

О.М. Сухіна,
О.А. Міхановський,
В.З. Гертман,
В.С. Сухін,
І.М. Кругова

Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва
АМН України,
Харків

Використання нового маркера SCCA для прогнозування метастатичного ураження лімфовузлів у операбельних хворих на рак шийки матки

Application of a new marker SCCA to prognosis
of lymph node metastases in operable cervical
cancer

Цель работы: Оценить информативность использования начального уровня экспрессии SCCA у операбельных больных раком шейки матки (РШМ) для прогнозирования возможного метастатического поражения лимфоузлов.

Материалы и методы: Уровень экспрессии SCCA определяли в сыворотке крови у 24 первичных больных плоскоклеточным раком шейки матки IB–IIA стадии (pT1b–2aN0–1M0) перед началом комбинированного лечения (операция Вертгейма и лучевая терапия) с последующим проведением полихимиотерапии по показаниям.

Уровень экспрессии SCCA в сыворотке определяли иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирмы Abbot (США). За дискриминационный уровень принимали 1,5 нг/мл.

Результаты: Полученные результаты демонстрируют прямую связь между уровнем экспрессии маркера SCCA и метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов на ранних стадиях РШМ.

Важное клиническое значение результатов заключается в том, что определение уровня экспрессии опухолеассоциированного маркера SCCA полезно уже при первичной диагностике РШМ для уточнения стадии злокачественного заболевания, а высокий уровень экспрессии SCCA у первичных больных должен настоятельно радовать в плане недооценки стадии процесса.

Выводы: Опухолеассоциированный маркер SCCA является стадиезависимым маркером: с увеличением объема опухолевого поражения возрастает не просто уровень маркера, но и количество SCCA-позитивных случаев.

Высокие исходные значения экспрессии маркера SCCA (выше 8,6 нг/мл) дают основание предполагать наличие высокого риска метастатического поражения тазовых лимфоузлов у операбельных больных РШМ.

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 РШМ для планирования более агрессивной терапии.

Ключевые слова: рак шейки матки, опухолеассоциированный маркер SCCA.

Objective: To evaluate informativity of determining primary SCCA expression level in operable cervical cancer (CC) for prognosis of possible lymph node metastases.

Material and Methods: SCCA expression level was determined in the blood serum of 24 primary patients with stage IB–IIA squamous cell cervical cancer (pT1b–2aN0–1M0) before combination therapy (Vertheim surgery and radiation therapy) followed by polychemotherapy when indicated.

Serum SCCA expression level was determined with immunoenzyme technique using test kits manufactured by Abbot (USA). 1.5 ng/ml were taken as the discrimination level.

Results: The obtained findings demonstrated direct correlation between SCCA expression level and metastases to regional lymph nodes at early CC stages.

Determining the level of the tumor-associated marker, SCCA, is helpful already at primary CC diagnosis for determining the stage of the disease. A high level of SCCA expression in the primary patients may suggest underevaluation of the disease stage.

Conclusion: Tumor-associated marker SCCA is a stage-dependent marker, enlargement of the tumor is associated both with the increased level of the marker and with the number of SCCA-positive cases.

High initial values of SCCA expression (> 8.6 ng/ml) suggest the presence of a high risk of pelvic nodes involvement in operable CC.

Investigation of primary SCCA expression level allows to allocate a risk group requiring additional diagnostic measures for determining the tumor stage, which is especially important at early CC stages for planning more aggressive therapy.

Key words: cervical cancer, tumor-associated marker SCCA.

Проблема раку шийки матки (РШМ) в Україні надзвичайно актуальна для онкогінекології, з огляду на триваюче зростання рівня захворюваності й смертності.

Згідно з даними Національного канцерреєстру України, за період з 1993 по 2004 роки захворюваність на РШМ у країні продовжувала неухильно зростати, в 2004 році склавши 18,7 на 100 тис. населення, зокрема виявляємість пізніх стадій — 20,2 % [1].

Особливо це виражено серед жінок репродуктивного віку: з 1,4 до 2,9 випадку у віковій категорії 20–24 роки; з 14,6 до 18,5 — у жінок 30–34 років на 100 тис. населення [2].

Тому великого значення набувають дослідження, присвячені пошуку нових можливостей діагностики РШМ на ранніх стадіях, а також оцінці ефективності лікування цієї патології.

