

SERVİKAL KANSER VE TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

Dr. Faruk Abike¹, Dr. Banu Bingöl², Dr. Gökhan Sami Kılıç³, Dr. İlkan Dünder², Dr. Ömer Lütfi Tapısız⁴

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, servikal kanserde tanı ve tedavi sonrası takip için kullanılabilir tümör belirteçlerini literatürdeki çalışmalar esnasında tartışarak bu konuda ileride yapılacak çalışmalara ışık tutabilmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız için pubmed veri tabanı kullanıldı. Anahtar kelime olarak; cervix uteri, cancer, tumor marker kelimeleri girildi. Çalışmamıza alınma kriterleri; dilinin İngilizce olması, servikal kanserlerde tümör belirteçleri ile ilgili olması ve çalışmalarda örnek sayısının en az 50 olması baz alındı. Pubmed veri tabanında anahtar kelimelerle yapılan tarama sonucunda 386 yayın bulundu. Bu yayınların özetleri incelenerek çalışma kriterlerine uygun olan 61 makale incelendi.

Sonuç: Servikal kanserlerde klinikopatolojik bulgular ve prognoz ile ilişkili çok sayıda biyokimyasal, immünohistokimyasal, genetik ve moleküler belirteç olmakla beraber halen rutin klinik kullanımda kullanılabilir uygun bir tümör belirteci bulunmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Serviks Uteri, Kanser, Tümör Belirteci.

ABSTRACT

Objective: In our study, we aimed that it was evaluated tumor markers related cervical cancer with articles in literature for cervical cancer early diagnosis and clinical follow-up after the primary treatment, for it would be guided for new studies on tumor markers of human cervical cancer.

Material ve Method: It was used to pubmed database for our study. It was entered cervix uteri, cancer and tumor marker as keywords. Studies were taken in study according to articles have english language, related tumor markers of cervical cancer and at least 50 patients. When pubmed database was searched, it was found 386 articles. Those article abstracts were evaluated then 61 articles were taken in our study according to study selection criterias.

Conclusion: While there were a lot tumor markers as biochemical, immunohistochemical and genetic compound about cervical carcinoma's clinicalpathologic findings and prognosis, an ideal marker for cervical cancer has not been yet.

Keywords: Cervix Uteri, Cancer, Tumor Marker.

GİRİŞ

Her yıl yaklaşık 470 000 yeni servikal kanser vakası saptanmakta ve bu tüm kadın kanserlerinin %10'unu oluşturmaktadır. Servikal kanser, görülme sıklığı açısından tüm kanserler arasında 7. Sırada, kadın kanserleri arasında ise 2. sıradadır. Servikal kanserin ana sebebi persiste yüksek riskli onkojenik HPV enfeksiyonudur (1).

Skuamöz hücreli karsinom, invaziv servikal kanserlerin major görülen histolojik tipi olup tüm olguların yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. Servikal adenokarsinoma ve adenoskuamöz histolojik tipleri ise yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Adenokarsinomlar daha az görülen histolojik tip olmakla beraber, son 20 yılda görülme sıklığı 2 kat artış göstermiştir(2). Servikal eksfoliyatif sitolojik tarama testlerinin rutin klinik

Geliş tarihi: 10/01/2011

Kabul tarihi: 25/01/2011

¹Medicana International Ankara Hastanesi, Kadın hastalıkları ve Doğum Departmanı, Ankara

²Florence Nightingale Hastanesi İstanbul Bilim Üniversitesi, Kadın hastalıkları ve Doğum Departmanı, İstanbul

³University of Texas Medical Branch, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Gynecology, Galveston, Texas, USA

⁴Ankara Etlik Zübeyde Hanım kadın hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın hastalıkları ve Doğum Departmanı, Ankara

İletişim: Dr. Faruk Abike

Medicana International Ankara Hastanesi, Kadın hastalıkları ve Doğum Departmanı, Ankara

Telefon: 0533 638 51 68

e-posta: farukabike@gmail.com

kullanıma girmesi ile invaziv servikal kanser insidansı azalmıştır. Rutin sitolojik tarama programları ile servikal kansere bağlı mortalite yüzbinde 7,4 den 2,4 düşmüştür(3). Servikal sitolojinin sensitivitesi %30-87, spesifitesi ise %86-100 olarak bildirilmiştir(4).

Servikal kanser erken tanı sayesinde küratif olarak tedavi edilebilmektedir. İnvaziv servikal kanserin tedavisi cerrahi ve/veya kemoradyoterapidir. Servikal kanser olgularının primer tedavi sonrası takibinde eksfoliyatif sitoloji ve radyolojik yöntemler kullanılmakla beraber rezidü tümör veya rekürrens ile korelasyon gösterebilecek bir tümör belirteci bulmak için yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Servikal kanserli olguların takibi için pekçok biyokimyasal, immünohistokimyasal, moleküler ve genetik çalışmalar yapılmış, ancak tek başına kullanılabilen, rezidü tümör, klinikopatolojik bulgular, tümöral histoloji ve prognozla uyumlu olacak bir belirteç saptanmamıştır.

Literatürde servikal kanserlerde tümör belirteci olabilecek moleküller ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına karşın yetersiz sayıda derleme bulunmaktadır. Bu çalışmada, invaziv servikal kanser olgularında tümör belirteci ile ilgili literatürdeki makaleleri derleyerek ülkemizde bu çalışmalara yön verebilmesi amaçlanmıştır.

METOD VE SONUÇLAR

Çalışmamız için pubmed veri tabanı kullanıldı. Anahtar kelime olarak; cervix uteri, cancer, tumor marker kelimeleri girildi. Tarama sonucunda yalnızca yazım dili İngilizce olan makaleler incelendi ve konuyla ilgili makalelerin tam metinlerine ulaşıldı. Çalışmamıza alınma kriterleri; dilinin İngilizce olması, servikal kanserlerde tümör belirteçleri ile ilgili olması ve çalışmalardaki örnek sayısının en az 50 olması baz alındı. Ayrıca seçilen makalelerdeki belirteçler için pubmedde tekrar tarama yapıldı. Servikal kanser örneklerinde gerek in vivo gerekse in vitro yapılan çalışmalar derlemeye dahil edilmekle beraber hayvan deneyleri ile yapılan çalışmalar dahil edilmedi.

Pubmed veri tabanında anahtar kelimelerle yapılan tarama sonucunda 386 yayın bulundu. Bu yayınların özetleri incelenerek çalışma kriterlerine uygun olan 61 makale incelemeye alındı.

TARTIŞMA

Servikal kanser günümüzde halen ciddi sorun teşkil etmektedir. Gerek rutin servikal sitolojik tarama programlarının yaygınlaştırılması, gerekse HPV aşısının klinik kullanıma girmesine rağmen her yıl çok sayıda yeni servikal kanser vakası tespit edilmektedir. Servikal kanser özellikle erken evrelerde tanı konulduğu zaman küratif tedavisi olan bir kanserdir. Servikal kanserin tedavisi cerrahi ve/veya kemoradyoterapidir. Servikal kanser vakalarının primer tedavisi sonrasında takibi ciddi bir sorun teşkil etmektedir. Bu amaçla servikal kanserlerde tümör belirteci olabilecek çok çeşitli proliferasyon belirteci, DNA metilasyon enzimi, onkogen, biyokimyasal madde ve antijen çalışılmıştır.

miR-34, p53 sisteminde görev almakta olup DNA hasarı veya onkojenik stress durumlarında oluşan p53 cevabı direkt olarak miR-34 ekspresyonunu arttırmaktadır. Çeşitli kanser tiplerinde miR-34 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir ve ekspresyon seviyesinin bir prognostic faktör olabileceği bildirilmiştir (5). Düşük miR-34 seviyeleri ile servikal kanser ve prekanseröz servikal lezyonlar arasında ilişki belirtilmiştir. miR-34, p53 tümör supresyon sistemini etkileyerek kanser gelişimini kolaylaştırdığı, miR-34 seviyelerinin invaziv servikal kanser ve prekanseröz servikal lezyonlarda, normal servikal epitele göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. miR-34 seviyelerinde ki bu azalma, daha sitolojik değişimler olmadan başlamakta olup riskli hastalarda miR-34 seviyeleri tespit edilerek servikal kanser gelişimi saptanabileceği ve önlenileceği öne sürülmüştür (6).

PAX1(Hypermethylation of the paired boxed gene 1), gelişimsel kontrol genleri olan PAX ailesinin üyesi olan bir gendir ve transkripsiyon faktörleri ve DNA-taşıyıcı proteinlerinin ekspresyonunda rol alır. PAX1 geninde mutasyon olduğu takdirde transkripsiyon aktivitesinde ve DNA –taşıyıcı proteinlerinde değişiklikler saptanmıştır(7). PAX1, servikal kanser ve prekanseröz lezyonlar ve normal servikal dokularda incelenmiş ve servikal kanserde anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edilmiştir. PAX 1 seviyelerinde eşik değer olarak 4,5 olarak belirtilmiş ve bu eşik değerle servikal kanser spesifitesinin %100'e yakın olduğu belirtilmiştir. Servikal kanser tanısı ve gelişiminin saptanmasında, servikal örneklerde PAX 1 hipermetilas-

yonun kantitatif olarak ölçümünün, hybrid capture testinden çok daha spesifik ve daha sensitive olduğu belirtilmiştir(hybrid capture: %40, PAX1; %82) (8).

Vimentin, ara filament ailesinden bir protein olup genellikle bağ dokuda bulunur. Hücrenin yapısal komponentinin devamı, esnekliği ve hücre içi organellerin stabilizasyonu için esansiyel bir proteindir. Mezodermal kaynaklı dokularda yoğun olarak bulunduğundan, mezodermal sarkomlarda immünohistokimyasal bir tümör belirteci olduğu bildirilmiştir(9). Normal servikal hücrelerde, vimentin ekspresyonu saptanırken, servikal adeno karsinoma vakalarında genellikle vimentin ekspresyonu saptanmamıştır ve vimentin'in özellikle servikal glanduler lezyonlarda tanısal bir belirteç olarak kullanılabilceği belirtilmiştir. Ayrıca vimentin ekspresyonu ile tumor histolojisi, lezyonun derinliği ve invazyon arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu öne sürülmüştür(10). Vimentin özellikle glanduler lezyonlarda anlamlı olmakla beraber, servikal ve endometrial adenokarsinom ayırımında da kullanılabileceği belirtilmiştir (11). Vimentin ile CEA combine edilerek yapılan çalışmalarda, endometrial ve servikal adenokarsinom ayırıcı tanısının daha spesifik olduğu bildirilmiştir(12,13). 55 servikal kanserli olguda yapılan bir çalışmada, bir olgu dışında olguların tamamında vimentin negative saptanmıştır. CEA ise, olguların %67'sinde pozitif olarak saptanmış olup 2 cm üzerinde tumor saptanan olgularda bu oran %75 olarak tespit edilmiştir. CEA yüksek hastalarda rekurrens riskinin daha yüksek olduğu ve yaşam süresinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Vimentin ekspresyonu ve CEA seviyelerinin lenf nodu metastazı ile de ilişkili olduğu saptanmıştır(14). Ayrıca, vimentin'in servikal adenokarsinom ve skuamoz karsinom ayırımında ve takibinde de kullanılabileceği belirtilmiştir(15). EGF (Epidermal growth factor), vimentin ekspresyonu etkilemekte olup, EGF reseptör blokajının servikal kanser gelişimi engellenebileceği in vitro olarak gösterilmiştir(16).

