

TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO

Utilidad del S-100 sérico, su papel como factor pronóstico en el melanoma

Javier Navarro, Rafael Molina y Xavier Filella

Laboratorio de Bioquímica. Centro de Diagnóstico Biomédico (CDB).
Hospital Clínic de Barcelona.

Las S-100, cuya nomenclatura deriva de su solubilidad en sulfato de amonio saturado a pH neutro, pertenecen a una familia de proteínas ácidas intracelulares, de bajo peso molecular y fijadoras del calcio, que fueron originalmente aisladas del cerebro bovino en 1965¹. Se trata de unas proteínas de estructura dimérica, formadas por monómeros de igual peso molecular cuyas formas más prevalentes son la A1 (α) y la B (β). De la combinación de dichos monómeros se obtendrán tanto homodímeros (S-100 $\alpha\alpha$, S-100 $\beta\beta$) como heterodímeros (S-100 $\alpha\beta$). Si bien inicialmente se creyó que esta proteína se hallaba únicamente en el sistema nervioso central¹, en la actualidad se ha demostrado su presencia en diversos tejidos. La S-100 $\beta\beta$ se encuentra en células gliales y de Schwann a concentraciones elevadas pero también se la ha localizado en los melanocitos y las células de Langerhans. La S-100 $\alpha\beta$ se halla también en células gliales, mientras que la S-100 $\alpha\alpha$ se ha demostrado en tejidos como el musculoesquelético, miocárdico y renal^{2,9}. Hasta la actualidad, su función no ha sido bien definida, habiéndose implicado en varios procesos celulares como la división o la diferenciación celular, así como en el mantenimiento del citoesqueleto intracelular en presencia de calcio². Estudios previos han demostrado el incremento de la concentración de S-100 en el líquido cefalorraquídeo tras la lesión del sistema nervioso, proponiendo a esta proteína como marcador para la monitorización de pacientes con lesión cerebral de diversa etiología³⁻⁵. Asimismo, la detección de la S-100 se ha consolidado como una herramienta diagnóstica rutinaria en la inmunohistoquímica del melanoma^{6,7}; es más, actualmente existen numerosos artículos que demues-

tran el importante papel de la S-100 como marcador sérico en el seguimiento del paciente con melanoma⁹⁻¹⁴.

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

Existen diversos métodos de inmunoanálisis comercializados que permiten la detección de la S-100 en el suero u otros líquidos biológicos. Sus diferencias fundamentales radican en el procedimiento de marcado del anticuerpo que va a unirse específicamente a la proteína: inmunoradiométrico (marcado isotópico), inmunofluorimétrico (marcado mediante sustancias fluorescentes) o inmunoluminométrico (anticuerpo marcado por un compuesto luminiscente). No obstante, el inmunoanálisis mediante anticuerpos monoclonales de tipo *sandwich* y lectura por quimioluminiscencia es el de uso más difundido en la actualidad^{8,13,14}. Este método permite la detección de la subunidad β de la S-100 mediante la utilización de tres anticuerpos monoclonales (SMST 12, SMSK 25 y SMSK 28). El anticuerpo que recubre el recipiente de reacción reacciona con la S-100 presente en la muestra del paciente durante la primera incubación. Tras un paso de lavado, tiene lugar la segunda incubación con el anticuerpo marcado con la sustancia luminiscente (isoluminol). Tras un nuevo paso de lavado se añade un peróxido alcalino que iniciará la reacción luminosa por oxidación del isoluminol. Esta reacción luminométrica de escasa duración (< 20 s) es captada por el luminómetro que traduce a concentración, de forma directamente proporcional, las unidades relativas de luz (RLU) liberadas por la reacción. Esta tecnología permite un límite de detección analítico de 0,02 $\mu\text{g/l}$, inferior al que se obtenía con el método inmunoradiométrico (0,2 $\mu\text{g/l}$)^{9,11}.

UTILIDAD DE LA S-100, INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

En la valoración de un marcador tumoral hay que analizar varios apartados que nos van a delimitar de forma pormenorizada su utilidad. Conviene conocer cómo se va a comportar este marcador en el diagnóstico, el pronóstico, el diagnóstico precoz de las recidivas y en el control evolutivo del paciente con melanoma.

Diagnóstico

Para hacer una correcta valoración de la utilidad diagnóstica de la S-100 hay que evaluar detenidamente la especificidad y la sensibilidad de este marcador tumoral.

