

Overzichten

Tumormerkstoffen in serum: verleden, huidige stand van zaken en toekomst

C.M.G. THOMAS^{1,2} en C.G.J. SWEEP²

Tegenwoordig zijn bepalingen van tumormerkstoffen in serum voor de diagnostiek en behandeling van kanker niet meer weg te denken uit de klinische praktijk. Om deze reden heeft een reeks van tumormarkeringen zich sinds een aantal jaren een vaste plaats in het klinisch-chemisch laboratorium verworven. Na een historische terugblik gaan wij met onze bijdrage uitgebreid in op een aantal hedendaagse aspecten van deze groep van bepalingen en belichten kort de mogelijk toekomstige ontwikkelingen van de tumormerkstoffen.

Trefwoorden: tumormerkstoffen; tumormarkeringen; Werkgroep Tumormarkeringen

Het verleden

Wanneer precies de eerste tumormerkstof werd ontdekt is niet met zekerheid te achterhalen. Magdelénat (1) beschrijft dat meer dan 150 jaar geleden de eerste merkstof voor kanker werd aangetoond door Bence Jones. Deze trof na aanzuren een zwaar neerslag aan in de urine van een patiënt lijdende aan wat men toen noemde "mollities ossium" (osteomalacia), botweekheid (2). Het duurde meer dan een eeuw voordat duidelijk werd dat deze "Bence-Jones-eiwitten" bestonden uit de monoklonale vrije lichte ketens van immunoglobulinen, waarvan verhoogde concentraties werden gevonden bij patiënten met multipole myeloma. In een tweede periode, tussen 1927 en 1968, beschreven Ascheim en Zondek (3) het hormoon humaan chorion gonadotropine (hCG) en de biologische testen daarvan bij muizen en kikkers (de "kikkerproef") voor het aantonen van zwangerschap. In 1928 volgde de waarneming van Brown (4) over de ectopische secretie van het adrenocorticotrope hormoon ACTH bij een patiënt met het syndroom van Cushing en kleincellig longcarcinoom. In 1932 rapporteerde Cushing soortgelijke bevindingen (5). Kort daarop begint de beschrijving van diverse enzymen en iso-enzymen voor de diagnostiek van kanker. In 1938 werd zure fosfatase als marker voor prostaatacarcinoom genoemd door Gutman en Gutman (6), terwijl

in 1954 het glycolytische enzym lactaatdehydrogenase (LDH) als potentiële tumormarker werd ontdekt (7). In deze hoedanigheid miste het enzym echter de gewenste tumorspecificiteit omdat vrijwel elke maligniteit een verhoging van LDH-activiteit in het serum als gevolg van celschade vertoont. Dit was de reden dat vervolgens veel onderzoek werd gedaan naar de betekenis van de diverse iso-enzymen van LDH als tumormarker. Betreffende de iso-enzymen van alkalische fosfatase in serum rapporteerden Fishman e.a. in 1968 over het Regan iso-enzym, dat werd aangetoond in serum en tumorweefsel van een patiënt met longcarcinoom en identiek leek te zijn aan het placentair alkalische fosfatase iso-enzym (8). Dit door de trofoblast gesynthetiseerd iso-enzym is afwijkend van de iso-enzymen afkomstig van andere organen (9).

Met de ontdekking van α_1 -foetoproteïne (AFP) door Abelev in 1963 (10) en van carcino-embryonaal antigeen (CEA) door Gold en Freeman in 1965 (11) werd een tijdperk met méér en beter algemeen toepasbare serummerkstoffen ingeluid. Daarbij is de ontwikkeling van de moderne bindingsanalyse door Yalow en Berson (12) in 1960 van groot belang gebleken, gevolgd door de ontdekking van de principes voor productie van monoclonale antistoffen door Köhler en Millstein in 1975 (13). Na deze ontwikkeling van nieuwe technieken met verbeterde reagentia kon de zoektocht naar de aanwezigheid van min of meer specifieke tumorantigenen beginnen. Later bleek dat glycolipiden en glycoproteïnen met een hoge moleculaire massa, de "mucines", de klinisch meest bruikbare tumorgeassocieerde antigenen (TAA) opleverden. Thans wordt getracht de moleculaire structuur en functie van deze TAA's op te helderen. Met de beschikbare biochemische technieken kan door middel van "epitope mapping" inzicht worden verkregen in de eigenschappen van deze antigenen (of beter: analytes) en hun bindende eiwitten, en de tegen deze antigenen ontwikkelde monoclonale antistoffen. Anderzijds wordt met moderne moleculairbiologische technieken onderzoek gedaan naar de "gene mapping" en de (post-)transcriptionele regulatiemechanismen, waardoor vervolgens mogelijk verbeterde, meer specifieke analytes en antistoffen voor kliniek en onderzoek kunnen worden ontwikkeld. Toch zijn het vooral de reeds genoemde methodologische ontwikkelingen van kwantitatieve immunochemische technieken en de productie van specifieke monoclonale antistoffen geweest die de expansie van tumormerkstoffen in de

Afdeling Obstetrie en Gynaecologie¹ en Afdeling Chemische Endocrinologie², Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

Correspondentie: Dr. C.M.G. Thomas, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Tabel 1. Biochemische eigenschappen en klinische toepassing van bekende tumormerkstoffen

Tumormerkstof	Biochemische eigenschappen	Maligniteit orgaan	Primaire klinische toepassing	
AFP	α_1 -foetoproteïne 4% koolhydraat	glycoproteïne, 70 kD	kiemceltumoren testis hepatocellulair ca	diagnose, monitoring, prognose diagnose, monitoring
CA125	cancer antigen 125	mucine, >200 kD	ovariumcarcinoom	monitoring, prognose na chemotherapie
CA15-3	cancer antigen 15-3	mucine, >250 kD	mammacarcinoom	monitoring
CA19-9	carbohydraat antigen 19-9	glycolipide, bevat Lewis ^a bloedgroep determinant, >1000 kD	pancreascarcinoom	monitoring
CEA	carcino-embryo- naal antigeen	glycoproteïne, 45-60% koolhydraat, 180 kD	maagdarm-, mamma- en andere adeno- carcinomen	monitoring
ER	oestrogeen- receptor	nucleaire transcriptie- factor, 65 kD	mammacarcinoom	voorspellen respons op endocriene therapie
hCG	humaan chorion gonadotropine	glycoproteïne, α - en β -subunit, 37 kD	nonseminomateuze kiemceltumor (testis) choriocarcinoom, mola hydatidosa, seminoma	diagnose, monitoring prognose
PgR	progesteron- receptor	nucleaire transcriptie- factor, A-vorm: 94 kD B-vorm: 120 kD	mammacarcinoom	voorspellen respons op endocriene therapie
PSA	prostaatspecifiek antigeen	glycoproteïne, serine protease, 36 kD	prostaatcarcinoom	screening, diagnose monitoring
SCC	squameus cel carcinoom antigeen	glycoproteïne sub- fractie van tumor- antigeen T4, 48 kD	plaveiselcelcarcinomen van hoofd-hals en cervix	monitoring
TPA	tissue polypeptide antigen	fragmenten cytokera- tinen 8, 18, 19; 22 kD	blaascarcinoom, longcarcinoom	monitoring
TPS	tissue polypeptide specific antigeen	fragmenten cytokera- tine 18, 22 kD	gemetastaseerd mammacarcinoom	monitoring

klinische praktijk het sterkst hebben bevorderd. Vooral de methodologie heeft een lange weg met een groot aantal veranderingen afgelegd. Tot aan de beginjaren '70 verliep deze weg van bioassay naar immunoassay, waarna de overstap van radioactieve signaaldragers naar alternatieve labels (RIA versus EIA) werd ingeslagen en men mede door de voortschrijdende automatisering overging van competitieve naar proportionele assays (RIA versus IRMA, EIA versus ELISA of IEMA). Daarbij werd de traditioneel manueel uitgevoerde batchgewijze verwerking van samples verlaten om stapsgewijs via mechanisering uiteindelijk uit te komen op de huidige, volledig geautomatiseerde random-access analyzer systemen.

Huidige stand van zaken

Na deze korte schets van het historisch perspectief stellen wij ons de volgende vragen. Wat is een tumormerkstof, welke criteria moeten we aanleggen voor zinvolle toepassing en wat zijn de mogelijkheden die deze stoffen bieden voor de klinische praktijk?

