

## ОПУХОЛЬ АССОЦИИРОВАННЫЙ МАРКЕР SCCA В МОНИТОРИНГЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

**Ключевые слова:** рак шейки матки, опухоль ассоциированный маркер SCCA.

**Резюме.** Проанализированы результаты исходного уровня экспрессии SCCA у 120 больных РШМ на разных стадиях злокачественного процесса. Выявлено, что по мере прогрессирования процесса возрастают как уровень маркера, так и частота SCCA-позитивных случаев. Установлено наличие прямой связи между уровнем экспрессии SCCA и метастатическим поражением лимфоузлов у больных РШМ ранних стадий, что подтверждено данными хирургического рестадирования. Определение уровня экспрессии SCCA целесообразно в плане прогнозирования развития возможных рецидивов РШМ. Показано, что высокие исходные уровни экспрессии SCCA прямо коррелируют с частотой рецидивов РШМ в отдаленный период, особенно у больных с распространенной стадией заболевания, что указывает на необходимость проведения комплексной антибластной терапии и более тщательного диспансерного наблюдения за этими больными.

### ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) занимает в мире второе место среди всех злокачественных новообразований женских половых органов и третье — в онкологической заболеваемости у женщин (после рака молочной железы и рака толстой кишки) [1]. Кроме того, наблюдается неуклонный рост заболеваемости РШМ, в том числе среди женщин молодого возраста. Это явилось стимулом к поиску и разработке методов, как ранней диагностики, так и мониторинга эффективности антибластной терапии, а также доклинического выявления рецидивов заболевания, что возможно при использовании серологических опухоль ассоциированных маркеров.

В последние годы в литературе появились сообщения о целесообразности при РШМ опухоль ассоциированного маркера SCCA (squamous cell carcinoma antigen) [2–4]. Результаты проведенных нами пилотных исследований [5, 6] подтверждают данные литературы о стадийспецифичности опухолевого маркера SCCA, что позволяют рекомендовать его использование для оценки эффективности противоопухолевого лечения.

Цель данной работы — анализ информативности использования опухоль ассоциированного маркера SCCA для мониторинга состояния больных РШМ в процессе лечения и дальнейшего наблюдения.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уровень экспрессии SCCA определяли в сыворотке крови у 120 первичных больных плоскоклеточным РШМ I–IV стадии (T1b–3bN0–1M0–1) перед началом антибластной терапии. Стадия заболевания была установлена после стандартного клинического обследования пациенток, которое включало бимануальное обследование, УЗИ и компьютерную томографию органов брюшной полости

и малого таза, забрюшинных и парааортальных лимфоузлов, органов мочевыводящей системы; цистоскопии, ректороманоскопии, экскреторной урографии/реносцинтиграфии. У всех больных диагноз верифицирован морфологически.

Проведено комбинированное лечение (операция Вертгейма и лучевая терапия (ЛТ)) 47 пациенткам и сочетанная ЛТ 73 больным с последующим проведением полихимиотерапии по показаниям.

Уровень экспрессии SCCA в сыворотке определяли иммуноферментным методом согласно инструкции тест-систем фирмы «Abbot» (США). За дискриминационный уровень принимали 1,5 нг/мл; SCC-позитивными считали случаи, когда уровень маркера превышал дискриминационный не менее чем на 10% [7]. Определение уровня маркера в сыворотке крови проводили перед началом лечения, после его окончания и при возникновении рецидивов. Срок наблюдения составил 24 мес.

Полученные данные проанализированы с помощью интегрированной системы для комплексного статистического анализа и обработки данных STATISTICA 6.0 (система STATISTICA).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения зависимости уровня экспрессии SCCA от распространенности РШМ, то есть от стадии заболевания, нами проведено определение исходного уровня SCCA при поступлении в стационар у 120 больных РШМ на разных стадиях злокачественного процесса. Диагноз, в том числе стадию РШМ, определяли по результатам обследования согласно стандартам диагностического комплекса.

Обследованные пациентки были разделены на 4 группы согласно установленной стадии заболевания (I–IV, FIGO) (табл. 1).