Відомо, що одним з найважливіших прогностичних чинників ризику при РШМ є метаста-

тичне ураження лімфатичних вузлів таза. За даними літератури, частота метастазування у такі вузли складає: при I стадії — 15–18 %, II — 20–45 %, III — 32–60 % [3, 4]. Втім, цей найважливіший показник, від якого залежить визначення стадії РШМ, а отже, й схеми лікування та прогнозу, неможливо точно визначити при первинному клінічному обстеженні. Наявність метастатичного ураження тазових лімфовузлів можна виявити тільки після їх хірургічного видалення з подальшим гістологічним дослідженням. Використання додаткових неінвазивних діагностичних критеріїв для прогнозування метастатичного ураження лімфовузлів у хворих на РШМ було б актуальним і необхідним.

Отже, одним з перспективних напрямів неінвазивної діагностики стану лімфовузлів при РШМ може стати оцінка рівня пухлиноасоційованих маркерів.

Проте в онкогінекології дотепер використовували тільки один достатньо надійний пухлинний маркер — СА-125, специфічний для епітеліальних злоякісних пухлин яєчників.

Останніми роками з'явилася надія на можливість застосування в цій галузі нового маркера, що асоціюється з плоскоклітинними пухлинами, а саме SCCA (squamous cell carcinoma antigen), який вважають перспективним для діагностики і моніторингу перебігу РШМ. Раніше було показано, що рівень експресії SCCA може підвищуватися в сироватці крові при плоскоклітинних злоякісних пухлинах різної локалізації: голови й шиї, стравоходу, легень, кишечника тощо [5–7], проте найбільші надії відносно використання цього маркера пов'язані з РШМ [8, 9].

За даними літератури, діагностична чутливість SCCA при плоскоклітинному РШМ складає 55–87 % при специфічності 90–91 % [10–12]. У деяких працях відзначено підвищення рівня маркера і за наявності передракових змін шийки матки. Так, при цервикальній інтраепітеліальній неоплазії рівень маркера, що перевищує дискримінаційний, спостерігається в 7,0–14,3 % випадків [13]. У деяких дослідженнях показана стадієспецифічність SCCA. При інвазивному РШМ I стадії частка SCCA-позитивних випадків складала 24–

54 %, при II стадії — 33–86, при III стадії — 67,0–96,5, при IV стадії — 96,5 % [14–16]. Водночас деякі автори не виявили залежності між рівнем маркера і стадією РШМ [17]. Існують також суперечливі думки з приводу зв'язку SCCA зі ступенем поширеності злоякісного процесу. Так, деякі автори виявили пряму залежність рівня маркера як від розміру первинної пухлини, так і від ступеня метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів і пухлинної інвазії параметрія [18–20], тоді як у праці [14] автори дійшли висновку, що вихідний рівень маркера не відображає ступінь залучення регіонарних лімфатичних вузлів і параметральну пухлинну інвазію. Таким чином, у літературі немає єдиної думки як про стадієспецифічність SCCA при РШМ, так і про зв'язок рівня цього маркера з метастатичним ураженням регіонарних лімфовузлів. Проте, якщо буде доведено зв'язок рівня SCCA і стадії РШМ, то в певному відсотку випадків це може означати, що високі вихідні рівні маркера вказують на більш тяжку стадію РШМ, ніж встановлена при первинному клінічному обстеженні.

Метою нашої роботи було оцінити інформативність використання початкового рівня експресії SCCA в операбельних хворих на РШМ для прогнозування можливого метастатичного ураження лімфовузлів.

Методика дослідження

Рівень експресії SCCA визначали в сироватці крові 24 первинних хворих на плоскоклітинний РШМ ІВ-ІІА стадії (pT1b–2aN0–1M0) перед початком комбінованого лікування (операція Вертгейма і променева терапія) з подальшим проведенням поліхемотерапії за показаннями.

Стадія захворювання була встановлена після стандартного клінічного обстеження пацієнток: бімануального, клінічного, УЗД і комп'ютерної томографії органів черевної порожнини і малого таза, заочеревних і парааортальних лімфовузлів, сечовивідної системи, цистоскопії, ректороманоскопії, екскреторної урографії/реносцинтиграфії.

У результаті первинного обстеження метастатичних уражень лімфатичних вузлів у хворих не виявлено.

Рівень експресії SCCA у сироватці визначали імуноферментним методом за допомогою тест-систем фірми Abbot (США). За дискримінаційний рівень приймали 1,5 нг/мл; SCC-позитивними вважали випадки, коли рівень маркера перевищував дискримінаційний не менше ніж на 10 % [21]. Визначення рівня маркера у сироватці крові проводили перед початком лікування.

Отримані дані проаналізовано за допомогою інтегрованої системи для комплексного статистичного аналізу і обробки даних Statistica 6.0 (система Statistica).