Gelsolin, aktin bağlayıcı bir protein olup, aktin filamentlerinin oluşumunda ve podozom formasyonunda önemli rol oynar. Gelsolin hücre içinde sitoplazmada, mitokondride ve kan damarlarında bulunur. Gelsolin, mitokondriyi stabilize ederek apoptozis inhibisyonu yapmaktadır. Gelsolin kaybında mitokondrial membrane permeabilitesi artmakta ve hücre ölümü gerçekleşmektedir(17). Gelsolin ekres-

yonunun servikal kanser olgularında arttığı saptanmış, servikal dokuda kanseröz lezyonlarda benign lezyonlara göre anlamlı oranda artmış olduğu tespit edilmiş olup plazma gelsolin seviyelerinin servikal kanserli olgularda, normal servikal sitoloji olgulara göre yaklaşık 2,2 kat artmış olduğu gösterilmiştir. Gerek erken invaziv servikal kanser gerekse ileri olgularda ekspresyonu tespit edilmiş olup, artmış gelsolin ekspresyonu ile histolojik tip, FIGO evresi, yaşam süreleri ve rekurrens arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Gelsolin, hücre proliferasyonu ve migrasyonunda önemli bir rol oynamakta olup, servikal kanser taramasında ve prognoz takibinde önemli bir belirteç olabileceği belirtilmiştir(18). Gelsolin ekspresyonunun down-regülasyonu ile antitümörojenik etki elde edildiği in vitro olarak gösterilmiştir(19).

Sperm protein 17 (Sp17), tumor ilişkili bir antijen olup memeli testis ve spermatozoonlarında saptanmaktadır. Sp17, tümorogenezis ve hücrelerin malign migrasyonunda rol alması nedeniyle, tumor aşısı çalışmalarında ve kullanılan ilaçların cevabının tahmininde belirteç olarak kullanılmaktadır(20). Over kanserlerinde, Sp 17 ekspresyonunun artmış olarak saptanması, metastaz ve kemoterapiye dirençle korelasyon saptanmıştır. Serviks, over ve endometrium kanserlerinde yüksek oranda ekspresyonu gösterilmiştir. Servikal kanser tanısında anlamlı olmakla beraber histolojik subtip ve tümöral progresyonla anlamlı ilişki tespit edilememiştir(21,22).

Ki-67, nuklear non histon bir protein olup, servikal kanserde bağımsız bir prognostic factor olduğu gösterilmiştir. Eşik değer olarak %30 belirlenmiş ve aşırı ekspresyonunun kötü prognoz la ilişkili olduğu gösterilmiştir. Parametrial tutulum ile de ilişkili olduğu saptanmıştır(23). Ayrıca Ki-67'nin prekanseröz servikal lezyonların servikal kansere progresyonunun belirlenmesinde kullanılabileceği de belirtilmiştir. Servikal prekanseröz lezyonlarda displazinin derecesi ve doğru tanı için kullanılabileceği belirtilmiştir. P53 ve Ki-67 kombine edilerek, HSIL ve invaziv servikal kanser ayırımının da yapılabileceği belirtilmiştir(24-26). HPV ile infekte servikal dokularda Ki 67 indeksinin daha yüksek olduğu, hücre proliferasyonu ve kanser progresyonunda önemli bir belirteç olduğu bildirilmiştir(27). 1451 sitolojik değerlendirme yapılan bir çalışmada, Ki-67'nin CIN 2 ve üzeri lezyonlarda güçlü bir prediktif belirteç olduğu ve P16

ile kombine edildiğinde sensitivitesinin arttığı gösterilmiştir. P16'nın daha sensitive olmasına rağmen spesifitesi düşük olarak saptanmıştır (sensitivite=68.9%, spesivite=97.2%). P16 ve Ki-67'nin servikal kanser ve prekanseröz servikal lezyonlarda tumor belirteci olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir(28). Servikal benign ve malign lezyonlarda, p53, Ki-67 ve bcl-2 ekspresyonu incelenmiş, skuamöz servikal karsinomlarda p53 immünoreaktivitesi %27, CIN3 lezyonlarda bcl-2 immünoreaktivitesi %33 olarak tespit edilmiştir. CIN olgularında, displazi derecesi ile bcl-2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ki-67 ekspresyonu CIN2 ve üzerindeki lezyonlarda anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş ve bcl-2 ile Ki-67 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. Bu bulgular eşliğinde bcl-2 ve Ki-67 ekspresyonunun, prekanseröz servikal lezyonlarda kanser progresyonu takibi için ve servikal kanserlerde tümör belirteci olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir(29). Servikal prekanseröz lezyonlar ve skuamöz hücreli servikal kanser örneklerinde yapılan bir çalışmada, Ki-67 ile cellular retinol-binding protein (CRBP)-1 arasında pozitif ve desmoplakin ile negative korelasyon tespit edilmiş ve CRBP-1 artışı ve desmosomal protein kaybının servikal karsinogenezin erken evrelerinde olduğu bildirilmiştir (30). Servikal prekanseröz lezyonlar ve mikroinvazif skuamöz hücreli servikal kanserli örneklerde, Ki-67 ekspresyonu ile servikal gland tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanmış ve özellikle CIN'lerde gland tutulumu için bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (31).

Forkhead Box M1 (FOXM1), hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve transformasyonunda regülasyon rolü olan gen ailesi proteinleridir. Anormal ekspresyonunun çeşitli kanser tiplerinde, tümörün agresivitesini gösteren bir belirteç olduğu bildirilmiştir. Servikal intraepitelyal neoplaziler ve skuamöz karsinomlarında, FOXM1 ekspresyonunun normal servikal dokulara oranla çok yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca FOXM1 aşırı ekspresyonu ile tümörün ileri evrede olması ve Ki-67 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon olduğu, bu nedenle servikal kanserlerde tümör progresyonu gösteren bir belirteç olduğu bildirilmiştir (32).

Tu-M2-PK (Tumor M2 pyruvate kinase), pürivat kinaz enziminin dimerik formu olup renal karsinomlarda tümör belirteci olarak kullanılan ve plazmada

saptanabilen bir tumor belirteçidir. Tu-M2-PK, servikal kanserde FIGO evre, lenf nodu tutulumu ve metastazla ilişkili olarak saptanmıştır. Prekanseröz servikal lezyonlarla invaziv servikal karsinom ayırımında kullanılacak bir tumor belirteci olduğu bildirilmiştir (33).

