

УДК 616.5+616.006

ПРОБЛЕМЫ ПОИСКА И КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

¹Малишевская Н.П., ²Соколова А.В., ³Демидов С.М.

¹ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, e-mail: orgotdel_2008@mail.ru;

²Клиника «Уральская», Екатеринбург, e-mail: baden-ekb@yandex.ru;

³Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург

Новообразования кожи являются самыми часто встречающимися опухолями у человека, и около 10% из них являются злокачественными. Наиболее агрессивной и тяжелой по последствиям злокачественной опухолью кожи является меланома. Сложность визуальной диагностики и отсутствие скринингового абсолютно надежного метода у таких пациентов приводят как к гипердиагностике и увеличению необоснованной хирургической активности, так и гиподиагностике, выявлению меланомы на поздних стадиях опухолевого процесса. Ценным неинвазивным методом диагностики меланомы является исследование опухолевых биомаркеров в периферической крови. В обзоре представлено текущее состояние проблемы поиска и клинического применения биомаркеров в дифференциальной диагностике меланомы кожи и определения риска ее метастазирования. Представлены данные о наиболее изученных биомаркерах меланомы (лактатдегидрогеназе, иммуноглобулине CD44, группе белков S100, сосудистом эндотелиальном факторе роста VEGF), оценены их перспективы и недостатки. Освещены перспективные направления разработок, в том числе использование панелей маркеров и белковых паттернов (методы SELDI и MALDI), обсуждены возможности включения маркеров в комплексные диагностические алгоритмы.

Ключевые слова: меланома, диагностика, скрининг, биомаркеры, протеомный анализ

PROBLEMS OF SEARCH AND CLINICAL APPLICATION OF BIOMARKERS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SKIN MELANOMA

¹Malishevskaya N.P., ²Sokolova A.V., ³Demidov S.M.

¹Federal State Budgetary Institution «Ural Research Institute of Dermatology, Venerology and Immunopathology», the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, e-mail: orgotdel_2008@mail.ru;

²Klinika «Uralskaya», Yekaterinburg, e-mail: baden-ekb@yandex.ru;

³Ural State Medical University, Yekaterinburg

Skin neoplasm is the most frequent tumor in humans, and about 10% of them are malignant. Melanoma is the most aggressive and severe in consequences for skin cancer. The complexity of visual diagnosis and lack of absolutely reliable screening method in these patients may lead to both overdiagnosis and increase in unjustified surgical activity, and underdiagnosis, detection of melanoma in the late stages of cancer. The study of tumor biomarkers in peripheral blood is a valuable noninvasive technique for diagnosing melanoma. Current state of the problem of search and clinical application of biomarkers in the differential skin melanoma diagnosis and determining the risk of metastasis is presented in the review. The data on the most studied biomarkers of melanoma (LDH immunoglobulin CD44, group of proteins S100, vascular endothelial growth factor VEGF) are given and their prospects and disadvantages are assessed. Potential areas of development, including the use of panels of markers and protein patterns (methods SELDI and MALDI) are highlighted. The possibility of including markers in complex diagnostic algorithms is discussed in the review.

Keywords: melanoma, diagnosis, screening, biomarkers, proteomic analysis

Новообразования кожи являются самыми часто встречающимися опухолями у человека. Доля эпителиальных новообразований кожи превышает 60% в структуре всех опухолей, причем потенциально опасная с точки зрения малигнизации доля эпителиальных опухолей достигает 30%, а истинных злокачественных опухолей – более 10% [4].

Злокачественные новообразования кожи постепенно выходят на лидирующие позиции в структуре онкопатологии в России, ряде европейских стран и США [3, 40]. Оценивается, что ежегодно раком кожи

в России заболевают примерно 32 человека на 100000 населения [2].

Высокий риск малигнизации новообразований кожи наряду с их значительной распространенностью и неуклонным ростом заболеваемости создает существенную проблему как для врачей первичного звена, поскольку в подобных условиях сложно избежать гипердиагностики и своевременно выявить малигнизацию на ранних стадиях.

Из всех злокачественных новообразований кожи наиболее агрессивной, сложной для диагностики и тяжелой по своим

последствиям является меланома кожи. Существует значительная потребность в неинвазивном методе диагностики меланомы, который бы позволял выявлять ее на ранних стадиях. «Идеальный» метод должен также давать оценку риска и прогноза для каждого конкретного случая и быть применим в массовых условиях.

Место биомаркеров в существующей системе диагностики меланомы

Существующие неинвазивные методы, направленные на выявление циркулирующих опухолевых клеток [39], являются высокочувствительными для выявления пациентов с высоким риском метастазирования, но их клиническая применимость и чувствительность в плане скрининга на меланому ранних стадий является предметом многочисленных научных дискуссий [8]. В первую очередь это связано с тем, что в настоящее время не существует маркера, который бы однозначно определял меланому на всех стадиях процесса, и особенно сложен в этом плане выбор метода для скрининговых целей. Перспективным представляется подбор панели маркеров и/или методов, которые бы позволяли в совокупности дать высокочувствительный и высокоспецифичный метод диагностики [32, 33].

