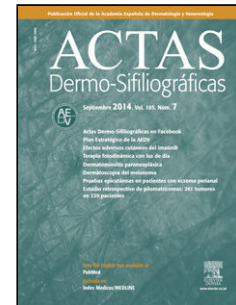


Journal Pre-proof

Is S100B Protein Useful in the Follow Up of Non-Metastatic Cutaneous Melanoma Patients? A Real-World Cohort Study

L. Martos-Cabrera B. Hernández-Marín BC. Nuñez-Arenas A.
Tejera-Vaquerizo P. Rodríguez-Jiménez



PII: S0001-7310(25)00091-2

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2025.02.016>

Reference: AD 4261

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 3 January 2024

Accepted Date: 1 June 2024

Please cite this article as: Martos-Cabrera L, Hernández-Marín B, Nuñez-Arenas B, Tejera-Vaquerizo A, Rodríguez-Jiménez P, Is S100B Protein Useful in the Follow Up of Non-Metastatic Cutaneous Melanoma Patients? A Real-World Cohort Study, *Actas dermosifiliograficas* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2025.02.016>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Refers to AD_4212

Cartas científico-clínicas

Is S100B Protein Useful in the Follow Up of Non-Metastatic Cutaneous Melanoma Patients? A Real-World Cohort Study

[[Artículo traducido]]¿Es útil la proteína S100b en el seguimiento de pacientes con melanoma cutáneo no metastásico? Un estudio de cohortes en práctica clínica real

L Martos-Cabrera^{1*}, B Hernández-Marín², B C Nuñez-Arenas³, A Tejera-Vaquerizo^{4,5}, and P Rodríguez-Jiménez^{1*}

1. Names of institutions:

1 Dermatology Department, Hospital Universitario de la Princesa (Madrid, Spain)

2 Oncology department. Hospital Universitario de la Princesa (Madrid, Spain)

3 Laboratory Department, Hospital Universitario de la Princesa (Madrid, Spain)

4 Cutaneous Oncology Unit. Hospital San Juan de Dios (Córdoba, Spain)

5 Instituto Dermatológico GlobalDerm. Palma del Río (Córdoba, Spain)

*Both authors share senior authorship.

Corresponding author: Luisa.Martos-Cabrera
E-mail address: marialuisa.martoscabrera@gmail.com

1 ◊

Sr. Director

¹ Ambos autores comparten la autoría principal.

Introducción

El melanoma maligno – uno de los tipos de cáncer de mayor incremento a nivel mundial – plantea retos significativos debido a los largos periodos de seguimiento necesarios para los pacientes^{1,2}. La incidencia creciente del melanoma ejerce más presión aún a los sistemas de atención sanitaria de cualquier lugar³. Aunque la detección temprana de la recidiva del melanoma es beneficiosa, no existe aún consenso internacional sobre la vigilancia y las estrategias de seguimiento óptimas para los pacientes con melanoma. Además, dichas estrategias varían considerablemente en los diferentes países y centros médicos³⁻⁵.

Muchos facultativos europeos, siguiendo las guías de práctica clínica, tales como las publicadas por la Sociedad Europea de Oncología Médica, supervisan rutinariamente los niveles séricos de la proteína S100b en los pacientes con melanoma^{4,6,7}. Los niveles de S100b elevados en el diagnóstico, o el incremento de dichos niveles durante el seguimiento se han asociado a un riesgo mayor de progresión de la enfermedad y peor pronóstico^{3,5,6}. Sin embargo, el valor predictivo de S100b para la detección temprana de la metástasis local o distante es un tanto limitado^{4,7}.

El objetivo de este estudio es establecer la utilidad de la determinación de S100b para detectar la recidiva del melanoma en la práctica clínica del mundo real.

Materiales y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo y observacional de cohorte en la Unidad del melanoma del Hospital Universitario La Princesa (Madrid, España) un centro de referencia terciario para el melanoma. El estudio incluyó a todos los pacientes consecutivos adultos de melanoma supervisados de enero de 2015 a diciembre de 2020.