De European Group on Tumour Markers (EGTM) geeft in een zeer recente, uitgebreide publicatie over consensusaanbevelingen aan, dat met de term tumormerkstoffen een spectrum van moleculen met zeer uiteenlopende, misschien wel alle mogelijke biologische eigenschappen wordt aangeduid, die met biochemische of histochemische methodieken kunnen worden bepaald en daarbij informatie oplevert die bruikbaar is voor de klinische opsporing (screening en diagnose) en behandeling (monitoring en prognose) van patiënten met kanker (14). Een belangrijk aspect daarbij is dat vooraf reeds moet worden aangegeven dat tumormerkstoffen in het algemeen niet geschikt zijn voor het zelfstandig stellen van de primaire diagnose, maar een bijdrage kunnen leveren aan het diagnostisch proces bij groepen geselecteerde patiënten. De diagnostische waarde van een tumormerkstof hangt af van de prevalentie van de ziekte in de betreffende populatie en van de specificiteit en sensitiviteit van de merkstof. Tabel 1 geeft een samenvatting van de klinisch meest relevante tumor-

merkstoffen met hun biochemische eigenschappen en primaire klinische toepassing. Het is bijna niet mogelijk een volledig overzicht te geven van alle klinisch bruikbare toepassingen van de huidige serodiagnostische tumormarkers. Voor de belangrijke maligniteiten zullen wij de meest relevante serumtumormarkers bespreken op geleide van enkele (meer of minder) recente overzichtsartikelen (14, 15, 16, 17, 18, 19).

Kiemceltumoren van de testis, AFP, hCG en LDH

Deze meest voorkomende tumor bij mannen tussen 15 en 34 jaar heeft een wereldwijde incidentie van ongeveer vier per 100000 (18). Langdurige remissies kunnen vrijwel altijd worden verkregen na primaire chirurgische behandeling en nabestraling en/of chemotherapie. De oorzaken zijn onbekend, maar een genetische component lijkt aanwezig aangezien de tumor in sommige families clustert. Daarnaast predisponeren ook cryptorchisme en het syndroom van Klinefelter. De overleving en prognose hangen sterk samen met de TNM-stadiëring, het aantal en uitgebreidheid van lever-, skelet-, long- en hersenmetastasen en van de initiële (preoperatieve) serumconcentraties van AFP, hCG en LDH. De therapiekeus is mede afhankelijk van de serumconcentraties van deze markers voorafgaand aan behandeling.

Ongeveer 95% van alle maligne testistumoren zijn kiemceltumoren, de overige 5% zijn interstitiële celtumoren (Sertoli-, Leydigceltumoren). Kiemceltumoren komen voort uit primordiale kiemcellen en hebben slechts zelden extragonadale primaire locaties (retroperitoneaal, mediastinaal, pineaal). De kiemceltumoren worden onderverdeeld in seminomen (ca 40%), nonseminomen (ca 40%) en mengvormen van beide typen (ca 20%). Seminomen ontstaan uit (voorstadia van) zaadcellen en zijn meestal opgebouwd uit één celtype. De nonseminomen (non seminomatous germ cell tumours, NSGCT) ontstaan uit embryonaal celmateriaal en bestaan meestal uit diverse celtypen. Tenslotte worden de nonseminomen gedifferentieerd naar extra-embryonale weefsels (choriocarcinoom, dooierzak- of endodermaal sinustumor), embryonale weefsels (teratoom), en mengvormen (teratocarcinoom) (14).

Preoperatief verhoogde AFP (>10 kIU/l) of hCG (>5 IU) waarden worden gevonden bij 57% van de NSGCT in klinisch stadium I, en in 80% van gemetastaseerde ziekte. Herhaling van de bepaling ongeveer 6 dagen postoperatief levert informatie op over de verdwijningsnelheid en daarmee over de effectiviteit van de tumorresectie. De halfwaardetijd van AFP bedraagt 4-6 dagen en van hCG 1 à 2 dagen. Een serumbevestiging voorafgaand aan elke chemotherapiekuur informeert over de effectiviteit van behandeling, terwijl een persisterende stijging van de marker tijdens de follow-up een sterke aanwijzing is voor metastasering (14). Verhoogde AFP-waarden in serum duiden op aanwezigheid van dooierzakelementen, terwijl hCG-verhogingen vooral worden gevonden bij zowel seminomen als NSGCT met choriocarcinoma-teuze componenten, syncytiotrofoblastaire reuzencellen en, zeldzamer, speciale ronde cellen die ook voorkomen in pure seminomen. In een recent artikel van

Foster en Nichols (20) wordt een nieuw internationaal consensusclassificatiesysteem voor testiscarcinoom voorgesteld. Met betrekking tot de serummarkers geldt voor seminomen waarvoor 90% een goede en 10% een intermediaire prognose heeft, dat AFP normaal (<10 µg/l) moet zijn, terwijl LDH en hCG elke waarde mogen hebben. Geen enkele patiënt wordt geassocieerd met een slechte prognose. Bij de goede prognose geldt een 5-jaars progressievrije overleving (progression free survival rate, PFS) van 82% en een totale overleving (overall survival rate, OS) van 86%. Voor een intermediaire prognose zijn de PFS en OS respectievelijk 67% en 72%. Voor nonseminomen met een goede prognose (56% van de patiënten) geldt dat alle serummarkers "goed" moeten zijn, dat wil zeggen: AFP <1000 µg/l, hCG <5000 IU/l en LDH <1,5 x de bovengrens van normaal. Voor PFS en OS zijn waarden van 89% en 92% gevonden. Bij een intermediaire prognose van de nonseminomen (28% van de patiënten) ligt tenminste één van de markers tussen grenzen >1000 µg/l en <50000 µg/l voor AFP, tussen 5000 en 50000 IU/l voor hCG of tussen 1,5 en 10 x de bovengrens van normaal voor LDH. De PFS en OS zijn daarbij 75% en 80%. Bij een slechte prognose van de nonseminomen (16% van de patiënten) is tenminste één van de markers sterk verhoogd: AFP >10000 µg/l, hCG >50000 IU/l of LDH >10 x de bovengrens van normaal. Voor PFS en OS zijn waarden van 41% en 48% gevonden.

Prostaatcarcinoom, totaal PSA en vrij PSA

Prostaatcarcinoom (PCa) is een frequent voorkomende doodsoorzaak bij mannen van middelbare en oudere leeftijd. In Nederland is de voor leeftijd gestandaardiseerde incidentie (European Standardised Rate, ESR) 57,2 per 100000 met grote verschillen per leeftijdscategorie: tussen 45-50 jaar ca 16 per 100000 en voor mannen tussen 65 en 70 jaar reeds 401 (18). Helaas wordt de ziekte meestal pas ontdekt met de conventionele detectiemethode (digitaal rectaal onderzoek, DRE) wanneer deze niet meer beperkt is tot het orgaan zelf. De prognose is slecht en de behandeling is slechts palliatief bij de hogere stadia.

Door het voorlopig ontbreken van een beschikbare curatieve therapie voor voortgeschreden ziekte zal verbetering van de prognose dan ook moeten worden gezocht in vroegtijdige opsporing. De huidige, meest bruikbare tumormarker voor PCa is prostaatspecifiek antigeen (PSA), een uit 237 aminozuren opgebouwd glycoproteïne met een moleculair gewicht (MW) van ca 33 kD en behorend tot de kallikreïne familie van proteases. De biologische functie van PSA is het veroorzaken van de vervloeiing van het semencoagulum met als aangrijpingspunt het meest voorkomende eiwit van de zaadblaasjes, seminogeline. PSA komt in grote hoeveelheden voor in seminaal plasma en wordt ook door de epitheelcellen van de prostaatductus geproduceerd. Ongeveer de helft van het PSA is gebonden aan α_2 -macroglobuline. Deze vorm van PSA kan met de huidige immunoassays niet worden gedetecteerd. Daarnaast is PSA voor ca 15% vrij (vrij PSA), terwijl het resterende PSA is gebonden aan α_1 -antichymotrypsine (ACT). Dit PSA-ACT-complex heeft

een MW van ca 100 kD. De ratio vrij/totaal-PSA is de verhouding van vrij PSA en totaal PSA. Met totaal PSA wordt de som van vrij PSA en PSA-ACT-complex aangeduid. Enkele stappen op weg naar standaardisatie zijn:

- de invoering van een PSA-bepaling op equimolaire basis, waarmee wordt aangeduid dat in één PSA-bepaling zowel het vrij PSA als het PSA-ACT-complex met dezelfde affiniteit wordt gemeten
- de kalibratie van deze bepaling met het Stanford 90:10 Reference Material, samengesteld uit 90% PSA-ACT en 10% vrij-PSA, als benadering van de fysiologische verhouding tussen beide vormen (15).

Serum-PSA (totaal PSA) wordt vooral aangevraagd bij de vroege diagnose en behandeling van PCa. Bij zowel benigne als maligne prostaatafwijkingen (Benigne Prostaat Hypertrofie, BPH en PCa) worden verhoogde waarden van totaal PSA gevonden. Het serum-PSA stijgt met de leeftijd en verschilt voor verschillende rassen (19). Voor blanke mannen tot 50 jaar is het totaal PSA <2,5 µg/l, tot 60 jaar <3,5 µg/l, tot 70 jaar < 4,5 µg/l en daarboven tot 6,5 µg/l (21). Afgezien van deze stijging geldt in het algemeen dat PSA waarden >4,0 µg/l verdacht zijn en dus aanleiding vormen tot verder onderzoek, omdat 80% van alle tot de prostaat beperkte carcinomen deze serum-PSA-waarden hebben. Afhankelijk van andere diagnostiek is voor serum-PSA tot 4,0 µg/l dikwijls geen biopsie nodig, daarboven meestal wel, omdat bij deze relatief geringe verhogingen van PSA (tot 20 µg/l) het onderscheid tussen BPH en PCa met deze bepaling niet goed is te maken. De kans dat een carcinoom een totaal-PSA <2,0 µg/l heeft, is minder dan 1,5%, tussen 2,0 en 4,0 µg/l is deze kans ongeveer 15%, bij waarden van 4,0 tot 10 µg/l ongeveer 25% en boven 10 µg/l is deze kans meer dan 50% (22). De specificiteit van de PSA-bepaling is dus niet voldoende om de diagnose PCa te kunnen stellen. Afgeleide parameters werden ontwikkeld om de specificiteit op te voeren. Zo wordt een stijging van 0,75 µg/l/jaar ("PSA velocity") algemeen gezien als een aanwijzing voor aanwezigheid van een carcinoom (23). Een andere (zeker niet algemeen aanvaarde) mogelijkheid is de bepaling van PSA in relatie tot de grootte van de prostaat op basis van transrectale ultrasonografie (TRUS). Deze methode, ("PSA density") wordt soms gepropageerd, aangezien de bijdrage van BPH weefsel aan de serumconcentratie van PSA tienmaal lager is dan die van een zelfde hoeveelheid carcinoomweefsel, ofschoon er grote variaties bestaan tussen serum-PSA en prostaatvolume. Toch bleef ook door deze afgeleide parameters de specificiteit van PSA als tumormarker beperkt. Een verbetering lijkt te zijn gevonden in de uitwerking van de bevinding dat PSA in serum in verschillende moleculaire vormen voorkomt. Daarbij is de verhouding vrij-PSA/totaal PSA cruciaal. Aangezien patiënten met BPH gemiddeld een hogere ratio vrij/totaal-PSA hebben, wordt thans intensief gezocht of bepaling van deze ratio het onderscheid tussen BPH en PCa aan kan brengen.

Door de groep van Catalona (22) werd bij PSA-uitslagen tussen 4,0 en 10 µg/l, waarbij de kans op een

PCa 25% is, de diagnostiek verder verfijnd door meting van de ratio vrij/totaal-PSA. Voor een ratio tussen 0 en 0,10 is de kans op carcinoom 56%. Bij toenemende ratios liep deze kans af: 28% voor ratios van 0,10-0,15, 20% voor ratios van 0,15-0,20, 16% voor een ratio van 0,20-0,25 en 8% bij ratios >0,25. Dit betekent dat bij PSA metingen >2,0 µg/l en < 4,0 µg/l (met een kans op PCa van 15%) door additionele bepaling van de ratio vrij/totaal-PSA een grotere sensitiviteit (dus een verbeterde carcinoomdetectie) wordt verkregen. Omgekeerd wordt bij vastgestelde PSA-waarden tussen 4,0 en 10 µg/l door aanvullende bepaling van de ratio vrij/totaal-PSA de specificiteit verbeterd, met als gevolg minder negatieve prostaatbiopsieën.

De interpretatie door de groep van Oesterling (24) voor de optimale range van PSA en additionele meting van de ratio vrij/totaal-PSA en de bijbehorende afkappunten is als volgt:

Bij PSA <3,0 µg/l is de kans op PCa minder dan 1,5%, terwijl bij PSA >10 µg/l altijd al een biopsie wordt uitgevoerd. Het heeft dan geen zin bij deze PSA-waarden de ratio vrij/totaal-PSA te bepalen. Bij PSA tussen 3,0 en 4,0 µg/l, waar een biopsie meestal niet is geïndiceerd, verbetert de ratio vrij/totaal-PSA de detectie van PCa, doordat de indicatie tot uitvoeren van een biopsie wordt verbeterd. Bij een afkappunt van de ratio bij 0,19 of lager vonden zij een sensitiviteit voor PCa van 90%, terwijl het aantal biopsie-indicaties dan met 73% toenam. Binnen deze groep met PSA waarden tussen 3,0 en 4,0 µg/l werd 44% PCa gediagnosticeerd; 1,7 biopsie was nodig voor het vaststellen van één PCa. Voor een ratio vrij/totaal-PSA >0,19 was bij achterwege laten van de biopsie de kans op kanker ca 16%. Voor PSA-waarden tussen 3,0 en 4,0 µg/l neemt de sensitiviteit voor detecteren van PCa in deze screeningssubpopulatie dus aanmerkelijk toe. Dit komt tot uiting in de ROC-curve; de "Area-Under-Curve" (AUC) stijgt van 0,40 voor PSA naar 0,78 voor de ratio vrij/totaal-PSA. Bij PSA-waarden tussen 4,0 en 10 µg/l is een biopsie geïndiceerd. Door invoeren van de ratio vrij/totaal-PSA konden bij ratios >0,24 in ca 13% van de gevallen negatieve biopsieën worden vermeden (specificiteit: 13%) door deze niet meer uit te voeren. Het aantal gemiste PCa bedroeg in dat geval 5% (sensitiviteit: 95%), terwijl de waarschijnlijkheid dat PCa afwezig was bij achterwege laten van een biopsie op ca 83% werd geschat. (ROC: AUC stijgt van 0,52 voor PSA naar 0,71 voor de ratio vrij/totaal PSA.) Samenvattend lijkt de ratio vrij/totaal PSA de diagnostiek van PCa aanzienlijk te verbeteren, door een toename van de sensitiviteit van de PSA-test tussen 3,0 en 4,0 µg/l, en van de specificiteit van de PSA-test tussen 4,0 en 10 µg/l. Natuurlijk moeten voor deze beide PSA-subgroepen de te hanteren afkappunten voor de ratio vrij/totaal-PSA binnen elk laboratorium afzonderlijk nauwkeurig worden vastgesteld.

Het effect van behandeling van PCa kan met bepaling van PSA uitstekend worden vervolgd. Na radicale prostatectomie zal de PSA-serumconcentratie dienen te dalen tot onder de detectiegrens van de huidige PSA-bepalingen (<0,04 µg/l). Met een halfwaardetijd

van 2-3 dagen kan dan het effect van behandeling snel duidelijk worden (25). In geval van radiotherapie zal normalisatie van de PSA-spiegels langer duren dan na radicale chirurgie omdat er steeds enig weefsel zal achter blijven.

Mammacarcinoom, CEA, CA15.3 en TPS

Mammacarcinoom is een van de belangrijkste doods-oorzaken bij vrouwen. Het cumulatief risico (0-74 jaar) om deze ziekte te krijgen is 8% en het levenslange risico ongeveer 10%. De ziekte komt zelden voor bij jonge vrouwen en bij mannen. De incidentie neemt toe met de leeftijd en varieert van 199 nieuwe cases per 100000 vrouwen per jaar bij vrouwen van 45-50 jaar tot 378 per 100000 in de leeftijdscategorie van 70-75 jaar. De frequentie bij de vrouw is ongeveer 100 maal groter dan die bij de man. Ongeveer 5-10% van de nieuwe cases kan worden toegeschreven aan erfelijke factoren, waarbij het percentage hoger ligt bij patiënten onder de 40 jaar (18). Ondanks de stijgende incidentie kan de relatief constante mortaliteit mogelijk worden toegeschreven aan een verbeterde prognose door vroegtijdiger (mammografische) detectie door uitvoeren van bevolkingsonderzoek, naast vooruitgang van de behandeling (14). Deze bestaat meestal uit chirurgie en/of radiotherapie. Ook wordt postoperatief steeds meer adjuvante therapie toegepast, hetzij tamoxifen dan wel chemotherapie. Voor gemetastaseerde ziekte zijn de belangrijkste behandelingsmodaliteiten chemotherapie, hormoontherapie en radiotherapie. Ongeveer 30% van alle patiënten met mammacarcinoom krijgen een recidief binnen tien jaar na de diagnose, terwijl de gemetastaseerde patiënten incurabel zijn. De belangrijkste prognostische factoren voor ziektevrije overleving (DFS), totale overleving (OS) en voor het maken van selecties voor curatieve opties zijn leeftijd, positieve klieren, tumorgrootte, lymfatische en vasculaire invasie en histologische gradatie. De aanwezigheid van de steroidreceptoren voor oestradiol (ER) en progesteron (PgR) hebben voorspellende waarde voor de respons op endocriene therapie. Voor de serum tumormarkers carcinoembryonaal antigeen (CEA), Cancer Antigen 15-3 (CA15-3) en tissue polypeptide specific antigen (TPS) wordt aangegeven dat deze noch orgaanspecifiek, noch tumorspecifiek zijn en mede daardoor slechts beperkt bruikbaar zijn (14). Eerder werd door ons reeds genoemd dat voor deze en overige serum tumormerkstoffen van de huidige generatie geldt dat ze ongeschikt zijn voor de vroege diagnostiek, screening op of opsporing van mammacarcinoom bij vrouwen die een extra risico lopen en dat deze tumormerkstoffen eveneens ongeschikt zijn voor het volgen en het opsporen van lokale of regionale recidieven wegens de te geringe sensitiviteit (16). Tumormerkstoffen lijken wel geschikt voor de vroege opsporing van metastasen op afstand, met name in de lever en de longen en mogelijk in nog sterkere mate in bot. Hierbij moet echter de invloed van orgaanfunctiestoornissen op de hoogte van de serumconcentraties meegewogen worden. Tenslotte lijken de tumormerkstoffen zeer geschikt te zijn voor het volgen van het ziektebeloop en het beoordelen van de effecten van

behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom. Gericht gerandomiseerd onderzoek zal uiteindelijk moeten uitwijzen of in deze gevallen een belangrijk deel van het beeldvormend onderzoek vervangen kan worden door meting van serum tumormerkstoffen. Verder onderzoek moet ook duidelijk maken of tumormerkstoffen een bijdrage kunnen leveren aan het onderscheiden van patiënten met een primair mammacarcinoom en dan vooral de groep met klinisch tumornegatieve okselklieren die al dan niet in aanmerking komen voor adjuvante therapie.