Текущая система диагностики и стадирования опухолевого процесса (использование показателя Бреслоу, индекса митоза, наличия изъязвлений, метастазов и т.п.) в целом приводит к тому, что в одну клиническую группу попадают пациенты с разным прогнозом и особенностями течения опухолевого процесса. С точки зрения лечебной тактики это ведет к применению агрессивного подхода к хирургическому и адъювантному лечению в популяции в целом, что подвергает большее число пациентов побочным эффектам лечения [36].

Клинический потенциал определения биомаркеров злокачественных новообразований кожи распространяется на все стадии опухолевого процесса. Изменения белкового спектра при переходе от меланоцита к атипии и дисплазии можно использовать для диагностики либо для скрининга пациентов с факторами риска. Белки, которые связаны непосредственно с метаболизмом опухолевой клетки, можно использовать для уточнения стадии и типа опухолевого процесса, для определения риска рецидива и подбора лечебной тактики [12].

Некоторые клеточные маркеры (например, S100, MART-1 и gp100/HMB45) используются для дифференциальной диагностики меланомы и других типов злокачественных новообразований [35].

В большом количестве исследований геномным или иммуногистохимическим методом были выявлены разнообразные биомаркеры, повышенная экспрессия которых связана с неблагоприятным исходом [12, 33, 36]. Последние включают супрессоры, онкогены и трансдукторы (p16, PTEN, EGFR, c-KIT, c-мус, bcl-6, HER3), белки клеточного цикла (Ki67, циклины A, B, D, E, p21, геминин, PCNA), регуляторы апоптоза (bcl-2, bax, Bak, ING3, ING4), белки клеточной адгезии и подвижности (P, E и N-кадгерин, бета-катенин, бета1 и бета3 интегрин, матриксные металлопротеиназы и другие белки (Hsp90, RGS1, NCOA3, MCM4, MCM6) [17, 44].

Существует также несколько серологических маркеров, связанных с неблагоприятным прогнозом заболевания, включая антигены дифференцировки (S100B, MIA, тирозиназа), факторы ангиогенеза (эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF), основной фактор роста фибробластов (BFGF), ИЛ-8), молекулы клеточной адгезии и подвижности (sICAM1, sVCAM, MMP-1, MMP-9), цитокины (ИЛ-6, ИЛ-10, рецепторы к ИЛ-2 (sIL2-2R)) и прочие молекулы (иммунный комплекс TA90, YKL-40) [17, 24, 33].

Фундаментальные исследования подвели теоретическую основу для вышеописанного использования биомаркеров, но в клинической практике они не нашли достаточного применения. Это определяет необходимость поиска новых и применения уже известных биомаркеров для диагностики меланомы на ранних стадиях опухолевого процесса.

Из прогностических факторов наиболее сильным является лактатдегидрогеназа (ЛДГ), уровень которой коррелирует с опухолевой нагрузкой при запущенных процессах. ЛДГ также служит сильнейшим независимым прогностическим фактором для меланомы IV стадии [11]. Это единственный биомаркер, включенный в широко используемую систему стадирования меланомы Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) [9], однако значение уровня ЛДГ у пациентов с более ранней стадией процесса весьма ограничено, в том числе в плане рутинного наблюдения над пациентами, у которых не выявлялось гистологических следов опухоли после хирургического вмешательства [36].

Определенную роль в диагностике меланомы играет суперсемейство иммуноглобулинов, относящееся к молекулам клеточной адгезии, из которых наиболее важным представляется CD44 – мембранный гликопротеин, имеющий клеточный

рецептор к гиалуриновой кислоте. Он экспрессируется на поверхности лейкоцитов и эритроцитов и определяет возможность адгезии лимфоцитов к эндотелию, таким образом включаясь в процессы взаимодействий «клетка – клетка» и «клетка – субстрат». Экспрессия CD44 на поверхности опухолевой клетки может потенциально повлиять на адгезию лейкоцитов и изменить иммунный ответ организма на опухоль. Наличие CD44 на опухолевых клетках позволяет им мигрировать сквозь стенку венул или лимфатических капилляров, то есть распространяться по организму [24].

CD44 существует в стандартной форме (CD44std) и 10 изоформах [41]. В исследовании с участием 292 пациентов с I стадией меланомы значительное снижение экспрессии CD44std было выявлено у всех пациентов, причем снижение CD44 достоверно и независимо коррелировало со снижением выживаемости [22], что также подтверждается данными независимых исследований [45]. Изменениям подвергается преимущественно CD44std, при этом изоформы v5, v6 и v10 существенно не меняются [38]. Изучение данного маркера потенциально перспективно, так как его изменения выявляются на самых ранних стадиях.

Среди биомаркеров для диагностики меланомы кожи в современных публикациях обсуждается роль белков S100, представляющих группу низкомолекулярных протеинов с кислой реакцией, участвующих во множестве клеточных функций. Среди внутриклеточных функций белков S100 – фосфорилирование, факторы транскрипции, ферментная активность, регуляция обмена кальция, а также регулирование белков цитоскелета. Внеклеточные функции группы S100 включают хемоаттракцию лейкоцитов, активацию макрофагов, регулирование клеточной пролиферации, что связывает эти белки с такими процессами, как воспаление и карциногенез [37].