Результати та їх обговорення

Вихідні рівні експресії пухлиноасоційованого маркера SCCA в обстежених хворих РШМ IB–IIA наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Вихідний рівень експресії пухлиноасоційованого маркера SCCA у сироватці крові операбельних хворих на РШМ
Initial blood serum SCCA expression level in operable CC

Стадія РШМ	Кількість хворих	S (SD), нг/мл	Медіана, нг/мл	Межі min–max
I	10	1,2 ± 0,2	1,2	0,2–2,7
II	14	16,55 ± 2,80	15,75	0,6–26,1

Як видно з представлених даних, рівень експресії пухлиноасоційованого маркера SCCA у хворих РШМ IB–IIA стадій відповідає 0,2–26,1 нг/мл (див. табл. 1). Також очевидно, що зі збільшенням об'єму пухлинного ураження цей рівень підвищувався. Так, у хворих з II стадією РШМ медіана даного показника (15,75 нг/мл) в 13,1 разу більше, ніж при I стадії (1,2 нг/мл). Верхня межа даного показника складає 26,1 нг/мл при II стадії, проти 2,7 нг/мл — при I стадії, тобто вище в 9,7 разу.

Аналізуючи частоту зустрічальності SCC-позитивних випадків (що перевищують дискримінаційний рівень), слід зазначити, що при I стадії лише у 1 з 10 хворих (10 %) сталося перевищення дискримінаційного рівня експресії SCCA — 2,7 нг/мл.

При II стадії підвищення пухлиноасоційованого маркера SCCA виявлено в 10 з 14 хворих (71,4 %) з діапазоном значень маркера 3,3–26,1 нг/мл, середнє значення — $13,2 \pm 2,9$ нг/мл, медіана — 8,6 нг/мл.

Таким чином, зі збільшенням стадії захворювання зростає частота SCC-позитивних випадків і середнє значення рівня маркера.

Наступним завданням дослідження було виявити можливий зв'язок вихідного рівня

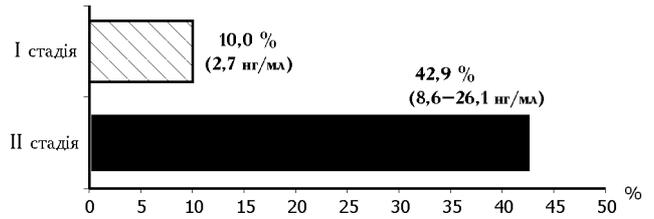


Рис. 1. Частота виявлення метастазованих лімфовузлів після хірургічного лікування РШМ

Fig. 1. Frequency of lymph node metastases after surgery for CC

експресії SCCA з метастатичним ураженням лімфатичних вузлів. Отримані після хірургічного рестадіювання дані представлено на рис. 1.

Після хірургічного рестадіювання у групі хворих з первинно встановленою I стадією РШМ метастази в лімфатичні вузли виявлено в 1 хворій (10 %) з перевищенням дискримінаційного рівня експресії SCCA (2,7 нг/мл). У групі хворих з первинно встановленою II стадією РШМ ураження регіонарних лімфатичних вузлів діагностовано у 6 з 14 хворих (42,9 %). Рівень експресії SCCA у цих хворих становить 8,6–26,1 нг/мл, середній рівень експресії — $16,55 \pm 2,80$ нг/мл, медіана — 15,75 нг/мл. У інших 4 хворих (28,7 %) з позитивним SCCA значення його рівня відповідно 3,3–6,4 нг/мл, середнє значення — $4,85 \pm 0,89$ нг/мл, медіана 4,85 нг/мл (табл. 2)

Після хірургічного рестадіювання частота SCCA-позитивних випадків при I стадії — 0, при II — 50 %, у всіх хворих з ураженими лімфатичними вузлами (III стадія) виявлено підвищені рівні експресії SCCA (100 %). У хворих II стадії рівень експресії SCCA не перевищував 6,4 нг/мл. У пацієнток з ураженими тазовими лімфовузлами значення SCCA відповідали межах 8,6–26,1 нг/мл. За відсутності ураження лімфатичних вузлів середній рівень експресії SCCA в 3,4 разу нижчий, ніж при їх залученні до пухлинного процесу.

Таблиця 2

Рівень експресії SCCA в сироватці крові хворих після хірургічного рестадіювання раку шийки матки
Blood serum SCCA expression level after surgical CC restaging

Стадія РШМ після хірургічного рестадіювання	Хворі		S (SD)	Медіана	Межі min–max
	кількість	відсоток з позитивним SCCA			
I	9	0	—	—	—
II	8	50	$4,85 \pm 0,89$	4,85	3,3–6,4
III	7	100	$16,4 \pm 3,6$	21,40	2,7–6,1

Таким чином, отримані результати демонструють прямий зв'язок між рівнем експресії маркера SCCA і метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів на ранніх стадіях РШМ. Отримані дані узгоджуються з опублікованими результатами тих досліджень, в яких показана залежність рівня даного маркера від ступеня поширеності злоякісного процесу при РШМ [14–16].