Таблица 1

Исходный уровень экспрессии опухолевого маркера SCCA в сыворотке крови больных РШМ разных стадий (FIGO)

Стадия заболевания	Количество больных (n = 120)	Среднее, нг/мл	St. error	St. Dev.	Медиана, нг/мл	Пределы min-max, нг/мл	p
I	27	1,49	0,38	1,98	0,64	0,18–7,30	$p_{I,II} = 0,002$
II	43	5,30	0,96	6,3	3,10	0,36–26,10	$p_{II,III} = 0,107$
III	40	7,84	1,62	11,31	4,35	0,43–70,00	$p_{III,IV} = 0,047$
IV	10	14,50	1,89	9,8	14,90	0,20–30,60	

Представленные данные свидетельствуют, что среднестатистический уровень экспрессии SCCA демонстрировал четкую зависимость от стадии РШМ, причем даже на ранних стадиях заболевания. В 1-й группе лишь у 7 из 27 больных (25,9 %) значения показателя были повышенными и составляли  $1,7 \pm 7,3$  нг/мл соответственно. Средний уровень экспрессии маркера у больных 2-й группы значительно выше (в 3,6 раза), чем в 1-й ( $p = 0,002$ ). При этом верхний предел показателя у больных 2-й группы составлял 26,1 нг/мл против 7,3 нг/мл в 1-й группе. У больных РШМ на более поздних стадиях заболевания фиксировались более высокие значения данного показателя. Так, хотя в 3-й группе отмечена лишь тенденция к повышению среднего уровня экспрессии SCCA по сравнению с аналогичным показателем 2-й группы (примерно в 1,5 раза,  $p = 0,107$ ), верхний предел маркера, зафиксированный в этой группе больных, был максимальным среди всех обследованных пациенток и составлял 70,0 нг/мл. У больных 4-й группы (IV стадия РШМ) средние значения уровня экспрессии SCCA были наиболее высокими, достоверно превышая аналогичные в 3-й группе в 1,85 раза ( $p = 0,047$ ), однако верхний предел был ниже, чем при III стадии процесса и составил 30,6 нг/мл.

Следует отметить, что у больных 1-й группы, то есть на ранней стадии заболевания, практически не было резких различий между показателями экспрессии SCCA, у большинства они не отличались значительно от дискриминационного уровня (1,5 нг/мл).

У больных с более поздними стадиями, начиная со стадии II, отмечались более резкие индивидуальные колебания экспрессии SCCA — от уровня, ниже дискриминационного, до очень высоких значений показателя (до 70,0 нг/мл). Значительные различия между максимальными значениями маркера при III и IV стадии в обследованной группе больных могут быть связаны с различным объемом опухолевой ткани, продуцирующей данный маркер, так как известно, что при IV стадии объем опухолевой ткани шейки матки может быть меньше, однако имеются отдаленные метастазы. В целом, анализ этих данных показывает, что средний уровень экспрессии SCCA последовательно повышался по мере распространения процесса, при этом среднестатистические показатели экспрессии SCCA на разных стадиях РШМ достоверно различались между собой за исключением II и III стадий.

Полученные результаты демонстрируют также наличие прямой зависимости между долей

SCCA-позитивных случаев и стадий РШМ (табл. 2). При индивидуальном анализе показателей уровня маркера мы воспользовались градацией уровней SCCA, приведенной в работе [2], и выделили 3 интервала значений этого показателя в пределах его колебаний — нормальные (до 1,5 нг/мл), повышенные ( $1,5 \div 8,0$  нг/мл) и высокие ( $> 8,0$  нг/мл) значения.

Таблица 2

Частота и степень повышения уровня маркера SCCA у больных РШМ разных стадий (FIGO)

Стадия	Количество больных (n = 120)	Показатели SCCA в сыворотке крови					
		нормальные $\leq 1,5$ нг/мл		повышенные $1,5 \div 8,0$ нг/мл		высокие $> 8,0$ нг/мл	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	27	20	74,1	7	25,9	—	—
II	43	14	32,6	21	48,8	8	18,6
III	40	11	27,5	22	55,0	7	17,5
IV	10	3	30,0	1	10,0	6	60,0

Из представленных данных видно, что подавляющее большинство больных поздних стадий РШМ с распространенным опухолевым процессом (III–IV стадия) имели повышенные и высокие уровни экспрессии SCCA. Частота SCCA-позитивных случаев при I стадии РШМ составляла 25,9% (7 из 27 случаев), а при III и IV — 72% (36 из 50 случаев). Высокие значения показателя ( $> 8,0$  нг/мл) на ранних стадиях РШМ или не фиксировались вообще (I стадия) или отмечались в отдельных случаях (18,6% при стадии II). В то же время в группе больных РШМ IV стадии очень высокие значения показателя зафиксированы у 60% (6 из 10) обследованных пациенток.

