

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-103-110



Динамика уровня опухолеассоциированного маркера SCCA при неoadъювантной суперселективной внутриартериальной химиотерапии у больных плоскоклеточным раком шейки матки

Н.С. Сергеева¹, Н.В. Маршутина¹, Х.Р. Мальцагова², Т.А. Кармакова¹, И.И. Алентов¹, С.В. Мухтарулина², Т.И. Дешкина¹, А.Г. Рерберг¹, А.Д. Каприн^{3, 4}

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Нина Викторовна Маршутина prognoz.06@mail.ru

Введение. Оценка уровня опухолеассоциированного маркера SCCA (squamous cell carcinoma antigen) используется при плоскоклеточном раке шейки матки (РШМ) для прогнозирования течения опухолевого процесса, мониторинга эффективности химио- и химиолучевой терапии, а также для доклинического выявления рецидивов заболевания в мониторинге больных после завершения первичного лечения. Однако статьи, посвященные исследованию возможности использования SCCA в качестве дополнительного критерия эффективности неoadъювантной внутриартериальной химиотерапии (ВАХТ), являются пока единичными.

Цель работы – исследование уровня опухолевого маркера SCCA у больных местно-распространенным плоскоклеточным РШМ при неoadъювантной ВАХТ как дополнительного фактора оценки ее эффективности.

Материалы и методы. В исследование включены 53 пациентки с местно-распространенным плоскоклеточным РШМ IVb–IVc стадии (T1b–3bN0–1M0–1). Средний возраст больных – 45,6 (25–64) года. Все пациентки проходили суперселективную неoadъювантную ВАХТ с цисплатином (в комбинации с внутривенным введением доцетаксела или паклитаксела). Сывороточные уровни SCCA оценили у больных РШМ перед 1-м и после 2-го курса неoadъювантной ВАХТ в сопоставлении с клиническим эффектом лечения после 2 курсов (по критериям RECIST 1.1).

Результаты. Уровень SCCA после 2 курсов ВАХТ снизился у всех пациенток с исходно повышенной его концентрацией, при этом доля SCCA-положительных случаев уменьшилась с 71,7 до 26,4 %. При нормальных базовых значениях уровня SCCA полный ответ достигался чаще, чем при исходно повышенных (26,7 % против 15,8 %), при сходном распределении больных по стадиям опухолевого процесса в обеих подгруппах. Установлено, что если после 2 курсов неoadъювантной ВАХТ уровень SCCA превышает 2,1 нг/мл и/или (для случаев с исходно повышенным уровнем маркера) снижается менее чем на 60 % от базового, вероятность достижения полного ответа после реализации эффекта 2 курсов ВАХТ крайне мала. Обнаружена выраженная корреляция ($R = 0,829$) между исходным уровнем SCCA и степенью его снижения после 2 курсов ВАХТ в группе больных с полным ответом после 2-го курса ВАХТ, которая становилась ниже при достижении частичного ответа ($R = 0,778$) или стабилизации опухолевого процесса ($R = 0,750$).

Выводы. Динамику изменения уровня SCCA после 2 курсов неoadъювантной ВАХТ у больных РШМ можно использовать как дополнительный критерий степени ее эффективности.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак шейки матки, неoadъювантная внутриартериальная химиотерапия, опухолеассоциированный маркер SCCA

Для цитирования: Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Мальцагова Х.Р. и др. Динамика уровня опухолеассоциированного маркера SCCA при неoadъювантной суперселективной внутриартериальной химиотерапии у больных плоско-

клеточным раком шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):103–10. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-103-110

Dynamics of level of the tumor-associated marker SCCA in neoadjuvant superselective intra-arterial chemotherapy in patients with cervical squamous cell carcinoma

N.S. Sergeeva¹, N.V. Marshutina¹, Kh.R. Maltsagova², T.A. Karmakova¹, I.I. Alentov¹, S.V. Mukhtarulina², T.I. Dezhkina¹, A.G. Rerberg¹, A.D. Kaprin^{3, 4}

¹P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Intervention Radiology — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; Build. 451, 3-ya Parkovaya St., 105425 Moscow, Russia;

³National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

⁴Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Nina Viktorovna Marshutina *prognoz.06@mail.ru*

Background. Evaluation of a tumor-associated marker SCCA (squamous cell carcinoma antigen) level is used in cervical squamous cell carcinoma (CC) to predict the course of the tumor process, monitor the effectiveness of chemo- and chemoradiotherapy, and for preclinical detection of recurrence in follow-up of patients after the completion of primary treatment. However, publications devoted to the study of the possibility of using SCCA level as an additional criterion for the effectiveness of neoadjuvant intra-arterial chemotherapy (IACT) are still rare.