Важливе клінічне значення подібних результатів полягає в тому, що визначення рівня експресії пухлиноасоційованого маркера SCCA корисне вже при первинній діагностиці РШМ для уточнення стадії злоякісного захворювання, а високий рівень експресії SCCA у первинних хворих на РШМ має насторожувати щодо недооцінки стадії процесу.

ВИСНОВКИ

1. Пухлиноасоційований маркер SCCA є стадіезалежним: зі збільшенням об'єму пухлинного ураження зростає не просто рівень маркера, але й частка SCCA-позитивних випадків.

2. Високі вихідні значення експресії маркера SCCA (вище 8,6 нг/мл) дають підставу припускати наявність високого ризику метастатичного ураження тазових лімфовузлів у операбельних хворих на РШМ.

3. Вивчення первинного рівня експресії SCCA дозволяє виділити групу ризику хворих на РШМ, яким необхідні додаткові діагностичні заходи для уточнення стадії злоякісного процесу, дуже важливе на ранніх стадіях РШМ для планування агресивнішої терапії.

Література

1. Воробйова Л.І., Федоренко З.П., Жилка Н.Я. та ін. Стан організації онкогінекологічної допомоги населенню України // Матер. XI з'їзду онкологів України (Судак, АР Крим 29 трав.–02 черв. 2006). — С. 7.
2. Рак в Україні 2004–2005 // Бюл. Нац. канцер-реєстру України № 7. — К., 2006. — 96 с.
3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — СПб: Фолиант. — 2002. — 540 с.
4. Павлов А.С., Костроміна К.Н. Рак шейки матки. — М.: Медицина, 1983. — 160 с.
5. Wang J.Y., Rong T.H., Liang Y.R. et al. // *Ai Zheng*. — 2004. — Vol. 23, № 5. — P. 577–580.
6. Copur S., Ledakis P., Novinski D. et al. // *Clin Colorect. Canc.* — 2001. — Vol. 1, № 1. — P. 55–58.
7. Suzuki M., Tamura N., Kobayashi H. et al. // *Gynecol Oncol.* — 2000. — Vol. 77, № 3. — P. 405–409.
8. Ohno T., Nakayama Y., Kato S. et al. // *Cancer*. — 2003. — Vol. 97, № 12. — P. 3114–3120.

9. Pras E., Willemse P.H., Canrinus A.A. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2002. — Vol. 52, № 1. — P. 23–32.
10. Pras E., Willemse P.H., Canrinus A.A. et al. // *Ibid.* — P. 23–32.
11. Micke O., Prott F.J., Schafer U. et al. // *Anticanc. Res.* — 2000. — Vol. 20, № 6D. — P. 5113–5115.
12. Esajas M.D., Duk J.M., de Bruijn H.W. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19, № 19. — P. 3960–3966.
13. Сергеева Н.С., Дубовецкая О.Б., Маршутина Н.В. и др. // *Рос. онкол. журн.* — 2004. — № 2. — С. 92–97.
14. Gaarenstroom K.N., Kenter G.G., Bonfrer J.M. et al. // *Gynecol Oncol.* — 2000. — Vol. 77, № 1. — P. 164–170.
15. Сергеева Н.С., Новикова Е.Г., Ахмедова С.А. и др. // Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ (Минск, 2004). — Минск, 2004. — Т. 2. — С. 217.
16. Takeda M., Sakuragi N., Okamoto K. et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2002. — Vol. 81, № 5. — P. 451–457.
17. Сергеева Я.С., Дубовецкая О.Б., Новикова Е.Г. и др. // *Рос. онкол. журн.* — 2004. — № 5. — С. 48–55.
18. Lin H., ChangChien C.C., Huang E.Y. et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2000. — Vol. 79, № 2. — P. 140–144.
19. Takeda M., Sakuragi N., Okamoto K. et al. // *Ibid.* — 2002. — Vol. 81, № 5. — P. 451–457.
20. Yuan C.C., Wang P.H., Ng H.T. et al. // *Eur. J. Gynecol. Oncol.* — 2002. — Vol. 23, № 1. — P. 17–20.
21. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Под ред. Н. Тица. — М.: Лабинформ., 1997. — 942 с.

Надходження до редакції 08.06.2006.

Прийнято 09.06.2006.

Адреса для листування:
Сухіна Олена Миколаївна,
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна