

بررسی فراوانی آنتیژن اسکواموسل کارسینوما در نمونه خون مبتلایان به سرطان سلولهای سنگفرشی دهانه رحم قبل از درمان

دکتر فاطمه همایی، دکتر زهره یوسفی، دکتر محمد خواجه‌دلوبی، دکتر وحید موسوی توشیزی*

* مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

چکیده

سابقه و هدف: سرطان دهانه رحم دومین سرطان شایع زنان می‌باشد. آنتیژن اسکواموسل کارسینوما (SCCAg) در بین فاکتورهای پروگنوتیک سرطان سرویکس قرار دارد. هدف مطالعه حاضر بررسی فراوانی آنتیژن مذکور در نمونه خون بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم قبل از درمان و همچنین بررسی ارتباط آن با سن، پاتولوژی، مرحله و درجه تومور است.

روش بررسی: بیماران مراجعه‌کننده به مرکز انکولوژی بیمارستان قائم (عج) مشهد طی سالهای ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۲ در صورتی‌که تحت درمان قرار نگرفته و قادر هر گونه سرطان سلول سنگفرشی دیگری بودند، وارد مطالعه شده و پس از تکمیل پرسشنامه مقادیر آنتیژن اسکواموسل کارسینوما خون قبل از درمان با روش رادیوایمنوآسی (RIA) تعیین گردید.

یافته‌ها: ۵۲ بیمار واحد شرایط مطالعه بودند. میانگین سنی بیماران ۵۲/۹ سال و شایعترین علامت در زمان مراجعة خونریزی (۰/۹۴٪) بود. ۳۵ بیمار (۰/۶۴٪) در مرحله دو قرار داشتند و ۲۶ بیمار (۰/۴۱٪) درای گرید یک تومور بودند. در ۲۹ بیمار (۰/۵۵٪) تیتر از آنتیژن اسکواموسل کارسینوما مثبت بود. میانگین تیتر از ۱۵/۳۷ نانوگرم در میلی‌لیتر و میانه آن ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. بررسیهای اولیه نشان از اختلاف آماری مشخص با اندازه تومور، مرحله، گرید و متاستاز لنفاوی داشت.

نتیجه‌گیری: با توجه به اینکه آنتیژن اسکواموسل کارسینوما در درصد قابل توجهی از بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم مثبت شده است می‌توان از آن بعنوان تومور مارکر در آینده استفاده کرد.

واژگان کلیدی: آنتیژن اسکواموسل کارسینوما، کارسینوم سرویکس، تومور مارکر.

سلولهای سنگفرشی کارسینوم دهانه رحم به عنوان تومور مارکر در این بیماران استفاده شود. این آنتیژن با استفاده از رادیوایمنوآسی (Radioimmunoassay=RIA) در سرم بیماران قابل بررسی است. در مطالعات مختلف ثابت شده است که این آنتیژن در سرم مبتلایان به سرطان سرویکس به میزان ۶۵-۷۶ درصد بالاتر از حد نرمال است. آنتیژن اسکواموسل کارسینوما سرم قبل از درمان با مرحله بیماری ارتباط دارد. افرون بر اینکه به عنوان فاکتور پیش‌آگهی کننده پاسخ به درمان نیز کاربرد داشته و ماهها قبل از اینکه عود بیماری از لحاظ بالینی ظاهر گردد، افزایش می‌یابد (۲-۴).

مقدمه

سرطان سرویکس دومین سرطان شایع زنان است اما در آمار مربوط به منطقه جغرافیایی ایران، شایعترین بدخیمی دستگاه تناسلی زنان به شمار می‌رود (۱). علیرغم استفاده از تست غربالگری پاپ اسمیر هنوز بیماران مراجعة کننده به مراکز درمانی با سرطان سرویکس در مراحل تهاجمی و پیشرفته مراجعة می‌کنند. از سالها قبل سعی شده است از مارکری به نام آنتیژن اسکواموسل کارسینوما (SCCAg) حاصل از

آدرس نویسنده مسئول: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، بیمارستان امید، مرکز تحقیقات سرطان.