Несколько белков S100 регулируют обмен p53 и апоптоз; некоторые выполняют роль опухолевых промоторов, некоторые – супрессоров. Вариант S100B широко распространен как в нормальных тканях [46], так в различных опухолевых тканях, включая меланому [25]. Этот белок широко используется как тканевый иммуногистохимический маркер в диагностике злокачественной меланомы. Показано, что S100B напрямую взаимодействует с белком p53 – супрессором образования злокачественных опухолей, подавляя его функцию и провоцируя тем самым онкогенез меланомы [23].

Данные об экспрессии S100B в клеточных линиях меланомы человека и возмож-

ность его использования в качестве дополнительного диагностического критерия меланомы имеются в различных публикациях с 80-х годов XX века [13, 16, 18, 21]. В 1988 году у 9 из 11 пациентов с метастатической меланомой были выявлены крайне высокие уровни S100B [13], что подтверждалось в нескольких более поздних исследованиях, в которых было показано, что сывороточный уровень S100B коррелировал с клинической стадией у пациентов со злокачественной меланомой, при этом самый высокий уровень белка наблюдался при диссеминированном процессе [21]. В исследовании с участием 126 пациентов [18] было выявлено, что концентрация S100B в сыворотке была нормальной у всех здоровых добровольцев и у пациентов с доброкачественными новообразованиями кожи, но была повышена у 1,3; 8,7 и 73,9% пациентов со злокачественной меланомой I/II, III и IV стадии соответственно. Учитывая низкий удельный вес больных с повышенной концентрацией S100B в сыворотке на ранних стадиях меланомы, S100B в настоящее время не считается оптимальным вариантом маркера для скрининга или выявления ранних стадий заболевания [8]. В множестве публикаций указывается, что высокий уровень S100B коррелирует с более агрессивным течением заболевания и сниженной выживаемостью, что делает его ценным прогностическим маркером [6, 20]. Так, в 2008 году были опубликованы данные мета анализа [28] исследований, посвященных прогностическому значению S100B. Авторы проанализировали 22 исследования, охвативших в общей сложности 3393 пациента с различными стадиями злокачественной меланомы, и обнаружили, что наличие повышенного уровня S100B в сыворотке предвещает снижение выживаемости (отношение опасности 2,23 (95% ДИ: 1,92-2,58)). Была выявлена корреляция между уровнем S100B в сыворотке и уровнем инвазии опухоли по Бреслоу, который является доказанным прогностическим фактором меланомы. В случаях, когда концентрация S100B в сыворотке превышала 0,22 мкг/л, а показатель Бреслоу был больше 4 мм, чувствительность выявления диссеминированного процесса составляла 91%, а специфичность – 95%, что позволяет у таких пациентов почти однозначно определить прогноз в момент диагностики [6].

Определение уровня S100B также позволяет эффективно мониторировать процесс лечения пациентов с меланомой, причем повышение уровня связано с прогрессированием заболевания, а снижение – с регрессом [10, 18]. Вероятность насту-

пления ремиссии или просто стабилизации заболевания была существенно ниже у пациентов с повышенным уровнем S100B по сравнению с теми, у кого уровень маркера был в норме или повышен незначительно [19]. В этом же исследовании было показано, что для мониторинга эффективности лечения S100B значительно более важен, чем ЛДГ.

К сожалению, есть серьезные ограничения, лимитирующие внедрение S100B в рутинную клиническую тактику обследования и лечения пациентов со злокачественной меланомой. Во-первых, повышение S100B недостаточно специфично, поскольку повышение уровня циркулирующего S100B также наблюдается при заболеваниях печени и почек, метастазах различных опухолей в печень, а также при разнообразных воспалительных и инфекционных заболеваниях [29]. Во-вторых, доказательств использования S100B в качестве прогностического фактора ограничены исследованиями на небольших выборках и среди пациентов с разными стадиями меланомы, и поэтому при многофакторном анализе его значимость теряется. Даже авторы мета анализа [28] сделали вывод, что в исследованиях S100B отмечается большое разнообразие аналитических методов и выбор различных пороговых значений. Это привело к тому, что в исследованиях, проведенных в разных странах, значение S100B интерпретируется по-разному, например, в США его использование весьма ограничено [12, 43], а в некоторых странах Евросоюза он уже широко используется в клинической практике [8, 15].

В настоящее время ведется активная разработка и других белков семейства S100. Например, в исследовании по сравнению экспрессии маркеров группы S100 при злокачественной меланоме и периневральных опухолях [31] было выявлено, что белки S100A1, S100A2 и S100A6 экспрессируются при доброкачественных периневральных опухолях и меланоме в разной степени, что позволяет их использовать в совокупности для дифференциальной диагностики. В связи с небольшим числом таких работ и их узкой направленностью клиническая применимость их результатов пока что неясна, однако не вызывает сомнения то, что группа белков S100 перспективна в плане изучения вопросов дифференциальной диагностики у пациентов с меланомой.