Cyclin D1, CDK (cyclin dependent kinases) regülasyonunda fonksiyon görmektedir. Protein ekspresyonu, degradasyonu ve mitoz olayının koordinasyonunda önemli rol oynar. Cyclin D1, tümör supresor protein olan retinoblastom geni ile etkileşim içinde olup, retinoblastom protein tarafından ekspresyonu pozitif olarak etkilenir. Retinoblastom genindeki mutasyon ve değişimlerde, hücre siklusunun ilerlemesi bozulur ve çok çeşitli tümörler için tümörojenik etki gözlenir. Cyclin D1, özellikle lenfomalarda tümör belirteci olarak kullanılmaktadır (34). Cyclin D1, özellikle glanduler kaynaklı servikal kanser tanısında kullanılacak bir belirteçdir. İnvaziv servikal kanser olgularında cyclin D1 ekspresyonu saptanmazken benign servikal glanduler lezyonlarda pozitif olarak saptandığı gösterilmiştir. Servikal glanduler lezyonlarda, benign malign ayırımında kullanılabilmesi bildirilmiştir. Lenf nod metastazı ile Cyclin D1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Cyclin D1'in servikal kanser tumor belirteçleri panelinde bulunması gerektiği öne sürülmüştür(35,36). Cyclin D1 polimorfizmi olan kadınlarda servikal kanser gelişim riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (37,38).

HIPK2 (Homeodomain-interacting protein kinase 2), servikal kanser olgularında HPV pozitifliği ile pozitif korelasyon gösterirken apoptozis ile negatif korelasyon göstermekte olup normal servikal dokularda saptanmamasından dolayı servikal kanser için tumor belirteci olabileceği öne sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada, HIPK2 ekspresyonu, servikal kanser olgularının %88'nde, HPV pozitif servikal kanser olgularında %78 oranında saptanırken, normal servikal dokularda %20 oranında saptanmıştır (39). HIPK2 ekspresyonu ile tümörün FIGO evresi arasında pozitif korelasyon saptanmış olup servikal adenokarsinomlarda, skuamöz karsinoma oranla daha fazla eksprese olduğu gösterilmiştir. Servikal kanser ve HPV ile pozitif korelasyon olması yanısıra apoptozisle negative korelasyonun olması, karsinogenezde önemli rol oynadığını düşündürmektedir (40).

P16 geni, hücre siklusu regülasyonunda görev alır ve mutasyonel durumlarda çeşitli kanserlerin gelişimi için risk artmaktadır. 61 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde, p16 (INK4a) ile servikal sitolojik anormallik arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş olup normal servikal smear örneklerinde %12 (%95 CI: %7-17), ASCUS; %45, LSIL saptanan örneklerde %35-57 (%95 CI: %35-54), HSIL örneklerinde %89 (%95 CI: %84-95) olarak tespit edilmiştir. Servikal biopsi örneklerinde ise, normal sitoloji saptanan örneklerde %2, CIN1 olgularında %38, CIN2 de %68, CIN3 olgularında ise %82 oranında pozitif saptandığı bildirilmiştir (41). Protein p 16INK4, siklin bağımlı kinaz Cdk4/6 inhibitörüdür(42). P16(INK4a), hücre bölünmesinde görevli bir protein olup bir onkoprotein olan HPV E7 antijeni varlığında ekspresyonu artmaktadır. Servikal benign lezyonlarda ekspresyonu %16 oranında pozitif saptanırken, CIN 1 olgularda %81, CIN 2 %95, CIN 3 olgularda ise %100 oranında pozitif saptanmıştır(43). P16(INK4a) ile yapılan bazı çalışmalarda, sitolojik atipi ve histolojik anormallikler ile korelasyon gösterilmesine rağmen, servikal kanserde tümör belirteci olarak kullanımı hala uygun bulunmamıştır (44). P16(INK4a), normal servikal dokularda saptanmamış buna karşın displaziyle korele artış göstererek servikal prekanseröz lezyonlar ve servikal kanserde pozitif saptanmıştır. P16, CIN 1'de zayıf boyanma gösterirken, CIN 2 ve üzeri prekanseröz lezyonlar ve servikal invaziv kanserlerde güçlü boyanma özelliği gösterilmiştir(45). Servikal adenokarsinomda, insulin-like growth factor-II mRNA-binding protein 3 ekspresyonu anlamlı bulunmuş ve p16(INK4a) ile combine edilerek endoservikal lezyonların benign malign ayırımında belirteç olarak kullanılacağı öne sürülmüştür (46).

Metile CCNA1 ve C13ORF18 ekspresyonları servikal kanser ve CIN 2 üzerindeki lezyonlar için güçlü pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. CCNA1 ve C13ORF pozitif saptanması, hastaların jinekolojik onkolojiye refere edilmesi için kullanılacağı öne sürülmüştür(47). SOX1, HOXA11 ve CADM1, DNA metilasyon enzimleri olup servikal kanserle ilişkili bulunmuşlardır. HSIL vakalarında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Özellikle HOXA 11'in servikal kanser progresyonunda önemli olduğu ve potansiyel bir DNA belirteci olabileceği bildirilmiştir(48). CADM1 ekspresyonu ile displazinin derecesi, invazyonun derinliği ve lenfovasküler alan invazyonu ara-

sında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yine metilasyon enzimleri olan CCNA1 ve DAPPK ekspresyonun ise normal ve servikal kanser olgularının ayırımında kullanılacağı en iyi belirteçler olduğu öne sürülmüştür (49). HOXA11, over kanseri olgularında, primer sitoredüksiyon sonrası rezidü tümör ve kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiş ve HOXA11 ekspresyonunun bağımsız bir kötü prognoz belirteci olduğu bildirilmiştir (OR; 3.4) (50). Endometrial kanserlerde de kötü prognoz belirteci olabileceği bildirilmiştir. Ancak servikal kanserle ilişkili yeterli yayın bulunamadı (51). CADM1de metilasyonun yoğunluğu ile lezyonun şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmış olup yoğun metilasyon normal servikal örneklerde %5, CIN 3 %30, servikal kanser olgularında ise %83 oranında saptanmıştır (p<0,00005). Yoğun metilasyon CIN 3 ve üzeri lezyonlarda anlamlı derecede yüksek saptanmış olup CADM1'in özellikle yüksek riskli onkojenik HPV ile infekte hastalarda servikal kanser için tumor belirteci olarak kullanılacağı bildirilmiştir (52).