دکتر فاطمه همایی (email: homaeif@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۱۰/۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۲/۲

کارسینوما همراه با بیوتین ترکیب و به مدت ۱ ساعت رها شده تا واکنش صورت گیرد (بیوتین اتصال آنتیزن و آنتیبادی‌ها را تسهیل می‌کند). سپس ۴ مرتبه طروف آزمایش شسته و ماده رنگ‌زا افزوده می‌شود و در طی واکنش آنزیمی اگر آنتیزن وجود داشته باشد، رنگ آبی بعد از ۵ دقیقه ظاهر می‌گردد.

شدت رنگ با مقدار آنتیزن موجود در نمونه متناسب است. همچنین می‌توان بعد از ۵ دقیقه با استفاده از محلول اسید کلریدریک (HCl) واکنش را متوقف کرده و از پیشرفت بیشتر واکنشهای آنزیمی جلوگیری کرد. درصورتی که از محلول اسید کلریدریک استفاده نشود، نمونه توسط اسپکتروفوتومتر در طول موج ۶۲۰ نانومتر و در صورتی که از محلول اسید کلریدریک استفاده شده باشد، در طول موج ۴۰۵ نانومترخوانده می‌شود. سپس میزان جذب نوری بر روی منحنی استاندارد برد شده و میزان آنتیزن بر حسب نانوگرم در میلی لیتر گزارش می‌شود. طبق توصیه شرکت تولیدکننده کیت‌های تشخیصی، هر آزمایشگاه بایستی مقادیر استاندارد مثبت و منفی را خود تعیین کند که در آزمایشگاه محل انجام طرح غلظت آنتیزن اسکواموسل کارسینوما بالاتر از ۳ نانوگرم در میلی لیتر مثبت در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

در این مطالعه ۵۲ بیمار واجد شرایط ورود به مطالعه بودند. میانگین سنی بیماران ۵۲/۹ سال (۲۸-۷۸ سال) و ۵۵/۶٪ بیماران پرمه‌منوبوز و ۴۴/۴٪ آنها یائسه بودند. ۳۲ نفر (۶۱/۵) با خونریزی غیرطبیعی از رحم و ۱۹ نفر (۳۶/۵٪) با خونریزی بعد از نزدیکی مراجعة کرده بودند. در مجموع شکایت اصلی ۹۴/۱٪ بیماران، خونریزی واژینال غیرطبیعی بود. در بررسی آسیب‌شناسی کلیه بیماران ۵۲ نفر (۵٪) کارسینوم سلول سنگفرشی داشتند. در ۴۰ بیمار درجه (Grade) آسیب‌شناسی مشخص گردید که ۱۷ نفر (۴۲/۵٪) گرید یک، ۱۴ نفر (۳۵٪) گرید دو و ۹ نفر (۲۲/۵٪) گرید سه بودند.

کلیه بیماران توسط متخصص زنان طرح مجدداً معاینه و طبق سیستم مرحله‌بندی فیگو (FIGO) طبقه‌بندی شدند. به طوری که ۶ نفر (۱۱/۵٪) در مرحله یک، ۳۳ نفر (۶۳/۵٪) در مرحله ۲، ۹ نفر (۱۷/۳٪) در مرحله ۳ و ۴ نفر (۷/۷٪) در مرحله ۴ مراجعت کرده بودند.

پس از انجام سی‌تی اسکن و معاینه بالینی، ارزیابی غدد لنفاوی تنها در ۳۴ مورد امکان پذیر بود. به طوریکه ۲۰ نفر (۵۸/۸٪) در گیری غدد لنفاوی نداشتند. در اکثر موارد غدد

فقدان سابقه قبلی مovid انجام این پژوهش از یک سو و فراوانی این سرطان در جامعه زنان ایرانی و پیشرفته بودن اکثر موارد ابتلاء به آن از سوی دیگر موجب گردید اندازه‌گیری این مارکر و میزان مثبت شدن آن قبل از درمان مبتلایان از اهمیت خاصی برخوردار گردد. در این مطالعه رابطه میان اندازه مارکر مورد نظر با عوامل دیگر مثل سن، درجه تومور و مرحله بیماری در جامعه ایرانی بررسی گردید. انتظار می‌رود این تحقیق مقدمه‌ای برای بررسیهای بیشتر درباره پاسخ به درمان وعود تومور و ارتباط آن با آنتیزن اسکواموسل کارسینوما در آینده باشد.

