

## Wartość prognostyczna surowiczych stężeń SCC-Ag i CYFRA 21-1 we wczesnych postaciach płaskonabłonkowego raka szyjki macicy

Prognostic value of serum levels of SCC-Ag and CYFRA 21-1 in early-stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix

## Прогностическое значение сывороточных концентраций СЦЦ-Аг и ЦИФРА 21-1 в ранних формах плоскоэпителиального рака шейки матки

<sup>1</sup> Zakład Położnictwa, Ginekologii i Opieki Położniczo-Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

<sup>2</sup> Zakład Patomorfologii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

<sup>3</sup> Klinika Kardiologii Inwazyjnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku

<sup>4</sup> Oddział Ginekologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Białymstoku

Correspondence to: Zakład Położnictwa, Ginekologii i Opieki Położniczo-Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. Warszawska 15, 15-062 Białystok, tel.: 85 748 88 69, faks: 85 748 88 60, e-mail: zppg@umb.edu.pl

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

Obecne w tkance nowotworowej oraz płynach ustrojowych liczne markery wspomagają wczesną diagnostykę, umożliwiają zarówno podjęcie decyzji o zakwalifikowaniu do grupy o wysokim ryzyku zachorowania, jak i monitorowanie odpowiedzi na zastosowane leczenie, ponadto wskazują na możliwość wystąpienia przerzutów odległych lub wznowy miejscowej. W pracy badano związek pomiędzy wzrostem surowiczych stężeń CYFRA 21-1 i SCC-Ag a zaawansowaniem klinicznym, stopniem histologicznego zróżnicowania oraz czasem przeżycia 89 chorych na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy w stopniu klinicznego zaawansowania IB i IIA (wg FIGO). Oceny markerów dokonano przed leczeniem operacyjnym za pomocą immunoenzymatycznych zestawów detekcyjnych. Wyloniono dwie grupy: I – 31 leczonych (35%) z czasem przeżycia <5 lat i II – 58 (65%) z czasem przeżycia >5 lat. Stężenia CYFRA 21-1 wyższe niż 3,5 ng/ml stwierdzono u 42% chorych. Wzrost SCC-Ag powyżej 1,5 ng/ml wykazano u 48% pacjentek. Nie ujawniono zależności pomiędzy wzrostem stężeń badanych markerów a stopniem zaawansowania klinicznego, jak również zróżnicowaniem histologicznym raka. U chorych, u których stwierdzono niższe od wartości referencyjnych stężenia obu markerów, odnotowano dłuższy czas przeżycia. W grupie leczonych z czasem przeżycia krótszym niż 5 lat wykazano istotny statystycznie wzrost wartości wyjściowych stężeń SCC-Ag ( $p < 0,001$ ). Wyniki badań sugerują, że chore na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy we wczesnych stadiach zaawansowania klinicznego, u których przed leczeniem odnotowano podwyższone stężenia CYFRA 21-1 i SCC-Ag, wymagają neoadiuwantowej chemioterapii poprzedzającej leczenie operacyjne.

**Słowa kluczowe:** płaskonabłonkowy rak szyjki macicy, CYFRA 21-1, SCC-Ag, surowica, prognoza

### Summary

Several markers present in tumor tissues and body fluids considerably aid in early diagnosis, enabling both correct decision-making qualifying patients to high-risk groups, monitoring of the patients' response to treatment implemented and heralding the possibility of distant metastases or local recurrence. The paper presents correlations of elevated serum levels of CYFRA 21-1 and SCC-Ag with clinical stage, histological differentiation grade and survival rates of 89 patients with FIGO stage IB/IIA squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Marker levels were assessed prior to surgery using immunoenzymatic assay kits. Two groups of patients were defined: I (n=31; 35%) surviving less than 5 years and II (n=58; 65%) surviving more than 5 years. CYFRA 21-1 levels exceeding 3.5 ng/ml were present in 42% of patients. Elevation of SCC-Ag level above 1.5 ng/ml was seen in 48% of patients. No correlations were noticed between elevation of serum levels of markers studied and clinical stage nor histological differentiation grade. Patients presenting marker levels below reference values benefited from longer survival. Patients surviving less than 5 years had a statistically

significant elevation of baseline serum SCC-Ag levels ( $p < 0.001$ ). These results suggest that patients presenting at an early clinical stage of squamous cell carcinoma and having elevated serum levels of CYFRA 21-1 and SCC-Ag, require neoadjuvant chemotherapy prior to surgical treatment.