В 2009 году были описаны иммуносупрессивные свойства опухолевого микроокружения меланомы [30]. В центре предложенной авторами концепции – поляризация иммунной системы в направлении состояния «хронического воспаления», обуслов-

ленного постоянной продукцией иммунных медиаторов опухолевыми клетками и окружающими иммунными клетками [26]. С меланомой поздних стадий связано повышение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), при этом также выявляются негативные иммунные эффекты – нарушение функции дендритических клеток, повышение уровня цитокинов TN2 (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13) и снижение уровня цитокинов TN1 (ИЛ-2, трансформирующий фактор роста β и интерферон γ) [7].

Эти изменения приводят к снижению иммунного ответа, что в свою очередь ведет к подавлению спонтанного противоопухолевого иммунитета. Антагонисты сосудистого эндотелиального фактора роста могут способствовать улучшению функции дендритических клеток, запуская тем самым механизм противоопухолевого ответа [30]. В исследовании по изучению ценности VEGF в качестве прогностического маркера [42] был выявлен повышенный уровень VEGF, ангиогенина, основного фактора роста фибробластов (bFGF) и ИЛ-8 у пациентов с меланомой по сравнению со здоровыми добровольцами. Многофакторный анализ показал, что VEGF, bFGF и ИЛ-8 являются независимыми предикторами общей выживаемости, при этом VEGF и ИЛ-8 были независимыми предикторами безрецидивной выживаемости. В плане наблюдения над пациентами с меланомой у VEGF была низкая чувствительность (57,1%), специфичность (78%) и положительная прогностическая ценность (34,5%), хотя отрицательная прогностическая ценность была около 90% [34].

Перспективные направления для разработки

Вышеизложенный анализ публикаций свидетельствует о том, что ни один маркер по отдельности не является достаточно значимым в качестве диагностического критерия, поэтому следующим этапом исследований стало изучение экспрессии генов у отдельных пациентов с меланомой, чтобы понять на молекулярном уровне основы опухолеобразования [33]. Однако у геномных исследований есть серьезные ограничения. Во-первых, активность транскрипции дает лишь грубую оценку уровня экспрессии белка в связи с нестабильностью мРНК (особенно в опухолевых клетках). Во-вторых, многие белки проходят посттрансляционные изменения, которые влияют на их функцию. В третьих, одна и та же мРНК может в итоге определять наличие нескольких белков из-за неоднозначного посттрансляционного разделения белков и/или их дальнейших модификаций [33].

Учитывая эти многочисленные проблемы, протеомное профилирование в настоящее время получает все большую популярность среди исследователей, поскольку позволяет лучше изучить процесс образования опухоли. При протеомном анализе изучаются собственно экспрессируемые белки, а не кодирующие их гены [43, 44].

Анализ паттернов экспрессии белков в плазме поможет получить уникальную «подпись» практически любого патологического процесса. В клинической протеомике используется широкий спектр технологий: лазерная захватывающая микродиссекция, комбинация методов 2D-электрофореза и масс-спектрометрии (MALDI), белок-микрочиповые технологии (SELDI), биосенсорные технологии. В области дерматологии поиск специфических биомаркеров направлен на исследование опухолевого роста, аутоиммунных заболеваний, специфики воздействия УФ-излучения на кожу [1].

По мнению авторов, перспективным является исследование образцов плазмы пациентов с меланомой методом MALDI-TOF [27] с применением белковых чипов и искусственных нейронных сетей. При использовании данного метода стадия заболевания была корректно определена в 88% образцов. При анализе самых высоких пиков в паттерне было выявлено, что сывороточный амилоид А (SAA) является самым значимым из прогностических факторов [14]. При исследовании опухолевых клеток меланомы выявлено, что SAA способен усиливать продукцию иммуносупрессорными нейтрофилами, находящимися в опухоли, интерлейкина-10, подавляющего клеточный иммунитет. По-видимому, приобретенная путем мутагенеза способность опухолевых клеток продуцировать сывороточный амилоид А увеличивает их сопротивляемость Т-клеточному иммунитету за счет активации иммуносупрессорных гранулоцитов [5].

Одним из основных недостатков протеомного анализа в чистом виде является то, что 97% белков в плазме относятся к одной из 7 основных групп провоспалительных белков, и маловероятно получение высоких прогностических индексов [27, 43].

С другой стороны, исследования по выявлению паттернов методом SELDI и MALDI нацелены не на определение какого-то определенного белка, а на выявление отклонений в паттерне экспрессии белков. В доступной литературе мы не нашли работ по выявлению протеомных паттернов для ранней диагностики меланомы, но разработки в этом направлении представляются весьма перспективными.

Заключение

В настоящее время изучено огромное количество биомаркеров, предназначенных для диагностики и прогнозирования злокачественной меланомы кожи. К сожалению, обширные фундаментальные исследования до сих пор имеют ограниченную практическую применимость по различным причинам – начиная от недостаточно высоких операционных характеристик самого метода (низкая чувствительность и/или специфичность) и заканчивая сугубо организационными моментами (длительность и/или дороговизна исследования).

Решение проблемы неинвазивной диагностики ранней меланомы, включая скрининг, возможно с применением комплексного подхода, реализация которого повышается с внедрением технологий компьютерной обработки информации в повседневную практику. Создание диагностического алгоритма, учитывающего описанные выше протеомные профили, а также данные других неинвазивных методов (модификаций дерматоскопии, в том числе спектрофотометрического интрадермального анализа новообразований кожи) и данные анамнеза пациента, позволило бы преодолеть недостатки, свойственные применению только одного метода, выявлять меланому кожи на ранних стадиях и определить возможность индивидуального прогнозирования рисков и течения опухолевого процесса.

