



UTILIZZO DELLA PROTEINA S100 NEL FOLLOW UP DEL MELANOMA

A cura del Gruppo di Studio sui Tumori Cutanei

Formatori: Caliendo Virginia, Occelli Marcella

Comitato estensore: Caliendo Virginia, Occelli Marcella, Claudia Galassi, Ciccone Giovannino

Componenti Gruppo di Studio:

Balocco Paolo, Boltri Mario, Bosio Paolo, Carducci Mauro, Carnevale Schianca Fabrizio, Cattari Gabriella, Clemente Alessandra, Contini Rossella, Farinelli Pamela, Farnetti Alessandra, Fava Polo, Fierro Maria Teresa, Gangemi Ezio Nicola, Garetto Franca, Gasparre Teresa, Gattoni Massimo, Ghiglione Marco, Giacone Elena Francesca, Giamello Giacomo, Giorgione Roberto, Grosso Federica Olimpia, Landra Marino, Manzoni Roberto, Molinero Alfredo, Pisacane Alberto, Quaglino Pietro, Rampino Monica, Ramponi Antonio, Ribero Simone, Ronco Annamaria, Rossotto Gianluca, Saini Andrea, Sarno Antonino, Savoia Paola, Senetta Rebecca, Sgrò Anfosso Giuseppe, Sponghini Andrea Pietro, Tessa Maria, Zaccagna Alessandro, Zitelli Ermanno

La proteina S100 appartiene ad una famiglia di proteine a basso peso molecolare presente nei vertebrati, caratterizzato da due siti di legame per il calcio con struttura ad elica-ansa- elica, ne esistono circa 21 tipi.

Il nome deriva dalla solubilità a 100% nel solfato d'ammonio a pH neutro (1).

Queste proteine sono normalmente presenti in cellule derivate dalla cresta neurale (cellule di Schwann, melanociti e cellule della glia) nei condrociti, negli adipociti, nelle cellule mioepiteliali, nei macrofagi, nelle cellule di Langherans e nelle cellule dendritiche.

Esse sono implicate in diverse funzioni intracellulari ed extracellulari. Sono coinvolte nella regolazione della fosforilazione delle proteine, dei fattori di trascrizione, nella omeostasi del calcio, nella dinamica delle parti che compongono il citoscheletro, nelle attività degli enzimi, nella crescita e nella differenziazione delle cellule e nella risposta infiammatoria (2).

Alcune componenti della famiglia delle proteine S100, coinvolte nella differenziazione in senso epidermico, sono utili come marcatori per certi tumori come i melanomi, ma è possibile ritrovarle anche nei tumori maligni della guaina dei nervi periferici, negli schwannomi, nelle cellule stromali del paraganglioma e nei sarcomi a cellule chiare (3).

In diagnosi immunoistochimica la proteina S100 è espressa dalla maggior parte dei melanomi, ma non è specifica per i melanociti.

Nella diagnosi anatomopatologica di Melanoma gli altri marcatori utilizzati sono HMB-45, Mart1, MITF (3).

La sua specifica funzione biologica non è ancora stata completamente spiegata, si sa che la sua concentrazione aumenta nel liquido cerebrospinale e nel siero dopo i traumi del tessuto cerebrale, infatti è stato proposto di utilizzarla per valutare il danno cerebrale dopo il trauma (4, 5).

S-100 beta nel siero è un marker prognostico indipendente che può essere utile per identificare casi ad alto rischio e monitorare la risposta alla terapia in pazienti con melanoma maligno (6).

Numerosi studi hanno valutato che il suo incremento si associa spesso ad una progressione di malattia, mentre la sua riduzione ad una risposta alle terapie. (7-14)

Secondo le linee guida redatte dall'American Academy of Dermatology del 2019 (15) il follow-up clinico regolare è il modo più importante per individuare recidive del melanoma. I risultati dell'anamnesi e l'esame fisico dovrebbero indirizzare sulla necessità di ulteriori studi radiologici o di laboratorio per rilevare malattie metastatiche locali, regionali e distanti.

Il programma di sorveglianza e la tipologia di imaging radiografico variano in base al rischio di recidiva della malattia (diverso a seconda dello stadio di malattia ed altri fattori prognostici) ed a quello di insorgenza di un nuovo melanoma (CM) primario (in base al numero di nevi, alla presenza di lesioni atipiche ed alla storia familiare). Non sono raccomandati esami di laboratorio per il follow-up di pazienti asintomatici con CM.

Il valore dei livelli serici di S100- beta (S100B) è stato valutato in numerosi studi europei, che ne suggeriscono il ruolo di potenziale biomarcatore nei pazienti con CM e di strumento utile per identificare la progressione della malattia.