مواد و روشها

در این مطالعه مقطعی، از خانمهای مبتلا به سرطان سلول سنگفرشی دهانه رحم که طی سالهای ۱۳۸۵-۱۳۸۲ لغایت به مرکز انکولوژی بیمارستان قائم (عج) مشهد مراجعه نموده، در صورتی که هنوز تحت درمان اعم از رادیوتراپی، شیمی‌درمانی یا جراحی قرار نگرفته بودند، شرح حال اخذ، معاینه بالینی دقیق جهت رد سایر سرطانهای سلول سنگفرشی (ولو، ریه، مری و سروگردان) صورت گرفته و در صورت عدم ابتلای هم‌زمان به هر یک از سرطانهای مذکور، ابتدا طی مصاحبه حضوری سوالات مربوط به طرح از آنها پرسیده و پس از کسب اجازه بیمار، وارد طرح تحقیقاتی می‌شدند. کلیه بیماران توسط همکار متخصص زنان طرح مجدداً تحت معاینه دستگاه تناسلی به منظور تعیین اندازه تومور و مرحله‌بندی طبق سیستم FIGO قرار می‌گرفتند. علاوه بر این برای بیماران رادیوگرافی قفسه‌سینه، سی‌تی اسکن شکم و لگن جهت ارزیابی میزان گسترش تومور به غدد لنفاوی و ریه درخواست می‌شد. مجموعاً در طی این مدت ۵۶ بیمار واجد شرایط تحقیق تشخیص داده شدند. این تعداد به دلیل اینکه ۲ بیمار بعد از شروع درمان، تحت آزمایش آنتیزن اسکواموسل کارسینوما قرار گرفته و در ۲ مورد آدنوسکواموس گزارش شده بود، به ۵۲ بیمار تقلیل یافت. همچنین در این مرحله سرطان سلول سنگفرشی سرویکس بیماران از طریق گزارش مکتوب پاتولوژی همراه بیماران تأیید می‌گردید.

قبل از شروع درمان، نمونه خون لازم جهت بررسی سطح آنتیزن اسکواموسل کارسینوما از بیمار گرفته شده و در آزمایشگاه مرجع اندازه‌گیری آن به کمک روش RIA و با تکنیک ساندویچ مستقیم انجام شد (کیت CANAg Scc EIA، کشور سوئد). روش کار به اختصار بدین صورت است که نمونه سرم بیماران با آنتیبادی‌های منوکلونال ضد اسکواموسل

مشیت، اندازه تومورها بزرگتر از ۴ سانتی‌متر بیشتر بود ($p=0.31/6$).^۷

در مرحله ۲، از بین ۳۳ بیمار، ۱۸ بیمار (۵۴/۵٪) آنتیژن مثبت بودند. میانگین سطح آنتیژن در این مرحله $8/8$ نانوگرم در میلی‌لیتر (میانه $3/5$ نانوگرم در میلی‌لیتر) بود. در مرحله ۳، از بین ۹ بیمار، ۵ بیمار آنتیژن مثبت بودند و میانگین سطح آنتیژن در این مرحله $11/6$ نانوگرم در میلی‌لیتر (میانه $9/1$ نانوگرم در میلی‌لیتر) بود. ۴ بیمار در مرحله ۴ قرار داشتند که سطح آنتیژن در 3 نفر از آنها بالاتر از حد نرمال (میانگین $17/2$ و میانه $14/4$ نانوگرم در میلی‌لیتر) بود. ارتباط بین درجه بیماری و درگیری غدد لنفاوی با آنتیژن اسکواموسل کارسینوما در جدول ۱ آورده شده است.

بحث

در ایران طبق آمار گلوبکن ۲۰۰۲، سرطان سرویکس با بروز $4/4$ در $100,000$ ، پنجمین سرطان شایع در بین زنان است (۳) ولی متاسفانه بدلیل عدم استفاده روتین از تست غربالگری پاپ اسمیر هنوز بیماران در مراحل پیشرفته مراجعه می‌کنند. در این مطالعه اکثر بیماران در مرحله ۲ مراجعه کرده بودند ($64/8$). سن متوسط ابتلا به سرطان سرویکس در مطالعه حاضر $52/9$ سال بود که مشابه سایر آمارها است (۲). همچنین در 29 بیمار (۵۵/۷٪) سطح آنتیژن اسکواموسل کارسینوما سرمی بالاتر از 3 نانوگرم در میلی‌لیتر بود که از این حيث تقریباً مشابه سایر مطالعات است (۴-۷).