**Key words:** squamous cell carcinoma of the uterine cervix, CYFRA 21-1, SCC-Ag, serum, prognosis

## Содержание

Находящиеся в тканях новообразования и многочисленные маркеры в органических жидкостях содействуют ранней диагностике, созданию возможности принятия решения относительно квалификации больного в группе высокого риска заболевания, а также мониторинга ответов на проводимое лечение. Сверх того указывают на возможность появления метастаз в более отдаленное время или местного рецидива. В работе исследовалась взаимосвязь между увеличением сывороточных концентраций ЦИФРА 21-1 и СЦЦ-Аг и клиническим развитием, степенью гистологической дифференциации, а также временем продолжения жизни 89 больных страдающих плоскоэпителиальным раком шейки матки в клинической стадии IB и 2A (согласно FIGO). Оценка маркеров проводилась до начала операционного лечения при использовании иммуноэнзиматических детекционных наборов. Были образованы две группы: в первую входило 31 лечившихся (35%) с периодом продолжения жизни меньше пяти лет; во вторую группу входило 58 больных (65%) с периодом продолжения жизни более пяти лет. Концентрации ЦИФРА 21-1 более 3,5 нг/мл отмечены у 42% больных. Увеличение СЦЦ-Аг более 1,5 нг/мл отмечено у 48% пациенток. Не отмечена взаимосвязь между увеличением концентрации исследуемых маркеров и степенью клинического развития, а также гистологической дифференциацией рака. У больных, у которых были обнаружены более низкие чем рекомендуемые показатели концентрации одного и другого маркера, отмечен более длительный период жизни. В группе лечившихся со временем продолжения жизни меньше пяти лет отмечено статистически существенное увеличение исходных показателей концентрации СЦЦ-Аг ( $p < 0,001$ ). Результаты исследований подсказывают, что больные страдающие плоскоэпителиальным раком шейки матки в ранних стадиях клинического развития, у которых до начала лечения наблюдалась повышенная концентрация ЦИФРА 21-1 и СЦЦ-Аг, требуют неoadъювантной (вспомогательной) химиотерапии, которая предшествовала бы операционному лечению.

**Ключевые слова:** плоскоэпителиальный рак шейки матки, ЦИФРА 21-1, СЦЦ-Аг, сыворотка, прогноз

## WSTĘP

Rak szyjki macicy jest nowotworem narządu płciowego zajmującym w Polsce drugie, po raku sutka, miejsce pod względem częstości zachorowań<sup>(1)</sup>. Najczęściej spotykaną postacią histologiczną tego nowotworu jest rak płaskonabłonkowy (*squamous cell carcinoma*, SCC), stanowiący około 90% wszystkich nowotworów złośliwych szyjki macicy. W stopniu klinicznego zaawansowania IB i IIA (wg FIGO) leczony jest radykalnym zabiegiem operacyjnym<sup>(2)</sup>. W roku 2005 opublikowano analizę wyników chemioterapii miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy poprzedzającej leczenie operacyjne. W wyniku zastosowania takiego schematu terapeutycznego udało się zmniejszyć ryzyko zgonu o 35% i zwiększyć liczbę 5-letnich przeżyć o 14%<sup>(3)</sup>.