Gli studi condotti su 3393 pazienti con CM da stadio I a stadio IV hanno dimostrato una sopravvivenza peggiore in pazienti con positività sierica S100B; tuttavia era presente una significativa eterogeneità degli studi nella quantificazione di S100 b e solo 2 trials hanno valutato separatamente i pazienti in stadio I e II.

Un lavoro con 876 pazienti in stadio I non ha rivelato alcuna correlazione significativa tra i livelli di S100B e la sopravvivenza (15,16). La maggior parte dei dati suggerisce un potenziale valore prognostico o l'uso come biomarcatore terapeutico in pazienti con malattia in stadio III e IV (15, 17-19).

Nel testo delle LG AIOM sul melanoma (2018) la proteina S100B non è menzionata, mentre troviamo inserito, come indicatore prognostico opzionale, l'LDH nella stadiazione iniziale del melanoma in stadio III inoperabile e IV (20).

Le linee guida NCCN sul Melanoma (2019), fanno riferimento solamente al dosaggio di LDH nella malattia metastatica come indicatore di malattia ad elevato carico ed indicatore di cattiva prognosi, citando lo studio di Weide del 2012.

In tale lavoro multicentrico, condotto su 855 pazienti affetti da melanoma, sia LDH che proteina S100, risultavano essere fattori prognostici nella malattia metastatica. In particolare la metastasectomia completa aveva un impatto prognostico favorevole in presenza di bassi valori dei due marcatori (21).

Le linee guida ESMO (settembre 2019) nel capitolo relativo al follow-up, indicano il monitoraggio clinico durante il follow-up per un riscontro precoce di recidiva di malattia o secondi tumori primitivi in basso stadio (raccomandazione di livello III -basata su studi prospettici di coorte, di grado B-evidenza moderata/forte di efficacia ma con beneficio clinico limitato, generalmente raccomandato).

Non vi è consenso sulla schedula ottimale, sulle indagini strumentali da eseguire, sugli esami ematici. In particolare viene indicato che l'incremento della proteina S100 è il più accurato esame del sangue nel follow-up, qualora si vogliano effettuare esami ematici (raccomandazione di livello IV-basata su studi retrospettivi o caso-controllo, di grado D (Moderata evidenza di non efficacia, generalmente non raccomandato) (22).

Le linee guida SIGN della Scozia (2017) (23) riportano che in fase di stadiazione esami ematici quali emocromo e funzionalità epatica non aiutano nell'identificare una malattia a distanza asintomatica (24,25).

Valori elevati di LDH in assenza di segni o sintomi sono indicatori di malattia in stadio IV nel 12,5% dei pazienti (19-21). Le evidenze su marker tumorali come proteina S100, MIA (melanoma inhibitory activity) e proteina/tirosinasi mRNA sono limitate (26). Non raccomandano dunque il dosaggio routinario di parametri ematici per la stadiazione di pazienti asintomatici con melanoma, con l'eccezione di LDH, parte integrante della classificazione AJCC (8° edizione).

Le linee guida del "NICE" sul melanoma (2015) non citano LDH né la proteina S100b (27).

Una revisione sistematica condotta da Mocellin su 22 studi (Mocellin 2008) conclude che l'elevata eterogeneità osservata sia nel cut-off di valore della proteina S100, che nella tipologia dei pazienti inclusi, preclude ad oggi l'utilizzo routinario di tale indicatore nel follow-up dei pazienti con melanoma in stadio I- IV (28).

Egberts (29, 30) afferma che non vi è consensus su esami di laboratorio da effettuare nel follow-up dei pazienti affetti da melanoma. In uno studio condotto su 97 pazienti osservati durante la terapia adiuvante, emergeva che solo la proteina S100 può essere usata con relativamente alte specificità e sensibilità come marcatore di malattia metastatica a distanza. Né la proteina S100, né LDH riescono a mettere in evidenza una malattia locoregionale a basso carico.

Nella parte conclusiva del lavoro veniva citato uno studio tedesco condotto su 3700 pazienti affetti da melanoma, i cui risultati non erano ancora maturi, che avrebbe potuto rispondere a tali quesiti. Da una ricerca non sistematica, effettuata su Pubmed, della letteratura pubblicata da questo autore, non sono stati recuperati i risultati di tale studio.

In un altro lavoro dello stesso autore (31), nei 61 pazienti con melanoma in stadio IV viene evidenziata una correlazione tra S-100B e la risposta al trattamento e la sopravvivenza, con risultati superiori rispetto ad altri marcatori quali LDH e YKL-40.

