

ANTIGENO DEL CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS

ANALISIS DE SUS VALORES PRETRATAMIENTO EN CANCER DE CUELLO UTERINO.

Dra. Grazzia Rey¹ ; Dra. Alicia Aznárez², Tec. Bettina Álvarez³, Dr. Jorge Martínez Torená⁴.

Clínica Ginecotológica C. Facultad de Medicina. Hospital Pereira Rossell.

Centro de Medicina Nuclear. Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.

1. Médica Ginecotóloga. Asistente de la Clínica Ginecotológica C.
2. Médica Especialista en Medicina Nuclear. Prof. Adjunta del Centro de Medicina Nuclear.
3. Técnica en Radioisótopos. Centro de Medicina Nuclear.
4. Médico Ginecotólogo. Prof. Agdo. de la Clínica Ginecotológica C.

Correspondencia: Dra. Grazzia Rey. Pascual Costa N° 3253 apto. 1213. Montevideo. Uruguay. CP: 11700. Email: grey@fmed.edu.uy El presente trabajo contó con el apoyo económico de la Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC) de la Universidad de la República.

Resumen.

El Objetivo del presente trabajo fue valorar la utilidad del SCC en el manejo clínico del cáncer de cuello uterino en nuestra población. Para ello se realizó la dosificación pretratamiento del SCC en una población de treinta y dos pacientes con cáncer de cuello uterino y se lo comparó con los valores obtenidos en catorce pacientes sin patología neoplásica. Se valoró su correlación con el estadio clínico y con el tamaño tumoral. Los resultados muestran una especificidad del 85.7%, con una sensibilidad del 56%, un valor predictivo negativo del 46% y un valor predictivo positivo del 90% valor que consideramos alto. El estudio evidenció que los valores pretratamiento de SCC tienen buena correlación con el estadio y con el tamaño tumoral. Del análisis de las conclusiones se extrae que el SCC es un marcador tumoral con buena especificidad y valor predictivo positivo, por lo que su dosificación puede ser útil en el estudio de las pacientes con cáncer de cuello uterino.

Palabras claves: cáncer de cuello uterino, marcadores tumorales, SCC.

The Objective of the present work was to value the utility of the SCC in the clinical handling of the cervix cancer in our population. For it we made the measurement pre treatment of the SCC in thirty two patients with cervix cancer and compared it with the values obtained in fourteen patients without neoplastic pathology. Its correlation with the clinical tumor size and with the clinical stage was valued. The results show a specificity of 85.7%, with a sensitivity of 56%, a negative predictive value of 46% and a positive a predictive value of 90% value that we considered high. The study demonstrates that the values SCC pre treatment have a good correlation with the stage and the tumor size. Of the analysis of the conclusions it is extracted that the SCC is a tumor marker with good specificity and positive predictive value, reason why it can be useful in the study of patients with cervix cancer

Key words: cervix cancer, tumour markers, SCC.

Introducción.

El antígeno del carcinoma de células escamosas (SCC), una de las 14 subfracciones de TA-4, es una

glucoproteína con un PM de 40.000 Dalton que fue descrito por primera vez en 1977 por Kato y Torigoe^{1,2} En el cáncer de cuello uterino, el número de pacientes con valores elevados de SCC en el suero se incrementa desde el 29% en el estadio I al 89% en el estadio IV, con una especificidad del 95%³ El 95% de los sujetos sanos presenta valores por debajo de 1.5 ng/ml, y el 98% presenta valores por debajo de 2.5 ng/ml. Investigaciones recientes han informado que las determinaciones seriadas del antígeno pueden indicar enfermedad recurrente, enfermedad residual después del tratamiento y respuesta a la terapia.⁴⁻⁷ El objetivo del presente trabajo fue determinar la correlación entre el nivel del SCC y el diagnóstico del cáncer de cuello uterino, considerando su aplicación como una herramienta útil para el clínico. Materiales Y Métodos. Para la realización del estudio se seleccionó una población de 32 pacientes con patología neoplásica del cuello uterino, asistidas en la Clínica Ginecotológica "C" del Hospital Pereira Rossell, cuyas edades se encontraban entre los 25 y los 71 años, con un promedio de 48 años. El diagnóstico fue confirmado por biopsia en todos los casos. La distribución y la frecuencia de los estadios clínicos se muestra en la [tabla N° 1](#)

TABLA 1: Pacientes del grupo cáncer de cuello. Frecuencia por estadios.