در مطالعه حاضر، میانگین آنتیژن قبل از رادیوتراپی $9/2$ نانوگرم در میلی‌لیتر بود که مشابه مطالعه انجام شده توسط مایمان و همکارانش در دانشگاه ایالتی نیویورک است. در مطالعه مذکور میانگین سطح آنتیژن اسکواموسل کارسینوما $10/5$ نانوگرم در میلی‌لیتر گزارش شد (۸).

اگرچه در مطالعه حاضر ارتباط معنی‌داری بین سن و سطوح آنتیژن اسکواموسل کارسینوما یافت نشد، ولی در خانمهای زیر 40 سال، میانگین آنتیژن به مراتب بالاتر از خانمهای بالای 40 سال بود ($17/5$ در برابر $8/1$ نانوگرم در میلی‌لیتر). همچنین در $71/4$ ٪ خانمهای زیر 40 سال در مقابل خانمهای بالای 40 سال آنتیژن اسکواموسل کارسینوما مثبت بود. لذا با توجه به اینکه سن در برخی از مطالعات یک فاکتور پریگنوسنیک بوده و عاقبت سرطان سرویکس در خانمهای جوان بدتر است (۹)، مثبت شدن این آنتیژن می‌تواند با سن پایین‌تر و عاقبت بدتر بیماران همراه باشد.

لنفاوی لگنی (۱۰ نفر) درگیر و تنها در 2 مورد غدد لنفاوی اینگوینال و 2 نفر نیز غدد لنفاوی پاراآئورت از نظر بالینی و پاراکلینیک به نظر درگیر بود.

در مجموع در 23 نفر (۴۴/۳٪) آنتیژن اسکواموسل کارسینوما منفی و در 29 نفر (۵۵/۷٪) مثبت بود. میزان آنتیژن مذکور قبل از رادیوتراپی بطور میانگین $9/2$ نانوگرم در میلی‌لیتر (با میانه $4/1$ نانوگرم در میلی‌لیتر) و حداقل $0/2$ و حداقل 66 قرار دارد که سطح آنتیژن در میلی‌لیتر محاسبه شد (جدول ۱).

در افراد کمتر از 40 سال (۷ مورد)، 5 بیمار (۷۱/۴٪) آنتیژن مثبت بودند در حالی که در افراد بالای 40 سال، 24 بیمار (۵۳/۳٪) آنتیژن مثبت بودند (NS). میانگین سطح آنتیژن در افراد کمتر از 40 سال، $17/5$ و در افراد بالای 40 سال، $8/1$ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. به نظر می‌رسد مقادیر آنتیژن اسکواموسل کارسینوما در خانمهای جوان بیشتر مثبت می‌شود گرچه این ارتباط از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (جدول ۱).

جدول ۱- مقایسه فراوانی، میانگین و بازه میزان آنتیژن اسکواموس سل در بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم با فاکتورهای پیش‌آگهی بیماران

سن (سال)	آنتیژن اسکواموس سل (بازه) آنتیژن (ng/ml)	آنتیژن اسکواموس میانگین		مرحله (stage)	درجه (grade)	درگیری غدد مثبت	لنفاوی منفی
		منفی	مثبت				
$0/0-8$	(۰/۵-۶۶) $17/5$	۵	۲	<40	مرحله (stage)	<40	≥ 40
	(۰/۲-۴۸) $8/1$	۲۴	۲۱				
	(۰/۲-۱۰) $4/1$	۳	۳	4	درجه (grade)	1	2
	(۰/۲-۶۶) $8/8$	۱۸	۱۵				
$0/0-4$	(۰/۲-۴۸) $11/6$	۵	۴	5	(grade)	3	4
	(۲/۲-۳۷) $17/2$	۳	۱				
	(۰/۵-۲۵) $6/1$	۷	۹	6	درجه (grade)	1	2
	(۰/۲-۱۹) $5/2$	۷	۶				
$0/0-0.8$	(۰/۵-۶۶) $21/1$	۷	۱	7	درجه (grade)	3	4
	(۰/۲-۶۶) $11/0$	۱۲	۷				
	(۱-۲۵) $10/9$	۹	۳	12	درجه (grade)	1	2