Aim. Study of the tumor marker SCCA level in patients with locally advanced squamous CC during neoadjuvant IACT as an additional factor in assessing its effectiveness.

Materials and methods. 53 patients with locally advanced squamous CC IB–IVB stages (T1b–3bN0–1M0–1) were included to the study. The mean age of patients was 45.6 years (25–64 years). All patients underwent superselective neoadjuvant IACT with cisplatin (in combination with intravenous administration of docetaxel or paclitaxel). Serum SCCA levels in CC patients were assessed before the first and after the second course of neoadjuvant IACT compared to the clinical effect of treatment after two courses (RECIST 1.1 criteria).

Results. SCCA level after 2 courses decreased in all patients with initially increased its level, while the proportion of SCCA-positive cases decreased from 71.7 to 26.4 %. When baseline SCCA values were normal, a complete response was achieved more often than with initially elevated levels (26.7 % vs 15.8 %), while distribution by tumor stages was similar in both subgroups. It has been established that if, after 2 courses of neoadjuvant IACT, SCCA levels exceeds 2.1 ng/ml and/or (for patients with initially increased SCCA value) it decreased by less than 60 % from the baseline, probability to achieve complete response after realization of effect of 2 courses of IACT was extremely small. Strong correlation ($R = 0.829$) between initial level of SCCA and degree of its decrease after 2 courses of IACT was discovered in the group of patients with complete response after the second course of IACT. It was getting lower in partial response group ($R = 0.778$) and stabilization group ($R = 0.750$).

Conclusion. Dynamics of SCCA level after 2 courses of IACT in squamous CC patients can be used as additional criterion of the degree of treatment effectiveness.

Keywords: squamous cervical cancer, neoadjuvant intra-arterial chemotherapy, tumor marker SCCA

For citation: Sergeeva N.S., Marshutina N.V., Maltsagova Kh.R. et al. Dynamics of level of the tumor-associated marker SCCA in neoadjuvant superselective intra-arterial chemotherapy in patients with cervical squamous cell carcinoma. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2022;18(4):103–10. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-103-110

Введение

Серологический опухолеассоциированный маркер SCCA (squamous cell carcinoma antigen) в течение многих лет используется при плоскоклеточном раке шейки матки (РШМ) для прогнозирования течения опухолевого процесса, мониторинга эффективности химио- и химиолучевой терапии, а также для доклинического выявления рецидивов заболевания в мониторинге больных после завершения первичного лечения [1–8]. В последние годы опубликован ряд статей,

в которых исследуют возможность использования SCCA в качестве предиктора эффективности внутривенной неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) по исходному уровню маркера и степени его снижения после 1-го курса химиотерапии. Авторы отмечают, что лишь часть больных РШМ IB1–IIIB стадии имеют исходно повышенный (>2,0–3,5 нг/мл в зависимости от тест-системы) уровень SCCA [9, 10]. Уже после 1-го курса НАХТ концентрация SCCA снижается у большинства пациенток, однако лишь у части из них

достигает нормального уровня [11–14]. Так, X. Li и соавт. показали, что исходная концентрация SCCA, превышающая 3,5 нг/мл (cut-off), у больных РШМ IB1–IIIB стадии по FIGO является фактором слабого ответа на НАХТ [15]. P. Chen и соавт. считают, что снижение уровня SCCA после 1-го курса НАХТ на 42 % и более – прогностический фактор чувствительности к химиотерапии (либо полный ответ (ПО), либо частичный ответ (ЧО)) [13]. T. Li и соавт. установили, что фактором слабого ответа или его отсутствия на внутривенную НАХТ является сочетание уровня SCCA >3,5 нг/мл после 1-го курса терапии и генотипа TT rs2686344 [2]. G. Scambia и соавт. полагают, что сочетание 2 опухолевых маркеров – CA15–3 и SCCA – лучше предсказывает ответ на НАХТ [10]. Таким образом, в целом критерии для использования SCCA для прогнозирования эффективности внутривенной НАХТ пока не разработаны.

В последние годы в клиническую практику был внедрен новый вариант регионарной химиотерапии – суперселективная неoadьювантная внутриартериальная химиотерапия (ВАХТ), которая выполняется больным местно-распространенным РШМ при условии хорошего кровоснабжения опухоли и невозможности выполнения на 1-м этапе хирургического вмешательства [16]. Этот метод заключается в применении суперселективного внутриартериального введения цисплатина в сочетании с внутривенным введением препаратов таксанового ряда (доцетаксел или паклитаксел) в неoadьювантном режиме [16]. Преимуществом неoadьювантной ВАХТ, в ряде работ дополненной селективной артериальной химиоэмболизацией, является создание более высокой концентрации химиопрепарата в органе-мишени и, как следствие, увеличение цитостатического эффекта наряду со снижением токсичности [17, 18].

Работы, посвященные исследованию возможности использования SCCA в качестве дополнительного критерия эффективности ВАХТ, являются пока единичными. Так, X. Vai и соавт. сравнивали динамику уровня SCCA у больных местно-распространенным РШМ в 2 группах: получивших ВАХТ ($n = 34$) и получивших внутривенную НАХТ ($n = 31$) [19]. Уровень SCCA после 1-го курса лечения снижался в обеих группах, но при ВАХТ это снижение было более выраженным [19]. В еще 1 публикации представлено 3 клинических случая ВАХТ больных местно-распространенным РШМ (FIGO IIB–IIIB стадии) и показано, что снижение уровня SCCA происходило параллельно с уменьшением объема опухолевых масс [20]. Таким образом, очевидно, что исследование клинической значимости SCCA при ВАХТ является актуальной задачей.

Целью настоящей работы было исследование уровня SCCA у больных местно-распространенным РШМ при ВАХТ (в сочетании с НАХТ) как возможного фактора оценки ее эффективности.

Материалы и методы

В исследование включено 53 первичных больных плоскоклеточным РШМ IB–IVB стадии (T1b–3bN0–1M0–1): I стадия – у 3 пациенток, II – у 23, III – у 26, IV стадия – у 1 пациентки. Средний возраст больных составлял 45,6 (25–64) года.

Все пациентки проходили регионарную неoadьювантную ВАХТ по оригинальной методике, разработанной в МНИОИ им П.А. Герцена и подробно описанной в работе Л.Г. Серовой и соавт. [16].

Регионарное внутриартериальное введение химиопрепарата включало следующие основные этапы. После катетеризации артерии, определения типа ветвления и расположения маточных артерий выполнялась суперселективная установка катетера с последующим введением химиопрепарата (разведенного в растворе 0,9 % NaCl) с рекомендуемой скоростью (3–4 мл/мин, с каждой стороны по 200 мл раствора химиопрепарата). Процедура завершалась компрессионным гемостазом с последующим наложением давящей асептической повязки. В комбинации с внутриартериальным введением цисплатина (75 мг/м²) больным РШМ выполнялось внутривенное введение одного из препаратов таксанового ряда (доцетаксел 60–75 мг/м² или паклитаксел 175–200 мг/м²), цикл – 21 день.

В соответствии с утвержденным протоколом ответ опухоли на лечение после проведения 2 курсов неoadьювантной ВАХТ оценивали по результатам магнитно-резонансной томографии, а у части пациенток – еще и по данным совмещенной с компьютерной томографией позитронно-эмиссионной томографии органов малого таза. ПО опухоли на лечение был зарегистрирован у 10 (18,9 %) из 53 больных РШМ, у 33 (62,2 %) – ЧО; стабилизация опухолевого процесса отмечена у 10 (18,9 %) пациенток. В зависимости от результатов ВАХТ больным далее продолжали ВАХТ, проводили лучевую терапию или осуществляли оперативное вмешательство.

Уровни SCCA в сыворотке крови пациенток определяли перед 1-м и после 2-го курса ВАХТ с использованием наборов Architect SCC Assay на анализаторе ARCHITECT i1000SR (Abbott Diagnostics, США). Дискриминационный уровень SCCA составил 2,1 нг/мл.

Статистический анализ данных выполняли с использованием программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Сравнение уровней SCCA в группах больных перед 1-м и после 2-го курса неoadьювантной ВАХТ проводили с использованием критерия Уилкоксона для парных выборок, отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Исходные уровни SCCA у больных РШМ варьировали в широких пределах – от 0,4 до 109,3 нг/мл (медиана – 3,4 нг/мл). Таким образом, при дискриминационном

уровне SCCA, равном 2,1 нг/мл, доля случаев повышенного до начала лечения уровня маркера составила 71,7 %. После 2-го курса ВАХТ эта доля уменьшилась более чем вдвое – до 26,4 %. Сузились и сдвинулись влево и диапазон значений уровня SCCA (0,4–9,3 нг/мл), и его медиана (1,4 нг/мл) (табл. 1). В подгруппе больных с исходно повышенным уровнем SCCA у всех пациенток после 2-го курса ВАХТ произошло снижение уровня маркера вне зависимости от клинического эффекта, оцененного после 2-го курса лечения. Таким образом, ВАХТ в той или иной мере подавляла пролиферативную активность опухоли у всех больных РШМ.

Далее мы сопоставили исходные уровни SCCA с ответом на 2 курса ВАХТ, разделив больных на 2 подгруппы: с исходно нормальным ($\leq 2,1$ нг/мл) и исходно повышенным ($> 2,1$ нг/мл) уровнем SCCA до начала лечения (табл. 2).

Очевидно, что как ПО и ЧО, так и стабилизация процесса встречались в обеих подгруппах пациенток. В то же время при исходно нормальных значениях уровня маркера ПО достигался несколько чаще (26,7 % против 15,8 %) (см. табл. 2). И этот факт не связан, например, со стадией опухолевого процесса, так как больные с разными стадиями РШМ в равной мере были представлены в обеих подгруппах: с исходно

нормальным и с исходно повышенным уровнем SCCA (табл. 3).

Следовательно, большая частота ПО среди SCCA-негативных опухолей обусловлена их большей чувствительностью к химиотерапии, а не ранней стадией заболевания. Данные, представленные в табл. 2, позволяют сделать еще одно заключение: по исходному уровню SCCA невозможно прогнозировать эффективность 2 курсов ВАХТ.

Далее мы проанализировали динамику уровня SCCA в сопоставлении с клиническим эффектом 2 курсов ВАХТ (табл. 4).

Очевидно, что исходные уровни SCCA в подгруппах пациенток с разным эффектом лечения не различаются, превышая верхнюю границу нормы уровня маркера во всех подгруппах. Это подтверждает сделанное выше заключение о том, что по исходным значениям уровня SCCA невозможно прогнозировать клинический эффект ВАХТ. После 2-го курса ВАХТ произошло достоверное снижение уровня маркера во всех клинических подгруппах – при достижении ПО, ЧО и стабилизации, причем медианы уровня маркера во всех подгруппах оказались ниже дискриминационного уровня (см. табл. 4). Существенно сузились и диапазоны значений уровня маркера как при достижении

Таблица 1. Уровни SCCA у больных раком шейки матки до 1-го и после 2-го курса внутриартериальной химиотерапии ($n = 53$)

Table 1. SCCA levels in cervical cancer patients before the first and after the second courses of intra-arterial chemotherapy ($n = 53$)

Показатель Parameter	До внутриартериальной химиотерапии Before intra-arterial chemotherapy	После 2 курсов внутриартериальной химиотерапии After 2 courses of intra-arterial chemotherapy	<i>p</i>
Уровень SCCA, мин.–макс., нг/мл SCCA level, min–max, ng/mL	0,4–109,3	0,4–9,3	<0,00001
Медиана уровня SCCA, нг/мл Median level of SCCA, ng/mL	3,4 (1,9; 11,4)	1,4 (0,93; 2,1)	
Доля случаев превышения дискриминационного уровня SCCA, % The proportion of cases of exceeding the cut off SCCA, %	71,7	26,4	–

Таблица 2. Сравнение ответа на внутриартериальную химиотерапию у больных раком шейки матки с исходно нормальным и исходно повышенным уровнем SCCA

Table 2. Comparison of intra-arterial chemotherapy clinical effectiveness in cervical cancer patients with initially normal and elevated levels of SCCA

Уровень SCCA, нг/мл SCCA level, ng/mL	Число пациенток, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%)	Оценка клинически значимого эффекта лечения, <i>n</i> (%) Response rate, <i>n</i> (%)		
		Полный ответ ($n = 10$) Complete response ($n = 10$)	Частичный ответ ($n = 33$) Partial response ($n = 10$)	Стабилизация ($n = 10$) Stabilization ($n = 10$)
$\leq 2,1$	15 (28,3)	4 (26,7)	8 (53,3)	3 (20,0)
$> 2,1$	38 (71,7)	6 (15,8)	25 (65,8)	7 (18,4)

Таблица 3. Распределение по стадиям заболевания пациенток с раком шейки матки с исходно нормальным и исходно повышенным уровнем SCCA
Table 3. Staging of cervical cancer patients with initially normal and elevated levels of SCCA

Исходный уровень SCCA, нг/мл Baseline SCCA level, ng/ml	Число пациенток, n Number of patients, n	Число пациенток по стадиям заболевания, n (%) Number of patients by disease stage, n (%)			
		I (n = 3)	II (n = 23)	III (n = 26)	IV (n = 1)
≤2,1	15	1 (6,7)	7 (46,7)	6 (40,0)	1 (6,7)
>2,1	38	2 (5,3)	16 (42,1)	20 (52,6)	0

Таблица 4. Уровни SCCA у больных раком шейки матки до 1-го и после 2-го курса внутриаартериальной химиотерапии при разном ответе на лечение
Table 4. Levels of SCCA in cervical cancer patients before the first and after the second courses of intra-arterial chemotherapy with different clinical effectiveness

Ответ на лечение Response rate	Число пациенток, n Number of patients, n	Уровень SCCA, нг/мл SCCA level, ng/mL				p*
		Исходный Baseline		После 2 курсов внутриаартериальной химиотерапии After 2 courses of intra-arterial chemotherapy		
		Мин.–макс. Min–max	Медиана (Q1; Q3) Median (Q1; Q3)	Мин.–макс. Min–max	Медиана (Q1; Q3) Median (Q1; Q3)	
Полный ответ Complete response	10	0,4–21,0	4,7 (1,5; 8,8)	0,4–2,1	1,1 (0,8; 1,5)	0,0268
Частичный ответ Partial response	33	0,8–109,3	3,3 (2,2; 14,6)	0,7–9,3	1,4 (1,2; 2,7)	<0,000001
Стабилизация Stabilization	10	1,3–45,9	4,1 (2,0; 6,7)	0,6–3,0	1,4 (1,2; 1,9)	0,0077

*Критерий Уилкоксона.
*Wilcoxon test.

ПО и ЧО, так и при диагностировании стабилизации процесса после 2 курсов ВАХТ. Заслуживает внимания тот факт, что в случаях, когда после 2 курсов ВАХТ был достигнут ПО, ни у одной пациентки уровень SCCA после 2-го курса лечения не превышал 2,1 нг/мл, в то время как в подгруппах ЧО и стабилизации такие случаи сохранялись (см. табл. 4).

Учитывая установленный нами факт отсутствия взаимосвязи исходных уровней SCCA с клинической эффективностью 2 курсов ВАХТ, мы дополнительно проанализировали степень снижения уровня SCCA после 2-го курса ВАХТ (для подгруппы с исходно повышенным уровнем SCCA) в сопоставлении с абсолютными значениями уровня SCCA и клинической эффективностью ВАХТ (табл. 5).

Степень снижения уровня SCCA после 2-го курса ВАХТ варьировала в широких диапазонах во всех клинических подгруппах – при ПО, ЧО и стабилизации опухолевого процесса (см. табл. 5). В то же время средний процент снижения уровня SCCA при ПО был выше, чем в случаях ЧО и стабилизации (см. табл. 5), что, возможно, связано с разной химиочувствительностью опухолей в этих группах.

Необходимо отметить, что у всех больных с ПО после 2 курсов ВАХТ степень снижения уровня SCCA превышала 60 %, в то время как в подгруппах ЧО и стабилизации опухолевого процесса в ряде случаев она была ниже 60 % (минимум – 23 %). Кроме того, нами установлена прочная корреляция ($R = 0,829$) между исходным уровнем SCCA и степенью его снижения после 2 курсов ВАХТ в подгруппе ПО на лечение (см. табл. 5), которая несколько убывала в подгруппах ЧО ($R = 0,778$) и стабилизации ($R = 0,750$). Мы полагаем, что если опухоль высокочувствительна к химиотерапии, то чем выше исходный уровень SCCA, тем значительнее будет его снижение до достижения минимума. В то же время, если опухоль менее чувствительна к химиотерапии, процент снижения уровня SCCA слабее связан с исходным уровнем SCCA, так как в опухолях есть клетки, синтезирующие этот маркер, но нечувствительные к химиотерапии, и их доля в разных опухолях разная.