Los datos se extrajeron prospectivamente de una base de datos de melanoma y de historias clínicas electrónicas, incluyendo datos demográficos basales, características de la enfermedad, y niveles séricos de S100b durante el diagnóstico y el seguimiento. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado. Además, el estudio cumplió los estándares éticos de la Declaración de Helsinki.

Se incluyó a los pacientes con melanoma cutáneo primario de estadios IA a IIID, según la categorización de la 8ª edición de la clasificación de la AJCC (American Joint Committee on Cancer). Se realizó biopsia del ganglio linfático centinela (BGLC) siguiendo las guías de práctica clínica de NCCN (National Comprehensive Cancer Network) clinical practice guidelines.

Se midieron periódicamente las concentraciones séricas de S100b de acuerdo con el protocolo del hospital (Anexo BAnnex 1), aunque la naturaleza retrospectiva del estudio permitió realizar variaciones en el momento de dichas medidas. El criterio de valoración primario fue la utilidad del incremento de los niveles séricos de S100b en el diagnóstico de las metástasis del melanoma categorizadas mediante diferentes

métodos de detección, incluyendo la sospecha del médico, la concienciación del paciente, las técnicas de imagen y los cambios del nivel de S100b.

Análisis estadístico: IBM SPSS Statistics versión 26, considerándose estadísticamente significativos los valores $p < 0,05$.

Resultados

La cohorte se compuso de 226 pacientes con melanoma cutáneo invasivo (Tabla 1 Tabla 1). La edad media fue de 64,3 años (aproximadamente el 51,3% de los pacientes fueron mujeres). El subtipo más común fue el melanoma de extensión superficial, localizado principalmente en el tronco. El grosor de Breslow medio en el momento del diagnóstico fue de 2,7 mm. La estadificación inicial se situó en el 48,9% (estadio I), 34,1% (estadio II) y el 17% (estadio III), muchos de ellos sometidos únicamente a tratamiento quirúrgico.

Durante el periodo de seguimiento, 69 pacientes desarrollaron metástasis. Los modos de detección incluyeron modalidades de imagen, exploración clínica, autoexamen del paciente y cambios en el nivel de S100b (Tabla 2 Tabla 2). La utilidad de S100b para impulsar realmente una investigación diagnóstica adicional fue limitada, corroborando a menudo los hallazgos de otros métodos en lugar de actuar como herramienta diagnóstica primaria (Tabla 2).

Las estadísticas descriptivas, intervalos de confianza y tabla de clasificación para las categorías diagnósticas (verdadero positivo, verdadero negativo, falso positivo, falso negativo) se muestran en la Tabla 2. Se calcularon las tasas de sensibilidad y especificidad de S100b, junto con los valores predictivos (Tabla 2). Se utilizó el ratio de probabilidad positiva para evaluar la eficiencia diagnóstica de la elevación de S100b (Tabla 2). Se consideró la significación estadística para los valores $p < 0,05$.

Discusión

Las guías de práctica clínica nacionales e internacionales recomiendan la valoración rutinaria de S100b, especialmente para los pacientes de melanoma de alto riesgo^{4,6,8,9}. Algunos estudios sugieren que los niveles basales altos o incrementados de S100b durante el seguimiento están asociados a un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y un peor pronóstico, justificando una evaluación adicional^{2,3,10}. En la práctica clínica, Podlipnik et al.³ encontraron que los cambios mensuales de S100b contribuyeron a diagnosticar recidiva y seguimiento intensivo de apoyo para los estadios del melanoma IIB, IIC y III. Ellos concluyeron que los incrementos mensuales de los valores de S100b dentro del rango normal mejoran la sensibilidad de la prueba y las tasas de especificidad³. Peric et al., reportaron el incremento sérico de S100b como el único signo de progresión de la enfermedad en el 20% de los pacientes¹⁰. En nuestra cohorte, el 4,4% de todos los diagnósticos de progresión se basaron exclusivamente en el incremento de S100b (debido probablemente a la inclusión de los melanomas de bajo riesgo).

