

Cel: Podjęto próbę określenia użyteczności oznaczeń SCC-Ag oraz CYFRA 21-1, a także wyliczanego na podstawie oznaczeń stężenia kwaśnej alfa-1 glikoproteiny i prealbuminy surowiczego wskaźnika nowotworowego (CSI) w monitorowaniu leczenia skojarzonego (chemioterapia + brachyterapia + telera-dioterapia) i ocenie reakcji na to leczenie u chorych na raka szyjki macicy.

Materiał i metody: Badania stężenia SCC-Ag, CYFRA 21-1, białka C-reaktywnego, kwaśnej alfa-1 glikoproteiny oraz prealbuminy przeprowadzono w pilotowej grupie 30 chorych na raka szyjki macicy, zakwalifikowanych do radio- i chemioterapii z następną brachyterapią oraz w grupie referencyjnej 56 zdrowych kobiet.

Wyniki: W badanej grupie chorych na raka szyjki macicy czułość diagnostyczna wyników oznaczeń SCC-Ag i CYFRA 21-1, CSI kształtowała się na poziomie odpowiednio: 77%, 63% i 67%, przy założonej swoistości 95%. Pomiędzy stężeniami obu markerów obserwowano istotną zależność. Brak było natomiast zależności pomiędzy stężeniami markerów i wartościami CSI. Po 4 cyklach leczenia stwierdzano istotny spadek stężenia obu markerów, CRP, a także wartości CSI.

W grupie chorych, które dobrze zareagowały na leczenie w porównaniu ze źle reagującymi (ocena dokonana 3 mies. po jego zakończeniu) obserwowano istotnie niższe wyjściowe stężenie CRP i AAG, przy braku różnic w pozostałych wskaźnikach. Natomiast po 4 cyklach leczenia stężenia zarówno CYFRA 21-1, jak i wartości CSI były istotnie niższe u chorych, które dobrze zareagowały na leczenie. W grupie chorych, które źle zareagowały na leczenie, pomimo stwierdzanych tendencji spadkowych, brak było istotnych różnic w poziomie tych wskaźników, za wyjątkiem SCC-Ag.

Analiza przebiegu krzywych ROC dla SCC-Ag, CYFRA 21-1 i CSI i różnic pól powierzchni pod tymi krzywymi nie wykazała jednak, aby któryś z badanych markerów lub CSI cechował się wysoką czułością diagnostyczną w diagnostyce różnicowej chorych dobrze i źle reagujących na leczenie.

Wnioski: U chorych na raka szyjki macicy czułość i swoistość diagnostyczna wyników oznaczeń SCC-Ag, CYFRA 21-1, a także wartości CSI jest zbliżona. Brak korelacji pomiędzy stężeniami markerów a wartościami CSI uzasadnia celowość wykorzystania tego wskaźnika jako informacji dodatkowej w diagnostyce chorych na raka szyjki macicy. U chorych na raka szyjki macicy wyjściowe wysokie stężenie CRP wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem niekorzystnej reakcji na leczenie.

Słowa kluczowe: SCC-Ag, CYFRA 21-1, surowiczy wskaźnik nowotworowy, CRP, rak szyjki macicy, leczenie skojarzone.

SCC-Ag, CYFRA 21-1 oraz wybrane wskaźniki laboratoryjne w monitorowaniu leczenia chorych na raka szyjki macicy

SCC-Ag, CYFRA 21-1 and chosen laboratory indices in monitoring treatment of patients with cancer of the uterine cervix

Jerzy Jakubowicz, Urszula Rychlik, Ewa Wójcik, Katarzyna Brandys, Jadwiga Tarapacz

Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie

Wstęp

Antygen raka płaskonabłonkowego (SCC-Ag) jest wyizolowaną z przerzutów raka szyjki macicy do wątroby frakcją antygenu towarzyszącego nowotworom TA-4, odkrytego w 1977 r. przez Kato i Torrigoe [1–4]. Antygen jest glikoproteiną, zaliczaną ze względu na własności do rodziny inhibitorów proteaz serynowych i cysteinowych. Jego obecność w śladowych ilościach stwierdzono w prawidłowym nabłonku macicy, a wyraźnie nasiloną ekspresję w schorzeniach dysplastycznych oraz płaskonabłonkowym raku szyjki macicy, szczególnie w średnio i wysoko zróżnicowanych postaciach tego nowotworu. Nasiloną ekspresję tego antygenu wykazano również w nowotworach płaskonabłonkowych o innej lokalizacji narządowej – niedrobnokomórkowym raku płuca, nowotworach głowy i szyi, raku przetyku. Jest on uwalniany do krążenia i podwyższone stężenie SCC-Ag stwierdzano u znacznego odsetka chorych na raka szyjki macicy, a także u chorych na nowotwory płaskonabłonkowe o innej lokalizacji. Wiele prac dokumentuje zależności pomiędzy podwyższonymi stężeniami markera a stadium zaawansowania raka szyjki macicy, głębokością inwazji, średnicą guza, stopniem złośliwości, stanem węzłów chłonnych. Liczne prace potwierdzają także przydatność wyników oznaczeń SCC-Ag w kontroli chorych po leczeniu operacyjnym, w celu wczesnego wykrycia nawrotu choroby, w ocenie ich rokowania, monitorowaniu uzupełniającego leczenia promieniowaniem jonizującym i farmakologicznego [5–7]. Niestety, opinie dotyczące użyteczności wyników oznaczeń stężenia SCC-Ag u chorych na raka szyjki macicy nie są w pełni jednoznaczne, cechują je dość duże rozbieżności. U chorych na raka szyjki macicy czułość diagnostyczna wyników oznaczeń stężenia SCC-Ag kształtuje się w granicach 30–90% w zależności od stadium zaawansowania choroby, jednak ich swoistość diagnostyczna jest relatywnie niska. Podwyższone, chociaż zazwyczaj miernie, stężenia markera spotyka się w niektórych chorobach dermatologicznych, sarkoidozie, gruźlicy płuc, łuszczycy. Jednym z czynników mających wpływ na rozbieżności w podawanych odsetkach podwyższonych wyników SCC-Ag są różnice w przyjmowanych wartościach odcinających [7].