Especificidad. Cuando se valora la especificidad de un marcador tumoral es necesario conocer los posibles orígenes de sus falsos positivos, es decir, la existencia de enfermedades no neoplásicas o alteraciones en la función de los órganos que participan en el catabolismo y eliminación del marcador que puedan dar lugar a incrementos de la concentración de la S-100 sérica en ausencia de un melanoma.

Con frecuencia se ha presentado a la S-100 como un marcador específico de melanoma pero las referencias al comportamiento de este marcador en procesos benignos

Correspondencia: J. Navarro Segarra.
Provença, 122, 1.º-3.ª. 08029 Barcelona.
Correo electrónico: 32485jns@comb.es

TABLA I. Concentración sérica de S-100 en pacientes con enfermedades benignas

PATOLOGÍA	N.º DE PACIENTES	> 0,20 µg/l (%)	> 0,50 ng/ml (%)	MEDIA ± DE	MEDIANA	RANGO
Pulmonar	31	6 (19)	0	0,13 ± 0,11	0,13	0,01-0,35
Cardíaca	15	5 (33)	1 (7)	0,21 ± 0,28	0,11	0,01-1,1
Accidente cerebrovascular	11	1 (9)	0	0,12 ± 0,13	0,13	0,01-0,45
Insuficiencia renal	17	7 (41)	1 (6)	0,43 ± 1,1	0,6	0,01-4,75
Gastrointestinal	15	1 (7)	0	0,12 ± 0,08	0,11	0,02-0,32
Cirrosis	16	10 (63)	3 (19)	0,29 ± 0,17	0,26	0,07-0,69
Dermatitis	6	1 (17)	0	0,17 ± 0,11	0,16	0,03-0,36
Autoinmune	6	0	0	0,08 ± 0,06	0,09	0,01-0,16
Otras	2	0	0	0,11 ± 0,08	0,11	0,07-0,5
Total	119	31 (26)	5 (4)	0,2 ± 0,45	0,13	0,01-4,75

TABLA II. Concentraciones de S-100 en neoplasias no melanoma subdivididas según lugar de la metástasis

METÁSTASIS	N.º DE PACIENTES	> 0,20 µg/l (%)	MEDIA ± DE	MEDIANA	RANGO
Cerebro	15	0	0,08 ± 0,07	0,06	0,01-0,2
Pulmón	17	2 (12)	0,1 ± 0,09	0,1	0,01-0,28
Pleural	8	1 (13)	0,11 ± 0,1	0,1	0,01-0,3
Peritoneal	22	3 (14)	0,1 ± 0,06	0,09	0,01-0,32
Hueso	31	1 (3)	0,1 ± 0,15	0,08	0,01-0,84
Ganglios linfáticos	17	1 (6)	0,12 ± 0,14	0,1	0,01-0,6
Hígado	61	14 (22)	0,16 ± 0,22	0,1	0,01-1,14
Otros	5	0	0,1 ± 0,06	0,09	0,01-0,17
Múltiples áreas no hepáticas	17	1 (6)	0,08 ± 0,14	0,03	0,01-0,6
Múltiples sitios incluyendo áreas hepáticas	21	6 (30)	0,52 ± 1	0,12	0,01-3,95

nos de la piel o no dermatológicos y en procesos neoplásicos diferentes del melanoma son poco abundantes.

La concentración de S-100 en el suero de individuos sanos se halla siempre por debajo del valor adoptado como límite superior de la normalidad (0,2 µg/l) en la mayoría de estudios sobre el marcador^{10,11}. En nuestro caso y tras la valoración de 39 individuos sanos de ambos sexos con edades comprendidas entre 50 y 79 años se halló una concentración media de 0,11 µg/l (DE = 0,05).

El comportamiento de la S-100 en individuos con enfermedades benignas de diversa índole merece ser comentado con detenimiento. Hauschild et al¹¹ analizan el comportamiento de la S-100 en un grupo control de 107 individuos (49 varones y 58 mujeres) con variados procesos dermatológicos. Utilizando un punto de corte de 0,2 µg/l, hallan una negatividad absoluta de la S-100 en su grupo control. La percepción cambia cuando se incluye una más amplia variedad de procesos patológicos benignos, incluyendo enfermedades tan relevantes en el paciente oncológico como la insuficiencia renal o las hepatopatías. A propósito de esto y tras el análisis de 119 pacientes con enfermedades benignas (tabla I), hemos objetivado concentraciones moderadamente elevadas en un 26% de los pacientes con procesos benignos en general. El porcentaje de falsos positivos aumenta cuando se presta atención a la insuficiencia renal o la cirrosis, donde llega al 41 y al 63%, respectivamente. Se objetiva así la pérdida de especificidad de la S-100 debida, en mayor medida, a la concurrencia de una alteración de la función hepática o de la función renal (procesos responsables de una alteración en el catabolismo y eliminación del marcador) más que a la producción de la proteína en el curso de enfermedades diferentes del melanoma.