Gastrointestinale carcinomen, CEA en CA19-9

Het spijsverteringskanaal is het orgaansysteem met het grootste aantal verschillende carcinomen. Met betrekking tot de morbiditeit en mortaliteit zijn de belangrijkste betrokken maligniteiten het colorectaal-, maag-, pancreas-, oesophagus- en hepatocellulair carcinoom. De meeste soorten gastrointestinale tumoren hebben een zeer gevarieerd patroon van geografisch bepaalde incidentie en worden vooral beïnvloed door omgevingsfactoren en niet door genetische of etnologische factoren (14).

Colorectaalcarcinoom (CRC), CEA

CRC is een van de meest voorkomende kankersoorten in de westerse wereld en treft ongeveer 1 op de 20 mensen. De incidentie van colorectaalcarcinoom bij vrouwen wordt voorafgegaan door mammacarcinoom en bij mannen volgt dit carcinoom direct na long- en prostaatcarcinoom (18). In Afrika en in delen van Azië komt CRC aanzienlijk minder frequent voor dan in de meeste westerse landen (14). De best onderzochte marker voor CRC is CEA. Wegens de geringe sensitiviteit voor vroegtijdige ziekte is CEA van weinig waarde bij detectie van Dukes' A of B CRC. De geringe specificiteit wordt veroorzaakt door verhoogde CEA-serumconcentraties ($>5 \mu\text{g/l}$) bij veel benigne afwijkingen (o.a. van lever, ingewanden, longen, nier) en bij veel soorten voortgeschreden adenocarcinomen (17). Hoge pre- of postoperatieve waarden van CEA hebben een slechtere prognose dan in geval van lagere waarden. Selectie van agressieve Dukes' B ziekte voor adjuvante chemotherapie is met CEA bepalingen niet goed te maken. CEA is de beste niet-invasieve marker voor het vervolgen van CRC en daarbij relatief het meest gevoelig (door snelle stijgingen) voor het opsporen van lever- of retroperitoneale ziekte en relatief ongevoelig (door langzame stijgingen) voor lokale, peritoneale of pulmonaire ziekte. Ook lijkt intensief postoperatief vervolgen met CEA effectiever bij rectum- dan bij coloncarcinoom, omdat bij de eerste meer lokaalrecidieven voorkomen. Nog uit te voeren studies zullen duidelijk moeten maken of andere markers (CA 19-9, CA 242 en cytokeratines zoals TPA en TPS) een zinvolle aanvulling op CEA vormen. Bij toepassing van CEA tijdens de follow-up van CRC moet men zich realiseren dat verhogingen meestal alleen optreden bij patiënten met voortgeschreden ziekte en dat niet alle patiënten met een recidief een verhoogd CEA zullen hebben. Daarnaast kunnen hoge serumconcentraties ook door andere omstandigheden en los van een CRC-recidief voorkomen, terwijl sommige

cytotoxische behandelingen tijdelijk CEA-verhogingen kunnen veroorzaken (14).

Maagcarcinoom, CEA, CA-50, CA 19-9, CA 72-4

Als een van de wereldwijd meest frequent voorkomende maligniteiten bestaan er grote verschillen in sterftecijfers. In Azië overlijden ca 100 mensen per 100000 aan deze ziekte, tegenover ongeveer 6 per 100000 in de Verenigde Staten. Van de drie markers CEA, CA 19-9 en CA 72-4 lijkt CA 72-4 de beste specificiteit en sensitiviteit te hebben, terwijl CA 19-9 een betere sensitiviteit dan CEA heeft bij een gelijke specificiteit. Voor zowel screening als diagnose en follow-up hebben deze markers geen praktische betekenis (14). Van de zeven onderzochte markers in onze studie leek CA-50 het meest gevoelig te zijn. De sensitiviteit voor alle tumorstadia was 60%, terwijl de andere onderzochte merkstoffen slechts bij 20-30% van de patiënten voorkwam (17,26).

Pancreascarcinoom, CA 19-9

Van alle maligniteiten komt de sterfte aan pancreascarcinoom op de vijfde plaats. De incidentie bij mannen (ESR) is 9 en bij vrouwen 6 per 100000 personen. Ongeveer 95% ontstaat vanuit het exocriene en 5% vanuit het endocriene parenchym; 90% van de pancreascarcinomen zijn ductale adenocarcinomen (14,18). CA 19-9 is verwant aan het bloedgroepantigeen Lewis^a. Dit antigeen wordt door meer dan 5% van alle mensen niet gesynthetiseerd, zodat deze personen dus ook geen CA 19-9 in de circulatie kunnen brengen. CA 19-9 is verhoogd bij 70-80% van de patiënten met pancreascarcinoom en bij 10-20% van de benigne pancreasafwijkingen, waarbij een verband lijkt te bestaan met de hoogte van de spiegel in het stadium van de ziekte. Bij acute pancreatitis zijn de serumwaarden vaak hoger dan bij de chronische vorm, echter bijna nooit hoger dan 100 kU/l. De combinatie CA 19-9 en CA125 (een merkstof voor ovariumcarcinoom) liet bij maligne ziekte een sensitiviteit zien van 97%, terwijl bij chronische pancreatitis de combinatie slechts bij 4% verhoogd bleek (17). CA 19-9 is tot dusver de belangrijkste marker gebleken voor pancreascarcinoom. Het kan de diagnose ondersteunen, maar bevestigen blijft moeilijk. Toepassing van de marker draagt ook niet bij aan oplossing van het klinisch probleem dat deze maligniteit vrijwel steeds in een te laat stadium wordt ontdekt om de patiënt nog te kunnen genezen. Tijdens de follow-up is de bijdrage van de marker beperkt, omdat geen effectieve therapie beschikbaar is voor patiënten met deze ziekte (17).

Slokdarmcarcinoom, SCC, CYFRA 21-1, TPA, TPS

De hoogste frequentie van deze ziekte komt voor in delen van Azië (50-100 per 100000 inwoners), met aanzienlijk lagere incidenties in Europa en de Verenigde Staten (2 à 3 per 100000). Histologisch worden ze onderverdeeld in plaveiselcelcarcinoom (meer dan 90%) en adenocarcinoom (minder dan 10%, met CA 19-9 als mogelijke marker). Voor deze maligniteit heeft geen enkele van de genoemde merkstoffen enige praktische betekenis (14,17).

Levercelcarcinoom, AFP

Primair levercelcarcinoom is een relatief weinig voorkomende ziekte in het Westen (minder dan 5 in noord-Europa en 5 à 10 per 100000 in zuid-Europa). Daarentegen is deze ziekte de meest voorkomende maligniteit en endemisch ten zuiden van de Sahara en in China waar met AFP vanwege de hoge prevalentie op deze ziekte wordt gescreend (14). In de westerse wereld wordt aanbevolen mensen die hepatitis B positief zijn en chronisch actieve hepatitis of levercirrhose hebben om de 3 maanden te screenen op AFP en elke 4-6 maanden echoscopisch onderzoek uit te voeren (27). Bij hepatitis B dragerschap zonder actieve leveraandoening kan minder frequent worden gescreend. Dezelfde gedragslijn kan worden gevolgd voor infectie met hepatitis C virus. Voor deze personen geldt een relatief risico voor hepatocellulair carcinoom (HCC) van 100 ten opzichte van niet geïnfecteerden (28). De differentiële diagnose HCC ten opzichte van hepatitis en levercirrhose is moeilijk te maken met AFP, omdat bij deze benigne afwijkingen eveneens hoge AFP-waarden worden gevonden. Twee aanvullende benaderingen worden toegepast. AFP-bepaling om de 2 à 3 weken onder de promisse dat benigne afwijkingen tijdelijk zijn en de maligniteit blijvend is met meestal doorstijgende waarden. De tweede mogelijkheid betreft lectine affiniteitschromatografie van AFP waarvan de koolhydraatketens sterker gefucosyleerd zijn in geval van HCC dan wanneer het AFP wordt geproduceerd door levercirrhose (29). Een mogelijk nieuwe marker is het des-gammacarbonyprotrombine (DCP), ook bekend als PIVKA II (protein induced by vitamin K absence or antagonist II). In een beperkte studie van HCC (n=60), levercirrhose (n=60) en controles (n=273) bleek de specificiteit, sensitiviteit en nauwkeurigheid ("accuracy") van DCP respectievelijk 92%, 60% en 81% te zijn (30).

Eerder concludeerden wij voor de huidige generatie tumormerkstoffen bij gastrointestinale maligniteiten dat deze markers orgaan- noch tumorspecifiek zijn en mede daardoor ongeschikt voor screening (17). Voor tumoren hoog in het spijsverteringskanaal is CA 50 de beste marker, voor pancreascarcinoom is dit CA 19-9 en voor CRC nog steeds CEA. Preoperatieve serumwaarden leveren geen aanknopingspunt voor de mogelijkheden van behandeling voor de individuele patiënt. Het bepalen van serumtumormarkers tijdens de follow-up heeft slechts dan zin indien aan deze bepalingen effectieve therapeutische consequenties kunnen worden verbonden, zoals een in opzet curatieve operatie of een palliatieve behandeling met cytostatica, waarbij in dit laatste geval bepaling van de tumormarker in het serum kan worden gebruikt voor het vervolgen van het effect van de behandeling.

Gynaecologische maligniteiten

Deze belangrijke groep van maligniteiten bij vrouwen met betrekking tot aantal patiënten, klinische complexiteit en mortaliteit omvat ongeveer 15% van alle gynaecologische oncologie in de westerse wereld en als zodanig ca 10% van de totale vrouwensterfte aan kanker (14). De naar leeftijd gestandaardiseerde we-

reldincidenties (de "World Standardised Rate", WSR) voor ovarium- en endometriumcarcinoom zijn beide ongeveer elf per 100000 vrouwen, en zeven per 100000 vrouwen voor cervixcarcinoom. Voor alle overige genitale maligniteiten is dit twee per 100000 vrouwen. Samen met borstkanker, dat ongeveer een derde van alle maligniteiten bij vrouwen in de Verenigde Staten en noordwest-Europa veroorzaakt, betreffen carcinomen van de geslachtsorganen ongeveer 45% van alle nieuwvormingen bij vrouwen (31). Ovariumcarcinoom heeft de hoogste mortaliteit, gevolgd door cervix- en endometriumcarcinoom.

Ovariumcarcinoom, CA125

Door het ontbreken van vroege symptomen wordt de diagnose van deze meest letale gynaecologische kanker bij meer dan tweederde van het aantal nieuwe patiënten in een gevorderd stadium van ziekte (FIGO stadium II of hoger) gesteld. Zeven van de tien vrouwen met ovariumcarcinoom overlijden aan de ziekte, ondanks uitgebreide chirurgie en adjuvante chemotherapie (31). De 5-jaarsoverleving bij (tot het ovarium beperkte) laag gestadieerde lokale ziekte is meer dan 80%, maar minder dan 10% bij gemetastaseerde ziekte (32). Doordat de prognose van de behandeling wellicht wordt verbeterd naarmate de diagnose zo vroeg mogelijk wordt gesteld, is de mogelijkheid van screening uitgebreid onderzocht. Daarbij werd of wordt de screening uitgevoerd met serummetingen van CA 125, abdominale echoscopie, transvaginale echoscopische scanning en transvaginale colour Doppler en bimanueel onderzoek van het bekken. Voor screening op ovariumcarcinoom in de algemene bevolking wordt een arbitrair als voldoende hoog ingeschatte positief voorspellende waarde (PVW, de verhouding tussen het aantal terecht positieve gevallen van kanker en alle positieve waarden) van 10% als minimum aangehouden (33). Samen met de incidentie in Nederland (1 op 2570 vrouwen boven 45 jaar) (35) betekent dit dat iedere screeningstest voor ovariumcarcinoom tenminste een specificiteit van 99,6% of hoger moet hebben en daarbij een sensitiviteit van 100% om een PVW van 10% te halen. Dienengevolge zal de screening zich dienen te beperken tot vrouwen boven de 45 jaar waar meer dan 80% van alle nieuwe cases voorkomen (31). Huidige literatuurgegevens geven aan, dat één enkele CA125-bepaling in serum als screeningsparameter om diverse redenen onvoldoende is. De lage sensitiviteit bij FIGO stadium I (50%) is één van de criteria voor het eventueel zinvol toepassen van CA125 als screeningsmodaliteit. Een ander criterium vormt de specificiteit die bij postmenopauzale vrouwen aanzienlijk verbetert door het wegvallen in deze groep van veel fout-positieve uitslagen. Deze fout-positieve uitslagen worden verklaard door de synthese van CA125 door het foetale coelomepitheel. Bij volwassen vrouwen is deze synthese aantoonbaar (>35 kU/l) in endometrium, endocervix en oviduct en bijbehorende secretievochten. Het peritoneum, de pleura en pericardium zijn ook van het coeloom afgeleid en zelf negatief voor CA125 bij volwassenen, zodat dit niet zal bij-

dragen aan de serumconcentratie van CA125. Deze organen en de daarvan afkomstige mesotheliale cellen kunnen CA125 in het serum gaan secerner bij het ontstaan van goedaardige afwijkingen van deze organen (bijvoorbeeld bij endometriose, salpingitis, tuberculose, pericarditis, ascitesvorming, cirrhose, maar ook soms tijdens de normale menstruatie). Dit effect treedt ook op bij veel niet-ovariële maligniteiten (van spijsverteringsorganen, long, endometrium, cervix, mamma et cetera) (34). Screening met andere modaliteiten (transvaginale ultrasound scanning, TVS en transvaginale colour Doppler) is zeker niet superieur aan CA125-bepalingen gebleken. Seriele in plaats van één enkele bepaling van CA125 verbeterden de specificiteit, waarbij een PVW van 16% werd bereikt (35). De sensitiviteit kon ook worden verhoogd door een lagere afkapwaarde (van 25 kU/l) te hanteren (36). In een samenvattende publicatie werd aangegeven dat de twee beste opties voor populatiescreening bestaan uit CA125 als eerste en TVS als tweede test, of CA125 en OVX1 (een andere tumormarker) als primaire screening en TVS als tweede test (36). Gebaseerd op deze mogelijkheden van screening heeft de National Institutes of Health (NIH) in 1994 een consensus ontwikkelingsconferentie georganiseerd. Daarin werd geformuleerd dat er destijds te weinig aanwijzingen waren om te concluderen dat uitgebreide screening de mortaliteit en morbiditeit van ovariumkanker zou reduceren (37). Vooruitlopend op de uitkomsten van de momenteel lopende grote mega screeningstudies (zoals de National Institute's Prostate, Lung, Colon, Ovarian (PLCO) screening trial, de European Multicentre Study en nog enkele andere trials), die in de komende jaren een antwoord zullen moeten geven op de door deze NIH-consensus ontwikkelingsconferentie geformuleerde vraagstellingen, wordt screening op dit moment alleen zinvol geacht voor vrouwen met familiair voorkomend ovariumcarcinoom. Zelfs na toevoeging van de vrouwen met een duidelijk erfelijke aanleg voor kanker (bijvoorbeeld vrouwen met BRCA 1 mutaties) zal deze hele groep niet meer dan 10% van alle nieuwe ovariumcarcinomen omvatten (38). De diagnostiek van ovariumcarcinoom vindt meestal plaats door chirurgisch en histopathologisch onderzoek. Bij postmenopauzale vrouwen kunnen preoperatieve CA125-bepalingen een accurate bijdrage leveren aan de differentiatie tussen benigne en maligne ovariële afwijkingen (39). Bij vrouwen vóór de menopauze is de bijdrage van CA125-metingen van beperkte waarde omdat veel goedaardige epitheliale ovariumtumoren en de andere reeds genoemde gynaecologische afwijkingen in veel gevallen ook verhoogde CA125-serumconcentraties veroorzaken. Het is niet duidelijk of de concentratie van CA125 voorafgaand aan de eerste chemotherapeutische onafhankelijke prognostische betekenis heeft, alhoewel CA125-waarden >250 kU/l een slechte prognose hebben. De belangrijkste prognostische variabelen voor overleving lijken de CA125-waarden na elk van de eerste drie chemotherapeutische kuren, terwijl daarnaast een trage verdwijningsnelheid (lange halfwaardetijd) van CA125 en een

minder dan zevenvoudige daling tijdens de eerste maanden van behandeling als ongunstige prognostische factoren worden beschouwd (40). Om de kans op progressie van ziekte over een termijn van 12 maanden te voorspellen bleek een CA125-waarde >70 kU/l voorafgaand aan de derde chemotherapiekuur de enig belangrijke voorspellende factor te zijn, waarbij de voorspellende waarde daarvan slechts marginaal werd verbeterd door meewegen van de resttumor na de primaire chirurgie (40). Monitoring van epitheliaal ovariumcarcinoom is de belangrijkste toepassing van CA125-bepalingen. Stijging en daling van de serumwaarden weerspiegelen respectievelijk tumorprogressie en respons op therapie en kunnen preklinische terugkeer van ziekte (met "lead" tijden van 1-17 maanden) op een vroeger tijdstip en goedkoper aangeven dan radiologische procedures (14). Over deze mogelijkheden bestaat echter geen consensus, noch is duidelijk of het opsporen van terugkerende ziekte en het instellen van een andere behandeling leidt tot een verbetering van de overleving. Reeds lang is bekend dat vergelijking van persisterend verhoogde CA125-waarden na therapie meestal gepaard gaat met het aantreffen van residuele tumor bij second look chirurgie, terwijl een normale CA125-concentratie aanwezigheid van persisterende ziekte niet uitsluit (40). Omdat second look operatie na afronding van de chemotherapie geen verbetering van de overlevingstijd oplevert, wordt deze chirurgie nog maar zelden toegepast. Vanwege het gunstige prognostische effect wordt echter wel interventiechirurgie ingezet voor het verwijderen van residuele tumor na drie chemotherapiekuuren (41).