Las tasas de sensibilidad y especificidad de nuestra cohorte (43% y 84%) son similares a los valores previamente reportados (del 29 al 43% y del 93 al 94%)^{2,10}. La variabilidad de la efectividad de S100b puede atribuirse a la inclusión de los melanomas de estadio temprano, que tienen menor probabilidad de revelar cambios significativos de los niveles de S100b.

Las limitaciones del estudio incluyen el pequeño tamaño de la cohorte y los datos unicéntricos. Sus fortalezas son que el estudio destaca la necesidad de interpretar el incremento de S100b conjuntamente, en lugar de depender únicamente de un valor de corte absoluto o de una tasa de cambio aplicable a todas las cohortes (Anexo B supplementary data).

Conclusiones

La utilidad de S100b en el seguimiento de pacientes con melanoma no metastásico es de valor individual limitado para la detección de metástasis. El uso suplementario de modalidades de imagen y examen médico puede añadir valor diagnóstico al manejo del paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

Appendix A Datos suplementarios

Los datos suplementarios asociados a este artículo pueden encontrarse en la versión online, en <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.06.013>.

Appendix B [{{(Appendix A)}}] Supplementary data

Datos suplementarios al presente artículo:

mmc1

Referencias

<BIBL>

<BIB>

1

S Guy F G.P.JJr.

S Thomas F C.C.

S Thompson F T.

S Watson F M.

S Massetti F G.M.

S Richardson F L.C.

AT Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030

JT MMWR Morb Mortal Wkly Rep.

V 64

D 2015

P 591-L 596

<original_ref>[1] Guy GP Jr, Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030. <JT>MMWR Morb Mortal Wkly Rep.</JT> 2015;64:591-6.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

2

S Deckers F E.A.

S Wevers F K.P.

S Muller Kobold F A.C.

S Damude F S.

S Vrieling F O.M.

S van Ginkel F R.J.<ET-AL>

AT S-100B as an extra selection tool for FDG PET/CT scanning in follow-up of AJCC stage III melanoma patients

JT J Surg Oncol.

V 120

D 2019

P 1031-L 1037

<original_ref>[2] Deckers EA, Wevers KP, Muller Kobold AC, Damude S, Vrielink OM, van Ginkel RJ, et al. S-100B as an extra selection tool for FDG PET/CT scanning in follow-up of AJCC stage III melanoma patients. <JT>J Surg Oncol.</JT> 2019;120:1031-7.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

3

S Podlipnik F S.

S Carrera F C.

S Sánchez F M.

S Arguis F P.

S Olondo F M.L.

S Vilana F R.<ET-AL>

AT Performance of diagnostic tests in an intensive follow-up protocol for patients with American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage IIB, IIC, and III localized primary melanoma: A prospective cohort study

JT J Am Acad Dermatol.

V 75

D 2016

P 156-L 224

<original_ref>[3] Podlipnik S, Carrera C, Sánchez M, Arguis P, Olondo ML, Vilana R, et al. Performance of diagnostic tests in an intensive follow-up protocol for patients with American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage IIB, IIC, and III localized primary melanoma: A prospective cohort study. <JT>J Am Acad Dermatol.</JT> 2016;75:156-224.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

4

S Michielin F O.

S van Akkooi F A.C.J.

S Ascierto F P.A.

S Dummer F R.

S Keilholz F U.

CB ESMO Guidelines Committee

AT Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

JT Ann Oncol.

V 30

D 2019

P 1884-L 1901

<original_ref>[4] Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. <CB>ESMO Guidelines Committee</CB>. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <JT>Ann Oncol.</JT> 2019;30:1884-901.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

5

S Ertekin F S.S.

S Podlipnik F S.

S Ribero F S.

S Molina F R.

S Rios F J.

S Carrera F C.<ET-AL>

AT Monthly changes in serum levels of S100B protein as a predictor of metastasis development in high-risk melanoma patients

JT J Eur Acad Dermatol Venereol.