در مرحله یک، 3 بیمار آنتیژن مثبت بودند. در این مرحله تمام موارد مثبت در مرحله Ib2 بودند (تومور >4 سانتی‌متر). میانگین سطح آنتیژن در این گروه $7/7$ نانوگرم در میلی‌لیتر در مقایسه با سطح آنتیژن در بیماران با تومورهای کمتر از 4 سانتی‌متر ($5/0$ نانوگرم در میلی‌لیتر) بالاتر بود ($p=0.023$). بنابراین رابطه بین اندازه تومور با سطح آنتیژن معنی‌دار است ($p=0.04$) در تومورهای با آنتیژن اسکواموسل کارسینوما

از کسانی که آنتیژن مثبت بودند، ۹ نفر (۴۲/۹٪) با درگیری غدد لنفی مراجعه کرده‌اند که از این تعداد ۴ نفر با درگیری غدد لنفی پاراآئورت و اینگوینال دارای مقادیر آنتیژن اسکواموسل کارسینوما مثبت بودند. از آنجا که اکثر بیماران مطالعه حاضر غیرقابل جراحی بودند و معیار ارزیابی غدد لنفاوی در مطالعه ما سی‌تی اسکن بود، این نتایج قابل تعمیم نمی‌باشد. لین و همکاران با مطالعه ۲۸۴ بیمار با مرحله IB و IIA سرطان سنگفرشی سرویکس نشان دادند سطوح آنتیژن اسکواموسل کارسینوما بالا با احتمال بیشتر متاستاز غدد لنفی همراه است (۱۵). در دو مطالعه دیگر هم سطوح آنتیژنی بالای قبل از درمان با متاستاز به غدد لنفی ارتباط داشت (۱۴، ۱۳). در مطالعه هونگ در تایوان، غدد لنفاوی قابل تشخیص در سی‌تی اسکن با سطح آنتیژن ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر همراه بود (۱۶). هر چند در مطالعه پتسنر و همکاران بر روی ۶۵ بیمار با مرحله Ib سرطان سنگفرشی سرویکس، هیچ‌کدام از بیماران با درگیری مخفی غدد لنفی پاراآئورتیک سطوح بالای آنتیژن اسکواموسل کارسینوما نداشتند (۱۷).

در مجموع با توجه به فراوانی و رابطه آنتیژن اسکواموسل کارسینوما با فاکتورهای موثر در عاقبت سرطان دهانه رحم و محدودیتهای موجود نظیر عدم دسترسی به روشهای نوین پیگیری بیماران از جمله PET scan و عود ۵۰ درصدی مبتلایان به سرطان سرویکس غیرقابل جراحی، اندازه‌گیری آنتیژن اسکواموسل کارسینوما قبل از درمان در جامعه ایرانی می‌تواند ابزاری مفید و کارآ به عنوان یک تومور مارکر در پیگیری این بیماری باشد.

تشکر و قدردانی

با تشکر و امتنان از همکاری ارزشمند گروههای رادیوتراپی انکولوژی و تومور کلینیک زنان دانشگاه علوم پزشکی مشهد.

در مطالعه حاضر میانگین سطح آنتیژن با افزایش مرحله بیماری، بالاتر می‌رفت. این یافته مشابه سایر گزارشات است (۱۰، ۱). در مطالعه بریئشی و همکارانش در بیمارستان دانشگاهی ژنو سوئیس، غلظت سرمی آنتیژن اسکواموسل کارسینوما در افراد سالم و بیماران با بدخیمی سرویکس اندازه‌گیری شد. در این مطالعه ۵۳/۸٪ بیماران با کانسر مهاجم سرویکس مرحله ۱، ۸۵/۸٪ بیماران با بیماری مرحله ۲ و ۹۶/۵٪ بیماران با کانسر مرحله ۳ و ۴ سطوح آنتیژنی بالاتر از ۲ نانوگرم در میلی‌لیتر داشتند (۱۱). در یک مطالعه دیگر، از بین ۱۰۳ بیمار، ۵۳٪ سطوح بالای آنتیژن قبل از درمان داشتند که با افزایش مرحله بیماری این درصد افزایش می‌یافت (۱۲).