Endometriumcarcinoom, CA125

Met 50% is endometriumcarcinoom de meest frequent voorkomende en best te behandelen gynaecologische maligniteit. Van deze laatste categorie overlijdt minder dan 15% aan deze ziekte (31). Dit relatief lage percentage is waarschijnlijk terug te voeren tot de mogelijkheid van diagnose in een vroeg stadium van ziekte, waarbij echter CA125 als meest frequent verhoogde marker geen rol van betekenis speelt aangezien deze marker in slechts een gering percentage verhoogd is in de vroege stadia van ziekte. Ongeveer 80% van alle endometriumcarcinomen (die voor 60-80% bestaan uit adenocarcinomen) zijn bij diagnose nog beperkt tot de uterus. De 5-jaarsoverleving varieert van 80% voor ziektestadium I tot 10% voor stadium IV.

CA125 heeft geen betekenis in de follow-up van endometriumcarcinoom. Bij terugkeer van ziekte is CA125 bij 60% van de patiënten verhoogd, maar er zijn geen aanwijzingen dat seriële metingen de prognose van de patiënten zouden verbeteren (14). Een controversieel punt in de behandeling van patiënten met endometriumcarcinoom betreft de vraag of primaire chirurgie zou moeten worden uitgebreid tot lymfeklierdissectie of sampling. Preoperatieve classificatie van patiënten met betrekking tot deze te maken keus (gericht op het voorkomen van over- of onderbehandeling van de patiënt) is mede gebaseerd op preoperatieve CA125-bepaling (42).

Cervixcarcinoom, SCC, CA125

Ondanks de aandacht die uitgaat naar deze maligniteit komt cervixcarcinoom op de tiende plaats van alle soorten kanker bij vrouwen (exclusief in situ laesies). Het levenslang risico in Nederland over 1989-1991 was 0,7% en daarmee de helft van dat voor endometriumcarcinoom (1,26%) en ovariumcarcinoom (1,32%) (18). De meeste tumoren zijn plaveiselcelcarcinomen en het risico voor het krijgen van deze ziekte is sterk verbonden met infecties met het humaan papillomavirus (HPV), in hoofdzaak type 16, maar ook type 18, 31 en 45. Risicofactoren vormen een vroege sexarche, wisselende seksuele partners, roken en lage sociaal-economische klasse (14). De prognose is relatief goed, zeker wanneer de ziekte in een vroeg stadium wordt gedetecteerd, hetgeen afhankelijk is van de mogelijkheid cervixuitstrijkjes te kunnen afnemen. In de Verenigde Staten is de 5-jaarsoverleving voor de hele ziektepopulatie ongeveer 70% en oplopend tot 90% voor laag gestadieerde ziekte (14, 18). Na de histopathologische diagnose, gebaseerd op cervixuitstrijkjes en biopsiemateriaal, verloopt de klinische stadiëring middels lichamelijk onderzoek onder narcose in combinatie met radiografische en/of endoscopische technieken. Deze klinische stadiëring is nodig omdat radiotherapie de behandeling van eerste keus is bij patiënten met lokaal voortgeschreden ziekte, dat wil zeggen, patiënten met klinisch stadium IB of IIA cervixcarcinoom. Radiotherapie in een adjuvante setting leidt echter tot een hoge incidentie van ernstige complicaties. Het is dan ook zinvol na te gaan welk deel van de patiënten uit de betreffende patiëntengroep zonder voorafgaande operatie rechtstreeks radiotherapeutisch kan worden behandeld ter voorkoming van de genoemde (dan postoperatief optredende) complicaties als gevolg van adjuvante radiotherapie. Door ons werd onderzocht of met behulp van preoperatieve bepaling van de serummarkers Squamous Cell Carcinoma antigeen (SCC) en CA125 de betreffende patiënten met uitbreiding van de tumor in de lymfeklieren en/of lymfevaten en/of bloedvaten konden worden opgespoord. Dit bleek mogelijk te zijn in bijna de helft (49%) van de onderzochte patiënten (n=99) die een verhoogde preoperatieve waarde voor SCC (>2,5 µg/l) of CA125 (>35 kU/l) in het serum hadden. Vals-positief verhoogde serummarkers werden gevonden bij slechts een op de vijf patiënten (19%) met laag gestadieerd cervixcarcinoom IB en IIA zonder aanwijzing van vasculair verspreide ziekte (43). Bepaling van serummarkers heeft geen betekenis voor screening op cervixcarcinoom en draagt weinig bij aan de vroege diagnose. Wel kunnen preoperatief gemeten SCC-bloedwaarden een onafhankelijke prognostische betekenis (onafhankelijk van histologie, FIGO-stadium en gradatie) hebben voor lymfekliermetastasering (44). Bij adenocarcinomen van de cervix heeft CA125 en niet SCC prognostische betekenis (45). Ofschoon in de follow-up van cervixcarcinoom de correlatie tussen klinisch beloop (onder andere opsporen van recurrence met "lead" tijden van 2-6 maanden) en de serumspiegels van SCC sterk is, is nog niet aangetoond dat dit klinisch zinvol is.

Trofoblasttumoren, hCG

Trofoblasttumoren omvatten zowel benigne als maligne vormen. Mola hydatidosa is een goedaardige woekering van trofoblastweefsel, terwijl als maligne varianten van kanker van de placenta zowel choriocarcinoom en soms "placental site trophoblastic tumors" (PSTT) voorkomen. Men maakt onderscheid in vilieuze (complete en partiële mola) en nonvilieuze tumoren (choriocarcinoom en PSTT). Een mola ontstaat altijd uit placentavlokken, zodat hieraan steeds conceptie en zwangerschap vooraf zijn gegaan. Choriocarcinoom volgt meestal op mola hydatidosa, maar kan ook voorkomen na een normale zwangerschap, of zelfs geheel los daarvan als kiemceltumor. PSTT is zeer zeldzaam en treedt op na een voldragen zwangerschap. De incidentie van molazwangerschappen is het hoogst in zuidoost-Aziatische landen en ongeveer één op 2000 zwangerschappen in Nederland met een prevalentie van ongeveer 120 nieuwe patiënten per jaar, waarvan ongeveer 15% persisteert. Etnische afkomst lijkt belangrijker dan geografische ligging. Filipijnse vrouwen in Nederland en naar de Verenigde Staten geëmigreerde Japanse vrouwen nemen hun verhoogd risico mee, zelfs in verdere generaties. Andere risicofactoren zijn jonge (<20 jaar) en oudere leeftijd (> 40 jaar). Vooral op oudere leeftijd is de kans op een molazwangerschap tienmaal groter dan daarvoor. Een molazwangerschap kan worden gezien als een bijzondere vorm van spontane abortus welke wordt veroorzaakt door een stoornis tijdens de conceptie. Dit heeft chromosomale afwijkingen tot gevolg. Een complete mola heeft een diploïd karyotype (46 XX) en is uitsluitend paternaal, terwijl een partiële mola een triploïd karyotype (69 XXX of 69 XXY) heeft en paternaal of maternaal kan zijn. Ondanks het ontbreken van vroege symptomen worden trofoblasttumoren door de ontwikkeling van de echoscopie reeds vroeg in de zwangerschap ontdekt (als regel vóór 14 weken amenorroe). Trofoblasttumoren hebben histologisch karakteristieke eigenschappen, die als zodanig niet voldoen als leidraad voor in te stellen therapie. Daartoe wordt het begrip persisterende trofoblast gehanteerd, dat wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van hCG. Het hCG zelf voldoet aan vrijwel alle criteria die men aan een ideale serumtumormerkstof kan stellen. Het is gevoelig en buiten de zwangerschap (zeer) specifiek. De toepassing is vooral gericht op controle na evacuatie van molazwangerschap en het vervolgen van het effect van chemotherapie bij persisterende trofoblast. Het normale verloop van serum-hCG na evacuatie van de mola, eventueel gevolgd door nacurettagage, werd door ons in het kader van de in het UMC Sint-Radboud gevestigde Centrale Molaregistratie Nederland uitvoerig gedocumenteerd door het opstellen van een hCG-regressiecurve (46) en geldend voor de in ons laboratorium ontwikkelde RIA-bepaling voor hCG + β (47). Tijdens de follow-up na mola- evacuatie wordt door de Nederlandse Werkgroep Trofoblasttumoren* geadviseerd wekelijks serum-hCG te bepalen, totdat het hCG is genormaliseerd en vervolgens eenmaal per maand gedurende een jaar. Normalisatie van het hCG op geleide van de hCG-regressiecurve treedt in het algemeen binnen 16-20