Estadio	Número	Porcentaje
H-SIL *	6	18%
I a**	4	12%
Ib	7	21 %
II a	3	9%
II b	3	9%
III b	8	27 %
IV	1	3 %

* Lesion intraepitelial escamosa de alto grado

** 1 Ia1; 3 Ia2

Los hallazgos histopatológicos mostraron: en veintiséis pacientes, carcinoma epidermoide (78.8%), en una paciente adenocarcinoma de endocervix (3%) y en seis pacientes, lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (18.2%) En relación con el grado de diferenciación (se excluyen las lesiones preinvasoras) se encontraron nueve casos de carcinomas bien diferenciados (27%), diez casos moderadamente diferenciados (30%), cuatro poco diferenciados (12%) y en cuatro, se desconoce el dato (12%) En cuanto al tratamiento, once pacientes recibieron radioterapia (33%), cinco se trataron con radioterapia y quimioterapia simultáneas (15%), cuatro con cirugía radical (12 %), dos por histerectomía simple (6%), tres con cirugía radical y radioterapia postoperatoria (9%) seis por conización (18%) y dos no recibieron tratamiento (6%) Como grupo control se seleccionaron 14 pacientes portadoras de patología ginecológica benigna, en las que por los estudios se descartó la existencia de patología neoplásica cervical. En todas las pacientes se realizó la dosificación de SCC antes de iniciar el tratamiento. El método de laboratorio utilizado para medir los niveles del antígeno SCC fue un inmuno ensayo enzimático por micro partículas en un IMX System, Laboratorios Abbott(r). Se consideró como positiva, una prueba con valores de SCC mayores a 2ng/ml. Los *tests* estadísticos aplicados fueron la prueba de Mann Whitney y el *test* exacto de

Fisher; considerando significativos valores de $p < 0.05$. Las medidas de protección para la bioseguridad del personal de salud involucradas fueron vigiladas de acuerdo a los estándares internacionales.

RESULTADOS En las [tablas 2](#) y [3](#) se muestran los resultados de la dosificación obtenidos con SCC en los dos grupos de pacientes estudiados.

TABLA 2: Resultados de SCC en pacientes con cáncer de cuello uterino

Estadio	SCC ng/ml
H-SIL	0.6
H-SIL	0.6
H-SIL	3
H-SIL	0.5
H-SIL	0.5
H-SIL	1.3
Ia1	0.8
Ia2	0.6
Ia2	0.5
Ia2	4.3
Ib	26.7
Ib	15.8
Ib	1.9
Ib	0.2
Ib	1.2
Ib	8
Ib	5
Iia	0.7
Iia	36.5

Iia	27
Iib	13.4
Iib	2.7
Iib	2.9
Iib	37.2
IIIb	3.2
IIIb	1.6
IIIb	1.1
IIIb	21
IIIb	25.2
IIIb	4.6
IIIc	5.9
IV	2

TABLA 3: Resultados de SCC en pacientes sin patología maligna.

PATOLOGÍA	SCC ng/ml
Miomatosis	2.2
Dolor pélvico crónico	1.2
Absceso pélvico	0.5
Adenomiosis	0.6
Miomatosis	0.9
Hiperplasia endometrial	2.2
Pólipo fibroso cervical	0.4
Incontinencia urinaria	0.9

Adeniosis	0.7
Metrorragia de la paramenopausia	1
Miomatosis	1.6
Metrorragia disfuncional	0.9
Miomatosis	0.9
Metrorragia de la paramenopausia	0.8

La comparación de los resultados obtenidos en las pacientes con cáncer de cuello (n = 32) con los de las pacientes del grupo control (patología benigna, n =14) se muestran en la [tabla 4](#).

TABLA 4: Comparación de los resultados de SCC obtenidos en las pacientes con cáncer de cuello y los de las pacientes con patología benigna.

	Cáncer de cuello	Patología benigna	
Prueba +	18	2	20
Prueba -	14	12	26
	32	14	46

La especificidad de la dosificación de SCC en el estudio fue del 85.7%, con una sensibilidad del 56%, un valor predictivo positivo del 90% y un valor predictivo negativo del 46%. Estos valores quedan esquematizados en la curva ROC que aparece en la [figura 1](#)⁸.