Por otro lado, cuando se analiza la especificidad de la S-100 dentro del conjunto de enfermedades neoplásicas, se objetivan concentraciones > 0,2 µg/l solamente en el 14% de las neoplasias diferentes del melanoma (datos no mostrados), lo que indica una bastante buena especificidad en cuanto al tipo de neoplasia. Llama la atención que cuando se realiza la subdivisión de las diferentes neoplasias en función del lugar de las metástasis se encuentra una mayor proporción de falsos positivos cuando el hígado está afectado (tabla II), de forma similar a lo descrito para la afección hepática de etiología no neoplásica¹⁰.

Por tanto, el comportamiento de la S-100 no difiere del de otros marcadores, debiéndose valorar al paciente en conjunto para una correcta interpretación de la concentración de marcador hallada en el suero del paciente. La coexistencia de una concentración elevada de S-100 en el suero de un paciente y una alteración de la función renal o hepática debe hacernos valorar con cuidado la situación y ser cautos en la interpretación del resultado, siendo conveniente una valoración evolutiva del marcador para obtener una mayor información.

Sensibilidad. Tampoco en este sentido se comporta de manera diferente a otros marcadores, variando su sensibilidad en función del estadio en que se encuentra el melanoma. La concentración sérica de un marcador tumoral va a estar influida por diversos factores, entre ellos el número de células malignas que están sintetizando el marcador, el número y localización de los nódulos neoplásicos y el grado de vascularización. Es fácil entender por qué la sensibilidad de la S-100 va a aumentar a lo largo de los estadios. En la figura 1 se incluye, como ejemplo, una serie correspondiente a Hauschild et al¹¹.

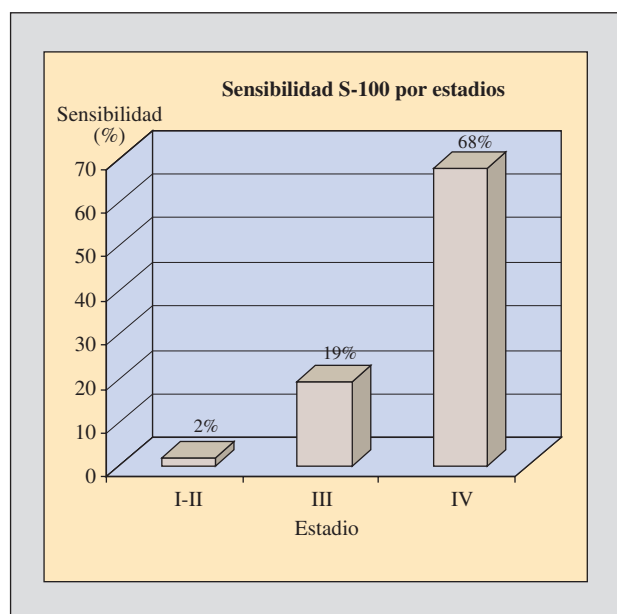


Figura 1. Sensibilidad de la S-100 en los diferentes estadios de melanoma. (Hauschild et al¹¹)

En estadios I y II el porcentaje de pacientes con S-100 por encima del límite superior de la normalidad ($0,2 \mu\text{g/l}$) oscila entre el 0 y el 4%. La proporción de S-100 $> 0,2 \mu\text{g/l}$ aumenta en el estadio III, que oscila entre el 19 y el 30% y se dispara con la existencia de metástasis a distancia (estadio IV), llegando al 48-79% según las series contempladas^{9,11,13,14}. Todo ello refleja una mayor producción de marcador y una mayor llegada del marcador a la circulación periférica, donde lo medimos, según la enfermedad progresa en sus estadios, como sucede habitualmente en los procesos neoplásicos. De estos resultados se deduce también que la utilidad de la S-100 como parámetro diagnóstico debe evaluarse con cautela. Los resultados negativos no excluyen la existencia de melanoma, sobre todo en estadios I y II. Por el contrario, la detección de valores elevados, excluidas las causas benignas de falsos positivos, indica con elevada probabilidad la existencia de un melanoma.