Обсуждение и выводы

Исследованы уровни опухолеассоциированного маркера SCCA до начала и после 2-го курса ВАХТ у 53 больных местно-распространенным РШМ в сопоставлении

Таблица 5. Корреляция исходно повышенного уровня SCCA ($n = 38$) со степенью его снижения после 2-го курса внутриаартериальной химиотерапии при ее разной клинической эффективностиTable 5. Correlation of initially elevated level of SCCA ($n = 38$) with the degree of its decrease after the second course of intra-arterial chemotherapy with its different clinical effectiveness

Ответ на лечение Response rate	Число пациенток, n Number of patients, n	Уровень SCCA до лечения, нг/мл Baseline SCCA level, ng/mL		Степень снижения уровня SCCA, % Degree of SCCA level reduction, %	Средний процент снижения SCCA, % Average percentage of SCCA reduction, %	Коэффициент корреляции исходного уровня SCCA и процента его снижения (R^*) Correlation coefficient of baseline SCCA level and percent reduction (R^*)
		Мин.—макс. Min—max	Медиана (Q1; Q3) Median (Q1; Q3)			
Полный ответ Complete response	6	3,0–21,0	8,3 (6,5; 13,7)	60–96	77,5	0,829
Частичный ответ Partial response	25	2,2–109,3	5,3 (3,1; 20,0)	23–98	65,6	0,778
Стабилизация Stabilization	7	2,2–45,9	5,9 (4,1; 9,8)	36–95	64,7	0,750

*Коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

*Spearman's rank correlation coefficient.

с клиническим эффектом лечения, оцененным после 2 курсов ВАХТ по критериям RECIST 1.1 (ПО/ЧО/стабилизация/прогрессирование). Целью работы было выяснить, можно ли использовать уровень SCCA как дополнительный критерий оценки эффективности ВАХТ.

Полный ответ был зарегистрирован у 10 из 53 больных, ЧО – у 33 из 53, стабилизация процесса – у 10 из 53; случаев прогрессирования не установлено. Уровень SCCA после 2 курсов ВАХТ снизился у всех больных с исходно повышенной его концентрацией, при этом доля SCCA-положительных случаев уменьшилась с 71,7 до 26,4 %. При исходно нормальных значениях уровня SCCA ПО достигался чаще, чем при исходно повышенных (26,7 % против 15,8 %), при сходном распределении пациенток по стадиям опухолевого процесса в обеих подгруппах.

Установлено, что если после 2 курсов ВАХТ уровень SCCA превышает 2,1 нг/мл и/или (для случаев с исходно повышенным уровнем маркера) снижается менее чем на 60 % от исходного, вероятность достижения ПО после реализации эффекта 2 курсов ВАХТ крайне мала (по нашим данным, нулевая).

Установлена выраженная корреляция ($R = 0,829$) между исходным уровнем SCCA и степенью его снижения после 2 курсов ВАХТ в группе больных с ПО после 2-го курса ВАХТ. Эта корреляция становилась умеренной при достижении ЧО ($R = 0,778$) или стабилизации ($R = 0,750$).

Таким образом, динамику изменения сывороточного уровня опухолеассоциированного маркера SCCA после 2 курсов ВАХТ можно использовать как дополнительный критерий степени эффективности суперселективной неoadъювантной ВАХТ у больных плоскоклеточным РШМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Liu Z., Shi H. Prognostic role of squamous cell carcinoma antigen in cervical cancer: a meta-analysis. *Dis Markers* 2019;2019:6710352. DOI: 10.1155/2019/6710352
- Li T., Huang H., Hu Y. et al. Rs2686344 and serum squamous cell carcinoma antigen could predict clinical efficacy of neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer. *Curr Probl Cancer* 2021;45(6):100755. DOI: 10.1016/j.cupr.2021.100755
- Zhang G., Miao L., Wu H. et al. Pretreatment squamous cell carcinoma antigen (SCC-AG) as a predictive factor for the use of consolidation chemotherapy in cervical cancer patients after postoperative extended-field concurrent chemoradiotherapy. *Technol Cancer Res Treat* 2021;20:1–8. DOI: 10.1177/15330338211044626
- Markovina S., Wang S., Henke L.E. et al. Serum squamous cell carcinoma antigen as an early indicator of response during therapy of cervical cancer. *Br J Cancer* 2018;118(1):72–8. DOI: 10.1038/bjc.2017.390
- Fu J., Wang W., Wang Y. et al. The role of squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) in outcome prediction after concurrent chemoradiotherapy and treatment decisions for patients with cervical cancer. *Radiat Oncol* 2019;14(1):146. DOI: 10.1186/s13014-019-1355-4
- Lee S.W., Hong J.H., Yu M. et al. Serum conversion pattern of SCC-Ag levels between pre- and post-chemoradiotherapy predicts recurrence and metastasis in cervical cancer: a multi-institutional analysis. *Clin Exp Metastasis* 2021;38(5):467–74. DOI: 10.1007/s10585-021-10115-w

7. Сергеева Н.С., Дубовещкая О.Б., Маршутина Н.В. и др. Опухолеассоциированный серологический маркер SCC на этапах лечения и в мониторинге больных раком шейки матки. Российский онкологический журнал 2004;(4):12–4. Sergeeva N.S., Dubovetskaya O.B., Marshutina N.V. et al. Tumor-associated serological marker SCC at the stages of treatment and monitoring of cervical cancer patients. Rossijskiy onkologicheskij zhurnal = Russian Journal of Oncology 2004;(4):12–4. (In Russ.)
8. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Алентов И.И. Серологические опухоль-ассоциированные маркеры в онкогинекологии. В кн.: Онкогинекология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафяна, И.С. Стилиди. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 33–48. Sergeeva N.S., Marshutina N.V., Alentov I.I. Serological tumor-associated markers in oncogynecology. In: Oncogynecology: National Guidelines. Ed. by A.D. Kaprin, L.A. Ashrafyan, I.S. Stilidi. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. Pp. 33–48. (In Russ.)
9. Lozza L., Merola M., Fontanelli R. et al. Cancer of the uterine cervix: clinical value of squamous cell carcinoma antigen (SCC) measurements. Anticancer Res 1997;17(1B):525–9.
10. 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(11):2309–16. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.11.2309
11. Kim B.G., Kim J.H., Park S.Y. et al. Relationship between squamous cell carcinoma antigen levels and tumor volumes in patients with cervical carcinomas undergoing neoadjuvant chemotherapy. Gynecol Oncol 1996;63(1):105–13. DOI: 10.1006/gyno.1996.0287
12. Meng X., Chu Y., Pan Y. et al. Preoperative neoadjuvant chemotherapy combined with radical surgery in cervical cancer. J BUON 2020;25(1):125–31.
13. Chen P., Jiao L., Ren F., Wang D.B. Clinical value of serum squamous cell carcinoma antigen levels in predicting chemosensitivity, lymph node metastasis, and prognosis in patients with cervical squamous cell carcinoma. BMC Cancer 2020;20(1):423. DOI: 10.1186/s12885-020-06934-x
14. Chen P., Jiao L., Wang D.B. Squamous cell carcinoma antigen expression in tumor cells is associated with the chemosensitivity and survival of patients with cervical cancer receiving docetaxel-carboplatin-based neoadjuvant chemotherapy. Oncol Lett 2017;13(3):1235–41. DOI: 10.3892/ol.2017.5560
15. Li X., Zhou J., Huang K. et al. The predictive value of serum squamous cell carcinoma antigen in patients with cervical cancer who receive neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery: a single-institute study. PLoS One 2015;10(4):e0122361. DOI: 10.1371/journal.pone.0122361
16. Серова Л.Г., Хмелевский Е.В., Бойко А.В. и др. Вариант комбинированного лечения местно-распространенного рака шейки матки с неoadъювантной регионарной химиотерапией. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2022;11(1):17–22. DOI: 10.17116/onkolog20221101117
Serova L.G., Khmelevskij E.V., Boyko A.V. et al. Combination treatment option in conjunction with neoadjuvant regional chemotherapy for locally advanced cervical cancer. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena = Herzen Journal of Oncology 2022;11(1):17–22. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20221101117
17. Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И. и др. Роль селективной химиоэмболизации маточных артерий в комплексном лечении местно-распространенного рака шейки матки. Doctor.Ru. Гинекология. Эндокринология 2018;2(146):20–5. Babaeva N.A., Antonova I.B., Alešikova O.I. et al. The role of selective uterine artery chemoembolization in combination therapy for locally advanced cervical cancer. Doctor.Ru. Ginekologiya. Endokrinologiya = Doctor.Ru. Gynecology Endocrinology 2018;2(146):20–5. (In Russ.)
18. Tian Z.Z., Li S., Wang Y. et al. Investigation of uterine arterial chemoembolization and uterine arterial infusion chemotherapy for advanced cervical cancer before radical radiotherapy: a long-term follow-up study. Arch Gynecol Obstet 2014;290(1):155–62. DOI: 10.1007/s00404-014-3166-z
19. Bai X., Liu B., Wu Y. et al. Differential expressions of carcinoembryonic antigen and squamous cell carcinoma antigen in patients with advanced cervical cancer undergoing chemotherapy. Am J Transl Res 2021;13(10):11875–82.
20. Fujiwaki R., Maede Y., Ohnishi Y. et al. Prognosis of patients with stage IIIb–IVa squamous cell carcinoma of the cervix following intra-arterial neoadjuvant chemotherapy. J Exp Clin Cancer Res 1999;18(2):143–6.