Niezadowolająca czułość i swoistość diagnostyczna SCC-Ag, słaba ekspresja w nowotworach o niskim stopniu zróżnicowania skłaniają do poszukiwań innych markerów nowotworowych, których wyniki oznaczeń mogłyby przyczynić się do poprawy efektywności diagnostyki biochemicznej chorych na raka szyjki macicy. Jednym z markerów wzbudzających szczególne zainteresowanie jest CYFRA 21-1, pochodna cytokeratyny 19, której ekspresja jest stwierdzana m.in. w komórkach płaskonabłonkowego raka szyjki macicy [8].

Objective: An attempt has been made to evaluate usefulness of SCC-Ag and CYFRA-21-1 determinations as well as the calculated on the basis of determinations of acidic alpha-1 glycoprotein and prealbumin, cancer serum index (CSI) in monitoring combination treatment (chemotherapy + brachytherapy + teloradiotherapy) and assessment of response to this treatment in cervical cancer patients.

Material and methods: SCC-Ag, CYFRA-21-1, C-reactive protein, acidic alpha-1 glycoprotein and prealbumin concentrations were determined in the pilot group of 30 patients with cancer of the uterine cervix qualified to radio and chemotherapy followed with brachytherapy and in the reference group of 56 healthy controls.

Results: In the studied group of cervical cancer patients, the diagnostic sensitivity values of the results of SCC-Ag and CYFRA 21-1 determinations, CSI, were: 77%, 63% and 67% respectively, at the assumed specificity of 95%. A significant relationship was observed between the concentrations of both markers. There was, however, no relationship found between the marker concentrations and the CSI values. After four treatment cycles, a significant decrease in concentrations of both markers, CRP as well as CSI values was observed.

In the group of patients who responded well to treatment in comparison to those who responded badly (assessment made 3 months after the end of treatment) there were observed significantly lower pretreatment CRP and AAG levels with the lack of differences for the remaining indices. After four cycles of chemotherapy however, both the concentrations of CYFRA 21-1 and the CSI values were significantly lower in patients who responded well to treatment.

In the group of patients with poor response to treatment, despite the falling tendencies observed, there were no significant differences in the levels of these indices, except for SCC-Ag.

The analysis of ROC curves plots for SCC-Ag, CYFRA 21-1 and CSI, as well as the differences in areas under these curves, did not show, however, any of the determined markers or CSI values to have high diagnostic sensitivity in differential diagnostics of patients responding well and those responding badly to treatment.

Conclusions: In patients with cancer of the uterine cervix, the diagnostic sensitivity and specificity of the results of SCC-Ag and CYFRA 21-1 determinations and the CSI values are not much different. Lack of correlation between the marker concentrations and the CSI values justifies the use of this index as additional information in cervical cancer patients diagnostics. In cervical cancer patients, high pretreatment CRP level is associated with the increased probability of poor response to treatment.

Key words: SCC-Ag, CYFRA 21-1, serum cancer index, CRP, cancer of the uterine cervix.

Podwyższone stężenia tego markera wykazano u znacznego odsetka chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, szczególnie raka płaskonabłonkowego, przypisując wynikom jego oznaczeń m.in. istotną wartość prognozy [9, 10].

Celem podjętych badań była ocena użyteczności oznaczeń SCC-Ag, CYFRA 21-1 oraz wyliczanego na podstawie oznaczeń stężenia kwaśnej alfa-1 glikoproteiny i prealbuminy surowiczego wskaźnika nowotworowego (CSI) w monitorowaniu leczenia skojarzonego (chemioterapia + brachyterapia + teloradioterapia) u chorych na raka szyjki macicy oraz w ocenie ich reakcji na to leczenie.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono w pilotowej grupie 30 chorych na raka szyjki macicy, zakwalifikowanych do radio- i chemioterapii z następną brachyterapią oraz w grupie referencyjnej 56 zdrowych kobiet. U wszystkich chorych rozpoznanie kliniczne potwierdzono badaniem mikroskopowym pobranego materiału tkanekowego. Przedmiotem analizy były wyniki oznaczeń stężenia SCC-Ag, CYFRA 21-1, białka C-reaktywnego, kwaśnej alfa-1 glikoproteiny oraz prealbuminy przed rozpoczęciem i po 4 cyklach terapii. Dla każdej z badanych wyliczono ponadto wartość surowiczego wskaźnika nowotworowego, jako stosunek stężenia kwaśnej alfa-1 glikoproteiny do prealbuminy. Oszacowania reakcji chorych na leczenie dokonano na podstawie wyników oceny klinicznej i radiologicznej, dokonywanej 3 mies. po zakończeniu leczenia.