Pronóstico

La positividad de la S-100 en el momento del diagnóstico va a tener importantes implicaciones en el pronóstico de la enfermedad, pues una S-100 positiva indica, con mayor probabilidad, un estadio avanzado del melanoma, que es un importante factor pronóstico de la enfermedad. En un estudio de Schultz et al⁹, el porcentaje de supervivencia se asoció fuertemente con las concentraciones

de S-100 en pacientes con melanoma maligno en estadio IV sometidos a tratamiento quirúrgico e inmunoterapia. En este estudio los autores fijan un valor de corte de $0,6 \mu\text{g/l}$ y hallan que la supervivencia a los 10 meses es alrededor del 30% en pacientes con valores $\geq 0,6 \mu\text{g/l}$ y se sitúa en aproximadamente el 65% cuando la S-100 está por debajo de dicho valor. También Hauschild et al¹¹ hallan que la supervivencia global estimada en pacientes con melanoma fue significativamente más larga para aquellos pacientes con concentraciones de S-100 por debajo de $0,2 \mu\text{g/l}$ frente a aquellos con cifras por encima de este valor de corte, siendo además independiente del estadio de la enfermedad (I-IV).

Control evolutivo del paciente

Sin duda, sería una valiosa herramienta disponer de un marcador tumoral capaz de reflejar la progresión del melanoma a través de incrementos de su concentración sérica con suficiente sensibilidad y especificidad. La S-100 responde a esta necesidad según se extrae del estudio de Hauschild et al en *Oncology*¹¹, donde se presentan datos sobre la correlación existente entre la concentración de S-100 sérica y la progresión tumoral durante el seguimiento de pacientes con melanoma en estadio III (tabla III). Según este artículo en el 71,4% de los pacientes con concentraciones elevadas de S-100 se demostró la progresión a estadio IV, mientras que sólo el 27,1% de los pacientes con concentraciones de S-100 por debajo de $0,2 \mu\text{g/l}$ progresaron durante el mismo período de observación. Así pues, podemos esperar una peor evolución en aquellos pacientes que presentan concentraciones elevadas de S-100 que en los que mantienen concentraciones por debajo del valor de corte.

Otro punto interesante en el control evolutivo del melanoma maligno es mantener un adecuado conocimiento de la respuesta del paciente al tratamiento que se está efectuando, de manera que el marcador tumoral utilizado permita evaluar la buena o mala respuesta a dicho tratamiento con la suficiente celeridad, permitiendo actuar en consecuencia. Sobre esto, cabe destacar un estudio de Hauschild et al sobre 64 pacientes en estadio IV sometidos a quimioterapia o inmunoterapia. En un 84% de los pacientes en los que se produjo la progresión tumoral a pesar del tratamiento se demostraron aumentos progresivos de la S-100 sérica. Por el contrario, pudo demostrarse la estabilización o la disminución de las concentraciones de S-100 sérica en el 98% de los pacientes que respondieron al tratamiento, estabilizándose o regresando en su enfermedad¹².

Diagnóstico precoz de recidivas

Ha quedado demostrada la capacidad de la S-100 en objetivar la progresión tumoral y podemos inferir la capacidad de demostrar la reaparición de un tumor que previamente era productor de la proteína a través de la capacidad de la S-100 de variar en sus concentraciones siguiendo la respuesta del tumor al tratamiento. Pero, además, a un marcador que va a utilizarse en la monitorización de un paciente neoplásico se le pide la capaci-

TABLA III. Positividad de la S-100 frente a la progresión de la enfermedad

PACIENTES CON MELANOMA ESTADIO III (HAUSCHILD ET AL, 1999)		PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD	
		No	Sí
Elevación de la S-100	Sí	28,6%	71,4%
	No	72,9%	27,1%

dad de hacerlo precozmente, de manera que permita avanzarse a la enfermedad en el planteamiento del tratamiento de las recidivas. Según Jury et al¹⁴, la S-100 es adecuada para ello y puede hacerlo precediendo a otras pruebas de objetivación de la progresión tumoral como los tests bioquímicos de función hepática, tomografía computarizada o resonancia magnética. En su artículo puede leerse cómo en los pacientes con melanoma en estadio II y III que sufrieron progresión de su neoplasia (a estadios III y IV, respectivamente) y que presentaron concentraciones elevadas de S-100 (el 100% de los pacientes en estadio II que pasaron a III, y el 87% de los pacientes en estadio III que cambiaron a IV), los aumentos de S-100 precedieron en 4-23 semanas a la detección de la diseminación por otros medios como los citados anteriormente.

