

‘Squamous-cell carcinoma antigen’, toepassing en analyse

A.C. MULLER KOBOLD¹, J.G. BOONSTRA² en J.M.G. BONFRÈR³

Het SCC-Ag is een antigeen dat o.a. tot expressie komt in (meerlagig) plaveiselepitheel van huid, long, tractus digestivus en het vrouwelijke genitale stelsel. De expressie van dit antigeen neemt toe bij maligne ontsteking van het plaveiselepitheel en kan daardoor in verhoogde concentraties gevonden worden in serum van patiënten met tumoren van het squameuze celtyp. De bepaling van SCC-Ag als tumormarker heeft, behalve in de follow-up en mogelijk voor de prognose van patiënten met cervixcarcinoom, geen betekenis in de diagnostiek of screening van squamous cervixcarcinoom. Alhoewel meerdere publicaties de toepassing van deze tumormarker bij andere squameuze celcarcinomen zoals het longcarcinoom, blaascarcinoom of anuscarcinoom beschrijven, wordt in de praktijk de bepaling van SCC-Ag voornamelijk ingezet bij patiënten met baarmoederhalskanker. Het SCC-Ag behoort tot de familie van de serineprotease-inhibitoren (Serpine) en kent 2 isovormen, te weten SCCA1 en SCCA2, elk met een eigen substraat. De huidige voor de patiëntenzorg beschikbare SCC-assays detecteren het totaal aan SCC-Ag. Weinig is nog bekend over de gevoeligheid van de beschikbare SCC-assays voor beide isovormen. In dit artikel beschrijven wij de karakteristieken en toepassingen van de SCC-Ag-assay, gaan wij in op de preanalytische aspecten en beschrijven de resultaten van een landelijke rondzending.

Trefwoorden: SCC; cervixcarcinoom; ‘squamous-cell carcinoma’; immunoassay

Het SCC-antigeen

Het ‘squamous-cell carcinoma antigen’ (SCC-antigeen, SCC-Ag), werd door Kato in 1977 gezuiverd als een subfractie (en werd destijds ‘tissue antigen’, TA-4, genoemd) van eiwitten verkregen uit weefsel van een plaveiselcelcarcinoom van de baarmoederhals (1). De ontwikkeling van een commerciële immunoassay maakte de toepassing van SCC-Ag als tumormarker in het management van met name patiënten met cervixcarcinoom mogelijk.

Universitair Medisch Centrum Groningen, Afdeling Laboratoriumgeneeskunde, Laboratorium Bindingsanalyse, Groningen¹, Erasmus MC, Afdeling Klinische Chemie, Rotterdam², Antonie van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Algemeen Klinisch Laboratorium, Amsterdam³

Correspondentie: dr. A.C. Muller Kobold, klinisch chemicus, Laboratorium Bindingsanalyse, Afd. Laboratoriumgeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen
E-mail: a.c.muller@lc.umcg.nl

SCC-antigeen is een 48-kDa-groot eiwit waarvan een neutrale fractie en een zure fractie kunnen worden onderscheiden. (2). Beide fracties zijn producten van 2 tandemgenen, gelegen op chromosoom 18q21.3, met een 92% homologie op aminozuurniveau. Deze isovormen, SCCA1 (neutrale fractie) en SCCA2 (zure fractie), behoren tot de familie van serineprotease-inhibitoren (serpines) (3, 4) met elk hun eigen specifieke substraat. De biologische functie van het SCC-antigeen is voornamelijk niet duidelijk hoewel er aanwijzingen zijn dat de serpines proteolytische activiteit reguleren in normale en pathologische processen. (5, 6). In normaal weefsel komt het SCC-Ag vooral tot expressie in (meerlagig) plaveiselcellepitheel, al of niet verhoornend, zoals de huid en slijmvliezen.

SCC-antigeen en cervixcarcinoom

Hoewel er veel onderzoek is gedaan naar het gebruik van de SCC-Ag-bepaling in plaveiselcelcarcinomen anders dan van de baarmoederhals, wordt vooral bij dit type tumor deze tumormarker ingezet. Van de cervicale maligniteiten is 85% van het squameuze celtyp, bij de overige 15% van de cervicale maligniteiten heeft de SCC-bepaling in principe geen waarde omdat er dan meestal sprake is van een adenocarcinoom waarvoor een andere marker kan worden ingezet (bijv. CA 125).

Bij diagnose van het squamous cervixcarcinoom heeft ca. 55% van de patiënten verhoogde SCC-spiegels, waarbij de percentages verhoogde waarden toenemen naarmate het tumor(FIGO-)stadium vordert (7-9). Bij eerste diagnose heeft slechts een gering aantal patiënten met een laagstadiumtumor een verhoogd SCC-Ag. De bepaling heeft derhalve geen waarde in de screening en initiële diagnostiek van het plaveiselcelcarcinoom van de baarmoederhals.