Таким образом, стадиезависимость маркера была установлена не только при сравнении средних уровней SCCA в клинических группах больных РШМ разной степени тяжести, но и при анализе частоты встречаемости SCCA-позитивных случаев.

Определение уровня экспрессии SCCA также может быть информативным для уточнения стадии РШМ, чтобы избежать недооценки степени распространенности процесса. Об этом свидетельствуют результаты ретроспективного сравнительного анализа исходных значений маркера и патоморфологического заключения после выполнения хирургической операции в состоянии регионарных лимфатических узлов (ЛЮ).

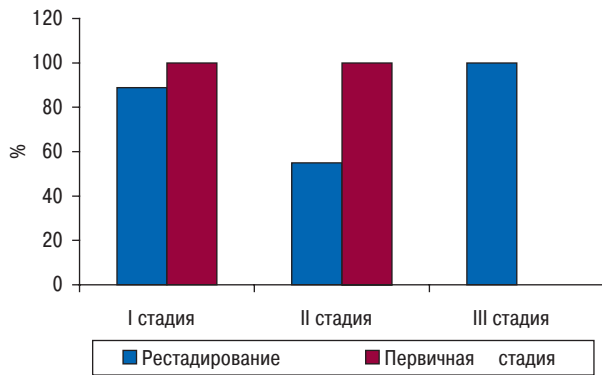
После первичного обследования с помощью стандартного диагностического комплекса хирургическая операция была выполнена 47 пациенткам с предварительным диагнозом РШМ I–II стадии. Исходные уровни экспрессии SCCA у этих больных приведены в табл. 3.

Таблица 3

Уровень экспрессии SCCA в сыворотке крови больных до хирургического рестадирирования РШМ

Стадия РШМ до хирургического рестадирирования	Количество больных, n	Количество больных с позитивным SCCA		Среднее, нг/мл	St. error	St. Dev.	Медиана, нг/мл	Пределы min-max
		абс.	%					
I	27	7	25,9	1,49	0,38	1,98	0,64	0,18–7,3
II	20	14	70,0	5,67	1,12	4,79	3,35	0,36–26,1

В процессе проведения оперативного вмешательства у 12 из 47 пациенток были обнаружены метастазы в ЛУ таза, что стало основанием для установления IIIВ стадии РШМ. В результате этого распределение больных по стадиям несколько изменилось: I стадия была установлена в 24 случаях (88,9%) против 27 (100,0%) при первичном стадировании, II стадия — в 11 (55,0%) против 20 (100,0%) III стадия — в 12 (100,0%) против 0 (0,0%) (рисунок).



**Рисунок.** Результаты хирургического рестадирирования РШМ

Ретроспективный анализ исходных показателей уровня экспрессии SCCA у больных с подтвержденной и пересмотренной стадией РШМ продемонстрировал такие результаты. В группе больных с первично установленной I стадией РШМ (27 пациенток) в процессе хирургического рестадирирования метастазы в ЛУ таза (IIIВ стадия) выявлены у 3 больных (11,1%), при этом у всех с превышением дискриминационного уровня экспрессии SCCA (2,7; 3,0; 7,3 нг/мл соответственно), то есть исключительно в SCCA-положительных случаях. Истинная I стадия злокачественного заболевания была установлена у 24 пациенток, у которых уровень экспрессии маркера находился в пределах 0,18–7,3 нг/мл, среднее значение —  $1,14 \pm 0,23$  нг/мл (табл. 4).