Krew do badań pobierano w warunkach standardowych, między godziną 7.30 a 8.30 rano od badanych na czczo. Próbkę surowic, uzyskane po odwirowaniu krwi, do momentu wykonania badań przechowywano zamrożone w temp. -20°C .

Oznaczenia stężenia w surowicy krwi SCC-Ag wykonywano metodą MEIA przy wykorzystaniu zestawów odczynnikowych i analizatora IMx firmy Abbott Laboratories. Stężenie CYFRA 21-1 oznaczano metodą ECLIA, korzystając z zestawów odczynnikowych i analizatora ELECSYS 2010 firmy Roche Diagnostics. Oznaczenia stężenia białek ostrej fazy wykonywano metodą immunonefelometryczną, korzystając z zestawów odczynnikowych i Nefelometru BN II firmy Dade Behring.

W opracowaniu statystycznym wyników dla oceny różnic w poziomach analizowanych wskaźników pomiędzy wyodrębnionymi grupami korzystano z nieparametrycznego testu U Manna-Whitneya, a w analizie zależności stosowano rachunek korelacji i regresji prostoliniowej wg Pearsona. Analizę czułości i swoistości diagnostycznej wyników oznaczeń badanych wskaźników przeprowadzono na podstawie oceny przebiegu krzywych ROC i istotności różnic pomiędzy polami powierzchni pod krzywymi wykreślonymi dla każdego z badanych wskaźników.

Wyniki

Stężenia SCC-Ag, CYFRA 21-1, białka C-reaktywnego, kwaśnej alfa-1 glikoproteiny oraz wartości wskaźnika CSI u chorych na raka szyjki macicy przed leczeniem był istotnie wyższe niżeli u kobiet z grupy referencyjnej (tab. 1).

Czułość diagnostyczna wyników oznaczeń SCC-Ag, CYFRA 21-1, a także wartości CSI kształtowały się na poziomie odpowiednio: 77%, 63% i 67%, przy założonej swoistości 95%. Jednak analiza pól powierzchni pod krzywymi ROC, wykreślonymi dla obu markerów i wartości CSI, nie wykazała istotnych różnic w ich użyteczności diagnostycznej (ryc. 1). Pomędzy stężeniami SCC-Ag i CYFRA 21-1 obserwowano istotną zależność, wyrażającą się współczynnikiem korelacji $r=0,531$ $p=0,0023$. Brak było natomiast istotnych zależności pomiędzy stężeniami obu markerów a wartościami surowiczego wskaźnika nowotworowego (CSI).

W badanej grupie chorych na raka szyjki macicy po 4. cyklu leczenia skojarzonego stężenia wszystkich badanych wskaźników, z wyjątkiem prealbuminy, były istotnie niższe w porównaniu z wartościami z okresu przed

Tabela 1. Stężenia markerów nowotworowych, białek ostrej fazy i wartości CSI u chorych na raka szyjki macicy i w grupie referencyjnej
Table 1. Concentrations of tumor markers, acute phase proteins and CSI values in patients with cervical carcinoma and in the reference group

Parametr		Grupa referencyjna N=56	CCU przed leczeniem N=30	Grupa referencyjna vs przed leczeniem P=
CYFRA 21-1 [ng/ml]	mediana	0,89	3,21	0,0000
	zakres	0,10–2,89	0,84–51,97	
SCC-Ag [ng/ml]	mediana	0,6	3,2	0,0000
	zakres	0,1–1,7	0,1–146,0	
CSI	mediana	2,4	6,6	0,0000
	zakres	1,3–5,4	2,4–53,3	
CRP [mg/l]	mediana	1,7	8,6	0,0000
	zakres	0,2–10,0	0,9–133,0	
AAG [g/l]	mediana	0,77	1,3	0,0000
	zakres	0,45–1,42	10,78–4,04	
prealbuminy [g/l]	mediana	0,3	0,1	0,0000
	zakres	00,16–0,47	70,02–0,35	

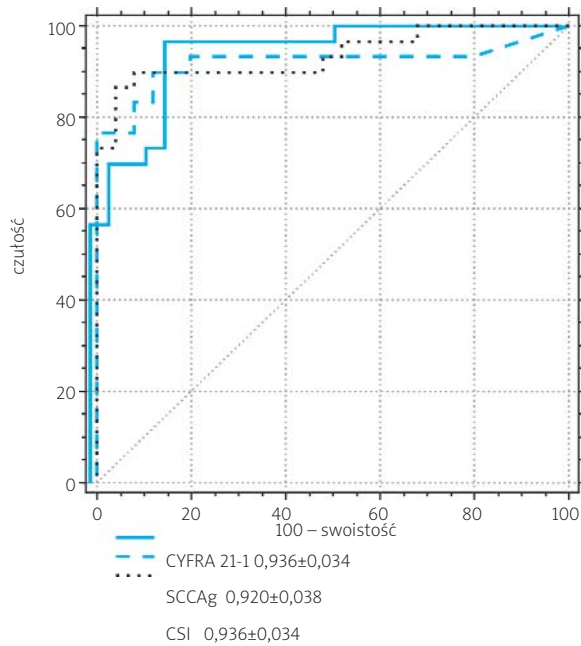
Tabela 2. Stężenia markerów nowotworowych, białek ostrej fazy i wartości CSI u chorych na raka szyjki macicy przed leczeniem i po 4. cyklu radio- i chemioterapii
Table 2. Concentrations of tumor markers, acute phase proteins and CSI values in patients with cervical carcinoma before and after 4th radio- and chemotherapy course