Wel hebben verhoogde SCC-waarden bij patiënten met stadium-Ib- en -IIa-tumor volgens sommige auteurs een prognostisch ongunstige betekenis (7, 10), terwijl anderen (11, 12) dit weer tegenspreken.

De halfwaardetijd van SCC-Ag wordt geschat op 1,5 à 3 uur (13, 14). Na radicale chirurgie normaliseren de SCC-Ag-spiegels in ieder geval binnen enkele dagen (14). Na radiotherapie, al dan niet gecombineerd met chemotherapie, volgt over het algemeen een langzamere daling van SCC-Ag-spiegels (15).

Een tumorrecidief wordt bij meer dan driekwart van de patiënten voorafgegaan door een stijging van SCC-Ag (16). Ook een toe- of afname van de SCC-spiegel binnen het referentiewaardengebied kan daarbij binnen de daarvoor geldende criteria liggen. De gemiddelde ‘lead time’ van deze marker in de follow-up is rond

een half jaar, afhankelijk van de daarbij gebruikte criteria. Bij eerste diagnose van het cervixcarcinoom is het SCC-Ag slechts verhoogd bij een gering aantal patiënten met een laagstadiumtumor. Voor bevolkingsonderzoek is deze marker dan ook ongeschikt. De klinische waarde van een SCC-Ag-uitslag bij een eerste onderzoek is nog altijd onduidelijk. Door de relatie van de hoogte van de concentratie en het tumorstadium is duidelijk dat de uitslag mogelijk snelle informatie kan geven over de uitgebreidheid van het proces. Dit kan aanleiding zijn tot meer radiologisch onderzoek. De invloed van het resultaat van een SCC-Ag-uitslag op de behandelingsstrategie is echter beperkt doordat de tumormarker geen uitsluitel kan geven over criteria welke beslissend zijn voor de behandeling, zoals het wel of niet bestaan van positieve lymfklieren en uitbreiding van de tumor in het parametrium. In een recente studie bleek dat patiënten met een laag stadium en zonder aantoonbare tumorpositieve lymfeklieren, maar met een verhoogde SCC-Ag-waarde, een gelijke overleving hadden als patiënten met positieve lymfeklieren (17).

De concentratie van SCC-Ag in serum van patiënten met plaveiselcelcarcinoom van de baarmoederhals is zeer sterk gecorreleerd aan het ziekteverloop. De positief-voorspellende waarde ligt zelfs boven de 90%. Toch is de waarde van de tumormarker aan discussie onderhevig. Bij patiënten met een recidief zijn de behandelingsopties namelijk zeer beperkt. Vroege (re) detectie van een recidief leidt dan ook in slechts een gering aantal gevallen tot een verbeterde overleving. Esajas et al. vonden bij een retrospectief onderzoek naar de ervaringen in Groningen met de SCC-Ag-bepaling dat slechts in 0,3% van de gevallen er een bijdrage aan de curatieve behandeling was geweest (18). Ansink et al. berekenden dat het routinematig meten van de SCC-Ag-waarde een overlevingsverbetering in 0,5% van de patiënten tot gevolg zou hebben (19, 20). In alle gevallen zullen de hypothesen die gevormd zijn in de vele studies over het nut van de SCC-Ag-bepaling in de behandeling van deze patiënten moeten worden bewezen in gerandomiseerd klinisch onderzoek (21). Met betrekking tot de specifieke detectie van beide SCC-isovormen bij patiënten met cervixcarcinoom is een beperkt aantal publicaties beschikbaar. Drie groepen (22-24) ontwikkelden antilichamen tegen SCCA1 en SCCA2.

Roijer et al. laten zien dat er voor beide serpins een relatie bestaat met tumorstadium. Daarnaast laten deze onderzoekers zien dat over het algemeen SCCA2-spiegels hoger zijn dan SCCA1-spiegels. Hsu en collegae hebben op mRNA-niveau gekeken en laten zien dat de ratio A2/A1 toeneemt bij toenemende ontaarding; van normaal epitheelweefsel via hooggradig plaveisel intraepitheliale laesie naar carcinoomweefsel (25). Daarnaast blijkt dat de groep patiënten met een ratio groter dan 1 een slechtere ziektevrije overleving heeft dan patiënten met een ratio kleiner dan 1 (25). Zowel SCCA1 als SCCA2 blijken het klinisch beloop goed te volgen (24), waarbij SCCA2 in de meeste gevallen een geprononceerdere response laat zien dan SCCA1. Of SCCA2 een sensitievere marker is voor een recidief dan SCCA1, moet nog blijken.