Uznane dla raka płaskonabłonkowego szyjki macicy czynniki prognostyczne to: wielkość ogniska pierwotnego, zajęcie przestrzeni naczyniowej, zróżnicowanie histologiczne i głębokość nacieku podścieliska<sup>(2,4)</sup>. Uzupełnić je można analizą markerów nowotworowych występujących zarówno w tkance, jak i w płynach ustrojowych. Wspomagają one wczesną diagnostykę, umożliwiają podjęcie decyzji o zakwalifikowaniu do grupy o wysokim ryzyku zachorowania, monitorują odpowiedź na zastosowane leczenie oraz wskazują możliwość wystąpienia przerzutów odległych lub wznowy miejscowej<sup>(5-7)</sup>. Wśród nich na szczególną uwagę zasługują tzw. „krążące markery

## INTRODUCTION

In Poland, cervical cancer is a gynecological malignancy second only to breast cancer in terms of incidence rate<sup>(1)</sup>. The predominating histological type thereof is squamous cell carcinoma (SCC), making up for about 90% of all malignant tumors of uterine cervix. At FIGO stages IB and IIA, it is treated by radical surgical excision<sup>(2)</sup>. In 2005 published was an analysis of outcomes of chemotherapy of locally advanced cervical cancer preceding surgical treatment. Such a strategy resulted in reduction of mortality risk by 35% and improvement of 5-years' survival rate by 14%<sup>(3)</sup>.

Recognized prognostic factors for squamous cell carcinoma of the uterine cervix include: size of primary focus, invasion of vascular space, histological differentiation grade and depth of stromal infiltration<sup>(2,4)</sup>. Further insight may be gained by analysis of tumor markers, both in tissues and in bodily fluids. They support early diagnosis, enabling correct decision concerning qualification to high-risk group, monitoring of patients' response to treatment instituted and indicating the possibility of distant metastases or local recurrence<sup>(5-7)</sup>. Among them, of particular interest are the so-called "circulating tumor markers" – large molecules synthesized and secreted to the bloodstream mainly by tumor cells, but also by normal cells as a response to developing tumor<sup>(6)</sup>.

nowotworowe” – wielkocząsteczkowe substancje syntetyzowane i uwalniane do krwi z komórek nowotworowych oraz komórek prawidłowych w odpowiedzi na rozwijający się nowotwór<sup>(6)</sup>. Antygen raka płaskonabłonkowego (*squamous cell carcinoma antigen*, SCC-Ag) został wyizolowany z przerzutów raka szyjki macicy do wątroby<sup>(8)</sup>. Jego śladowe ilości wykazano w prawidłowym nabłonku szyjki macicy. Nasiloną ekspresją tkankową oraz podwyższonym stężeniem we krwi SCC-Ag towarzyszą schorzeniom dysplastycznym i rakowi płaskonabłonkowemu. Niezadawalająca czułość i swoistość diagnostyczna SCC-Ag oraz słaba ekspresja w nowotworach o niskim stopniu histologicznego zróżnicowania skłaniają do poszukiwań innych markerów charakterystycznych dla tego typu raków<sup>(9,10)</sup>.

Wydaje się, iż jednym z nich jest CYFRA 21-1, fragment cytokeratyny 19, której ekspresję potwierdzono na komórkach SCC<sup>(11)</sup>. Marker ten złuszczonej z powierzchni komórek nowotworowych dostaje się do krążenia, tworząc fragmenty rozpuszczalne<sup>(12,13)</sup>. Współczesna diagnostyka chorych na SCC ma charakter kompleksowy, stąd wykorzystanie analizy przedoperacyjnych stężeń CYFRA 21-1 i SCC-Ag może stanowić dodatkowy element charakteryzujący przebieg raka oraz wykazywać istotne znaczenie prognostyczne<sup>(14,15)</sup>.

### CEL PRACY

Celem przeprowadzonych badań była analiza wartości prognostycznej i predykcyjnej surowiczych stężeń CYFRA 21-1 i SCC-Ag u chorych leczonych operacyjnie z powodu SCC w stopniu klinicznego zaawansowania IB i IIA (wg FIGO).