**Таблица 4**

**Уровень экспрессии SCCA в сыворотке крови больных после хирургического рестадирирования РШМ**

Стадия РШМ после хирургического рестадирирования	Количество больных, n	Количество больных с положительным SCCA		Среднее, нг/мл	St. error	St. Dev.	Медиана, нг/мл	Пределы min–max	p
		абс.	%						
I	24	4	16,7	1,14	0,33	1,11	0,60	0,18–7,3	$p_{I,II} = 0,011$ $p_{II,III} = 0,014$
II	11	6	54,5	2,35	0,56	1,84	1,56	0,36–6,4	
III	12	11	91,7	8,08	2,26	7,83	6,60	0,40–26,1	

В группе больных с первично установленной II стадией РШМ (20 пациенток) поражение регионарных ЛУ таза, то есть IIIВ стадию, выявили у 9 из 20 больных (45,0%). Почти все эти пациентки (8 из 9) имели повышенный уровень экспрессии SCCA. Значение уровня экспрессии SCCA у этих 9 больных находилось в пределах 0,4–26,1 нг/мл, средний уровень экспрессии —  $9,73 \pm 2,85$  нг/мл, медиана — 7,0 нг/мл.

Приведенные данные показывают, что большинство больных РШМ с повышенным уровнем

экспрессии SCCA были потенциальными кандидатами на пересмотр степени распространенности злокачественного заболевания. Так, после хирургического рестадирирования у большинства больных с повышенным уровнем экспрессии SCCA выявлено поражение ЛУ таза, то есть III стадия РШМ, при которой количество SCCA-положительных случаев достигала 91,7% (см. табл. 4). У всех этих пациенток с пораженными ЛУ значения показателя были повышенными в пределах 2,6–26,1 нг/мл, кроме 1 больной, у которой уровень экспрессии SCCA составлял 0,4 нг/мл. Напротив, после установления у пациенток истинной II стадии РШМ средний уровень SCCA в этой группе больных снизился почти в 2 раза (с 5,30 до 2,35 нг/мл), а верхний уровень маркера не превышал 6,4 нг/мл. То есть при отсутствии поражения ЛУ средний уровень экспрессии SCCA в целом в 2–3 раза ниже, чем в случае вовлечения их в опухолевый процесс.

Также было проанализировано, к каким изменениям показателей частоты SCCA-положительных случаев привело проведение хирургического рестадирирования (табл. 5).

**Таблица 5**

**Частота и степень повышения уровня маркера SCCA у больных РШМ I–III стадии после операции**

Стадия	Количество больных (n=47)	Показатели SCC в сыворотке крови, нг/мл					
		нормальные $\leq 1,5$		повышенные $1,5 \div 8,0$		высокие $> 8,0$	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	24	20	83,3	4	16,7	–	–
II	11	5	45,5	6	54,5	–	–
III	12	1	8,3	7	58,3	4	33,3

Анализ частоты SCCA-положительных случаев по стадиям после рестадирирования показал, что, в сравнении с данными общей группы больных РШМ с первично установленной стадией (см. табл. 2), процент SCCA-положительных случаев значительно уменьшился на истинно ранних стадиях (I–II), которые были подтверждены с помощью хирургического рестадирирования. Так, количество повышенных значений маркера при I стадии РШМ уменьшились с 25,9 до 16,7%. При II стадии РШМ процент SCCA-случаев уменьшился с 67,4 до 54,5%, при этом в этой группе исчезли наиболее высокие значения маркера ( $> 8,0$  нг/мл), поскольку у лиц с этими показателями была установлена истинная III стадия РШМ. Но в то же время значительно возросло количество SCCA-положительных случаев (с 72,5 до 91,7%) при истинной III стадии РШМ. Очевидно, таким перераспределением показателей после пересмотра стадии заболевания можно также объяснить небольшую разницу и отсутствие достоверной разницы между показателями экспрессии SCCA у больных II и III стадий РШМ после первичного обследования без учета данных патоморфологического исследования (см. табл. 1). После хирургического рестадирирования и установления истинной стадии заболевания разница между среднестатистическими показателями уровня маркера

у больных II и III стадии значительно увеличивается и становится достоверной (см. табл. 4). Хотя, к сожалению, эти факты связаны с определенным несовершенством современных диагностических методов первичного обследования больных РШМ, но они еще раз подтверждают стадиезависимость и информативную ценность определения опухолевого маркера SCCA.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют прямую связь между уровнем экспрессии маркера SCCA и метастатическим поражением регионарных ЛУ на ранних стадиях РШМ.