SCC-antigeen en andere squameuze tumoren

Verhoogde concentraties van SCC-Ag worden in principe gevonden bij elk plaveiselcarcinoom, ongeacht de origine. Zo zijn er publicaties over het gebruik van deze marker bij de behandeling van anus- (26-28), long- (29-32) en hoofd/halstumoren (33-37). Daarnaast werd ook een relatie aangetoond tussen serumspiegels SCC-Ag en tumorstadium, tumorgrootte en mate van differentiatie (38).

Verder zou de SCC-bepaling van nut kunnen zijn bij prognose en follow-up van deze tumoren, al dient opgemerkt te worden dat studies over deze carcinomen uiterst schaars zijn, kleine aantallen patiënten omvatten en dikwijls ook gedateerd, waarvan de meest recente van begin deze eeuw zijn.

Verhoogde SCC-Ag-spiegels worden echter niet alleen gevonden bij patiënten met squameuze celcarcinomen, ook bij patiënten met benigne aandoeningen als bronchitis, pneumonie, eczeem en psoriasis, kunnen verhoogde waarden van SCC-Ag gevonden worden (37, 39). Bij deze laatste groep patiënten correleren de SCC-Ag-spiegels met het percentage aangedane huidoppervlak (40). Bij de interpretatie van SCC-Ag-waarden dient men hier dan ook rekening mee te houden.

(Pre)analyse van SCC-antigeen

Met betrekking tot de preanalyse is het goed te weten dat het SCC-antigeen ook bij kamertemperatuur een zeer stabiel eiwit is, wat het mogelijk maakt serum per reguliere post naar externe laboratoria te versturen. Omdat SCC-antigeen een eiwit is dat in grote hoeveelheden voorkomt in (meerlagig) plaveiselepitheel, is het niet verrassend dat dit antigeen bij gezonde individuen in hoge concentraties kan worden aangetoond in huidschilfers, speeksel en zweet. Bij het behandelen van monsters moet om die reden rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat contaminatie van monsters met deze lichaamsproducten fout-verhoogde waarden van SCC-Ag tot gevolg kunnen hebben. In het laboratorium van het UMCG zijn dan ook de volgende voorzorgsmaatregelen getroffen: buizen worden met dop gecentrifugeerd. Analysebuizen zijn schoon (schone, afgesloten opslag), over de gehele linie wordt gewerkt met handschoenen (waarbij dient te worden opgelet dat verwisselen van handschoenen huidschilfers losmaakt), er wordt tijdens het inzetten van de analyse niet gesproken en, niet onbelangrijk, een verhoogde uitslag wordt altijd bevestigd uit een tweede onafhankelijke bloedbuis (niet elk laboratorium zal over een dergelijk tweede monster beschikken, waardoor deze maatregel moeilijk uitvoerbaar is).

Met betrekking tot de routinematige analyse van SCC-antigeen, zijn er drie assays commercieel verkrijgbaar. De firma Abbott Diagnostics (Hoofddorp, Nederland) heeft twee assays, geschikt voor de IMx of voor de Architect. Daarnaast heeft de firma Brahms (Brahms Ag, Henningdorf, Duitsland) een bepaling voor SCC-Ag op de Kryptor ontwikkeld. Alle meten de concentratie van totaal-SCC, dus SCCA1 en SCCA2. De antilichamen van beide firma's zijn verschillend. Abbott maakt gebruik van de antilichamen zoals die zijn beschreven door Kato en collegae (1). Brahms maakt gebruik van de antilichamen beschreven door Roijer en medewerkers (24),

en geëxploiteerd door de firma Fujirebio Diagnostics/ CanAg Diagnostics. Deze laatste firma heeft daarnaast ook bepalingen op de markt gebracht welke selectief SCCA1 en SCCA2 detecteren (22, 41).

Intra- en interassay variaties en detectielimiet van bovengenoemde 3 bepalingen zouden vergelijkbaar zijn voor IMx en Kryptor, terwijl een goede correlatie tussen deze assays wordt gevonden (Van Lansbergen et al., dit tijdschrift)

Met betrekking tot de gevoeligheid van deze assays voor de verschillende SCCA's is nog niet veel onderzoek gepubliceerd. Takeda et al. (42) presenteerden in 2007 op het 35^{ste} ISOBM-congres de resultaten van experimenten waarbij aan SCC-negatieve monsters wisselende concentraties recombinant-SCCA1 dan wel SCCA2, met een gezamenlijke SCC-concentratie van 50 ng/ml, werden toegevoegd. In het monster waarin voornamelijk SCCA1 zit en in veel mindere mate SCCA2, meet de Abbott Architect hogere waarden SCC dan de Abbott IMx. Naarmate het monster voornamelijk SCCA2 bevat, lijken beide assays meer vergelijkbare resultaten te geven. Echter, opvallend is de veel lagere recovery voor SCCA2 dan voor SCCA1 op beide systemen, waarbij het gebruik van recombinante antigenen ook een rol kan hebben gespeeld. Of dit consequenties heeft voor de toepassing en interpretatie van deze tumormerker bij cervixcarcinoompatiënten, waarbij met name SCCA2 geassocieerd lijkt te zijn, moet nog worden onderzocht. Ook is niet bekend wat de recovery is van beide isovormen in de assay op de Kryptor van Brahms.