GalNAc α 1-3Gal ekspresyonu ile yapılan yeni bir çalışmada, tümör tipi, boyutu, lenf nodu metastazı ile ilişki saptanmamış ancak 5 yıllık yaşam sürelerinde bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. (5 yıllık yaşam süresi, antijen negatif %48; pozitif %85, p = 0.017) (53).

Mammaglobin (MGB), Clara hücrelerinden sekrete edilen bir protein olup meme kanserinde tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. Servikal adenokarsinomlar ve endoservikal benign lezyonlarda yapılan çalışmalarda, benign lezyonlarda MGB ekspresyonu yüksek oranda (%77), adenokarsinomlarda ekspresyonun azaldığı (%31) gösterilmiş ve servikal adenokarsinomlar ile MGB arasında anlamlı negative korelasyon tespit edilmiştir. Ancak MGBseviyeleri, meme, endometrial lezyonlarda da değişiklik gösterdiğinden servikal kanserlerde tümör belirteci olarak kullanımı efektif görülmemektedir (54).

İleri evre servikal kanser nedeniyle radyoterapi alan hastalarda, HIF (hypoxia-inducible factor)-1alfa ekspresyonu incelenmiş ve HIF-alfa 1 ekspresyonu yüksek saptanan hastaların 5 yıllık yaşam süresi %45 iken negative olgularda %92 olarak saptanmış ve HIF-alfa 1'in primer radyoterapi alan ileri evre servikal kanser hastalarında prognostic bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (55).

Smad, bir sinyal protein ailesi olup, bazı kanser tipleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Smad2/3, servikal kanser örnekleri ve prekanseröz servikal lezyonlarda, benign servikal lezyonlara oranla yüksek tespit edilmekle beraber, servikal kanserde tümör evresi, lenf nod tutulumu ve histolojik evre ile ilişkili bulunmamıştır. Smad2/3 ile HPV tip 16 E7 antijeni ile pozitif korelasyon saptanmış olup, Smad2/3 ekspresyonunun yüksek olduğu HPV ile infekte kadınlarda servikal kanser gelişim riskinin daha yüksek olabileceği bildirilmiştir (56).

Alfa ve beta integrin 6 normal epitelden zayıf olarak ekspresyone edilmekle beraber çeşitli karsinomlarda ekspresyonunun arttığı ve bu tümörlerin daha agresif klinik seyir izlediği bildirilmiştir. FIGO evre IA-IIB servikal skuamöz kanserlerde yapılan çalışmada, alfa ve beta integrin 6 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler, daha kötü yaşam süresi ve azalmış hastaliksız yaşam süresi ile güçlü paralellik saptanmıştır. Artmış alfa ve beta integrin 6 ekspresyonunun, servikal skuamöz karsinomlarda kötü prognostik factor olduğu bildirilmiştir (57).

Servikal prekanseröz lezyonlar ve servikal kanserde, HER-2 ekspresyonu ile lezyonun displazi derecesinde anlamlı ilişki saptanmış ve servikal karsinogenezde önmeli bir rol oynadığı ve servikal lezyonlarda benign malign ayrımında kullanılabilecek bir belirteç olduğu öne sürülmüştür (58).

P73, radyasyona maruz kalan hücrelerde hücre cevabında rol oynayan bir proteindir, deltaNp73 ve TAp73alpha olmak üzere iki izotopu bulunmaktadır. Servikal kanserlerde, p17 izotoplarının ekspresyonu ile servikal kanserde radyoterapiye yanıt arasında negatif korelasyon saptanmış ve bu izotopların skuamöz hücreli servikal kanserlerde radyoterapiye yanıt ve prognoz açısından potansiyel belirteç olabileceği bildirilmiştir (59).

E-Cadherin, bir adezyon molekulu olup HPV infeksiyonu ile E-cadherin ekspresyonu arasında bağlantı gösterilmiştir. Servikal kanserde E-Cadherin ekspresyonunun azaldığı bildirilmiş olup, servikal lezyonlarda malign potansiyeli gösterebilecek bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür(60). Bazı çalışmalarda E-Cadherin ekspresyonundaki değişim ile tümörün invazyonu ve lenf nodu tutulumu arasında korelasyon olduğu gösterilse de servikal kanserlerde belirteç olarak kullanımının çok hassas olmadığı görülmektedir (61).

Servikal skuamöz hücreli kanserlerinde lenf nod metastazı ve tümörün invazyonu ile Squamous cell carcinoma antigen (SCCA) ekspresyonu arasında korelasyon bildirilmiştir(61) SCCA'nın SCCA1 ve A2 olmak üzere iki izoformu vardır ve SCCA1/A2 oranlarının, servikal skuamöz kanserlerde, hastalığın rekürrensini tahminde bağımsız bir factor olduğu gösterilmiştir(62). SCCA1/A2 oranları ile HPV infeksiyonu arasında ilişki saptanmamıştır. Tedavi öncesi yüksek SCCA düzeyi saptanan olgularda, daha yüksek oranda lenf nodu tutulumu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda, SCCA ekspresyonu ile servikal kanser arasında anlamlı ilişkiler saptansa da, tümör belirteci olarak kullanımı uygun görülmemiştir(62-64).

Matrix metalloproteinaz ekspresyonu ile metastaz arasındaki ilişki çeşitli tümörlerde bildirilmiştir. Prekanseröz servikal lezyonlar ve servikal kanser örneklerinde displazinin derecesi ile Matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) ekspresyonu arasında anlamlı ilişki gösterilmiş ve lezyonun evrelendirilmesinde faydalı olacağı bildirilmiştir. MMP-2 ekspresyonu, daha iyi prognozla ilişkili bulunmuştur(65-67).