Вклад авторов

Н.С. Сергеева: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация клинико-лабораторных данных, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации;
Н.В. Маршутина: обзор публикаций по теме статьи, обработка лабораторных данных и их анализ, написание текста рукописи, подготовка рукописи для публикации;
Х.Р. Мальцагова: обзор публикаций по теме статьи, сбор клинических данных и их первичный анализ;
Т.А. Кармакова: статистический анализ клинико-лабораторных данных;
И.И. Алентов: обзор публикаций по теме статьи, подготовка рукописи для публикации;
С.В. Мухтарулина: сбор клинических данных и их первичный анализ, научное редактирование текста;
Т.И. Дешкина: анализ клинических данных, оценка эффективности ответа пациенток на лечение;
А.Г. Рерберг: сбор клинических данных;
А.Д. Каприн: идея и разработка дизайна исследования, научное редактирование текста, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

Authors' contributions

N.S. Sergeeva: study design development, review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of clinical and laboratory data, approval of the final version of the article before submitting it for publication;
N.V. Marshutina: review of publications on the topic of the article, processing of laboratory data and its analysis, writing the article, preparing the article for publication;
Kh.R. Maltzagova: review of publications on the topic of the article, collection of clinical data and its primary analysis;
T.A. Karmakova: statistical analysis of clinical and laboratory data;
I.I. Alentov: review of publications on the topic of the article, preparing the article for publication;
S.V. Mukhtarulina: collecting of clinical data and their primary analysis, scientific editing of the article;
T.I. Deshkina: analysis of clinical data, evaluation of the effectiveness of the response of patients to treatment;
A.G. Rerberg: collecting of clinical data;
A.D. Kaprin: idea and design of the study, scientific editing of the article, approval of the final version of the article before submitting it for publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.С. Сергеева / N.S. Sergeeva: <https://orcid.org/0000-0001-7406-9973>

Н.В. Маршутина / N.V. Marshutina: <https://orcid.org/0000-0003-2997-4936>

Х.Р. Мальсагова / Kh.R. Maltzagova: <https://orcid.org/0000-0002-1308-4130>

Т.А. Кармакова / T.A. Karmakova: <https://orcid.org/0000-0002-8017-5657>

И.И. Алентов / I.I. Alentov: <https://orcid.org/0000-0002-5920-5823>

С.В. Мухтарулина / S.V. Mukhtarulina: <https://orcid.org/0000-0001-7481-9631>

Т.И. Дешкина / T.I. Deshkina: <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>

А.Г. Рерберг / A.G. Regberg: <https://orcid.org/0000-0001-8499-2876>

А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование проводилось в рамках Протокола клинической апробации № 2020-36-49 «Лечение больных нерезектабельным раком шейки матки II–III стадии методом неoadъювантной комбинированной химиотерапии с использованием суперселективного внутриартериального введения препаратов платины» и было одобрено этическим комитетом и экспертной комиссией Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with the rights of patients and the rules of bioethics. The study was conducted within the framework of Clinical Approbation Protocol No. 2020-36-49 “Treatment of patients with unresectable stage II–III cervical cancer by neoadjuvant combined chemotherapy using superselective intra-arterial injection of platinum drugs” and was approved by the biomedical ethics committee and the expert commission of the Ministry of Health of Russia. All patients signed informed consent to participate in the study.