Parametr		CCU		Przed leczeniem vs po 4. serii chemioter. P=
		przed leczeniem	po 4. serii	
CYFRA 21-1 [ng/ml]	mediana	3,21	1,96	0,0031
	zakres	0,84–51,97	1,07–8,45	
SCC-Ag [ng/ml]	mediana	3,2	1,0	0,0000
	zakres	0,1–146,0	0,1–16,4	
CSI	mediana	6,6	4,2	0,0187
	zakres	2,4–53,3	2,1–19,7	
CRP [mg/l]	mediana	8,6	4,7	0,0271
	zakres	0,9–133,0	0,2–60,2	
AAG [g/l]	mediana	1,310,78–4,04	1,03	0,0371
	zakres	zakres	0,63–3,03	
prealbuminy [g/l]	mediana	0,17	0,22	NS
	zakres	0,02–0,35	0,10–0,39	

wdrożeniem leczenia (tab. 2.). Najsilniej tendencja spadkowa stężenia była zaznaczona dla SCC-Ag. Również odsetki chorych z podwyższonymi stężeniami badanych markerów nowotworowych i białek ostrej fazy, a także wartościami CSI były istotnie niższe aniżeli obserwowane przed rozpoczęciem leczenia (ryc. 2.).

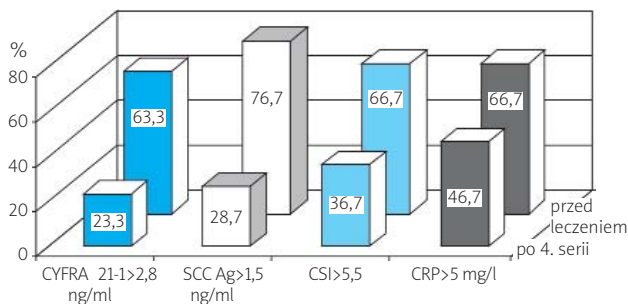
Retrospektywna analiza kształtowania się poziomu badanych wskaźników biochemicznych w grupach wyodrębnionych ze względu na wyniki oceny klinicznej reakcji chorych na leczenie, przeprowadzonej 3 mies. od zakończenia terapii, wykazała, że u chorych wykazujących objawy złej reakcji na leczenie, utrzymywanie się aktywnego procesu chorobowego, wyjściowe stężenia białka C-reaktywnego i kwaśnej alfa-1 glikoproteiny były istotnie wyższe aniżeli w grupie z dobrą reakcją na leczenie, bez cech progresji procesu chorobowego. Brak było natomiast istotnych różnic

między tak wyodrębnionymi grupami w stężeniach obu markerów nowotworowych, prealbuminy oraz wartości CSI (tab. 3.). Niemniej jednak przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich chorych z utrzymującymi się cechami aktywnego procesu chorobowego, stężenie SCC-Ag było podwyższone. Podwyższone stężenie CYFRA 21-1 obserwowano natomiast odpowiednio u 63,3%, a wartości CSI u 83,3% chorych (ryc. 3.). Po 4 cyklach leczenia skojarzonego w grupie z objawami nawrotu choroby stwierdzano – w porównaniu z chorymi, którzy dobrze zareagowali na leczenie – istotnie wyższe stężenie CYFRA 21-1, kwaśnej alfa-1 glikoproteiny oraz wartości CSI, przy braku istotnych różnic w stężeniu SCC-Ag, białka C-reaktywnego i prealbuminy (tab. 4.). U chorych z tej ostatniej grupy odsetki podwyższonych wyników stężenia obu markerów oraz wartości CSI były wyraźnie niższe aniżeli podczas badań wykonywanych przed rozpoczęciem leczenia (ryc. 4.).



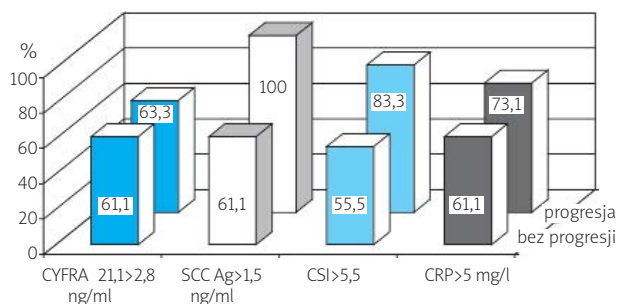
Ryc. 1. Krzywe ROC dla badanych wskaźników u chorych na raka szyjki macicy względem grupy referencyjnej

Fig. 1. ROC curves for analyzed parameters in patients with cervical carcinoma in relation to the reference group