FIGURA 1: CURVA ROC SCC

También se analizaron los valores pretratamiento de SCC con relación a las siguientes variables: estadio, grado de diferenciación y tamaño tumoral. En la [tabla 5](#) se muestran los valores de SCC agrupados según estadio.

TABLA 5: Valores de SCC en relación con el estadio clínico

GRUPO	ESTADIO	N	MEDIANA*	RANGO*
G1	H-SIL + Ia	n=10	0.6	0.5 - 4.3
G2	Ib	n=7	5	0.2 -26.7
G3	II	n=6	11.05	2.7 - 36.5
G4	III - IV	n=9	5.25	1.1 - 48.7

*valores expresados en ng/ml

La prueba de Mann Whitney o prueba U utiliza un valor de U llamado U2, que se obtiene al realizar el cálculo estadístico, el menor valor de U2 calculado es el que se usa para comparar con el valor U predefinido que ya se encuentra en una tabla. Obtener un U 2 mayor al U tabulado tiene significación estadística a un nivel de error alfa menor o igual 0.05.

Se agruparon las pacientes de la siguiente forma el grupo 1 (G1) integrado por los H-SIL y Ia (n=10), el grupo 2 (G2) integrado por el estadio Ib (n=7), el grupo 3 (G3) integrado por los estadios II (n=6) y el grupo 4 (G4) integrado por los estadios III y IV (n=9). Luego se realizaron comparaciones entre los grupos utilizando la prueba U. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores del grupo 1 y el resto de los grupos (U2=30*), ([tabla 5](#)), utilizando el test de Mann Whitney . Los valores de "U2" obtenidos se transcriben a continuación: Grupo 1 vs. Grupo 2: U2= 14 * Grupo 1 vs. Grupo 3: U2= 7.5* Grupo 1vs. Grupo 4: U2= 8* Grupo 1 vs. Todos los grupos: U=30* Los estadios menores (H-SIL, Ia y Ib) comparados con los mayores (II, III, IV) también evidenciaron una diferencia significativa (U: 59.5*) *Los valores obtenidos establecen una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, comparados al nivel de $p < 0.05$. (prueba de Mann Whitney) No se encontraron diferencias significativas entre los grupos Ib y II, ni entre los grupos Ib, y III y IV, ni entre los grupos II, y III y IV. En la [tabla 6](#) se muestran los valores de SCC en relación con el grado de diferenciación histológica.

TABLA 6. Valores de SCC en relación con el grado de diferenciación tumoral.

Grado de diferenciación	Nº de casos (n)	MEDIANA*	RANGO*
Bien diferenciados	9	2.4	0.5 - 48.7
Mod. Diferenciados	10	8	1.10 - 37.2
Poco diferenciados	4	4.6	0.2 - 13.4

* valores expresados en ng/ml.

No se encontraron diferencias significativas en función del grado de diferenciación (Prueba de Mann Whitney).

En la [tabla 7](#) se muestran los valores de SCC según el tamaño tumoral

TABLA 7. Valores de SCC en relación con el tamaño tumoral

GRUPO	(n)	TAMAÑO TUMORAL	MEDIANA*	RANGO*

1	10	Microscópico1	0.56	0.50 - 4.30
2	5	Menor a 4	1.9	0.8- 8
3	5	Mayor a 4	15.8	2.9- 27

1 (todos aquellos no mensurables al examen clínico)

*valores en ng/ml

Sólo se utilizó el cálculo del volumen tumoral en aquellas pacientes con estadios menores al III. Para calcular el volumen tumoral se utilizaron los datos clínicos (diámetros), más los valores de la ecografía transvaginal y de la tomografía. En algunas pacientes no fue posible el cálculo del tamaño por no tener datos suficientes.

*Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados utilizando la Prueba de Mann Whitney con valores de $p < 0.05$.