در مطالعه دوک و همکاران طی سالهای ۱۹۷۸ تا ۱۹۹۴ در هلند ۶۵۳ بیمار با سرطان سنگفرشی سرویکس مورد مطالعه قرار گرفتند. سطوح بالای آنتیژن اسکواموسل کارسینوما قبل از درمان بطور مشخص با مرحله بیماری مرتبط بود (۱۳). در مطالعه کورنافل و همکاران در لهستان نیز مقادیر بالای آنتیژن در تومورهای با مرحله بالا گزارش شد (۱۰). لازم به ذکر است که در این مطالعه ۴ بیمار مرحله ۱، در Stage Ib2 بودند یعنی تومور بیشتر از ۴ سانتیمتر داشتند که خود دلیلی بر رابطه اندازه تومور با تیتر آنتیژن اسکواموسل کارسینوما است. این یافته مشابه نتایج مطالعات بریشی و مایمن می‌باشد (۱۱، ۸). بطوری‌که در مطالعه مایمن متوسط آنتیژن ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر بود و بخوبی با مرحله بیماری ارتباط داشت. در یک مطالعه دیگر بین سطوح بالای آنتیژن اسکواموسل کارسینوما و تومورهای بیشتر از ۴ سانتیمتر ارتباط وجود داشت (۱۴).

در بررسی بین آنتیژن و درجه (grade) تومور بطور مشهود و کاملاً معنی‌دار اکثر بیماران با تومور درجه ۳، آنتیژن مثبت بودند. این یافته مشابه نتایج کورنافل و همکاران است (۱۰).

REFERENCES

- Jhingran A, Eifel P, Wharton J, et al (editors). Cancer medicine. 7th ed. BC Decker, Ontario, Canada, 2006;p:1497-1521.
- Berek J, Hacker NF, editors. Practical gynecology oncology. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004;p:337-95.
- GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Press, Lyon, France. 2002.
- Neunteufel W, Tatra G, Bieglmayer C. Serum squamous cell carcinoma antigen levels in women with neoplasm of the lower genital tract and in healthy controls. Arch Gynecol Obstet 1989;246(4):243-50.
- Senekjian EK, Young JM, Weiser PA, Spencer CE, Magic SE, Herbst AL. An evaluation of squamous cell carcinoma antigen in patients with cervical squamous cell carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1987;157(2):433-9.

6. Meier W, Eiermann W, Stieber P, Schneider A, Fateh-Moghadam A, Hepp H. Experiences with SCC antigen, a new tumor marker for cervical carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25(11):1555-9.
7. Holloway RW, Moradi M. Monitoring the course of cervical carcinoma with the squamous cell carcinoma serum radioimmunoassay. *Obstet Gynecol* 1990;76(1):156-7.
8. Maiman M, Feuer G, Fruchter RG, Shaw N, Boyce J. Value of squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;34(3):312-6.
9. Rutledge FN, Mitchell MF, Munsell M, Bass S, McGuffee V, Atkinson EN. Youth as a prognostic factor in carcinoma of the cervix: a matched analysis. *Gynecol Oncol* 1992;44(2):123-30.
10. Kornafel J, Wawrzkiewicz M. Evaluation of diagnostic usefulness of CEA, hCG and SCC antigens in cervical cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 1989;10(5):319-22.
11. Brioschi PA, Bischof P, Delafosse C, Krauer F. Squamous-cell carcinoma antigen (SCC-A) values related to clinical outcome of pre-invasive and invasive cervical carcinoma. *Int J Cancer* 1991;47(3):376-9.
12. Bolli JA, Doering DL, Bosscher JR, Day TG Jr, Rao CV, Owens K, et al. Squamous cell carcinoma antigen: clinical utility in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1994;55(2):169-73.
13. Duk JM, Groenier KH, de Bruijn HW, Hollema H, ten Hoor KA, van der Zee AG, et al. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen: a newly identified prognostic factor in early-stage cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 1996;14(1):111-8.
14. 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(2):309-13.
15. Lin H, Chang Chien CC, Huang EY. The role of pretreatment squamous cell carcinoma antigen in predicting nodal metastasis in early stage cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79(2):140-4.
16. Hong JH, Tsai CS, Chang JT, Wang CC, Lai CH, Lee SP, et al. The prognostic significance of pre- and post-treatment SCC levels in patients with squamous cell carcinoma of the cervix treated by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(4):823-30.
17. Patsner B, Orr JW Jr, Allmen T. Does preoperative serum squamous cell carcinoma antigen level predict occult extracervical disease in patients with stage Ib invasive squamous cell carcinoma of the cervix? *Obstet Gynecol* 1989;74(5):786-8.