weken na de evacuatie op: in 50% van de gevallen na 11 weken en bij 90% binnen 19 weken. Een onvoldoende behandelde molazwangerschap neigt tot persisteren of tot het ontstaan van choriocarcinoom. Beide condities worden behandeld met respectievelijk minder of meer ingrijpende chemotherapie. Persisterende trofoblast wordt herkend door stagnerende (plateauvormende, niet dalende) hCG-waarden, of stijgingen daarvan (van 3 opeenvolgende wekelijkse hCG-bepalingen), of door een of meer hCG-waarden boven het 95e percentiel van de hCG-regressiecurve. Tijdens chemotherapie kan resistentie tegen methotrexaat herkend worden door stagnerende of stijgende hCG-waarden, waarna tijdig kan worden overgeschakeld op een vorm van combinatiechemotherapie.

Vroeger werden veel testen voor tumormarkers in gespecialiseerde laboratoria uitgevoerd. Door de sterk toegenomen automatisering zijn veel van deze assays beschikbaar gekomen in routinelaboratoria en zijn de resultaten daarvan ook binnen bereik gekomen van klinici die niet in alle gevallen even vertrouwd zijn met de uitslagen en de interpretatie van de resultaten. De toenemende druk op het kostenaspect van veel laboratoriumverrichtingen en op klinici om de geneeskunde volgens vastgestelde protocollen te praktiseren ("evidence based medicine") noopt ertoe dat ernstig wordt nagedacht op welke manier zo effectief mogelijk gebruik moet worden gemaakt van de beschikbare testen. Internationaal heeft dit geleid tot oprichting van de reeds genoemde EGTM, terwijl in ons land de Werkgroep Tumormarkers (WTM) binnen de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie (NVKC) reeds werd opgericht in 1990. De WTM is actief in de voorlichtende taak over het zinvol toepassen van tumormerkstoffen, hetgeen onder andere tot uiting is gekomen in het organiseren van symposia en postacademisch onderwijs in de klinische chemie (PAOKC)**, het verzorgen van publicaties, het herhaaldelijk leveren van bijdragen aan het Diagnostisch Kompas (15) en het opzetten van een speciale tumormarkerronde voor externe kwaliteitsbewaking in de Landelijke Werkgroep Bindingsanalyse (LWBA).

* De Nederlandse Werkgroep Trofoblasttumoren, een subcommissie van de Werkgroep Oncologische Gynaecologie (WOG), is een werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie en van de Vereniging van Integrale Kankercentra.

** Door de Werkgroep Tumormarkers NVKC georganiseerde symposia:

- De rol van tumormarkers bij de behandeling van prostaatacarcinoom. Rhenen, 24 mei 1991. Tijdschr NVKC 1992; 17: 15-47.
- Gastro-intestinale tumoren. Inzichten in de rol van tumormarkers: Heden en toekomst. Singer Complex Laren (NH), 11 juni 1993. Tijdschr NVKC 1994; 19: 3-35.
- Mammacarcinoom en tumormarkers; de stand van zaken. FIGI, Zeist, 19 mei 1995. Ned Tijdschr Klin Chem 1995; 20: 282-313.
- PAOKC-cursus klinische chemie: Tumormarkers bij solide tumoren. Academisch Ziekenhuis Utrecht, 8 november 1996.
- PAOKC-cursus (i.s.m. de VHL): Tumormarkers en hematologische maligniteiten. Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem, 30 maart 1999.
- Tumour markers in gynaecologic oncology. Utrecht, 10 november 2000.

Over het achter ons liggende decennium kan misschien worden gezegd dat een eind lijkt te zijn gekomen aan de lange reeks van steeds weer (op)nieuw geïntroduceerde tumormerkstoffen. Daarbij bleek meer dan eens dat reeds bekende merkstoffen in een nog niet eerder gehanteerd (of afwijkend) assayconcept of -format werden uitgebracht door bijvoorbeeld een andere gelabelde signaaldrager te introduceren, reeds gepatenteerde reagentia met nieuwe reagentia te combineren of geheel andere antistoffen te gebruiken. Tot de bekendste voorbeelden hiervan behoren de licentieverleningen van de tumormarker voor ovariumcarcinoom CA125 en enkele andere mucinemarkers (CA15-3, CA19-9, et cetera) aan een groot aantal multinationals in de jaren '80. Ofschoon de automatisering duidelijk vooruitgang heeft geboekt en als zodanig heeft bevorderd dat veel bepalingen robuuster en nauwkeuriger zijn geworden, hebben alle bovengenoemde ontwikkelingen anderzijds ook veel nieuwe onduidelijkheid gebracht, waardoor de moeizame weg naar enige standaardisatie lange tijd werd -en wordt- geblokkeerd.

De toekomst

Een blik in de toekomst is het minst zekere deel van dit overzicht. Gaan we uit van de huidige toepassing, dan kan worden gezegd dat een aantal assays onmiskenbaar en zonder voorbehoud zich een vaste plaats in de klinische praktijk heeft verworven. De belangrijkste merkstoffen waarvoor dit geldt zijn al sinds heel lang AFP en hCG, terwijl de bepalingen van CA125, PSA en de ratio vrij/totaal-PSA van meer recente datum zijn. In het geval van CA15-3 dient voor de toekomst nog steeds te worden nagegaan welke rol deze bepaling kan vervullen in het beoordelen van de effecten van palliatieve behandeling bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom. Gericht prospectief gerandomiseerd onderzoek zal uiteindelijk moeten uitwijzen of in deze gevallen een belangrijk deel van het beeldvormend onderzoek vervangen kan worden door meting van tumormerkstoffen (16). Ook dienen zich nieuwe merkstoffen aan, waarbij het accent dat primair lag op monitoring van het effect van behandeling nu vooral is verschoven naar het bieden van inzicht in de prognose van ziekte. Zo zijn bij de behandeling van mammacarcinoom de componenten van het plasminogeen activatiesysteem onderwerp van studie. Meting van deze componenten in de cytosolfracties van mammacarcinoomweefsel blijkt onafhankelijke prognostische betekenis te hebben voor de ziektevrije en totale overleving (48, 49). Belangrijke toekomstige ontwikkelingen met geheel nieuwe perspectieven zijn te verwachten vanuit het inmiddels vaststaand gegeven dat kanker in belangrijke mate een genetisch bepaalde ziekte is die zich over een langere periode via een groot aantal genetische veranderingen ontwikkelt (50). De genetische tumormarkers die we daarvoor kunnen bestuderen, bestaat uit twee groepen van genen. De eerste groep betreft de oncogenen ("transforming genes") waarvan de producten een positieve regulatie van celdgroei opleveren en bij activatie tot transformatie van cellen leidt. Reeds langer bekende voorbeelden van oncoge-

nen met een prognostische betekenis voor kanker bij de mens zijn N-myc (neuroblastoma), bcr-abl (Philadelphia chromosoom leukemie), neu (borstkanker) en erb-B (borst-, baarmoederhals- en hoofdhalsskanker) en ras (acute myeloïde leukemie). De tweede groep genetische tumormarkers zijn de tumorsuppressiegenen die kunnen worden beschouwd als producenten van negatieve groeiregulatoren waarvan de inactivatie leidt tot expressie van het maligne fenotype. De genetische veranderingen leidend tot activatie van de oncogenen of tot uitschakeling van de tumorsuppressiefunctie worden verkregen door onder andere chromosomale translocatie, deletie, inversie, amplificatie of puntmutatie. Ofschoon de eerste tumorsuppressiegenen in erfelijke kankersyndromen werden ontdekt, bleken deze later ook betrokken bij de sporadisch voorkomende tumoren. Tot de bekendste genen die een rol spelen bij diverse familiale kankersyndromen behoren de tumorsuppressie genen RB bij retinoblastoma, APC bij familiale adenomateuze polyposis, h-MSH-2, h-MLH-1, h-PMS-1, hPMS-2, h-MSH-6 bij het erfelijke nonpolyposis colonkanker (HNPCC), NF-1 en NF-2 bij neurofibromatosis, p53 bij het Li-Fraumeni syndroom (o.a. erfelijke eierstok- en borstkanker) en BRCA1 en BRCA2 bij borst- en eierstokkanker (51). Het verlies van heterozygotie ("Loss Of Heterozygosity, LOH") op specifieke locaties in somatisch weefsel lijkt daarbij de aangewezen route om additionele tumorsuppressiegenen te identificeren, hetgeen in borstkankercellen is aangetoond (52). Vermoedelijk nog voor het eind van het jaar 2000 zal het volledig menselijk genoom bekend zijn. Dit zal snel worden gevolgd door identificatie van enkelvoudige nucleotide polymorfisme locaties ("single nucleotide polymorphism sites", SNPS) waarmee individuele genetische verschillen kunnen worden aangegeven. Samen met de nieuwe technieken zal dit de hele geneeskunde ("moleculaire" geneeskunde?) definitief beïnvloeden en daarmee ook de diagnostiek met behulp van tumormerkstoffen.