Le linee guida australiane (<https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma>), aggiornate al 2018 riportano che gli esami ematici generici (emocromo, elettroliti, funzionalità epatica, renale) raramente permettono di sospettare una malattia metastatica, pertanto il loro utilizzo non è raccomandato negli stadi I e II (32, 3).

Il dosaggio di S100B, MIA, LDH durante il follow-up ha dimostrato per S100B una sensibilità del 86–91%, tuttavia non vi sono dati di un beneficio in sopravvivenza nei pazienti che effettuano questi esami nel follow-up (33,34). L'uso del dosaggio di LDH e di MIA, durante il follow-up, è stato riportato da Fields 4e da Coit (35).

L'anormalità di tali test è raramente il primo segno di malattia. Le loro basse sensibilità, specificità ed accuratezza li rendono inefficaci nell'individuazione di recidive di malattia subcliniche, pertanto il loro ruolo è ancora da definire.

Non ci sono sufficienti evidenze per raccomandare il dosaggio di S100B nei pazienti asintomatici, al momento della diagnosi di melanoma, né nel riscontro precoce della recidiva.

Tra le Linee Guida prodotte dal Cancer Care Ontario (Canada), in quelle relative al follow-up del 2015 non è raccomandata l'esecuzione di esami ematici tra cui il dosaggio di globuli bianchi, ematochimici ed LDH nei pazienti ad alto rischio (37).

Nel Data base di UpToDate, disponibile dal sito BVS: <https://www.bvspiemonte.it> e, precisamente, nel capitolo Staging workup and surveillance after treatment of melanoma, è riportato che esami ematici e strumentali sono talvolta necessari per una stadiazione accurata dei pazienti con melanoma, per definire il trattamento o valutare la malattia dopo la terapia iniziale.

Per ciascuno stadio è definito il tipo di esame raccomandato oppure no.

In nessuno stadio è data indicazione ad eseguire il dosaggio di proteina S100B (37). Dal data base Dynamed, dal sito OMCEO Torino si può trarre la raccomandazione ad effettuare la sorveglianza dei pazienti sottoposti ad exeresi di melanoma ogni 3-12 mesi con cadenza ed esami dettati dal rischio di malattia e facendo riferimento ad altre linee guida (p.e. NCCN, Am Ac Derm).

RACCOMANDAZIONI DEL GRUPPO DI LAVORO TUMORI CUTANEI, Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta.

Non sussistono evidenze scientifiche per raccomandare il dosaggio ematico di marcatori nel follow up dei pazienti sottoposti ad exeresi di melanoma.

Nel melanoma in stadio IV viene determinato il valore di LDH, secondo quanto prevede la stadiazione AJCC n. 8.

Nessuna delle linee guida consultate, nazionali o internazionali, supporta, pertanto la determinazione di S100 alla diagnosi né durante il follow up.

Le basse sensibilità, specificità ed accuratezza determinerebbero, in caso di falsa positività, una cascata di esami strumentali per escludere recidiva di malattia, con conseguente incremento dei costi, dello stato ansioso del paziente, senza vantaggi in sopravvivenza.

Con queste premesse, non vi è nemmeno indicazione a condurre uno studio all'interno del gruppo di lavoro con lo scopo di valutare l'utilità del dosaggio di S100b nel follow up dei pazienti sottoposti ad exeresi di melanoma.

BIBLIOGRAFIA

1. [*Marenholz I, et al. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology \(including an update of the nomenclature\), in Biochem. Biophys. Res. Commun., vol. 322, n° 4, ottobre 2004, pp. 111.*](#)
2. [*Donato R, Intracellular and extracellular roles of S100 proteins, in Microsc. Res. Tech., vol. 60, n° 6, aprile 2003, pp. 540–51.*](#)
3. [*Nonaka D, et al. Differential expression of S100 protein subtypes in malignant melanoma, and benign and malignant peripheral nerve sheath tumors, in J. Cutan. Pathol., vol. 35, n°11, novembre 2008, pp. 1014–9.*](#)
4. [*Waterloo K, et al. Neuropsychological function in patients with increased serum levels of protein S-100 after minor head injury. Acta Neurochir \(Wien\). 1997;139\(1\):26-31.*](#)
5. [*Astrand R, et al. Clinical Use of the Calcium-Binding S100B Protein, a Biomarker for Head Injury. Methods Mol Biol. 2019;1929:679-690.*](#)
6. [*Von Schoultz E, et al. Prognostic value of serum analyses of S-100 B protein in malignant melanoma. Melanoma Res 1996. 6: 133-7.*](#)
7. [*Deckers EA, et al. S-100B as an extra selection tool for FDG PET/CT scanning in follow-up of AJCC stage III melanoma patients. J Surg Oncol. 2019.*](#)