Referentiewaarden, biologische variatie en significante stijging

Referentiewaarden voor SCC-antigeen vastgesteld door SCC-bepalende laboratoria in Nederland, variëren van 1,9 tot 2,3 µg/l (tabel 1). Om SCC-antigeen als tumormarker voor andere squameuze tumoren mogelijk te maken, heeft het UMCG ook referentiewaarden vastgesteld voor mannen. Deze liggen hoger dan bij vrouwen, nl. < 2,4 µg/l.

Bij een deel van de patiënten, ongeacht het stadium van de ziekte, worden SCC-waarden gevonden welke vallen binnen dit referentiewaardengebied. Voor de interpretatie van SCC-uitslagen moet men echter ook alert zijn op stijgingen binnen het referentiegebied. Kato et al. (43) meldde een dagelijkse variatie van ongeveer 24% voor SCC-waarden. Uit preliminair (verkenkend) eigen onderzoek bij een kleine groep cervixcarcinoompatiënten (n = 13) met een stadium I of II met meer dan 5 ziektevrije jaren, blijkt het SCC-antigeen een intra-individuele variatie van 33% te hebben. Dit betekent dat een stijging van 93% ook binnen het referentiewaardegebied consequenties kan hebben voor de follow-up en/of behandeling van de patiënt.

Tussenlaboratoriumvariatie, SCC-rondzending

Omdat SCC-Ag niet is opgenomen in het extern kwaliteitbewakingsprogramma van de SKML, heeft het Algemeen Klinisch Laboratorium van het Antonie van Leeuwenhoek ziekenhuis in Amsterdam, in samenwerking met de firma Abbott in 2006 en 2007 het initiatief genomen een tweetal rondzendingen te organiseren

waaraan een zestal SCC-bepalende laboratoria (zie tabel 1) hebben deelgenomen. De SCC-bepalende laboratoria maakten alle gebruik van de assays van Abbott, hetzij op de IMx, hetzij op de Architect. De assay van Brahms op de Kryptor was op dat moment nog niet in Nederland voor de bepaling van SCC-Ag beschikbaar. De resultaten van beide rondes zijn vergelijkbaar. De tusseninstrument- en tussenlaboratoriumvariatie is acceptabel (tabel 2), maar verschilt wel per instrument en ook per rondzending, mogelijk door het kleine aantal

Tabel 1. Deelnemers SCC-rondzending en gehanteerde referentiewaarden

Deelnemer SCC-rondzending	Platform	Referentiewaarden (µg/l) vrouwen
Antonie van Leeuwenhoek Ziekenhuis	IMx	< 2
Atrium Medisch Centrum Parkstad	IMx	< 1,5 1,5-2,5 dubieus
Erasmus MC, Daniel den Hoed	IMx	< 1,9
VU Medisch Centrum	Architect	< 2,3
UMC St Radboud	IMx*	< 1,5 (95 ^{ste} percentiel) < 2,5 (99 ^{ste} percentiel)
	Architect**	< 1,5
UMCG	Architect	< 1,9

* tot augustus 2007, ** vanaf augustus 2007

Tabel 2. Interlaboratoriumvariatie per instrument

Ronde 1		Architect (n = 2)	
IMx (n = 4) gem. (µg/l)	CV (%)	gem. (µg/l)	CV (%)
0,4	86,2	0,9	6,0
1,6	15,4	2,5	4,8
1,8	23,0	2,8	1,3
5,5	12,0	7,6	0,6
7,6	6,6	10,1	1,7
11,5	5,4	13,6	0,4
11,1	7,2	15,0	0,9
12,4	3,5	15,5	5,7
16,4	6,3	20,9	3,4
22,0	6,6	28,7	6,9
28,8	6,2	39,0	6,7
60,7	8,9	107,5	20,6
113,5	15,3	153,5	18,2
Ronde 2		Architect (n = 3)	
IMx (n = 3)			
0,6	27,0	1,1	16,8
1,2	8,3	1,9	15,0
2,2	7,9	3,1	10,7
4,4	3,4	6,5	11,9
5,1	3,4	7,2	10,3
10,5	4,5	11,5	10,4
12,0	7,9	16,6	4,0
20,5	10,5	29,2	11,5
51,1	8,1	75,3	12,2
80,6	22,2	116,2	11,8