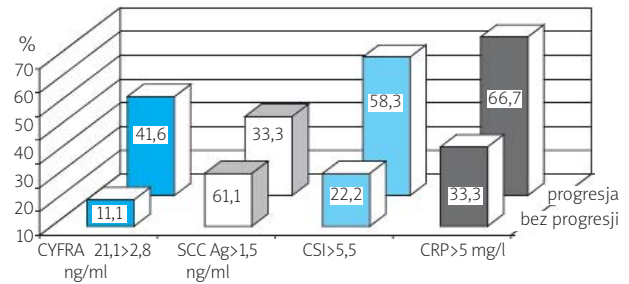
Ryc. 2. Odsetki podwyższonych stężeń markerów nowotworowych, CRP oraz wartości CSI przed i po 4. cyklu radio- i chemioterapii

Fig. 2. Percentage of elevated tumor markers concentrations, CRP and CSI values before and after 4th radio- and chemotherapy course



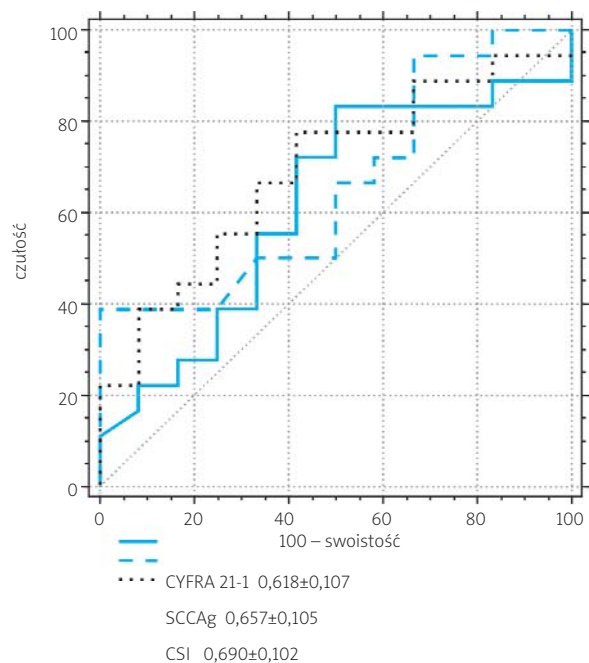
Ryc. 3. Odsetki podwyższonych stężeń markerów nowotworowych, CRP oraz wartości CSI przed leczeniem w zależności od reakcji na leczenie

Fig. 3. Percentage of elevated tumor markers concentrations, CRP and CSI values before treatment depending on the treatment effects



Ryc. 4. Odsetki podwyższonych stężeń markerów nowotworowych, CRP oraz wartości CSI po 4. cyklu radio- i chemioterapii w zależności od reakcji chorych na leczenie

Fig. 4. Percentage of elevated tumor markers concentrations, CRP and CSI values after 4th radio- and chemotherapy course depending on the treatment effects



Ryc. 5. Krzywe ROC dla badanych wskaźników u chorych na raka szyjki macicy z objawami nawrotu choroby względem grupy z cechami remisji

Fig. 5. ROC curves for determined parameters in patients with recurrent cervical carcinoma in relation to the group with remission

W grupie chorych ze stwierdzonymi 3 mies. po zakończeniu leczenia cechami remisji procesu chorobowego obserwowano po 4 cyklach chemioterapii istotny spadek stężenia zarówno SCC-Ag, CYFRA 21-1, jak i wartości CSI. W grupie chorych, które źle zareagowały na leczenie, pomimo stwierdzanych tendencji spadkowych, brak było natomiast istotnych różnic w poziomie tych wskaźników, za wyjątkiem SCC-Ag ($p=0,048$).

Analiza przebiegu krzywych ROC wykreślonych dla SCC-Ag, CYFRA 21-1 i CSI i różnic pól powierzchni pod tymi krzywymi nie wykazała jednak, aby któryś z badanych markerów lub białek ostrej fazy cechował się wysoką czułością diagnostyczną w diagnostyce różnicowej chorych ze względu na ich rokowanie (ryc. 5.).

Dyskusja

Przedmiotem licznych analiz jest użyteczność wyników oznaczeń antygenu raka płaskonabłonkowego w szeroko pojmowanej diagnostyce chorych na raka szyjki macicy [5, 11–13]. Podkreśla się wysoką czułość diagnostyczną wyników oznaczeń tego markera, zwracając równocześnie uwagę na ograniczoną swoistość, a także na fakt, że w nowotworach nisko zróżnicowanych, a także nierogowaczących i drobнокomórkowych, ekspresja antygenu jest śladowa [14]. W opinii niektórych badaczy wysokie stężenie SCC-Ag koreluje z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych, jak i głębokością naciekania nowotworu [5]. Jednak wg Duk i wsp. u 32% chorych podwyższone stężenie markera stwierdza się również u chorych bez cech zajęcia węzłów chłon-

nych. Chociaż stężenie SCC-Ag wyższe od 8,6 ng/ml wskazuje z wysokim prawdopodobieństwem na zajęcie węzłów chłonnych, to przy tak przyjętej wartości odcinającej czułość diagnostyczna wykrycia zajętych węzłów chłonnych oceniana jest tylko na 23% [15]. U chorych w stadium zaawansowania IB lub IIA wyjściowo podwyższone stężenie SCC-Ag jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, chorzy bez zajętych węzłów chłonnych i ze stężeniem markera wyższym od 1,9 ng/ml mają 3,5-krotnie wyższe ryzyko nawrotu choroby [12]. Ekspozowana jest przydatność wyników oznaczeń SCC-Ag w ocenie radykalności leczenia operacyjnego raka szyjki macicy i kontroli chorych po tym leczeniu. Dodatnia wartość predykcyjna wzrostu stężenia SCC-Ag podczas kontroli dla wykrycia nawrotu choroby