En conjunto, la S-100 no va a ser útil para el diagnóstico dada su escasa sensibilidad en los estadios iniciales de la enfermedad (donde llega a ser nula), y si bien es un marcador con una buena especificidad para el melanoma respecto del resto de neoplasias, la existencia de procesos patológicos que cursen con alteración de la función renal o la hepática van a provocar importantes disminuciones de la especificidad de este marcador, aconsejando la prudencia en la interpretación de los resultados. Recordemos su valor pronóstico debido a la importante correlación entre las concentraciones elevadas de S-100 y la diseminación metastásica del melanoma. Por tanto, cabe esperar una menor supervivencia en aquellos pacientes que presenten concentraciones elevadas de esta proteína, siendo estos pacientes tributarios de tratamientos más agresivos. Por otro lado, la S-100 nos va a permitir el seguimiento del tratamiento aplicado, acompañando la evolución del tumor y reflejando su remisión, estabilización o progresión, donde además podrá hacerlo precozmente avanzándose a otros métodos diagnósticos, y así permitir una actuación también precoz en beneficio del paciente. Todo ello

hace de la S-100 un marcador tumoral adecuado para la monitorización del paciente diagnosticado de melanoma y ha motivado su creciente uso como una prueba más en la rutina asistencial de este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Res Commun* 1965; 19: 739-744.
2. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A y Song W. The S100 protein family: history, function and expression. *Brain Res Bull* 1995; 37: 417-429.
3. Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987; 18: 911-918.
4. Otto M, Stein H, Szudra A, Zerr I, Bodemer M, Gefeller S et al. S-100 protein concentration in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 1997; 244: 566-570.
5. Otto M, Wiltfang J, Schütz E, Zerr I, Otto A, Pfallberg A et al. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by measurement of S100 protein in serum: prospective case-control study. *BMJ*. 1998; 316: 577-582.
6. Cochran AJ, Lu HF, Li PX, Saxton R, Wen DR. S-100 protein remains a practical marker for melanocytic lesions and other tumors. *Melanoma Res* 1993; 3: 325-330.
7. Wollina U, Kilian U, Henkel U, Scharrschmidt H, Knopf B. The initial steps of tumor progression in the melanocytic lineage – a histochemical approach. *Anticancer Res* 1991; 11: 1405-1414.
8. Dorizzi RM, Bortolani A, Caputo M. Measurement of S-100 protein using the automated chemiluminescence system Lia-mat 300. *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 777-778.
9. Schultz ES, Diepgen TL, Von den Driesch P. Clinical and prognostic relevance of serum S-100 (protein) in malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1998; 138: 426-430.
10. Molina R, Navarro J, Filella X, Castel T, Ballesta AM. S-100 protein serum levels in patients with benign and malignant diseases. *Tum Biol* (pendiente de publicación).
11. Hauschild A, Engel G, Brenner W, Gläser R, Mönig H, Henze E et al. S100B protein detection in serum is a significant prognostic factor in metastatic melanoma. *Oncology* 1999; 56: 338-344.
12. Hauschild A, Engel G, Brenner W, Gläser R, Mönig H, Henze E et al. Predictive value of serum S100B for monitoring patients with metastatic melanoma during chemotherapy and/or immunotherapy. *Br J Dermatol* 1999; 140: 1065-1071.
13. Wollina U, Karte K, Hipler UC, Knöll B, Kirsch K, Herold C. Serum protein S100B in patients with malignant melanoma detected by an immunoluminometric assay. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126: 107-110.
14. Jury CS, McAllister EJ, MacKie RM. Rising levels of serum S100 protein precede other evidence of disease progression in patients with malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2000; 143: 269-274.

INFORMACIÓN

V Curso de Dermatopatología

División Española de la Academia Internacional de Patología

Hospital 12 de Octubre, Madrid.

1 y 2 de marzo de 2002

Información

Dr. Rodríguez Peralto

Departamento de Anatomía Patológica

Hospital 12 de Octubre.

Ctra. de Andalucía km. 5,400. 28041 Madrid.

Tel.: 91 390 87 10 y 91 390 82 75

Fax.: 91 390 80 68

Correo electrónico: jrodriguez@hdco.insalud.es