deelnemers. Wanneer de uitslagen van de IMx worden vergeleken met die van de Architect bij beide rondzendingen dan valt op dat de Architect waarden meet die een factor 1,3 tot 1,4 hoger zijn dan die van de IMx. (tabel 3). Om de invloed van de verschillende isovormen op de detectie van totaal-SCC in de verschillende bepalingen te onderzoeken, is in de eerste rondzending aan een tweetal monsters 25 µl speeksel toegevoegd. Speeksel bevat, zoals eerder opgemerkt, relatief grote hoeveelheden SCCA1. De individuele bijdrage van beide isovormen werd daarnaast met behulp van de Fuijrebio-assay in deze rondzending onderzocht. De resultaten zijn weergegeven in tabel 4. Wordt aan een monster speeksel toegevoegd, dan blijkt ook hier dat er verschillen bestaan tussen de Architect en de IMx. Met de eerder besproken verschillen tussen de IMx en de Architect met betrekking tot de recovery van SCCA1 en/of SCCA2 bij beide systemen, zou men verwachten dat het verschil alleen maar groter zou worden na toevoeging van extra SCCA1. De rondzendingresultaten laten dit echter niet zien.

Tot slot

De bepaling van SCC-Ag heeft vooral zijn plaats gevonden tijdens en na behandeling van patiënten met plaveiselcelkanker van de baarmoederhals. De bij deze patiëntengroep gebruikte bepalingen meten vooral het totaal aan SCC-Ag. Er zijn aanwijzingen dat de beschikbare SCC-assays verschillen in gevoeligheid voor

Tabel 3. Resultaten SCC-rondzendingen m.b.t. vergelijking Architect versus IMx

	Ronde 1	Ronde 2
Periode	Augustus 2006	Juni 2007
Aantal samples	13	10
Deelnemers		
IMx vs. Architect	4 ; 2	3 ; 3
Correlatie (Spearman ρ)	0,995 (0,981 - 0,998)	1,000 (1,000 - 1,000)
Regressie (Passing Bablok)	$y = 0,3 + 1,3 x$	$y = 0,1 + 1,4 x$

Tabel 4. Resultaten SCC-rondzending m.b.t. gevoeligheid SCC-isovormen

		IMx (µg/l)	CanAg (µg/l) Architect (µg/l)	SCC tot	A1	A2	A1/A2	CanAg/analyser (%)	
								IMx	Architect
Monster 1	Pool 5	5,5	7,6	5	2	3,7	0,5	91	66
Monster 2	Pool 50	60,7	107,5	45,1	27,4	29,8	0,9	74	42
Monster 3	Pool 5 (2)	7,6	10,1	7,1	2,5	4,9	0,5	93	70
Monster 4	Pool laag	1,6	2,5	1,5	0,6	1	0,6	94	60
Monster 7	Pool 15	16,4	20,9	13,9	5,2	8,5	0,6	85	67
Monster 8	Pool <0,3	0,4	0,9	0,5	0,4	0,4	1,0	125	56
Monster 10	Pool 30	28,8	39	25,2	9,5	18,6	0,5	88	65
Monster 11	Pool 10	11,1	15	9,2	3,6	7,7	0,5	83	61
Monster 12	Pool 20	22	28,7	17,9	5	5,6	0,9	81	62
Monster 13	Pool 2	1,8	2,8	1,6	0,3	2,5	0,1	89	57
Monster 5	3 ml monster 4 + 25 µl speeksel	12,4	15,5	7,2	4,7	2,3	2,0	5,8	46
Monster 9	3 ml monster 8 + 25 µl speeksel	11,5	13,6	6,7	4,4	2	2,2	58	49

beide SCC-Ag-isovormen A1 en A2. Weinig onderzoek is nog gedaan naar de prestaties van de individuele isovormen als tumormarker bij patiënten met squameuze celcarcinomen, maar verder onderzoek kan potentieel nieuw licht werpen op de toepassing van SCC-Ag als tumormarker bij patiënten met dit type tumoren.

Dankwoord

De auteurs willen dr. H.M. Dijkstra (VU Medisch Centrum), dr.dr.s. W.P. Oosterhuis (Atrium Medisch Centrum Parkstad) en dr. C.M.G. Thomas (UMC St. Radboud) bedanken voor hun vakinhoudelijke bijdrage en participatie aan de SCC-rondzending, en mw M. Catsberg (Abbott Diagnostics) voor het meedenken en logistiek mogelijk maken van de rondzending.