Discusión

Los valores de SCC en la población estudiada se correlacionan bien con el estadio y con el tamaño tumoral, no se correlacionan en cambio, con el grado de diferenciación. En ninguna de las pacientes con patología benigna se encontraron valores de SCC por encima de 2.5 ng/ml y sólo en 2 pacientes se hallaron valores por encima de 2ng/ml. La especificidad del marcador en la población estudiada fue del 85% y la sensibilidad del 56 % lo que concuerda con lo reportado previamente en la literatura internacional⁹⁻¹⁶ El valor predictivo positivo es alto ya que, frente a valores positivos, existe una probabilidad de 90% de que la enfermedad esté presente, y el valor predictivo negativo del 46% es bajo, lo cual reafirma que no es útil para el rastreo (*screening*) de una población normal. Su relación con el estadio clínico es evidente, por lo que sería mejor aplicarlo en los estadios macro invasores. En los estadios bajos (incluimos aquí lesiones pre-invasoras, y todos los estadios I) 6 de 17 pacientes presentaban valores mayores a 2 ng/ml, mientras que en los restantes estadios, 12 de 15 pacientes presentaban valores superiores a 2 ng/ml. Al tratarse el SCC de un marcador que se relaciona con el estadio, puede ser de utilidad cuando existen dudas con respecto al mismo, sobre todo en aquellas pacientes que son referidas para complemento quirúrgico luego de una conización previa. En pacientes con patología benigna, en 12 de 14 pacientes el valor obtenido fue menor de 2 ng/l, hallazgo similar al de la literatura. (9-16)

Conclusiones.

En el cáncer de cuello uterino, el SCC se muestra como un excelente marcador, con buena especificidad y de valor predictivo positivo. Dado que el valor del antígeno se correlaciona con el estadio y con el tamaño tumoral, siendo estos dos factores importantes en el pronóstico de las pacientes, consideramos que la dosificación es útil en el estudio de estas pacientes. La continuación de este estudio a cinco años, para valorar la sobrevida de las pacientes, es una línea de investigación futura.

BIBLIOGRAFÍA

1. - Kato H., Torigoe T. Radio immunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. Cancer 1977; 40: 1621-28.
2. - Kato H. et al. Tumor Antigen of human cervical squamous cell carcinoma. Cancer 1979; 43: 585-90.
3. - Kato H. et al. Value of Tumor antigen (TA-4) of Squamous cell carcinoma in predicting the extent of cervical cancer. Cancer. 1982; 50: 1294-96.

4. - Crombach G. et al. Detection of Squamous cell carcinoma antigen in normal squamous epithelia and in squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer* 1989; 63: 1337-42.
- 5.- Kato H et al. Tumor Antigen TA-4 in the detection of recurrence in cervical squamous cell carcinoma. *Cancer*. 1984; 54: 1544-46.
- 6.- Meier W. et al. Prognostic significance of squamous cell carcinoma antigen (SCC) in primary advanced and recurrent cervical carcinoma. *Ant. Res.* 1997; 17: 2959-62.
- 7.- Rose P. et al. Squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer: Prediction of response and recurrence. *Am. J. Obst. Gynecol* 1993; 168 (3):942-46.
- 8.- Burgueño et al. Las curvas ROC en la evaluadion de las pruebas diagnosticas. *Med. Clin. (Barc)* 1995; 104; 661-670.
- 9.- Bolli J. et al. Squamous cell carcinoma antigen: Clinical utility in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic Oncol.* 1994; 55: 169-73.
- 10.- Scambia G et al. Multiple tumor marker assays in advanced cervical cancer: relationship to chemotherapy, response and clinical outcome. *Eur.J.Cancer* 1996; 32: 259-63.
- 11.- Senekjian E et al. An evaluation of squamous cell carcinoma antigen in patients with cervical squamous cell carcinoma. *Am. J. Obst. Gynecol* 1987; 157: 433-39.
- 12.- Lozza L. et al . Cancer of the uterine cervix: Clinical value of squamous cell carcinoma antigen (SCC) measurements. *Ant.Res.* 1997; 17: 525-30.
- 13.- Brioschi P. et al. Squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) values related to clinical outcome of preinvasive and invasive cervical carcinoma. *Int. J. Cancer* 1991; 47: 376-79.
- 14.- Ngan H. et al. The prognostic value of TPA and SCC in squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 1994; 52: 63-68.
- 15.- Ngan H. et al. Prognostic significance of serum tumor markers in carcinoma of the cervix. *Eur.J.Gynaec. Oncol.* 1996; 17 (6): 512-17.
- 16.- Bae S.N. et al. Prognostic significance of pretreatment squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 1997; 64: 418-24.