### MATERIAŁ I METODA

Dane kliniczne i histopatologiczne 89 leczonych chorych zawarto w tabelach. Krew do analizy pobierano w dniu poprzedzającym zabieg operacyjny. Do badań włączono 15 zdrowych wolontariuszek (grupa referencyjna). Surowice przechowywano w temperaturze -80°C do czasu wykonania oznaczeń. Zakres badań pozytywnie zaopiniowała Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (R-I-003/122/2001). Wyłoniono dwie grupy: I – 31 leczonych (35%) z czasem przeżycia < 5 lat i II – 58 (65%) z czasem przeżycia > 5 lat. Stężenia markerów oceniano za pomocą immunoenzymatycznych zestawów detekcyjnych: Cytokeratin-19 ELISA (CYFRA 21-1) firmy Roche i SCC-Ag firmy Abbott zgodnie z zaleceniami producenta. Za

Squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) has been isolated from cervical cancer metastases to the liver<sup>(8)</sup>. Its trace quantities were demonstrated in normal uterine cervical epithelium. Enhanced tissue expression of SCC-Ag and elevated serum level thereof are associated with dysplastic conditions and squamous cell cancer. Unsatisfactory diagnostic sensitivity and specificity of SCC-Ag and weak expression thereof in poorly differentiated tumors foster the search for other markers characteristic for this type of malignancies<sup>(9,10)</sup>.

It appears that one of them is CYFRA 21-1, a fragment of cytokeratin 19, whose expression has been confirmed in SCC cells<sup>(11)</sup>. After being exfoliated from the surface of tumor cells, this marker passes into the bloodstream, creating soluble fragments<sup>(12,13)</sup>. Modern diagnosis of patients with SCC is a complex one, including preoperative assessment of CYFRA 21-1 and SCC-Ag levels, which may constitute an additional clue predicting future clinical course of the tumor, thus presenting a considerable prognostic value<sup>(14,15)</sup>.

### AIM OF PAPER

The aim of this paper was an analysis of prognostic and predictive value of serum CYFRA 21-1 and SCC-Ag levels in patients treated surgically for squamous cell carcinoma at FIGO stages IB and IIA.

### MATERIAL AND METHOD

Clinical and histopathological data of 89 patients are presented in tables. Blood samples for laboratory tests were obtained on the day before surgery. Control group included 15 healthy female volunteers. Sera were stored at -80°C until performance of assays. Study design has been accepted by Bioethical Committee of Medical University in Białystok (R-I-003/122/2001). Patients were subdivided into two groups: group I (n=31; 35%) surviving less than 5 years and group II (n=58; 65%) surviving over 5 years. Serum level of selected markers were determined using immunoenzymatic detection kits Cytokeratin-19 ELISA (CYFRA 21-1 by Roche) and SCC-Ag (by Abbott), according to manufacturers' recommendations. Cut-off values adopted were 3.5 ng/ml and 1.5 ng/ml, respectively. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U-test, the  $\chi^2$  test and the Fisher test. Threshold of statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

Stopień histologicznego zróżnicowania <i>Histological differentiation grade</i>	Grupa I <i>Group I</i>			Grupa II <i>Group II</i>		
	n	CYFRA 21-1 >3,5 ng/ml	SCC-Ag >1,5 ng/ml	n	CYFRA 21-1 >3,5 ng/ml	SCC-Ag >1,5 ng/ml
G1	8	5	5	32	11	14
G2	9	4	3	14	8	7
G3	14	9	8	12	7	6
Razem <i>Total</i>	31	18 <i>p=0,615</i>	16 <i>p=0,305</i>	58	26 <i>p=0,206</i>	27 <i>p=0,894</i>

Tabela 1. Stężenia CYFRA 21-1 i SCC-Ag w odniesieniu do stopnia histologicznego zróżnicowania SCC

Table 1. Correlation between levels of CYFRA 21-1 and SCC-Ag and histological grade of SCC