Referenties

1. Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1977; 40: 1621-1628.
2. Kato H, Nagaya T, Torigoe T. Heterogeneity of a tumor antigen TA-4 of squamous cell carcinoma in relation to its appearance in the circulation. *Gann* 1984; 75: 433-435.
3. Suminami Y, Kishi F, Sekiguchi K, Kato H. Squamous cell carcinoma antigen is a new member of the serine protease inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181: 51-58.
4. Schneider SS, Schick C, Fish KE, Miller E, Pena JC, Treter SD, et al. A serine proteinase inhibitor locus at 18q21.3 contains a tandem duplication of the human squamous cell carcinoma antigen gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 3147-3151.
5. Izuhara K, Ohta S, Kanaji S, Shiraiishi H, Arima K. Recent progress in understanding the diversity of the human overpripin/clade B serpin family. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 2541-2553.
6. Katagiri C, Nakanishi J, Kadoya K, Hibino T. Serpin squamous cell carcinoma antigen inhibits UV-induced apoptosis via suppression of c-JUN NH2-terminal kinase. *J Cell Biol* 2006; 172: 983-990.
7. 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: 111-118.
8. Massuger LF, Koper NP, Thomas CM, Dom KE, Schijf CP. Improvement of clinical staging in cervical cancer with serum squamous cell carcinoma antigen and CA 125 determinations. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 473-476.