Список литературы

1. Братцева Е.В. Протеомные исследования в дерматологии // Тезисы X Всероссийского съезда дерматовенерологов. – Москва, 2008. [Bratseva E.V. Proteomnie issledovaniya v dermatologii // Tezisi X vserossiyskogo s'ezda dermatovenerologov. Moskva, 2008].
2. Жвиташвили Ю.Б. Рак кожи. // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости: Всероссийский журнал врача общей практики. – 2007. – № 4. – С. 91–99. [Givtashvili U.B. Rak kogi. // Novie S.-Petersburg vrachebnie vedomosti: Vserossiyskiy jurnal vracha obschey praktiki. – 2007. – № 4. – P. 91–99.]
3. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России. – 2012. – С. 260. [Zlokachesnvennie zabolovaniya v Rossii v 2010 godu. Pod red. Chissova V.I., Starinskogo V.V., Petrovoy G.V. Moskva: FGBU «MNI OI Gertsena» Minzdravsotsrazvitiya Rossii, – 2012. – P. 260].
4. Капустина О. Г. Диагностика и оптимизация лечения новообразований кожи в амбулаторной практике дерматолога: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – С. 23. [Kapustina O.G. Diagnostika i optimizatsiya lecheniya novoobrazovaniy kogi v ambulatornoy praktike dermatologa: avtoreff. ... diss. kand. med. nauk. – Moskva, 2009. – P. 23].
5. Мошковский С.А. Почему клетки злокачественных опухолей продуцируют белок острой фазы сывороточный амилоид А? // Биохимия. – 2012. – № 4. – С. 433–436. [Moshkovskiy S.A. pochemu kletki zlokachestvennih opuholey]