Zaawansowanie (FIGO) Stage (FIGO)	Liczba chorych Number of patients	CYFRA 21-1 (ng/ml)		SCC-Ag (ng/ml)	
IB	36	2,4 (0,4-6,8)*	p=0,2	2 (0,2-61,9)*	p=0,3
IIA	53	2,9 (0,9-7,2)		2,2 (0,1-49,2)	
Razem Total	89	2,7 (0,4-7,2)		2,12 (0,1-61,9)	

\*Wartości średnie (zakres).  
\* Mean values (range).  
Test U Manna-Whitneya. Nie wykazano różnic statystycznych pomiędzy IB a IIA.  
Mann-Whitney U-test. No statistically significant differences were detected between stages IB and IIA.

Tabela 2. Stężenia CYFRA 21-1 i SCC-Ag w odniesieniu do klinicznego stopnia zaawansowania SCC  
Table 2. Correlation between levels of CYFRA 21-1 and SCC-Ag and clinical stage of SCC

wartości odcinające przyjęto odpowiednio 3,5 i 1,5 ng/ml. W analizie statystycznej wykorzystano testy: U Manna-Whitneya,  $\chi^2$  i Fishera. Za istotne statystycznie uznano wartości  $p < 0,05$ .

**WYNIKI**

Wzrost stężeń CYFRA 21-1 ponad określoną w grupie zdrowych wartość referencyjną (3,5 ng/ml) wykazano u 42% operowanych (tabela 1). Nie stwierdzono zależności pomiędzy wzrostem stężeń CYFRA 21-1 a stopniem zaawansowania klinicznego (tabela 2), jak również stopniem zróżnicowania histologicznego raka (tabela 1). W grupie chorych z czasem przeżycia krótszym niż 5 lat wykazano istotny statystycznie wzrost wartości wyjściowych stężeń CYFRA 21-1 (tabela 3) ( $p < 0,001$ ). Wzrost stężeń SCC-Ag ponad wartość referencyjną (1,5 ng/ml) wykazano u 48% leczonych (tabela 1). Nie odnotowano zależności pomiędzy wzrostem stężeń markera a wczesnym zaawansowaniem klinicznym (tabela 2) oraz stopniem zróżnicowania histologicznego raka (tabela 1). W grupie leczonych z czasem przeżycia krótszym niż 5 lat stwierdzono istotny statystycznie wzrost wartości wyjściowych stężeń SCC-Ag (tabela 3) ( $p < 0,001$ ).

**OMÓWIENIE**

U chorych na raka szyjki macicy oceniano przydatność prognostyczną i predykcyjną wielu markerów nowotworowych<sup>(6,7,16)</sup>. Wykazano zależności pomiędzy podwyższonymi stężeniami SCC-Ag i CYFRA 21-1 a histoklinicznymi wykładnikami stopnia zaawansowania SCC (głębokością inwazji, średnicą guza,

**RESULTS**

Elevation of CYFRA 21-1 level above the reference value determined based on assays performed in healthy controls (3.5 ng/ml), was present in 42% of patients operated on (table 1). No correlation was found between elevation of CYFRA 21-1 level and clinical stage (table 2), nor histological differentiation grade of the cancer (table 1). In the group of patients surviving less than 5 years, there was a statistically significant increase of baseline CYFRA 21-1 level (table 3) ( $p < 0.001$ ). Elevation of SCC-Ag levels above reference value (1.5 ng/ml) was seen in 48% of the patients (table 1). No correlations were found between increased concentration of this marker and early clinical stage (table 2) nor histological differentiation grade of cancer (table 1). Significantly elevated baseline SCC-Ag level was noticed in the group of patients surviving less than 5 years (table 3) ( $p < 0.001$ ).