SONUÇ

Servikal kanserlerde klinikopatolojik bulgular ve prognoz ile ilişkili çok sayıda biyokimyasal, immünohistokimyasal, genetik ve moleküler belirteç olmakla beraber halen rutin klinik kullanımda kullanılabilecek uygun bir tümör belirteci bulunmamaktadır. Servikal kanserlerde rutin klinik uygulamalarda kullanılabilecek bir tümör belirteci bulunması için yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Özellikle birkaç belirtecin kombine edilerek çalışmalar yapılmasının daha anlamlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. CMAJ. 2001 Apr 3;164(7):1017-25.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists.ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Number 35, May 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet. 2002 Jul;78(1):79-91.
3. Downing A, Mikeljevic JS, Haward B, Forman D. Variation in the treatment of cervical cancer patients and

- the effect of consultant workload on survival: a population-based study. *Eur J Cancer*. 2007 Jan;43(2):363-70.
4. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2000 May 16;132(10):810-9.
 5. Gallardo E, Navarro A, Viñolas N, Marrades RM, Diaz T, Gel B, Quera A, Bandres E, Garcia-Foncillas J, Ramirez J, Monzo M. miR-34a as a prognostic marker of relapse in surgically resected non-small-cell lung cancer. *Carcinogenesis*. 2009 Nov;30(11):1903-9.
 6. Li B, Hu Y, Ye F, Li Y, Lv W, Xie X. Reduced miR-34a expression in normal cervical tissues and cervical lesions with high-risk human papillomavirus infection. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 May;20(4):597-604.
 7. Schnittger S, Rao V V, Deutsch U, Gruss P, Balling R, Hansmann I. *Genomics*. 1992;14:740-744.
 8. Huang TH, Lai HC, Liu HW, Lin CJ, Wang KH, Ding DC, Chu TY. Quantitative analysis of methylation status of the PAX1 gene for detection of cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 May;20(4):513-9.
 9. Fuchs E, Weber K. Intermediate filaments: structure, dynamics, function, and disease. *Annu Rev Biochem*. 1994;63:345-82.
 10. Stewart CJ, Little L. Diagnostic value and implications of vimentin expression in normal, reactive and neoplastic endocervical epithelium. *Pathology*. 2010 Apr;42(3):217-23.
 11. Ohwada M, Suzuki M, Tamada T. Immunohistochemical investigation of vimentin of uterine endometrial and endocervical adenocarcinoma. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1990 Sep;42(9):1237-43
 12. Liao CL, Hsu JD, Lee MY, Kok LF, Li YJ, Wang PH, Yao CC, Han CP. Distinguishing between primary endocervical and endometrial adenocarcinomas: is a 2-marker (Vim/CEA) panel enough? *Virchows Arch*. 2009 Oct;455(4):353-61. *Virchows Arch*. 2010 Apr;456(4):377-86.
 13. Han CP, Lee MY, Tyan YS, Kok LF, Yao CC, Wang PH, Hsu JD, Tseng SW. p16 INK4 and CEA can be mutually exchanged with confidence between both relevant three-marker panels (ER/Vim/CEA and ER/Vim/p16 INK4) in distinguishing primary endometrial adenocarcinomas from endocervical adenocarcinomas in a tissue microarray study. *Int J Gynecol Pathol*. 2009 Sep;28(5):489-96.
 14. Tamimi HK, Gown AM, Kim-Deobald J, Figge DC, Greer BE, Cain JM. The utility of immunocytochemistry in invasive adenocarcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Jun;166(6 Pt 1):1655-61; discussion 1661-2.
 15. Yuasa T. Immunohistochemical study of cytokeratin and vimentin expression in mixed type of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1996 Oct;48(10):867-74.
 16. Lee MY, Chou CY, Tang MJ, Shen MR. Epithelial-mesenchymal transition in cervical cancer: correlation with tumor progression, epidermal growth factor receptor overexpression, and snail up-regulation. *Clin Cancer Res*. 2008 Aug 1;14(15):4743-50.
 17. Koya RC, Fujita H, Shimizu S, Ohtsu M, Takimoto M, Tsujimoto Y, Kuzumaki N. Gelsolin inhibits apoptosis by blocking mitochondrial membrane potential loss and cytochrome c release. *J Biol Chem*. 2000 May 19;275(20):15343-9.
 18. Liao CJ, Wu TI, Huang YH, Chang TC, Wang CS, Tsai MM, Hsu CY, Tsai MH, Lai CH, Lin KH. Overexpression of gelsolin in human cervical carcinoma and its clinicopathological significance. *Gynecol Oncol*. 2010 Oct 27. [Epub ahead of print]
 19. Eun DW, Ahn SH, You JS, Park JW, Lee EK, Lee HN, Kang GM, Lee JC, Choi WS, Seo DW, Han JW. PKCepsilon is essential for gelsolin expression by histone deacetylase inhibitor apicidin in human cervix cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 Mar 16;354(3):769-75.
 20. Li FQ, Liu Q, Han YL, Wu B, Yin HL. Sperm protein 17 is highly expressed in endometrial and cervical cancers. *BMC Cancer*. 2010 Aug 16;10:429.
 21. Liu Q, Li FQ, Han YL, Wang LK, Hou YY. Aberrant expression of sperm protein 17 enhances migration of ovarian cancer cell line HO-8910. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2008 Nov;14(11):982-6.
 22. Li FQ, Han YL, Liu Q, Wu B, Huang WB, Zeng SY. Overexpression of human sperm protein 17 increases migration and decreases the chemosensitivity of human epithelial ovarian cancer cells. *BMC Cancer*. 2009 Sep 11;9:323.
 23. Hanprasertpong J, Tungsinmunkong K, Chichareon S, Wootipoom V, Geater A, Buhachat R, Boonyapipat S. Correlation of p53 and Ki-67 (MIB-1) expressions with clinicopathological features and prognosis of early stage cervical squamous cell carcinomas. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010 Jun;36(3):572-80.
 24. Nai MM, Yin RT, Xie C, Kang DY, Tang XL. The expression of RhoC and Ki67 in cervical intraepithelial neoplasia and squamous carcinoma of cervix. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2009 Mar;40(2):236-9.
 25. Tan GC, Sharifah NA, Shiran MS, Salwati S, Hatta AZ, Paul-Ng HO. Utility of Ki-67 and p53 in distinguishing cervical intraepithelial neoplasia 3 from squamous cell carcinoma of the cervix. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008 Oct-Dec;9(4):781-4.
 26. Mimica M, Tomić S, Kardum G, Hofman ID, Kaliterna V, Pejković L. Ki-67 quantitative evaluation as a marker of cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Jan;20(1):116-9.
 27. Shirendeb U, Hishikawa Y, Moriyama S, Win N, Thu MM, Mar KS, Khatanbaatar G, Masuzaki H, Koji T. Hu-