- produktiruyut belok ostroy fazi sivorotochniy amiloid A? // *Biohimiya*. – 2012. – 4. – P. 433–436].
6. Abraha H.D., Fuller L.C., Du Vivier A.W., Higgins E.M., Sherwood R.A. Serum S-100 protein: a potentially useful prognostic marker in cutaneous melanoma // *Br J Dermatol*. – 1997. – № 137(3). – P. 381–385.
 7. Alfaro C., Suarez N., Gonzalez A. Influence of bevacizumab, sunitinib and sorafenib as single agents or in combination on the inhibitory effects of VEGF on human dendritic cell differentiation from monocytes // *Br J Cancer*. – 2009. – № 100(7). – P. 1111–1119.
 8. Arenberger P. Current approaches in melanoma screening // *Melanoma Research*. – 2010. – № 20. – P. e17.
 9. Balch C. M., Gershenwald J.E. Seng-Jaw S. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – № 36(27). – P. 6199–6206.
 10. Bottoni U., Izzo P., Richetta A. S100 serum level: a tumour marker for metastatic melanoma // *Melanoma Res*. – 2003. – № 13(4). – P. 427–429.
 11. Deichmann M., Benner A., Bock M. S100-beta, melanoma-inhibiting activity, and lactate dehydrogenase discriminate progressive from nonprogressive – American joint committee on cancer stage IV melanoma // *Journal of Clinical Oncology*. – 1999. – № 17(6). – P. 1891–1896.
 12. Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M., Jost L., Pentheroudakis G. Melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology*. – 2010. – № 21(5). – P. v194–v197.
 13. Fagnart O.C., Sindic C.J., Laterre C. Particle counting immunoassay of S100 protein in serum: possible relevance in tumors and ischemic disorders of the central nervous system // *Clin Chem*. – 1988. – № 34(7). – P. 1387–1391.
 14. Findeisen P., Zapatka M., Peccerella T. Serum amyloid A as a prognostic marker in melanoma identified by proteomic profiling. *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – № 27(13). – P. 2199–2208.
 15. Garbe C., Schadendorf D., Stolz W. Short German guidelines: malignant melanoma // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. – 2008. – № 6(1). – P. S9–S15.
 16. Gaynor R., Herschman H.R., Irie R., Jones P., Morton D., Cochran A. S100 protein: a marker for human malignant melanomas? // *Lancet*. – 1981. – № 1 (8225). – P. 869–871.
 17. Gogas H., Eggermont A.M.M., Hauschild A. Biomarkers in melanoma // *Annals of Oncology*. – 2009. – № 20 Supl 6. – P. vi8–vi13.
 18. Guo H.B., Stoffel-Wagner B., Bierwirth T., Mezger J., Klingmüller D. Clinical significance of serum S100 in metastatic malignant melanoma // *Eur J Cancer*. – 1995. – № 31A(11). – P. 1898–1902.
 19. Hamberg A.P., Korse C.M., Bonfrer J.M., de Gast G.C. Serum S100B is suitable for prediction and monitoring of response to chemoimmunotherapy in metastatic malignant melanoma // *Melanoma Res*. – 2003. – № 13(1). – P. 45–49.
 20. Hauschild A., Engel G., Brenner W. S100B protein detection in serum is a significant prognostic factor in metastatic melanoma. *Oncology*. – 1999. – № 56(4). – P. 38–44.
 21. Henze G., Dummer R., Joller-Jemelka H.I., Boni R., Burg G. Serum S100: a marker for disease monitoring in metastatic melanoma // *Dermatology*. – 1997. – № 194(3). – P. 208–212.
 22. Karjalainen J.M., Tammi R.H., Eskelinen M.J., Agren U., Parkkinen J. et al. Reduced level of CD44 and hyaluronan associated with unfavorable prognosis in clinical stage I cutaneous melanoma // *American Journal of Pathology*. – 2000. – № 157(3). – P. 957–965.
 23. Lin J., Yang Q., Wilder P.T., Carrier F., Weber D.J. The calcium-binding protein S100B down-regulates p53 and apoptosis in malignant melanoma // *J Biol Chem*. – 2010. – P. 27487–27498.
 24. Liu S., Kirschmeier P., Simon J., Seidel-Dugan C., Puhlmann M. Prognostic and predictive molecular markers in cutaneous malignant melanoma: the first step toward personalized medicine. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. – 2008. – 6(4). – P. 272–294.
 25. Maelandsmo G.M., Florenes V.A., Mellingsaeter T., Hovig E., Kerbel R.S., Fodstad O. Differential expression patterns of S100A2, S100A4 and S100A6 during progression of human malignant melanoma // *International Journal of Cancer*. – 1997. – № 74(4). – P. 464–469.
 26. Mansfield A.S., Holtan S.G., Grotz T.E. Regional immunity in melanoma: immunosuppressive changes precede nodal metastasis. *Mod Pathol*. – 2011. – № 4(24). – P. 487–494.
 27. Mian S., Ugurel S., Parkinson E. Serum proteomic fingerprinting discriminates between clinical stages and predicts disease progression in melanoma patient // *J Clin Oncol*. – 2005. – № 23(22). – P. 5088–5098.
 28. Mocellin S., Zavagno G., Nitti D. The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: a meta-analysis. *International Journal of Cancer*. – 2008. – № 123(10). – P. 2370–2376.
 29. Molina R., Navarro J., Filella 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). – P. 39–44.
 30. Nevala W.K., Vachon C.M., Leontovich A.A., Scott C.G., Thompson M.A., Markovic S.N. Evidence of systemic Th2-driven chronic inflammation in patients with metastatic melanoma // *Clin Cancer Res*. – 2009. – № 15(6). – P. 1931–1939.
 31. Nonaka D., Chiriboga L., and Rubin B.P. Differential expression of S100 protein subtypes in malignant melanoma, and benign and malignant peripheral nerve sheath tumors // *J Cutan Pathol*. – 2008. – № 35(11). – P. 1014–9.
 32. Ohsie S.J., Sarantopoulos G.P., Cochran A.J., Binder S.W. Immunohistochemical characteristics of melanoma // *J Cutan Pathol*. – 2008. – № 35(5). – P. 433–44.
 33. Palmer S.R., Erickson L.A., Ichetovkin I., Knauer D.J., Markovic S.N. Circulating Serologic and Molecular Biomarkers in Malignant Melanoma. *Mayo Clin Proc*. – October 2011. – № 86(10). – P. 981–990.
 34. Pelletier F., Bermont L., Puzenat E. Circulating vascular endothelial growth factor in cutaneous malignant melanoma // *Br J Dermatol*. – 2005. – № 152(4). – P. 685–689.
 35. Rothberg B.E., Moeder C.B., Kluger H., Halaban R., Elder D.E., Murphy G.F. et al. Nuclear to non-nuclear Pmel17/gp100 expression (HMB45 staining) as a discriminator between benign and malignant melanocytic lesions // *Mod Pathol*. – Sep 2008. – № 21(9). – P. 1121–1129.
 36. Sabel M.S., Liu Y., Lubman D. M. Proteomics in Melanoma Biomarker Discovery // *International Journal of Proteomics*. – 2011. – № 2011. – P. 1–8.
 37. Salama I., Malone P.S., Mihaimeed F., Jones J.L. A review of the S100 proteins in cancer // *Eur J Surg Oncol*. – 2008. – № 34(4). – P. 357–364.
 38. Schaidt H., Rech-Weichselbraun I., Richtig E. et al. Circulating adhesion molecules as prognostic factors for cutaneous melanoma // *Journal of American Academy of Dermatology*. – 1997. – № 36(2 Pt 1). – P. 209–13.
 39. Steen S., Nemunaitis J., Fisher T., Kuhn J. Circulating tumor cells in melanoma: a review of the literature and description of a novel technique // *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. – 2008. – № 21(2). – P. 127–132.
 40. Stern R.S. Prevalence of a history of skin cancer in 2007: results of an incidence-based model // *Arch Dermatol*. – 2010. – № 3(146). – P. 279–82.
 41. Sy M. S., Mori H., Liu D. CD44 as a marker in human cancers // *Current Opinion in Oncology*. – 1997. – № 9(1). – P. 108–112.
 42. Ugurel S., Rappl G., Tilgen W., Reinhold U. Increased serum concentration of angiogenic factors in malignant melanoma patients correlates with tumor progression and survival // *J Clin Oncol*. – 2001. – № 19(2). – P. 577–583.

43. Ugurel S., Utikal J., Becker J.C. Tumor biomarkers in melanoma // *Cancer Control*. – 2009. – № 16(3). – P. 219–224.

44. Utikal J., Schadendorf D., Ugurel S. Serologic and immunohistochemical prognostic biomarkers of cutaneous malignancies // *Archives of Dermatological Research*. – 2007. – № 298(10). – P. 469–477.

45. Yasasever V., Tas F., Duranyildiz D. et al. Serum levels of the soluble adhesion molecules in patients with malignant melanoma // *Pathol Oncol Res*. – 2000. – № 6(1). – P. 42–45.

46. Zimmer D.B., Cornwall E.H., Landar A., Song W. The S100 protein family: history, function, and expression // *Brain Res Bull*. – 1995. – № 37(4). – P. 417–429.

References

1. Bratseva E.V. Proteomnie issledovaniya v dermatologii // Tezisi X vserossiyskogo siezda dermatovenerologov. Moskva, 2008.

2. Givtashvili U.B. Rak kogi. // Novie S.-Petersburg vrachebnie vedomosti: Vserossiyskiy jurnal vracha obschey praktiki. 2007. 4. pp. 91–95.

3. Zlokacheshvennie zabolevaniya v Rossii v 2010 godu. Pod red. Chissova V.I., Starinskogo V.V., Petrovoy G.V. Moskva: FGBU «MNI OI Gertsena» Minzdravsotsrazvitiya Rossii. 2012. pp. 260.

4. Kapustina O.G. Diagnostika i optimizatsiya lecheniya novoobrazovaniy kogi v ambulatornoy praktike dermatologa: avtoreff. ...diss. kand. med. nauk. Moskva, 2009. pp. 23.

5. Moshkovskiy C.A. pochemu kletki zlokachestvennih opuholey produtsiruyut belok ostroy fazi sivorotochniy amiloid A? // *Biohimiya*. 2012. 4. pp. 433–436.

6. Abraha H.D., Fuller L.C., Du Vivier A.W., Higgins E.M., Sherwood R.A. Serum S-100 protein: a potentially useful prognostic marker in cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*. 1997; 137(3): 381–385.

7. Alfaro C., Suarez N., Gonzalez A. Influence of bevacizumab, sunitinib and sorafenib as single agents or in combination on the inhibitory effects of VEGF on human dendritic cell differentiation from monocytes. *Br J Cancer*. 2009; 100 (7): 1111–1119.

8. Arenberger P. Current approaches in melanoma screening. *Melanoma Research*. 2010; 20: e17.

9. Balch C. M., Gershenwald J.E. Seng-Jaw S. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 36(27): 6199–6206.

10. Bottoni U., Izzo P., Richetta A. S100 serum level: a tumour marker for metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 2003; 13(4): 427–429.

11. Deichmann M., Benner A., Bock M. S100-beta, melanoma-inhibiting activity, and lactate dehydrogenase discriminate progressive from nonprogressive – American joint committee on cancer stage IV melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1999; 17(6): 1891–1896.

12. Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M., Jost L., Pentheroudakis G. Melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2010; 21(5): v194–v197.

13. Fagnart O.C., Sindic C.J., Laterre C. Particle counting immunoassay of S100 protein in serum: possible relevance in tumors and ischemic disorders of the central nervous system. *Clin Chem*. 1988; 34(7): 1387–1391.

14. Findeisen P., Zapatka M., Peccerella T. Serum amyloid A as a prognostic marker in melanoma identified by proteomic profiling. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(13): 2199–2208.

15. Garbe C., Schadendorf D., Stolz W. Short German guidelines: malignant melanoma. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2008; 6(1): S9–S15.

16. Gaynor R., Herschman H.R., Irie R., Jones P., Morton D., Cochran A. S100 protein: a marker for human malignant melanomas? *Lancet*. 1981; 1 (8225): 869–871.

17. Gogas H., Eggermont A.M.M., Hauschild A. Biomarkers in melanoma. *Annals of Oncology*. 2009; 20 Supl 6: vi8–vi13.

18. Guo H.B., Stoffel-Wagner B., Bierwirth T., Mezger J., Klingmüller D. Clinical significance of serum S100 in metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer*. 1995; 31A(11): 1898–1902.

19. Hamberg A.P., Korse C.M., Bonfrer J.M., de Gast G.C. Serum S100B is suitable for prediction and monitoring of response to chemoimmunotherapy in metastatic malignant melanoma. *Melanoma Res*. 2003; 13(1): 45–49.

20. Hauschild A., Engel G., Brenner W. S100B protein detection in serum is a significant prognostic factor in metastatic melanoma. *Oncology*. 1999; 56(4): 38–44.

21. Henze G., Dummer R., Joller-Jemelka H.I., Boni R., Burg G. Serum S100: a marker for disease monitoring in metastatic melanoma. *Dermatology*. 1997; 194(3): 208–212.

22. Karjalainen J.M., Tammi R.H., Eskelinen M.J., Agren U., Parkkinen J. et al. Reduced level of CD44 and hyaluronan associated with unfavorable prognosis in clinical stage I cutaneous melanoma. *American Journal of Pathology*. 2000; 157(3): 957–965.