В ходе исследования была также проведена оценка информативности изучаемого опухолевого маркера для прогнозирования развития рецидивов РШМ (РРШМ). В течение 2 лет после окончания лечения у 24 пациенток, у которых были диагностированы РРШМ, было проведено определение уровня экспрессии SCCA. В эту группу входили 7 пациенток, которым было проведено оперативное вмешательство (I–III стадия РШМ) и 17 пациенток, не подвергавшихся операции (III–IV стадия РШМ). У 2 оперированных больных был проведен курс предоперационной химиолучевой терапии, остальным больным лечение было начато с хирургического этапа. То есть на примере данной небольшой группы больных РШМ было очевидно, что развитие РРШМ связано не столько с предыдущим лечением, сколько с исходной степенью распространенности злокачественного заболевания. Поэтому был проведен анализ уровней экспрессии SCCA как в момент диагностирования РРШМ, так и в начальный период обследования этих больных для выявления их возможной связи. Полученные данные представлены в табл. 6.

**Таблица 6**  
Уровень экспрессии SCCA в сыворотке крови больных РШМ с рецидивом заболевания

Время проведения анализа	Количество больных, n		Среднее, нг/мл	St. Error	St. Dev.	Медиана, нг/мл	Пределы min–max	p	
	Количество больных с положительным SCCA	Количество больных с положительным SCCA							
	абс.	%							
Исходный	24	22	91,7	8,96	2,26	5,81	7,85	0,20–26,7	0,048
Рецидив	24	18	75,0	13,21	3,46	9,32	10,5	0,16–65,0	

Как видно из приведенных данных, средний уровень экспрессии SCCA у пациентов с РРШМ значительно повышен (до  $13,21 \pm 1,46$  нг/мл), превышая дискриминационный уровень примерно в 9 раз. У этих же больных при первичном обследовании средний уровень маркера был также значительно выше нормальных значений показателя ( $8,96 \pm 1,22$  нг/мл), хотя и в меньшей степени, чем при рецидиве ( $p < 0,05$ ). Индивидуальный анализ уровня экспрессии SCCA у обследованных пациенток показал, что у большинства пациентов с РРШМ (75,0%) его значения были повышенными или высокими. Однако рецидивы развивались и на фоне нормальных значений экспрессии SCCA (у 6 пациенток, 25,0%). Тем не менее практически у всех больных с рецидивами (за исключением 2)

первоначальные уровни экспрессии SCCA находились в зоне повышенных и высоких значений (у 91,7%). Таким образом, анализируя показатели SCCA в обследованной группе больных с РРШМ можно сделать заключение, что исходные высокие уровни экспрессии маркера указывают на возможность развития рецидивов заболевания в отдаленный период. Коэффициент корреляции между исходными и зафиксированными в период рецидива значениями SCCA достаточно высок ( $r = +0,523$ ) и свидетельствует о наличии прямой зависимости между этими факторами.

Проведенный анализ показателей экспрессии SCCA у больных с РРШМ в зависимости от схемы лечения, в частности от хирургического удаления опухоли, представлен в табл. 7.

**Таблица 7**  
Уровень экспрессии SCCA в сыворотке крови больных с РРШМ в зависимости от схемы лечения

Схема лечения	Количество больных, n		Среднее, нг/мл	St. Error	St. Dev.	Медиана, нг/мл	Пределы min–max	p	
	Количество больных с положительным SCCA	Количество больных с положительным SCCA							
	абс.	%							
Неоперированные	17	13	74,5	17,43	4,50	17,81	13,7	0,64–65,0	0,018
Оперированные	7	3	42,9	2,95	1,19	2,47	1,80	0,16–7,5	

Как видно из представленных данных, у больных после комбинированного лечения РШМ уровень экспрессии SCCA в период развития рецидива был хотя и выше нормы, однако почти в 5,9 раза ниже аналогичного показателя у больных после сочетанной ЛТ ( $p = 0,018$ ). У неоперированных больных отмечена также гораздо более сильная зависимость между исходными значениями маркера и зафиксированными в период рецидива ( $r = +0,615$ ). То есть у неоперабельных больных РШМ (III–IV стадия) информативная прогностическая ценность исходных значений экспрессии маркера является более высокой.