9. 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: 376-379.
10. Strauss HG, Laban C, Lautenschlager C, Buchmann J, Schneider I, Koelbl H. SCC antigen in the serum as an independent prognostic factor in operable squamous cell carcinoma of the cervix. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1987-1991.
11. Abe A, Nakano T, Morita S, Oka K. Clinical evaluation of serum and immunohistochemical expression of SCC and CA19-9 in radiation therapy for cervical cancer. *Anticancer Res* 1999; 19: 829-836.
12. Bonfrer JM, Gaarenstroom KN, Korse CM, Van Bunnigen BN, Kenemans P. Cyfra 21-1 in monitoring cervical cancer: a comparison with tissue polypeptide antigen and squamous cell carcinoma antigen. *Anticancer Res* 1997; 17: 2329-2334.
13. Yoshimasu T, Maebeya S, Suzuma T, Bessho T, Tanino H, Arimoto J, et al. Disappearance curves for tumor markers after resection of intrathoracic malignancies. *Int J Biol Markers* 1999; 14: 99-105.
14. Schmidt-Rhode P, Schulz KD, Sturm G, Hafner H, Prinz H, Kunzig HJ. Squamous cell carcinoma antigen for monitoring cervical cancer. *Int J Biol Markers* 1988; 3: 87-94.
15. Ngan HY, Chan SY, Wong LC, Choy DT, Ma HK. Serum squamous cell carcinoma antigen in the monitoring of radiotherapy treatment response in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 260-263.
16. 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: 169-173.
17. van de Lande J, Davelaar EM, Mensdorff-Pouilly S, Water TJ, Berkhof J, van Baal WM, et al. SCC-Ag, lymph node metastases and sentinel node procedure in early stage squamous cell cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 119-125.
18. Esajas MD, Duk JM, de Bruijn HW, Aalders JG, Willemse PH, Sluiter W, et al. 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.
19. Ansink A, Barros Lopes A, Naik R, Monaghan JM. Recurrent stage IB cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow up surveillance. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 1156-1158.
20. Ansink AC. [Little benefit of medical specialist after-care for case-finding of recurrence following treatment of endometrial or cervix carcinoma]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140: 2488-2489.
21. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Bonfrer JM, Korse CM, Van de Vijver MJ, Fleuren GJ, et al. 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.
22. Cataltepe S, Schick C, Luke CJ, Pak SC, Goldfarb D, Chen P, et al. Development of specific monoclonal antibodies and a sensitive discriminatory immunoassay for the circulating tumor markers SCCA1 and SCCA2. *Clin Chim Acta* 2000; 295: 107-127.
23. Nustad K, Dowell BL, Davis GJ, Stewart K, Nilsson O, Roijer E, et al. Characterization of monoclonal antibodies directed against squamous cell carcinoma antigens: report of the TD-10 Workshop. *Tumour Biol* 2004; 25: 69-90.
24. Roijer E, de Bruijn HW, Dahlen U, ten Hoor K, Lundin M, Nilsson K, et al. Squamous cell carcinoma antigen isoforms in serum from cervical cancer patients. *Tumour Biol* 2006; 27: 142-152.
25. Hsu KF, Huang SC, Shiau AL, Cheng YM, Shen MR, Chen YF, et al. Increased expression level of squamous cell carcinoma antigen 2 and 1 ratio is associated with poor prognosis in early-stage uterine cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 174-181.
26. Indinnimeo M, Reale MG, Cicchini C, Stazi A, Fiori E, Izzo P, CEA, TPA, CA 19-9, SCC and CYFRA at diagnosis and in the follow-up of anal canal tumors. *Int Surg* 1997; 82: 275-279.
27. Goldman S, Svensson C, Bronnergard M, Glimelius B, Wallin G. Prognostic significance of serum concentration of squamous cell carcinoma antigen in anal epidermoid carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 1993; 8: 98-102.
28. Petrelli NJ, Palmer M, Herrera L, Bhargava A. The utility of squamous cell carcinoma antigen for the follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1992; 70: 35-39.
29. Kulpa J, Wojcik E, Reinfuss M, Kolodziejski L. Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1, and neuron-specific enolase in squamous cell lung cancer patients. *Clin Chem* 2002; 48: 1931-1937.
30. Body JJ, Sculier JP, Raymakers N, Paesmans M, Ravez P, Libert P, et al. Evaluation of squamous cell carcinoma antigen as a new marker for lung cancer. *Cancer* 1990; 65: 1552-1556.
31. Margolis ML, Hyzy JB, Schenken LL, Schepart BS. Serum tumor markers in non-small cell lung cancer. A comparative analysis. *Cancer* 1994; 73: 605-609.
32. Ebert W, Dienemann H, Fateh-Moghadam A, Scheulen M, Konietzko N, Schleich T, et al. Cytokeratin 19 fragment CYFRA 21-1 compared with carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen and neuron-specific enolase in lung cancer. Results of an international multicentre study. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994; 32: 189-199.
33. Wollenberg B, Jan V, Schmit UM, Hofmann K, Stieber P, Fateh-Moghadam A. CYFRA 21-1 is not superior to SCC antigen and CEA in head and neck squamous cell cancer. *Anticancer Res* 1996; 16: 3117-3124.
34. Rosati G, Riccardi F, Tucci A. Use of tumor markers in the management of head and neck cancer. *Int J Biol Markers* 2000; 15: 179-183.
35. Lara PC, Cuyas JM. The role of squamous cell carcinoma antigen in the management of laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Cancer* 1995; 76: 758-764.
36. Banal A, Hacene K, Berthelot-Ruff E, Mahe E, Fontana X, Pichon MF. Comparison of Cyfra 21-1 and SCC assays in head and neck tumours. *Tumour Biol* 2001; 22: 27-35.
37. Molina R, Torres MD, Moragas M, Perez-Villa J, Filella X, Jo J, et al. Prognostic significance of SCC antigen in the serum of patients with head and neck cancer. *Tumour Biol* 1996; 17: 81-89.
38. Cataltepe S, Gornstein ER, Schick C, Kamachi Y, Chatson K, Fries J, et al. Co-expression of the squamous cell carcinoma antigens 1 and 2 in normal adult human tissues and squamous cell carcinomas. *J Histochem Cytochem* 2000; 48: 113-122.
39. Torre GC. SCC antigen in malignant and nonmalignant squamous lesions. *Tumour Biol* 1998; 19: 517-526.
40. Duk JM, Voorst Vader PC, ten Hoor KA, Hollema H, Doeglas HM, de Bruijn HW. Elevated levels of squamous cell carcinoma antigen in patients with a benign disease of the skin. *Cancer* 1989; 64: 1652-1656.
41. Barnes RC, Coulter J, Worrall DM. Immunoreactivity of recombinant squamous cell carcinoma antigen and leupin/SCCA-2: implications for tumor marker detection. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 62-66.
42. Takeda K, Murakami A, Kobayashi E, Sugino N. Differences in reactivities to SCCA1 and SCCA2 measured with Architect SCC and IMx SCC. XXXVth Congress of the International Society of Oncodevelopmental Biology and Medicine, Prague, Czech Republic, 2007 Sep 15; 2007.
43. Kato. Squamous Cell Carcinoma Antigen. In: Stewart Sell, editor. *Serological Cancer Markers*. The Humana Press, Totowa, NJ; 1992. p. 437-451.

Summary

Muller Kobold AC, Boonstra JG, Bonfrère JMG. Squamous Cell Carcinoma Antigen, clinical application and analysis. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2010; 35: 19-24.

The squamous-cell cancer antigen (SCC Ag) is expressed by squamous cells of skin, lung, digestive tract and uterine cervix. Its expression increases with increasing malignant transformation. Increased concentrations of SCC Ag can therefore be found in patients with squamous cell cancers. Although several publications describe the use of this tumormarker in squamous-cell cancers, like carcinoma of head- and neck, lung carcinoma, bladder carcinoma or rectal carcinoma, SCC Ag measurements are mainly used in follow up and/or prognosis of patients with cervix carcinoma.