**DISCUSSION**

Over time, prognostic and predictive value of many tumor markers has been assessed in patients with cervical cancer<sup>(6,7,16)</sup>. Correlation between elevated serum levels of SCC-Ag and CYFRA 21-1 and histological-clinical indicators of degree of advancement of SCC (depth of infiltration, tumor size, histological differentiation grade and lymph node invasion)<sup>(17,18)</sup>. Clinical usefulness of determination of both markers in the assessment of completeness of surgical excision and monitoring for tumor recurrence has been confirmed<sup>(19)</sup>. Nevertheless, opinions concerning practical value of SCC-Ag are not unanimous.

Grupa Group	Liczba chorych Number of patients	Czas przeżycia (lata) Duration of survival (years)	CYFRA 21-1 (ng/ml)	SCC-Ag (ng/ml)	p
I	31	<5	4,6 (0,4-7,2)*	3,8 (0,3-61,9)*	<0,001
II	58	>5	2,1 (0,5-3,7)	1,4 (0,1-36,7)	
			p<0,001	p<0,001	

\*Wartości średnie (zakres).  
\* Mean values (range).  
Test U Manna-Whitneya. Wykazano różnice statystyczne pomiędzy I i II grupą.  
Mann-Whitney U-test. Statistically significant difference was found between group I and II.

Tabela 3. Stężenia CYFRA 21-1 i SCC-Ag w odniesieniu do czasu przeżycia leczonych z powodu SCC  
Table 3. Correlation between levels of CYFRA 21-1 and SCC-Ag and survival of patients with SCC

stopniem histologicznego zróżnicowania oraz zajęciem węzłów chłonnych<sup>(17,18)</sup>. Potwierdzono także przydatność oznaczania stężeń obu markerów w ocenie radykalności leczenia operacyjnego oraz monitorowaniu nawrotu choroby<sup>(19)</sup>. Jednak opinie dotyczące wykorzystania oznaczeń SCC-Ag nie są jednoznaczne. W dotychczas opublikowanych badaniach określano przedział wartości prawidłowych stężeń SCC-Ag w szerokim zakresie od 1,5 do 5 ng/ml. Średnią czułość markera oceniano w granicach od 20 do 80%, natomiast swoistość – od 75 do 98%. Stężenia antygeny powyżej uznanych norm wykazano w przypadku około 30% I stopnia zaawansowania klinicznego raka, 50% II i w ponad 90% IV stopnia. Odnotowano także istotne różnice stężeń SCC-Ag w zależności od zajęcia naczyń krwionośnych oraz inwazji podścieliska. Niestety, w rakach nisko zróżnicowanych (G3) oraz nierogowaczących (*large non-keratinizing cells*, LNKC) i drobnokomórkowych (*small non-keratinizing cells*, SNKC) jego obecność jest śladowa<sup>(5)</sup>.

Po leczeniu operacyjnym stężenie SCC-Ag osiąga wartości referencyjne w okresie około 7 dni. Pozostając na niskim poziomie w kolejnych badaniach kontrolnych, świadczy o radykalności przeprowadzonej operacji. Utrzymując się powyżej normy, sugeruje pozostawiony, aktywny proces nowotworowy. Wartość predykcja wzrostu stężenia SCC-Ag po leczeniu operacyjnym jest istotna, ponieważ u znacznego odsetka chorych wyprzedza średnio o około 3 miesiące objawy kliniczne wznowy<sup>(6,14,18)</sup>.

Czułość diagnostyczna oceny stężeń CYFRA 21-1 u chorych na raka szyjki macicy kształtuje się w granicach od 30 do 70%. Istotny ich wzrost wykrywany jest w zakresie od 43% przypadków w stopniu zaawansowania IB do 100% w stopniach IIIB i IVA. Wzrost stężeń markera, jak również bezwzględny jego poziom mają zatem istotny związek ze stopniem klinicznego zaawansowania raka. Wykazano, że oznaczenie stężeń CYFRA 21-1 ma zbliżoną do SCC-Ag wartość prognostyczną (u około 65% chorych), co może być wykorzystane w przypadku nowotworów szyjki macicy, które nie wytwarzają antygeny raka płaskonabłonkowego<sup>(13,17)</sup>.