8. Karonidis A, et al. Serum S100B levels correlate with stage, N status, mitotic rate and disease outcome in melanoma patients independent to LDH. *J BUON*. 2017 Sep-Oct.
9. Wagner NB, et al. S100B and LDH as early prognostic markers for response and overall survival in melanoma patients treated with anti-PD-1 or combined anti-PD-1 plus anti-CTLA-4 antibodies. *Br J Cancer*. 2018.
10. Nikolin B, et al. MIA, S100 and LDH as important predictors of overall survival of patients with stage IIb and IIc melanoma. *J BUON*. 2016 May-Jun.
11. Frauchiger AL, et al. Prognostic relevance of lactate dehydrogenase and serum S100 levels in stage IV melanoma with known BRAF mutation status. *Br J Dermatol*. 2016.
12. Weide B, et al. Serum S100B, lactate dehydrogenase and brain metastasis are prognostic factors in patients with distant melanoma metastasis and systemic therapy. *PLoS One*. 2013.
13. Loquai C, Serum S100B levels correlate with clinical benefit in a metastatic melanoma patient treated by CTLA-4 blockade: a case report. et al. *Onkologie*. 2013.
14. Abusaif S, et al. S100B and lactate dehydrogenase as response and progression markers during treatment with vemurafenib in patients with advanced melanoma. *Melanoma Res*. 2013.
15. Swetter S.M. et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *Am Acad Dermatol* January 2019.
16. Martenson ED, et al. Serum s-100B protein as a prognostic marker in malignant cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001.
17. Damude S, et al. The predictive power of Serum S100-B for non-sentinel node positivity in melanoma patients. *Eur J Surg Oncol*. 2016; 42: 545-51.
18. Frauchiger AL, et al. Prognostic relevance of lactate dehydrogenase and serum S100 levels in stage IV melanoma with known BRAF mutation status. *Br J Dermatol*. 2016; 174: 823- 830.
19. Gebhardt C, et al. Biomarker value and pitfalls of serum S100B in the follow-up of high- risk melanoma patients. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14: 158-164.
20. Linee Guida AIOM, Melanoma, 2019.
21. NCCN Guidelines 2019 Melanoma Weide B, et al. Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis. [Br J Cancer](#). 2012 Jul 24;107(3):422-8.
22. ESMO Guidelines 2019.
23. SIGN Scozia 2017 Melanoma.

24. Huang CL, et al. Laboratory tests and imaging studies in patients with cutaneous malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(3):451-63.
25. Finck SJ, et al. LDH and melanoma. *Cancer* 1983;51(5):840-3.
26. Brochez L, et al. Serological markers for melanoma. *Br J Dermatol* 2000;143(2):256-68.
27. LG NICE UK 2015, Melanoma.
28. Mocellin S, et al. The prognostic value of serum S100 in patients with cutaneous melanoma: A meta-analysis. *Int. J Cancer* : 123, 2370.
29. Egberts F, et al. Prospective monitoring of adjuvant treatment in high-risk melanoma patients_ lactate dehydrogenase and protein S-100B as indicators of relapse. *Melanoma Research* 2009, 19: 31-35.
30. Egberts F, et al. Comparative study of YKL-40, S-100B and LDH as monitoring tools for Stage IV melanoma. *European Journal of Cancer* 48 (2012) 695 – 702.
31. Henry L, et al. [Clinical use of p-proteasome in discriminating metastatic melanoma patients: comparative study with LDH, MIA and S100B protein.](#) *Int J Cancer* 2013 Jul;133(1):142-8.
32. Sandru A, et al. [Prognostic value of melanoma inhibitory activity protein in localized cutaneous malignant melanoma.](#) *J Skin Cancer* 2014;2014:843214.
33. Deichmann M, et al. [S100-Beta, melanoma-inhibiting activity, and lactate dehydrogenase discriminate progressive from nonprogressive American Joint Committee on Cancer stage IV melanoma.](#) *J Clin Oncol* 1999 Jun;17(6):1891-6.
34. Krähn G, et al. [S100 beta is a more reliable tumor marker in peripheral blood for patients with newly occurred melanoma metastases compared with MIA, albumin and lactate-dehydrogenase.](#) *Anticancer Res* 2001 Mar;21(2B):1311-6.
35. Fields RC, Coit DG. [Evidence-based follow-up for the patient with melanoma.](#) *Surg Oncol Clin N Am* 2011 Jan;20(1):181-200.
36. Rajagopal S, et al. Follow-up of Patients with Cutaneous Melanoma who were Treated with curative Intent. November 2015.
37. BVS:<https://www.bvspiemonte.it> .