- man papillomavirus infection and its possible correlation with p63 expression in cervical cancer in Japan, Mongolia, and Myanmar. *Acta Histochem Cytochem*. 2009 Dec 29;42(6):181-90.
28. Galgano MT, Castle PE, Atkins KA, Brix WK, Nassau SR, Stoler MH. Using biomarkers as objective standards in the diagnosis of cervical biopsies. *Am J Surg Pathol*. 2010 Aug;34(8):1077-87.
 29. Looi ML, Dali AZ, Ali SA, Ngah WZ, Yusof YA. Expression of p53, bcl-2 and Ki-67 in cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Anal Quant Cytol Histol*. 2008 Apr;30(2):63-70.
 30. Schmitt-Graeff A, Koeninger A, Olschewski M, Haxelmanns S, Nitschke R, Bochaton-Piallat ML, Lifschitz-Mercer B, Gabbiani G, Langbein L, Czernobilsky B. The Ki67+ proliferation index correlates with increased cellular retinol-binding protein-1 and the coordinated loss of plakophilin-1 and desmoplakin during progression of cervical squamous lesions. *Histopathology*. 2007 Jul;51(1):87-97.
 31. Kimura M, Matsumoto T, Morizane T, Sonoue H, Ogishima D, Kinoshita K. Histopathological study of the spreading neoplastic cells in cervical glands and surface epithelia in cervical intra-epithelial neoplasia and microinvasive squamous cell carcinoma: Ki-67 immunostaining is a useful marker for pathological diagnosis from the gland involvement site. *Pathol Int*. 2006 Aug;56(8):428-33.
 32. Chan DW, Yu SY, Chiu PM, Yao KM, Liu VW, Cheung AN, Ngan HY. Over-expression of FOXM1 transcription factor is associated with cervical cancer progression and pathogenesis. *J Pathol*. 2008 Jul;215(3):245-52.
 33. Landt S, Jeschke S, Koeninger A, Thomas A, Heusner T, Korlach S, Ulm K, Schmidt P, Blohmer JU, Lichtenegger W, Sehouli J, Kuemmel S. Tumor-specific correlation of tumor M2 pyruvate kinase in pre-invasive, invasive and recurrent cervical cancer. *Anticancer Res*. 2010 Feb;30(2):375-81.
 34. Entrez Gene: CCND1 cyclin D1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=595>. CCND1 cyclin D1 [*Homo sapiens*]. Gene ID: 595.
 35. Little L, Stewart CJ. Cyclin D1 immunoreactivity in normal endocervix and diagnostic value in reactive and neoplastic endocervical lesions. *Mod Pathol*. 2010 Apr;23(4):611-8.
 36. Wangsa D, Heselmeyer-Haddad K, Ried P, Eriksson E, Schäffer AA, Morrison LE, Luo J, Auer G, Munck-Wikland E, Ried T, Lundqvist EA. Fluorescence in situ hybridization markers for prediction of cervical lymph node metastases. *Am J Pathol*. 2009 Dec;175(6):2637-45.
 37. Castro FA, Haimila K, Sareneva I, Schmitt M, Lorenzo J, Kunkel N, Kumar R, Försti A, Kjellberg L, Hallmans G, Lehtinen M, Hemminki K, Pawlita M. Association of HLA-DRB1, interleukin-6 and cyclin D1 polymorphisms with cervical cancer in the Swedish population—a candidate gene approach. *Int J Cancer*. 2009 Oct 15;125(8):1851-8.
 38. Ni J, Wang M, Wang M, Fu S, Zhou D, Zhang Z, Han S. CCND1 G870A polymorphism and cervical cancer risk: a case-control study and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010 May 15.
 39. Al-Beiti MA, Lu X, Liu XS. Correlation of HIPK2 expression with HPV infection and apoptosis in cervical cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2009 Jun;31(6):434-7.
 40. Al-Beiti MA, Lu X. Expression of HIPK2 in cervical cancer: correlation with clinicopathology and prognosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2008 Jun;48(3):329-36.
 41. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, Wentzensen N, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Malamou-Mitsi V, Paraskevaides E. p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2009 May;35(3):210-20.
 42. Volgareva GM, Zavalishina LE, Andreeva IuIu, Shtil' AA, Frank GA. Cell protein p16INK4a hyperexpression in epithelial malignancies induced by human papillomaviruses. *Arkh Patol*. 2008 Sep-Oct;70(5):57-61.
 43. Rajčáni J, Adamkov M, Hybenová J, Morávková E, Lauko L, Felcanová D, Bencat M. Detection of regulatory protein p16/INK4A in the dysplastic cervical squamous cell epithelium is a diagnostic tool for carcinoma prevention. *Cesk Patol*. 2009 Oct;45(4):101-7.
 44. Boulet GA, Horvath CA, Depuydt CE, Bogers JJ. Biomarkers in cervical screening: quantitative reverse transcriptase PCR analysis of P16INK4a expression. *Eur J Cancer Prev*. 2010 Jan;19(1):35-41.
 45. Missaoui N, Hmissa S, Sankaranarayanan R, Deodhar K, Nene B, Budukh A, Malvi S, Chinoy R, Kelkar R, Kane S, Chauhan M, Kothai A, Kahate S, Fontanière B, Frappart L. p16INK4A overexpression is a useful marker for uterine cervix lesions. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2010 Jul-Aug;68(4):409-14.
 46. Li C, Rock KL, Woda BA, Jiang Z, Fraire AE, Dresser K. IMP3 is a novel biomarker for adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an immunohistochemical study in comparison with p16(INK4a) expression. *Mod Pathol*. 2007 Feb;20(2):242-7.
 47. Yang N, Eijnsink JJ, Lendvai A, Volders HH, Klip H, Buikema HJ, van Hemel BM, Schuurung E, van der Zee AG, Wisman GB. Methylation markers for CCNA1 and C13ORF18 are strongly associated with high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in cervical scrapings. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Nov;18(11):3000-7.
 48. Apostolidou S, Hadwin R, Burnell M, Jones A, Baff D, Pyndiah N, Mould T, Jacobs IJ, Beddows S, Kocjan G, Widschwendter M. DNA methylation analysis in liqu-