## WNIOSKI

Prezentowane wyniki badań własnych nie potwierdzają zależności pomiędzy stężeniem badanych markerów a histologicznym zróżnicowaniem raka oraz wczesnym stopniem jego klinicznego zaawansowania. Wskazują jednak na możliwość prognozowania czasu przeżycia. Wysokie stężenia CYFRA 21-1 i SCC-Ag wykazano odpowiednio u 58% i 52% chorych w grupie, której czas przeżycia wynosił mniej niż 5 lat. Uzyskane wyniki sugerują, że wysokie wyjściowe stężenia obu markerów uzasadniają konieczność zastosowania neoadjuwantowej chemioterapii poprzedzającej leczenie operacyjne.

In studies published to date, the range of normal serum SCC-Ag levels varies widely from 1.5 to 5 ng/ml. Mean sensitivity of the marker has been estimated at 20-80%, while its mean specificity – at 75-98%. Concentrations of this antigen above accepted normal range were documented in about 30% of stage I cancer cases, in about 50% of stage II cases and in over 90% of stage IV cancer cases. Significant differences in SCC-Ag levels were noticed, depending on invasion of blood vessels and stroma. Unfortunately, in poorly differentiated cancers (G3), in large non-keratinizing cells (LNKC) and in small non-keratinizing cells (SNKC), it is present in trace quantities only<sup>(5)</sup>.

After surgical treatment, SCC-Ag level returns to normal values within about 7 days. Remaining at a low level in consecutive follow-up tests, it confirms complete surgical resection of tumor, while persistent above-normal levels suggest an active malignancy. Predictive value of postoperative increase of SCC-Ag titer is paramount, as in a significant proportion of patients it precedes by about 3 months the manifestation of clinical signs of a recurrence<sup>(6,14,18)</sup>.

Diagnostic sensitivity of CYFRA 21-1 assays in patients with cervical cancer is estimated at a 30-70% level. A significant increase of titer is seen in 43% of patients at FIGO stage IB and in 100% of patients at FIGO stage IIIB and IVA. Therefore, elevation of level of this marker, as well as absolute value thereof are closely correlated with clinical stage of cancer. According to recent research, elevation of levels of CYFRA 21-1 and SCC-Ag have similar prognostic value (in about 65% of patients), which may prove useful in cervical cancer cases which do not secrete SCC antigen<sup>(13,17)</sup>.

## CONCLUSIONS

Presented results of own studies failed to confirm any association between serum level of markers studied, histological differentiation grade and early clinical stage of cancer. Nevertheless, they do indicate a possibility to predict duration of survival. High levels of CYFRA 21-1 and SCC-Ag were detected in 58% and in 52% of patients, respectively, in the subgroup surviving less than 5 years. Results obtained suggest that high baseline level of both markers justify application of neoadjuvant chemotherapy prior to surgical treatment.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Bielska-Lasota M., Inghelmann R., van de Poll-Franse L. i wsp.: EUROCARE Working Group: Trends in cervical cancer survival in Europe, 1983-1994: a population-based study. *Gynecol. Oncol.* 2007; 105: 609-619.
2. Moore D.H.: Cervical cancer. *Obstet. Gynecol.* 2006; 107: 1152-1161.
3. Sardi J.E., Boixadera M.A., Sardi J.J.: Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: a new trend. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2005; 17: 43-47.
4. Van de Putte G., Lie A.K., Vach W. i wsp.: Risk grouping in stage IB squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2005; 99: 106-112.