Tabela 3. Stężenia markerów nowotworowych, białek ostrej fazy i wartości CSI przed radio- i chemioterapią w zależności od reakcji chorych na leczenie

Table 3. Concentrations of tumor markers, acute phase proteins and CSI values before radio- and chemotherapy depending on response to the treatment

Parametr		CCU przed leczeniem		Bez wznowy vs wznowa P=
		bez wznowy	wznowa	
CYFRA 21-1 [ng/ml]	mediana	2,97	3,99	NS
	zakres	0,84–51,97	1,60–25,25	
SCC-Ag [ng/ml]	mediana	2,9	4,2	NS
	zakres	0,1–118,0	2,0–146,0	
CSI	mediana	5,7	10,2	NS
	zakres	2,4–53,3	4,1–45,3	
CRP [mg/l]	mediana	6,9	16,1	0,0421
	zakres	0,9–81,3	3,3–133,0	
AAG [g/l]	mediana	1,12	1,52	0,0489
	zakres	0,78–2,36	0,85–4,04	
prealbumina [g/l]	mediana	0,21	0,16	NS
	zakres	0,02–0,35	0,09–0,25	

Tabela 4. Stężenia markerów nowotworowych, białek ostrej fazy i wartości CSI po 4. cyklu radio- i chemioterapii w zależności od reakcji chorych na leczenie

Table 4. Concentrations of tumor markers, acute phase proteins and CSI values after 4th radio- and chemotherapy course depending on response to the treatment

Parametr		CCU po 4. serii chemioterapii		Bez wznowy vs wznowa P=
		bez wznowy	wznowa	
CYFRA 21-1 [ng/ml]	mediana	1,82	2,60	0,0277
	zakres	1,07–8,45	1,21–4,45	
SCC-Ag [ng/ml]	mediana	0,9	1,1	NS
	zakres	0,1–4,3	0,4–16,4	
CSI	mediana	3,7	7,4	0,0098
	zakres	2,1–12,9	3,1–19,7	
CRP [mg/l]	mediana	3,3	6,8	NS
	zakres	0,2–34,3	0,8–60,2	
AAG [g/l]	mediana	0,90	1,20	0,0092
	zakres	0,63–1,85	0,86–3,03	
prealbumina [g/l]	mediana	0,25	0,18	NS
	zakres	0,10–0,39	0,15–0,34	

ocenia się na blisko 80%, jednak równocześnie niskie stężenie nie wyklucza aktywnego procesu chorobowego [16, 17]. Podkreśla się również przydatność oznaczeń tego markera w monitorowaniu radioterapii, jak i kontroli chorych po jej zakończeniu. Stwierdzano istotne różnice w stężeniach markera w trakcie radioterapii – przy ewentualnym, przejściowym jego wzroście w okresie początkowym leczenia – pomiędzy chorymi dobrze i źle reagującymi na leczenie [14, 17–19]. Systematycznie rosnące stężenie SCC-Ag w trakcie leczenia promieniowaniem jonizującym jest wg Ngan i wsp. wykładnikiem obecności aktywnego procesu nowotworowego lub przerzutów zlokalizowanych poza obszarem napromieniania [20]. Podwyższone stężenie markera utrzymujące się po zakończeniu radioterapii wskazuje na wysokie ryzyko nawrotu choroby [19]. U chorych na raka szyjki macicy poddanych leczeniu skojarzonemu, chemioterapii z następową radioterapią systematyczny spadek stężenia SCC-Ag potwierdza dobrą reakcję na leczenie u 91% chorych, a wzrost stężenia ma dodatnią wartość predykcyjną, wynoszącą 100% dla potwierdzenia niepowodzenia terapii [21, 22]. Prezentowane wyniki badań przeprowadzonych w pilotowej grupie chorych, wydają się stanowić dalsze potwierdzenie użyteczności wyników oznaczeń SCC-Ag w ocenie rokowania chorych na raka szyjki macicy.

Jakkolwiek panuje zgodność opinii, że antygen raka płaskonabłonkowego jest podstawowym markerem w diagnostyce chorych na raka szyjki macicy, to zastrzeżenia dotyczące jego relatywnie niskiej czułości, a także kontrowersje w ocenie niektórych zależności stężenia markera i objawów klinicznych sprawiają, że podejmowane są próby włączenia do diagnostyki tej grupy chorych również innych markerów nowotworowych. Jednym z tych markerów, budzących duże zainteresowanie jest CYFRA 21-1. Jednym z argumentów przemawiających za celowością badań tego markera jest obserwowana w komórkach raka szyjki macicy nasilona ekspresja cytokeratyny 19 [8]. Przedmiotem licznych badań była ocena użyteczności wyników oznaczeń CYFRA 21-1 w diagnostyce i ocenie rokowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, zwłaszcza raka płaskonabłonkowego [9, 10]. Obecnie CYFRA 21-1 jest uznawana za marker z wyboru w diagnostyce tej grupy chorych. Wykazano również, że wyniki oznaczeń tego markera cechują się wysoką czułością diagnostyczną w odniesieniu do raka przetyku. Przydatność wyników jego oznaczeń jest weryfikowana u chorych na raka piersi, nowotwory głowy i szyi, raka pęcherza.