Следует отметить, что высокие и повышенные значения экспрессии SCCA были выявлены при первоначальном обследовании у 72 из 120 обследованных пациенток (60,0%) (см. табл. 2), однако на протяжении 2-летнего периода наблюдения рецидивы развились только у 24 больных (20,0%). То есть далеко не у всех больных за данный период реализовался потенциал рецидивирования опухоли. Однако высокие уровни экспрессии SCCA должны вызывать настороженность в плане возможности возникновения рецидива заболевания и указывать на необходимость агрессивной антибластомной терапии и более тщательного диспансерного наблюдения за этими больными.

## ВЫВОДЫ

1. Опухольсассоциированный маркер SCCA является стадиезависимым маркером: с увеличением объема опухолевого поражения растет не только уровень маркера, но и количество SCCA-положительных случаев.

2. Высокие исходные значения экспрессии маркера SCCA (> 8,6 нг/мл) дают основание предполагать наличие высокого риска метастатического поражения тазовых ЛУ, что подтверждается в процессе хирургического рестадирования больных РШМ.

3. Изучение первичного уровня экспрессии SCCA позволяет выделить группу риска больных РШМ, которым необходимы дополнительные диагностические мероприятия для уточнения стадии злокачественного процесса, что очень важно на ранних стадиях заболевания для планирования более агрессивной терапии и последующего мониторинга с целью своевременного выявления рецидива.

### БЛАГОДАРНОСТЬ

Выражаю глубокую благодарность старшему научному сотруднику В.З. Гертман за оказанную научно-консультативную помощь в данной работе.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Воробйова ЛІ, Федоренко ЗП, Жилка НЯ та ін. Стан організації онкогінекологічної допомоги населенню України. Матер XI з'їзду онкологів України. Судак, 2006: 7.
2. Сергеева НС и др. Антиген плоскоклеточного рака (SCC) в норме, при РШМ и других патологических состояниях. Рос онкол журн 2004; (5): 50–4.
3. Davelaar EM, van de Lande J, von Mensdorff-Pouilly S, et al. A combination of serum tumor markers identifies high-risk patients with early-stage squamous cervical cancer. Tumour Biol 2008; 29 (1): 9–17.
4. Ogino I, Nakayama H, Okamoto N, et al. The role of pretreatment squamous cell carcinoma antigen level in locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix treated by radiotherapy. Int J Gynecol Cancer 2006; 16 (3): 1094–100.
5. Досвід використання нового маркеру плоскоклітинних пухлин SCC у моніторингу лікування раку шийки матки. Укр радіол журн 2005; XIII (вип 3): 410–2.

6. Сухіна ОМ, Міхановській ОА, Сухін ВС и др. Використання нового маркера SCCA для прогнозування метастатичної поразки лімфовузлів у операбельних хворих на рак шийки матки. Укр радіол журн 2006; XIV (вип 2): 162–5.

7. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Под ред Н Тица / Москва: Лабинформ, 1997. 942 с.

### TUMOR MARKER SCCA IN THE MONITORING OF TREATMENT OF CERVICAL CANCER

V.S. Sukhin

**Summary.** *There were analyzed results of primary level of SCCA in 120 patients with cervical cancer patients at different stages of the disease. There were revealed, that with tumor progression the level of SCCA was increased. We've defined the direct correlation between the level of SCCA and presence of tumor involvement of local lymphatic nodes, which were confirmed after surgery. The detection of expression level of SCCA is reasonable to make a prognosis for patients and early relapse detection. The primary high level of SCCA correlates to high relapse-rate at follow-up, especially at advanced stages. Due to this fact patients should receive complex antitumor treatment and stay in proper follow-up.*

**Key Words:** cervical cancer, tumor marker SCCA.

#### Адрес для переписки:

Сухин В.С.  
61024, Харьков, ул. Пушкинская, 82  
ГУ «Институт медицинской радиологии  
им. С.П. Григорьева» АМН Украины  
E-mail: suhin\_vlad@ukr.net