5. Gadducci A., Cosio S., Carpi A. i wsp.: Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomedicine Pharmacother.* 2004; 58: 24-38.
6. Gadducci A., Tana R., Fanucchi A. i wsp.: Biochemical prognostic factors and risk of relapses in patients with cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2007; 107 (supl. 1): S23-S26.
7. Gaarenstroom K.N., Kenter G.G., Bonfrer J.M. i wsp.: Can initial serum cyfra 21-1, SCC antigen, and TPA levels in squamous cell cervical cancer predict lymph node metastases or prognosis? *Gynecol. Oncol.* 2000; 77: 164-170.
8. Kato H., Torigoe T.: Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1977; 40: 1621-1628.
9. de Bruijn H.W., Duk J.M., van der Zee A.G. i wsp.: The clinical value of squamous cell carcinoma antigen in cancer of the uterine cervix. *Tumour Biol.* 1998; 19: 505-516.
10. Esajas M.D., Duk J.M., de Bruijn H.W. i wsp.: Clinical value of routine serum squamous cell carcinoma antigen in follow-up of patients with early-stage cervical cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3960-3966.
11. Chu P.G., Weiss L.M.: Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathology* 2002; 40: 403-439.
12. Terlikowski S., Lenczewski A., Dobrzycka B. i wsp.: Wartość prognostyczna stężeń fragmentów cytokeratyny 19 (CYFRA 21-1) w surowicy krwi chorych na raka szyjki macicy. *Gin. Onkol.* 2004; 2: 181-185.
13. Yazigi R., Castillo R., Aliste G. i wsp.: Cyfra 21-1 marker in carcinoma of the cervix. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2000; 10: 203-206.
14. Davelaar E.M., van de Lande J., von Mensdorff-Pouilly S. i wsp.: A combination of serum tumor markers identifies high-risk patients with early-stage squamous cervical cancer. *Tumor Biol.* 2008; 29: 9-17.
15. Volgger B., Aspisirengil C., Genser-Krimbacher E. i wsp.: Prognostic significance of TPA versus SCC-Ag, CEA and neopterin in carcinoma of the uterine cervix. *Cancer Lett.* 2008; 262: 183-189.
16. Juang C.M., Wang P.H., Yen M.S. i wsp.: Application of tumor markers CEA, TPA, and SCC-Ag in patients with low-risk FIGO stage IB and IIA squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.* 2000; 76: 103-106.
17. Molina R., Filella X., Augé J.M. i wsp.: CYFRA 21.1 in patients with cervical cancer: comparison with SCC and CEA. *Anticancer Res.* 2005; 25: 1765-1771.
18. Reesink-Peters N., van der Velden J., ten Hoor K.A. i wsp.: Preoperative serum squamous cell carcinoma antigen levels in clinical decision making for patients with early-stage cervical cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1455-1462.
19. Pras E., Willemse P.H., Canrinus A.A. i wsp.: Serum squamous cell carcinoma antigen and CYFRA 21-1 in cervical cancer treatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 52: 23-32.

## Informacja dla Autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „Current Gynecologic Oncology” wyższą indeksację MNiSW i Index Copernicus, zwracamy się do Państwa o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

- Publikację należy opatrzyć **afiliacją** – z podaną nazwą ośrodka/ów, adresem do korespondencji, numerem telefonu, faksu, adresem e-mail.
- Praca powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **200-250 słów**. Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Wnioski.
- Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż 5. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu. Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.
- **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: Wstęp, Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Omówienie, Wnioski, Piśmiennictwo.
- **Piśmiennictwo** należy ułożyć w **kolejności cytowania**.

## Information for Contributors!

In order to ensure a higher MNiSW and Index Copernicus score for our journal “Current Gynecologic Oncology”, we ask you to comply with the following conditions when preparing your manuscripts for publication:

- Authors’ **affiliation** should be clearly stated, providing the name of centre, address for correspondence, phone and fax number and e-mail address.
- Paper should be preceded by an **abstract** counting **200-250 words**. Abstract of original paper should be structured, i.e. should be subdivided into the following sections: Aim of paper, Material and methods, Results and Conclusions.
- The number of **key words** should not be less than 5. Key words should not be a repetition of the title. At best, use key words from the MeSH catalogue.
- **Original paper** should include the following sections: Introduction, Aim of paper, Material and methods, Results, Discussion, Conclusions, References.
- **References** should be listed in the **order of appearance**.