Czułość diagnostyczna wyników oznaczeń stężenia CYFRA 21-1 u chorych na raka szyjki macicy kształtuje się w granicach 30–60%. Częstość podwyższonych stężeń markera, jak i bezwzględny jego poziom wykazują wyraźną zależność od stadium zaawansowania, stanu węzłów chłonnych [23–25]. Niektórzy badacze sugerują, że wyjściowe stężenie tego markera ma istotną wartość prognostyczną, ale inni kwestionują przydatność wyników oznaczeń CYFRA 21-1 w tym względzie [16, 24, 26]. Przedmiotem analiz jest również użyteczność wyników oznaczeń tego markera w kontroli chorych po leczeniu operacyjnym, a także w monitorowaniu radio- i chemioterapii u chorych na raka szyjki macicy. Wykazano, że oznaczenia CYFRA 21-1 reprezentują podobną do SCC-Ag użyteczność i są bardzo ważne u cho-

rych z nowotworami szyjki macicy niewytwarzającymi antygeny raka płaskonabłonkowego [24, 26]. Obserwowane istotne różnice w stężeniu CYFRA 21-1 po 4. serii radiochemioterapii, pomiędzy grupami chorych wyodrębnionymi ze względu na wynik oceny stanu klinicznego 3 mies. po zakończeniu leczenia, potwierdzają wartość oznaczeń tego markera w ocenie rokowania chorych [16, 19, 21, 25].

Stany zapalne, często towarzyszące chorobom nowotworowym, uznawane są za niekorzystny czynnik prognostyczny, łączący się ze zwiększonym ryzykiem po leczeniu operacyjnym, gorszą reakcją na radio- i/lub chemioterapię, zwiększonym prawdopodobieństwem nawrotu choroby, krótszym przeżyciem bezobjawowym i całkowitym chorych [27]. W wielu opracowaniach, dotyczących diagnostyki biochemicznej chorych na nowotwory zaleca się komplementarne do markerów nowotworowych wykonywanie oznaczeń białek ostrej fazy. Te przesłanki leżały m.in. u podstaw opracowania przez Hollinshead i wsp. surowiczego wskaźnika nowotworowego (CSI) [28]. W założeniu jego wartości mają uwzględniać nasilenie procesów proliferacji (kwaśna alfa-1 glikoproteina) oraz reakcji ostrej fazy (kwaśna alfa-1 glikoproteina i prealbumina) u chorych na nowotwory [28, 29]. Za taką opinią przemawia fakt, że w grupie chorych ze złą reakcją na leczenie i cechami nawrotu choroby, stężenie CRP było istotnie wyższe aniżeli u chorych dobrze reagujących na terapię, przy równoczesnym braku istotnych różnic w stężeniach obu markerów nowotworowych. Kolejnym potwierdzeniem, odnoszącym się bezpośrednio do CSI jest fakt, że po 4. cyklu radio- i chemioterapii, podobnie do CYFRA 21-1, wartości tego wskaźnika były istotnie wyższe u chorych źle reagujących na leczenie w porównaniu z chorymi z cechami utrzymującej się remisji.

Wnioski

1. U chorych na raka szyjki macicy czułość i swoistość diagnostyczna wyników oznaczeń SCC-Ag, CYFRA 21-1, a także wartości CSI są zbliżone.
2. Brak korelacji pomiędzy stężeniami markerów a wartościami CSI uzasadnia wykorzystanie tego wskaźnika jako informacji uzupełniającej w diagnostyce chorych na raka szyjki macicy.
3. Wysokie stężenie CRP przed leczeniem jest predyktorem gorszej reakcji na leczenie u chorych na raka szyjki macicy.
4. Po 4. cyklu leczenia skojarzonego u chorych źle reagujących na leczenie, stężenia CYFRA 21-1 i wartości CSI są istotnie wyższe aniżeli u chorych z cechami remisji procesu nowotworowego.

Piśmiennictwo

1. Kato H, Miyauchi F, Morioka H, Fujino T, Torigoe T Tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma: correlation of circulating levels with disease progress. *Cancer* 1979; 43: 585-90.
2. Kato H, Tamai K, Morioka H, Nagai M, Nagaya T, Torigoe T. Tumor-antigen TA-4 in the detection of recurrence in cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1984; 54: 1544-6.
3. Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1977; 40: 1621-28.
4. Maruo T, Shibata K, Kimura A, Hoshina M, Mochizuki M. Tumor-associated antigen, TA-4, in the monitoring of the effects of therapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Serial determinations and tissue localization. *Cancer* 1985; 56: 302-8.