The SCC Ag belongs to the family of serine-protease inhibitors (Serpins) and is known to have two isoforms: SCCA1 and SCCA2. Current assays used for routine analysis of SCC Ag all detect both isoforms. Little is known about the sensitivity for both isoforms in current routine assays. In this paper we discuss assay characteristics and clinical application of the assays currently available for SCC Ag. Furthermore, preanalytical aspects and the results of a Dutch external quality-assurance initiative are discussed.

Keywords: SCC; cervixcarcinoma; squamous cell cancer; immunoassay

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2010; 35: 24-27

Bepaling van 'squamous-cell carcinoma antigen' (SCC) op de Kryptor Compact

G.W.A. LANSBERGEN¹, S.M.A. SMIT de WOLF¹, C.M. KORSE², J.M.G. BONFRÈRE² en J.G. BOONSTRA¹

'Squamous-cell carcinoma antigen' (SCC) is een tumormarker voor plaveiselcelcarcinomen van o.a. de cervix, longen, hoofd-halsgebied, oesofagus en anus. De concentratie SCC in serum kan in immunoassays worden bepaald middels fotometrie, luminescentie en fluorescentiedetectiemethoden. In het Erasmus MC en Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis werd tot voor kort de IMx (Abbott) gebruikt voor het bepalen van SCC en is nu een overstap gemaakt naar de Kryptor Compact (BRAHMS). Zowel de IMx als de Kryptor Compact werken met een fluorescentiedetectiemethode.

Dit artikel beschrijft de evaluatie van de SCC-bepaling op de Kryptor Compact, waarbij de reproduceerbaarheid (precisie) en lineariteit zijn geëvalueerd op basis van het NCCLS-EP-10-, -EP-15- en -EP-6-protocol. De intrarunvariatioëfficiënt van een pool van 0,9 ng/ml SCC bedroeg 5,9%, van 14,2 ng/ml SCC 1,9% en van 29,5 ng/ml SCC 1,1%. De interrunvariatioëfficiënt van 0,9 ng/ml SCC was 6,1%, van 14,2 ng/ml SCC 1,9% en van 29,5 ng/ml SCC 1,8%. Middels een correlatiestudie volgens NCCLS-EP-9 zijn de SCC-concentraties van 302 patiëntenmonsters vergeleken zoals bepaald op de IMx en de Kryptor Compact systemen. Er werden geen significante verschillen geconstateerd tussen de gemeten patiëntenuitslagen op beide apparaten.

Afdeling Klinische Chemie - Erasmus MC Rotterdam¹, Algemeen Klinisch Laboratorium - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis Amsterdam²

Correspondentie: dr. J.G. Boonstra, Afdeling Klinische Chemie, Erasmus MC-Daniel den Hoed, Postbus 5201, 3008 AE Rotterdam
E-mail: j.boonstra@erasmusmc.nl

Uit de verkregen resultaten met patiëntenmateriaal kan worden geconcludeerd dat de SCC-immunoassay op de Kryptor Compact goed vergelijkbaar is met de IMx. In combinatie met een betere precisie is de Kryptor Compact een goede keuze voor het bepalen van de tumormarker SCC in een klinisch-chemisch laboratorium.

Trefwoorden: Squamous-cell carcinoma; SCC; evaluatie, Kryptor Compact; IMx

'Squamous-cell carcinoma antigen' (SCC) is een tumormarker voor plaveiselcelcarcinomen van o.a. de cervix (baarmoederhalskanker), longen, hoofd-halsgebied, oesofagus en anus (1-3). Inmiddels lijkt SCC volgens recente literatuur ook een plaats te hebben gekregen in de diagnostiek van hepatocellulaire carcinomen (4-6). Hoewel SCC in het algemeen niet bruikbaar is voor het stellen van een diagnose vanwege te lage sensitiviteit en specificiteit, is het wel bruikbaar voor het vervolgen van het ziekteproces. De SCC-concentratie is gecorreleerd met tumorgrootte, tumorstadium, achtergebleven tumorresten na behandeling en het hernieuwd uitgroeien daarvan.

Veel laboratoria die SCC bepalen gebruik(t)en de assays van Abbott op het IMx- of Architect-platform (Abbott Laboratories; Abbott Park, Illinois, U.S.A.). Het IMx-systeem is inmiddels verouderd en wordt door diverse laboratoria vervangen voor nieuwere systemen. Een aantal klinisch-chemische laboratoria waaronder die van het Erasmus MC en het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, is overgestapt naar de SCC-assay op de Kryptor Compact van de firma BRAHMS (BRAHMS AG; Hennigsdorf, Germany). Dit manuscript beschrijft de evaluatie van de SCC-tumormarker op de Kryptor Compact in vergelijking met de IMx.