V 34

D 2020

P 1482-L 1488

<original_ref>[5] Ertekin SS, Podlipnik S, Ribero S, Molina R, Rios J, Carrera C, et al. Monthly changes in serum levels of S100B protein as a predictor of metastasis development in high-risk melanoma patients. <JT>J Eur Acad Dermatol Venereol.</JT> 2020;34:1482-8.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

6

S Garbe F C.

S Amaral F T.

S Peris F K.

S Hauschild F A.

S Arenberger F P.

S Basset-Seguin F N.<ET-AL>

AT European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022

JT Eur J Cancer.

V 170

D 2022

P 236-L 255

<original_ref>[6] Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguin N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. <JT>Eur J Cancer.</JT> 2022;170:236-55.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

7

S Campos-Balea F B.

S Fernández-Calvo F O.

S García-Figueiras F R.

S Neira F C.

S Peña-Penabad F C.

S Rodríguez-López F C.<ET-AL>

AT Follow-up of primary melanoma patients with high risk of recurrence: recommendations based on evidence and consensus

JT Clin Transl Oncol.

V 24

D 2022

P 1515-L 1523

<original_ref>[7] Campos-Balea B, Fernández-Calvo O, García-Figueiras R, Neira C, Peña-Penabad C, Rodríguez-López C, et al. Follow-up of primary melanoma patients with high risk of recurrence: recommendations based on evidence and consensus. <JT>Clin Transl Oncol.</JT> 2022;24:1515-23.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

8

S Gebhardt F C.

S Lichtenberger F R.

S Utikal F J.

AT Biomarker value and pitfalls of serum S100B in the follow-up of high-risk melanoma patients

JT J Dtsch Dermatol Ges.

V 14

D 2016

P 158-L 164

<original_ref>[8] Gebhardt C, Lichtenberger R, Utikal J. Biomarker value and pitfalls of serum S100B in the follow-up of high-risk melanoma patients. <JT>J Dtsch Dermatol Ges.</JT> 2016;14:158-64.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

9

S Tarhini F A.A.

S Stuckert F J.

S Lee F S.

S Sander F C.

S Kirkwood F J.M.

AT Prognostic significance of serum S100B protein in high-risk surgically resected melanoma patients participating in Intergroup Trial ECOG 1694

JT J Clin Oncol.

V 27

D 2009

P 38-L 44

<original_ref>[9] Tarhini AA, Stuckert J, Lee S, Sander C, Kirkwood JM. Prognostic significance of serum S100B protein in high-risk surgically resected melanoma patients participating in Intergroup Trial ECOG 1694. <JT>J Clin Oncol.</JT> 2009;27:38-44.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

10

S Peric F B.

S Zagar F I.

S Novakovic F S.

S Zgajnar F J.

S Hocevar F M.

AT Role of serum S100B and PET-CT in follow-up of patients with cutaneous melanoma

JT BMC Cancer.

V 11

D 2011

P 328

<original_ref>[10] Peric B, Zagar I, Novakovic S, Zgajnar J, Hocevar M. Role of serum S100B and PET-CT in follow-up of patients with cutaneous melanoma. <JT>BMC Cancer.</JT> 2011;11:328.</original_ref>

</BIB>

</BIBL>

Tabla 1 Características basales de la cohorte.

Variable	Categoría	N	%
[1,0]Sexo	V	110	48,7%
	M	116	51,3%
[0,1-4]			
[8,0]Subtipo de melanoma	Melanoma amelanótico	3	1,3%
	Melanoma desmoplásico	5	2,2%
	MLA	11	4,9%
	MLA	10	4,4%
	Melanoma nevoide	5	2,2%
	MN	55	24,3%
	Melanoma spitzoide	7	3,1%
	SSM	119	52,7%
	Desconocido	11	4,9%
[0,1-4]			
[5,0]Localización del melanoma	Extremidad	76	33,8%
	Cabeza y cuello	30	13,3%
	Palmas o plantas	12	5,3%
	Subungueal	3	1,3%
	Tronco	96	42,7%
	Desconocida	8	3,6%
[0,1-4]			
[1,0]Mitosis (0 = No, ≥1 = Yes)	No	152	73,1%
	Sí	56	26,9%
[0,1-4]			
[1,0]Ulceración	No	172	79,3%
	Sí	45	20,7%
[0,1-4]			
[8,0]Estadificación (8ª ed. AJCC)	IA	61	27,9%
	IB	48	21,0%
	IIA	43	19,2%