5. Beynon DW, Lopes A, Robertson G, Daras V, Monaghan JM. Squamous cell carcinoma antigen: pretreatment levels as an indicator of advanced or metastatic disease. *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4: 206-10.
6. Bolli JA, Doering DL, Bosscher JR, Day TG Jr, Rao CV, Owens K, Kelly B, Goldsmith J. Squamous cell carcinoma antigen: clinical utility in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 160-73.
7. Kornafel J. Antygen raka płaskonabłonkowego (SCC) w nowotworach narządów płciowych kobiety. *Nowotwory* 1904; 44: 44-51.
8. Moll R. Epithelial tumor markers: cytokeratins and tissue polypeptide antigen (TPA). *Curr Top Pathol* 1987; 77: 71-101.
9. Brechot JM, Chevret S, Nataf J, Le Gall C, Fretault J, Rochemaure J, Chastang C. Diagnostic and prognostic value of Cyfra 21-1 compared with other tumour markers in patients with non-small cell lung cancer: a prospective study of 116 patients. *Eur J Cancer* 1997; 33: 385-91.
10. Kulpa J, Wojcik E, Reinfuss M, Kolodziejki L. Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1, and neuron-specific enolase in squamous cell lung cancer patients. *Clin Chem* 2002; 48: 1931-7.
11. Bolger BS, Dabbas M, Lopes A, Monaghan JM. Prognostic value of preoperative squamous cell carcinoma antigen level in patients surgically treated for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 309-13.
12. Duk JM, Groenier KH, de Bruijn HW, Hollema H, ten Hoor KA, van der Zee AG, Aalders JG. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen: a newly identified prognostic factor in early-stage cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 111-18.
13. Suminami Y, Kishi F, Sekiguchi K, Kato H. Squamous cell carcinoma antigen is a new member of the serine protease inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181: 51-8.
14. Ohno T, Nakayama Y, Nakamoto S, et al. Measurement of serum squamous cell carcinoma antigen levels as a predictor of radiation response in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 2003; 97: 3114-20.
15. Duk JM, de Bruijn HW, Groenier KH, Hollema H, ten Hoor KA, Krans M, Aalders JG. Cancer of the uterine cervix: sensitivity and specificity of serum squamous cell carcinoma antigen determinations. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 186-94.
16. de Bruijn HW, Duk JM, van der Zee AG, et al. The clinical value of squamous cell carcinoma antigen in cancer of the uterine cervix. *Tumour Biol* 1998; 19: 505-16.
17. Hong JH, Tsai CS, Chang JT, et al. The prognostic significance of pre- and posttreatment SCC levels in patients with squamous cell carcinoma of the cervix treated by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 823-30.
18. Sproston AR, Roberts SA, Davidson SE, Hunter RD, West CM. Serum tumour markers in carcinoma of the uterine cervix and outcome following radiotherapy. *Br J Cancer* 1995; 72: 1536-40.
19. Suzuki Y, Nakano T, Ohno T, Abe A, Morita S, Tsujii H. Serum CYFRA 21-1 in cervical cancer patients treated with radiation therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126: 332-6.
20. Ngan HY, Cheng GT, Yeung WS, Wong LC, Ma HK. The prognostic value of TPA and SCC in squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 63-8.
21. Leminen A, Alftan H, Stenman UH, Lehtovirta P. Chemotherapy as initial treatment for cervical carcinoma: clinical and tumor marker response. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 293-7.
22. Scambia G, Benedetti Panici P, Foti E, et al. Squamous cell carcinoma antigen: prognostic significance and role in the monitoring of neoadjuvant chemotherapy response in cervical cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2309-16.
23. Bonfrer JM, Gaarenstroom KN, Kenter GG, et al. Prognostic significance of serum fragments of cytokeratin 19 measured by Cyfra 21-1 in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 371-5.
24. Callet N, Cohen-Solal Le Nir CC, Berthelot E, Pichon MF. Cancer of the uterine cervix: sensitivity and specificity of serum Cyfra 21.1 determinations. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19: 50-6.
25. Gaarenstroom KN, Bonfrer JM, Kenter GG, Korse CM, Hart AA, Trimbos JB, Helmerhorst TJ. Clinical value of pretreatment serum Cyfra 21-1, tissue polypeptide antigen, and squamous cell carcinoma antigen levels in patients with cervical cancer. *Cancer* 1995; 76: 807-13.
26. Molina R, Filella X, Auge JM, et al. CYFRA 21.1 in patients with cervical cancer: comparison with SCC and CEA. *Anticancer Res* 2005; 25: 1765-71.
27. Goransson J, Jonsson S, Lason A. Pre-operative plasma levels of C-reactive protein, albumin and various plasma protease inhibitors for the pre-operative assessment of operability and recurrence in cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 607-17.
28. Hollinshead AC, Chuang CY, Cooper EH, Catalona WJ. Interrelationship of prealbumin and alpha-1 acid glycoprotein in cancer patient sera. *Cancer* 1977; 40: 2993-8.
29. Stasik Z, Kulpa J. Prealbumina – marker stanu odżywienia. *Diagn Lab* 2002; 38: 85-92.

Adres do korespondencji

dr med. **Jerzy Jakubowicz**
Klinika Ginekologii Onkologicznej,
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków
tel./faks +48 12 423 10 46