23. Lin J., Yang Q., Wilder P.T., Carrier F., Weber D.J. The calcium-binding protein S100B down-regulates p53 and apoptosis in malignant melanoma. *J Biol Chem*. 2010; 285(35): 27487–27498.

24. Liu S., Kirschmeier P., Simon J., Seidel-Dugan C.; Puhlmann M. Prognostic and predictive molecular markers in cutaneous malignant melanoma: the first step toward personalized medicine. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2008; 6(4): 272–294.

25. Maelandsmo G.M., Florenes V.A., Mellingsaeter T., Hovig E., Kerbel R.S., Fodstad O. Differential expression patterns of S100A2, S100A4 and S100A6 during progression of human malignant melanoma. *International Journal of Cancer*. 1997; 74(4): 464–469.

26. Mansfield A.S., Holtan S.G., Grotz T.E. Regional immunity in melanoma: immunosuppressive changes precede nodal metastasis. *Mod Pathol*. 2011; 4(24): 487–494.

27. Mian S., Ugurel S., Parkinson E. Serum proteomic fingerprinting discriminates between clinical stages and predicts disease progression in melanoma patient. *J Clin Oncol*. 2005; 23(22): 5088–5098.

28. Mocellin S., Zavagno G., Nitti D. The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: a meta-analysis. *International Journal of Cancer*. 2008; 123(10): 2370–2376.

29. Molina R., Navarro J., Filella 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.

30. Nevala W.K., Vachon C.M., Leontovich A.A., Scott C.G., Thompson M.A., Markovic S.N. Evidence of systemic Th2-driven chronic inflammation in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(6): 1931–1939.

31. Nonaka D., Chiriboga L., and Rubin B.P. Differential expression of S100 protein subtypes in malignant melanoma, and benign and malignant peripheral nerve sheath tumors. *J Cutan Pathol*. 2008; 35(11): 1014–9.

32. Ohsie S.J., Sarantopoulos G.P., Cochran A.J., Binder S.W. Immunohistochemical characteristics of melanoma. *J Cutan Pathol*. May 2008; 35(5): 433–44.

33. Palmer S.R., Erickson L.A., Ichetovkin I., Knauer D.J., Markovic S.N. Circulating Serologic and Molecular Biomarkers in Malignant Melanoma. *Mayo Clin Proc*. October 2011; 86(10): 981–990.

34. Pelletier F., Bermont L., Puzinat E. Circulating vascular endothelial growth factor in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol*. 2005; 152(4): 685–689.

35. Rothberg B.E., Moeder C.B., Kluger H., Halaban R., Elder D.E., Murphy G.F. et al. Nuclear to non-nuclear Pmel17/

gp100 expression (HMB45 staining) as a discriminator between benign and malignant melanocytic lesions. *Mod Pathol.* Sep 2008; 21(9): 1121–1129.

36. Sabel M.S., Liu Y., Lubman D. M. Proteomics in Melanoma Biomarker Discovery. *International Journal of Proteomics.* 2011; 2011: 1–8.

37. Salama I., Malone P.S., Mihaimeed F., Jones J.L. A review of the S100 proteins in cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2008; 34(4): 357–364.

38. Schaidter H., Rech-Weichselbraun I., Richtig E. et al. Circulating adhesion molecules as prognostic factors for cutaneous melanoma. *Journal of American Academy of Dermatology.* 1997; 36(2 Pt 1): 209–13.

39. Steen S., Nemunaitis J., Fisher T., Kuhn J. Circulating tumor cells in melanoma: a review of the literature and description of a novel technique. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2008; 21(2): 127–132.

40. Stern R.S. Prevalence of a history of skin cancer in 2007: results of an incidence-based model. *Arch Dermatol.* 2010; 3(146): 279–82.

41. Sy M. S., Mori H., Liu D. CD44 as a marker in human cancers. *Current Opinion in Oncology.* 1997; 9(1): 108–112.

42. Ugurel S., Rapp G., Tilgen W., Reinhold U. Increased serum concentration of angiogenic factors in malignant melanoma patients correlates with tumor progression and survival. *J Clin Oncol.* 2001; 19(2): 577–583.

43. Ugurel S., Utikal J., Becker J.C. Tumor biomarkers in melanoma. *Cancer Control.* 2009; 16(3): 219–224.

44. Utikal J., Schadendorf D., Ugurel S. Serologic and immunohistochemical prognostic biomarkers of cutaneous malignancies. *Archives of Dermatological Research.* 2007; 298(10): 469–477.

45. Yasasever V., Tas F., Duranyildiz D. et al. Serum levels of the soluble adhesion molecules in patients with malignant melanoma. *Pathol Oncol Res.* 2000; 6(1): 42–45.

46. Zimmer D.B., Cornwall E.H., Landar A., Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull.* 1995; 37(4): 417–429.

Рецензенты:

Кохан М.М., д.м.н., профессор, руководитель научного клинического отдела, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава России, г. Екатеринбург;

Берзин С.А., д.м.н., профессор кафедры онкологии, Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 21.05.2014