	IIB	24	10,5%
	IIC	11	4,4%
	IIIA	9	4,1%
	IIIB	8	3,7%
	IIIC	11	6,4%
	IIID	7	2,8%
[0,1-4]			
[3,0]Tratamiento	Inmunoterapia	1	0,4%
	MQ	166	73,8%
	MQ + inmunoterapia	56	24,9%
	MQ + radioterapia	2	0,9%
[0,1-4]			
[2,0]BGLC	Realizada –	90	39,8%
	Realizada +	31	13,7%
	No realizada	105	46,5%
[0,1-4]			
[2,0]Linfadenectomía	Realizada-	22	9,7%
	Realizada +	10	4,4%
	No realizada	194	85,8%
[0,1-4]			
[1,0]Metástasis en tránsito durante el seguimiento	No	209	92,9%
	Sí	16	7,1%
[0,1-4]			
[1,0]Metástasis ganglionar durante el seguimiento	No	197	87,2%
	Sí	29	12,8%
[0,1-4]			
[1,0]Metástasis viscerales durante el seguimiento	No	202	89,3%
	Sí	24	10,7%
[0,1-4]			
[3,0]Detección de GL o metástasis viscerales	Doctor	12	17,8%
	Imagen	37	53,3%

	del paciente	17	24,5%
	S100b	3	4,4%
[0,1-4]			
[1,0]Insuficiencia renal o hepática	IHC	5	41,7%
	IRC	7	58,3%
[0,1-4]			
[3,0]Clasificación del caso	VERDADERO POSITIVO	19	8,4%
	VERDADERO NEGATIVO	152	67,6%
	FALSO POSITIVO	29	12,9%
	FALSO NEGATIVO	25	11,1%
[0,1-4]			
[1,0]Adherencia al seguimiento ^a	Mala	21	9,3%
	Buena	205	90,7%
[0,1-4]			
[1,0]Edad		[1,0]226	64,3 (Media) 15,2 (DE)
[0,1-4]			
[1,0]Espesor de Breslow (mm)		[1,0]199	2,7 (Media) 3,4 (DE)

ALM: melanoma lentiginoso acral, IHC: insuficiencia hepática crónica, IRC: insuficiencia renal crónica, M: mujer, LMM: lentigo maligna melanoma, GL: ganglios linfáticos; V: varón, MN: melanoma nodular, BGLC: biopsia del ganglio linfático centinela, MQ: margen quirúrgico, SSM: melanoma de extensión superficial.

^a El buen seguimiento se define como el cumplimiento >= 75% de las determinaciones de S100b ordenadas por el médico, de acuerdo con el régimen de seguimiento basado en el estadio.

Tabla 2 Parámetros estadísticos de las capacidades predictivas de los valores séricos de S100b.

	[0,2-3]Recidiva		Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR (+)
	Sí	No					
	[0,1-8]S100 > 0,15 µg/L						
Sí	19	29	[1,0]43	[1,0]84	[1,0]40	[1,0]86	[1,0]2,7
No	25	152					

LR: ratio de probabilidad, VPN: valor predictivo negativo, PPV: valor predictivo positivo, Se: sensibilidad, Sp: especificidad. Se realizó el intervalo de puntuación de Wilson. Se creó una tabla de clasificación para las cuatro categorías posibles (verdadero positivo, verdadero negativo, falso positivo, falso negativo). La evaluación fue determinada por sensibilidad (Se), especificidad (Sp) y valores predictivos: negativo (VPN) y positivo (VPP) y sus intervalos de confianza del 95% (95%IC) utilizando el intervalo de puntuación de Wilson. Además, calculamos el ratio de probabilidad para el valor positivo (LR+) definido como sensibilidad / (1-especificidad), que muestra el número de verdaderos positivos para cada falso positivo.

Journal Pre-proof