- id-based cytology for cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2009 Dec 15;125(12):2995-3002.
49. Yang N, Nijhuis ER, Volders HH, Eijssink JJ, Lendvai A, Zhang B, Hollema H, Schuurink E, Wisman GB, van der Zee AG. Gene promoter methylation patterns throughout the process of cervical carcinogenesis. *Cell Oncol*. 2010;32(1-2):131-43.
 50. Fiegl H, Windbichler G, Mueller-Holzner E, Goebel G, Lechner M, Jacobs IJ, Widschwendter M. HOXA11 DNA methylation—a novel prognostic biomarker in ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2008 Aug 1;123(3):725-9.
 51. Whitcomb BP, Mutch DG, Herzog TJ, Rader JS, Gibb RK, Goodfellow PJ. Frequent HOXA11 and THBS2 promoter methylation, and a methylator phenotype in endometrial adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2003 Jun;9(6):2277-87.
 52. Overmeer RM, Henken FE, Snijders PJ, Claassen-Kramer D, Berkhof J, Helmerhorst TJ, Heideman DA, Wilting SM, Murakami Y, Ito A, Meijer CJ, Steenbergen RD. Association between dense CADM1 promoter methylation and reduced protein expression in high-grade CIN and cervical SCC. *J Pathol*. 2008 Aug;215(4):388-97.
 53. Li Q, Anver MR, Li Z, Butcher DO, Gildersleeve JC. GalNAc α 1-3Gal, a new prognostic marker for cervical cancer. *Int J Cancer*. 2010 Jan 15;126(2):459-68.
 54. Onuma K, Dabbs DJ, Bhargava R. Mammaglobin expression in the female genital tract: immunohistochemical analysis in benign and neoplastic endocervix and endometrium. *Int J Gynecol Pathol*. 2008 Jul;27(3):418-25.
 55. Dellas K, Bache M, Pigorsch SU, Taubert H, Kappler M, Holzapfel D, Zorn E, Holzhausen HJ, Haensgen G. Prognostic impact of HIF-1 α expression in patients with definitive radiotherapy for cervical cancer. *Strahlenther Onkol*. 2008 Mar;184(3):169-74.
 56. Tian Y, Wu P, Luo AY, Xi L, Zhou JF, Ma D. Expression and significance of Smad2/3 and HPV16 E7 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Ai Zheng*. 2007 Sep;26(9):967-71.
 57. Hazelbag S, Kenter GG, Gorter A, Dreef EJ, Koopman LA, Violette SM, Weinreb PH, Fleuren GJ. Overexpression of the α v β 6 integrin in cervical squamous cell carcinoma is a prognostic factor for decreased survival. *J Pathol*. 2007 Jul;212(3):316-24.
 58. Protrka Z, Mitrović S, Arsenijević N, Baskić D, Radošavljević G, Stanković M, Arsenijević S. HER-2 expression in uterine cervix carcinogenesis. *J BUON*. 2007 Jan-Mar;12(1):91-7.
 59. Liu SS, Chan KY, Cheung AN, Liao XY, Leung TW, Ngan HY. Expression of deltaNp73 and TAp73 α independently associated with radiosensitivities and prognoses in cervical squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2006 Jul 1;12(13):3922-7.
 60. Kaplanis K, Kiziridou A, Liberis V, Destouni C, Galazios G. E-cadherin expression during progression of squamous intraepithelial lesions in the uterine cervix. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005;26(6):608-10.
 61. Murakami A, Nakagawa T, Fukushima C, Torii M, Sueoka K, Nawata S, Takeda O, Ishikawa H, Sugino N. Relationship between decreased expression of squamous cell carcinoma antigen 2 and E-cadherin in primary cervical cancer lesions and lymph node metastasis. *Oncol Rep*. 2008 Jan;19(1):99-104.
 62. Hsu KF, Huang SC, Shiao AL, Cheng YM, Shen MR, Chen YF, Lin CY, Lee BH, Chou CY. 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 Jan-Feb;17(1):174-81.
 63. Roijer E, de Bruijn HW, Dahlén U, ten Hoor K, Lundin M, Nilsson K, Soderstrom K, Nilsson O. Squamous cell carcinoma antigen isoforms in serum from cervical cancer patients. *Tumour Biol*. 2006;27(3):142-52.
 64. Kim YT, Yoon BS, Kim JW, Kim SH, Kwon JY, Kim JH. Pretreatment levels of serum squamous cell carcinoma antigen and urine polyamines in women with squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005 Oct;91(1):47-52.
 65. Gaiotto MA, Focchi J, Ribalta JL, Stávale JN, Baracat EC, Lima GR, Guerreiro da Silva ID. Comparative study of MMP-2 (matrix metalloproteinase 2) immune expression in normal uterine cervix, intraepithelial neoplasias, and squamous cells cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 May;190(5):1278-82.
 66. Anne TM, Taina TH. Levels of Circulating TIMP-2 and MMP2-TIMP2 Complex Are Decreased in Squamous Cervical Carcinoma. *Obstet Gynecol Int*. 2010;2010:179351. Epub 2010 Jun 29.
 67. Kong LL, Cui W, Wang XC, Wang X, Yang QY, Song XY, Jiang XG, Yan CY. Expression of MMP-2 and its clinical significance in cervical squamous carcinoma. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2008 Dec 18;40(6):583-5.