 как опухолеассоциированного маркера при меланоме была подтверждена его стадиоспецифичностью, а также корреляцией уровня S100 с основными клиничко-морфологическими факторами прогноза течения меланомы: толщиной опухоли по Бреслоу, уровнем инвазии по Кларку и гистологическим подтипом опухоли. Эти данные позволяют рассматривать исходный уровень S100 как дополнительный прогностический показатель при меланоме.

Низкие значения S100 у больных с меланомой в ремиссии и сравнительно высокие чувствительность и уровень маркера при клинически доказанном рецидиве заболевания свидетельствуют о целесообразности его включения в комплекс диагностических методов, используемых для динамического наблюдения за пациентами.

Таким образом, серологический опухолевый маркер S100 можно использовать как для прогноза течения опухолевого процесса, так и мониторинга больных с меланомой с целью доклинического выявления прогрессирования заболевания.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- {Демидов Л.В., Харкевич Ф.Ю. // *Практ. онкол.*-2001.- №4 (8).- с. 42-49.
2. Демидов Л.В., Харкевич Ф.Ю. // *Рус. мед. журн.* - 2003.- Т.П.- №11.- с.658-665.
3. Злокачественные новообразования в России в 2005 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой.- 2006.- М.-с. 251.
4. Сергеева Н.С., Мишунина МЛ., Силина И.Г. и др. // *Рос. онкол. журн.*- 2007.- №4.- с. 13-16.
5. Шелепова В.М. // *Лаборатория.*-2005.- №3.- с.20-22.
6. Aisner D.L., Maker A., Rosenberg S A. et al. // *Hum. Pathol.* - 2005 - vol.36.- №9.- п.1016-1019.
7. Alexiev B.A., Sailey Ch.J., McClure Sh.A. et al // *Diagn. Pathol.* -2007 - vol. 2. - p. 7.
8. Armstrong B.K., Krickler A. // *Cancer Surv.*-1994.- vol.19-20. - p. 219-240.
9. Baudier J., Briving C, Dienum J. et al. // *FEBS Letter.*- 1982.- vol.147.- p. 165-168\*.
10. Baudier J., Delphin C, Grunwald D, Khochbin S, Lawrence J J. // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.*- 1992.- vol. 89.- p. 1627-31.
11. Bolander A., Bergqvist M., Brattstrom D. et al. // *ISOBM.*-2005.- (p-96).- p.101.
12. Donato R. // *Cell Calcium.*-1991.- vol.12. - p. 713-726.
13. Frosch M., Strey A., Vogl T. et al. // *Arthritis Rheum.* -2000.- vol.53.-p.326-327.
14. Gabbay E., Dark J., Ashcroft T. et al // *Thorax.*- 1998.- vol.53.-p.326-327.
15. Garbe C, Schadendorf D. P. // *J.Clin. Oncol.* -2003. - vol.26.- p.241-246.
16. Garbe C. et al. // *J.Clin.Oncol.* -2003.- vol.21.- p.520-529.
17. Guo H.B., Stoffel-Wagner B., Bierwirth T. et al. // *Eur. J.Cancer.*- 1995.- vol.31A.- №6.- p.924-928.
18. Hansson L.O., von Schoultz et al. // *Anticancer Res.* -1997.- vol.17.- p.3071-3073.
19. Henze G. et al // *Dermatology.* - 1997.- vol. 194.- p. 208-212.
20. Ilua Bei Guo et al // *Eur. J.Cancer.*-1995.- vol. 31 A. - № 6.- p. 924-928.
21. Hye-Rim Park, Yong-Koo Park, Kee Taek Jang et al // *Oncol, reports.*- 2002.- vol.- 9.- p.1087-1091.
22. Idrees M.T., Hessler R., Terris D. et al. // *The mount sinaij. MecL*-2005.- vol.72.- № 4.-p 282-284.
23. Isobe T., Okuyama T. // *Eur. J. Biochem.*- 1978.- vol. 89.- p.379-388.
24. Isobe T., Takahashi K., Okuyama T. // *J. Neurochem.* -1984.- vol.43.- p.1494-1496.
25. Jackel A., Dechmann M., Waldmann V. et al. // *Hautarzt.*-1999.- vol.50.- p.250-256.
26. Jury C.S. et al. // *Br. J. Dermatol.*- 2000.- vol.143.- p.269-274.
27. Kligman D., Hilt D. C. // *TIBS.*- 1988.- vol. 13. - p. 437-43.
28. Kuwabara H., Uda H. C. // *J.Clin.Pathol.*-1997.- vol.50.- N8.- p.700-702.
29. Lin F., Yang W., Betten M. et al // *Human. Pathol.* - 2006. - vol. 37. - N 4. - p. 462-470.
30. Lombardi T., Lock C, Sautron J. et al. // *J. Clin. Pathol.* -1995.- vol.48.- p. 759-762.
31. Molina R., Navarro J., Filella X. et al // *Tumor Biol.* - 2002. - vol.23. - p. 39-44.
32. Moore B.W. // *Biochem. Biophys. Res.* - 1965. - vol.19. - p.739-744.
33. Nishimura R., Yokose T., Mukai K. // *Pathol. Int.* - 1997. - vol. 47. - N10. - p. 673-679.
34. Orchard G.E. // *Histochem. J.* - 2000. - vol. 32.- p.475-481.
35. Rust R., Visser L., van der Leij J. et al // *Br. J. Haematol.*- 2005. - vol. 131.- N. 5. -- p. 596-608.
36. Soder S., Oliveira A.M., Inwards C.Y. et al // *Pathology*- 2006.- vol.1.- N1.-p.35-38.
37. Takashi M., Haimoto H, Murase T. et al // *Cancer* - 1988. - vol.61. - N5.- p.889-895.
38. Ushigome S., Takakuwa T., Shinagawa T. et al // *Acta Pathol. Jpn.* - 1984.- vol.34.-p1285-1300.
39. Usui A., Kato K., Abe T. et al // *Clin.Chem.*- 1989.- vol.34.- p. 1942-1944.
40. Zimmer D.B. et al // *Brain Res.Bull.* - 1995. - vol. 37. - p.417-429.
- Ai.Zubovits J., Buzney E., Yu L. et al. // *Human Pathol.* - 2004.- vol.35.- p.217-223.



**ПАСПОРТ S100**

ФИО		
Лечебное учреждение		
Дата	Уровень S100 (нг/л)	Предшествующее лечение
Норма	<90,0	

Весь спектр опухолевых маркеров можно исследовать в ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий» (лаборатория прогноза эффективности консервативного лечения).

Адрес института: 2-й Боткинский проезд, д. 3 (ст. метро «Динамо», трол. 86; ст. метро «Беговая», трол. 86, остановка «2-й Боткинский проезд»), МНИОИ им. П.А. Герцена, радиологический корпус, 2-й этаж, тел.: 945-87-11; 945-74-15

Пособие для врачей

**Использование серологического опухолеассоциированного маркера S100 для мониторинга больных с меланомой**