Literatuur

1. Magdelénat H. Tumour markers in oncology: past, present and future. *J Immunol Methods* 1992; 150: 133-143.
2. Bence-Jones H. Papers on clinical pathology. Lecture III. *Lancet* 1847; 2: 269.
3. Ascheim S, Zondek B. Das Hormon des Hypophysenvorderlappens: Testobjekt zum Nachweis des Hormons. *Klin Wochenschr* 1927; 6: 248-252.
4. Brown WH. A case of pluriglandular syndrome: "Diabetes of bearded women." *Lancet* 1928; 215: 1022-1023.
5. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp* 1932; 50: 137.
6. Gutman AB, Gutman EB. An "acid" phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. *J Clin Invest* 1938; 17: 473-478.
7. Hill BR, Levi C. Elevation of a serum component in neoplastic disease. *Cancer Res* 1954; 14: 513-515.
8. Fishman WH, Inglis NI, Stolbach LL, et al. A serum alkaline phosphatase isoenzyme of human neoplastic cell origin. *Cancer Res* 1968; 28: 150-154.
9. Rosen SW, Weintraub BD, Vaitukaitis JL, et al. Placental proteins and their subunits as tumor markers. *Ann Intern Med* 1975; 82: 71-83.

10. Abelev GI. Production of embryonal serum alpha globulin by hepatomas. Review of experimental and clinical data. *Cancer Res* 1963; 28: 1344-1350.
11. Gold P, Freeman SO. Demonstration of tumour specific antigens in human colonic carcinomata by immunological intolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121: 439-445.
12. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 1960; 39: 1157.
13. Köhler H, Millstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of pre-defined specificity. *Nature* 1975; 256: 495.
14. Sturgeon C, Aronsson AC, Duffy MJ, Hansson LO, Klapdor R, Van Dalen A. European Group on Tumour Markers: Consensus Recommendations. *Anticancer Res* 1999; 19: 2785-2820.
15. Diagnostisch Kompas 1999/2000: voorlichting over aanvullende diagnostiek. Uitgave van de Commissie Aanvullende Diagnostiek van het College voor zorgverzekeringen. Tweejaarlijkse uitgave, tweede editie. Eindredacteur dr. H.A.I.M. van Leusden. ISBN 90-70918-21-8. Amstelveen 1999.
16. Thomas CMG, Wobbes Th, Bonfrer JMG, Peterse JL, Nap M, Beex LVAM. Tumormerkstoffen bij opsporing, diagnostiek en behandeling van patiënten met mammacarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 2354-2357.
17. Wobbes Th, Thomas CMG, Segers MFG. De waarde van tumormerkstoffen (waaronder carcinoembryonaal antigeen) bij de diagnostiek van kwaadaardige gezwellen van het maagdarmkanaal. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 995-999.
18. In: Coebergh JWW, Van der Heijden LH, Janssen-Heijnen MLG, eds. *Cancer Incidence and Survival in the Southeast of the Netherlands 1955-1994. A report from the Eindhoven Cancer Registry, IKZ Comprehensive Cancer Centre South*. Eindhoven: Lecturis BV, 1995.
19. Wymenga LFA, Mensink HJA. Prostaatspecifiek antigeen als tumormerkstof voor prostaatacarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 1733-1738.
20. Foster RS, Nichols CR. Testicular cancer: What's new in staging, prognosis and therapy. *Oncology* 1999; 13: 1689-1694.
21. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men. Establishment of age specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270: 860-864.
22. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279: 1542-1547.
23. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267: 2215-2220.
24. Vashi AR, Wojno KJ, Henricks W, England BA, Vessella RL, Lange PH, Wright Jr GL, et al. Determination of the "reflex range" and appropriate cutpoints for percent free prostate specific antigen in 413 men referred for prostatic evaluation using the AxSYM system. *Urology* 1997; 49: 19-27.
25. Van Iersel MP, Thomas CMG, Segers MFG, Witjes WPJ, Debruyne FMJ, Oosterhof GON. The use of 'ultrasensitive' prostate specific antigen assays in the detection of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Brit J Urol* 1996; 77: 418-422.
26. Wobbes T, Thomas CMG, Segers MFG, Nagengast FM. Evaluation of seven tumormarkers (CA 50, CA 19-9, CA 19-9 TruQuant, CA 72-4, CA 195, carcinoembryonic antigen, and tissue polypeptide antigen) in the pretreatment sera of patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 2036-2041.
27. Di Bisceglie AM, Rustgi VK, Hoffnagle JH, Dusheiko GM, Lotze MT. Hepatocellular carcinoma. *Ann Int Med* 1988; 108: 390-401.
28. Ince N, Wands JR. The increasing incidence of hepatocellular carcinoma. *New Engl J Med* 1999; 340: 798-799.
29. Lamerz R. AFP isoforms and their clinical significance (overview). *Anticancer Res* 1997; 17: 2927-2930.
30. Okuda H, Nakanishi T, Takatsu K, Saito A, Hayashi N, Watanabe K et al. Measurement of serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma by a revised enzyme immunoassay kit with increased sensitivity. *Cancer* 1999; 85: 812-818.
31. Visser O, Coebergh JWW, Schouten LS (eds.). *Incidence of cancer in the Netherlands 1993. Fifth report of the Netherlands Cancer Registry*. Utrecht, Vereniging van Integrale Kankercentra, 1996.
32. Wingo PA, Tong T, Bolden S. *Cancer statistics 1995*. *CA Cancer J Clin* 1995; 45: 8-30.
33. Jacobs I, Stabile I, Bridges J, Kemsley P, Reynolds C, Grudzinskas J, Oram D. Multimodal approach to screening for ovarian cancer. *Lancet* 1988; i: 268-271.
34. Jacobs I, Bast RC. The CA125 tumour associated antigen: a review of the literature. *Human Reprod* 1989; 4: 1-12.
35. Skates SJ, Xu FJ, Yu YH et al. Towards an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumour markers. *Cancer* 1995; 76: 2004-2010.
36. Jacobs I. Genetic, biochemical, and multimodal approaches to screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S22-27.
37. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *Ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up*. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S4-14.
38. Strattin JF, Gayther SA, Russell P, et al. Contribution of BRCA 1 mutations to ovarian cancer. *N Engl J Med* 1997; 335: 1125-1130.
39. Schutter EMJ, Kenemans P, Sohn C, Kristen P, Crombach G, Westerman R, et al. Diagnostic value of pelvic examination, ultrasound and serum CA125 in post-menopausal women with a pelvic mass. *Cancer* 1994; 74: 1398-1406.
40. Rustin GJS. The clinical value of tumour markers in the management of ovarian cancer. *Ann Clin Biochem* 1996; 33: 284-289.
41. Van der Burg MEL, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 629-634.
42. Koper NP, Massuger LFAG, Thomas CMG, Kiemeny LALM, Verbeek ALM. Serum CA125 measurements to identify patients with endometrial cancer who require lymphadenectomy. *Anticancer Res* 1998; 18: 1897-1902.
43. Massuger LFAG, Koper NP, Thomas CMG, Dom KEL, Schijf CPT. Improvement of clinical staging in cervical cancer with serum squamous cell carcinoma antigen and CA125 determinations. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 473-476.
44. Duk JM, Klaas H, de Bruijn H, Hollema H, ten Hoor KA, van der Zee A, et al. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen: a newly identified prognostic factor in early stage cervical cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 111-118.
45. Duk JM, de Bruijn H, Klaas KH, Fleuren GJ, Aalders JG. Adenocarcinoma of the uterine cervix: prognostic significance of pretreatment serum CA125, squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen levels in relation to clinical and histopathologic tumor characteristics. *Cancer* 1990; 65: 1830-1837.
46. Yedema CA, Verheijen RH, Kenemans P, Schijf CP, Borm GF, Segers MF, Thomas CM. Identification of patients with persistent trophoblastic disease by means of a normal human chorionic gonadotropin regression curve. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 787-792.
47. Thomas CMG, Segers MFG, Houx PCW. Comparison of the analytical characteristics and clinical usefulness in tumour monitoring of fifteen hCG (-β) immunoassay kits. *Ann Clin Biochem* 1985; 22: 236-246.

48. De Witte JH, Sweep CGJ, Klijn JGM, Grebenschikov NI, Peters HA, Look MP, Van Tienoven TH, Heuvel JJTM, Van Putten WLJ, Benraad ThJ and Foekens JA. Prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its inhibitor (PAI-1) in cytosols and pellet extracts derived from 892 breast cancer patients. *Brit J Cancer* 1999; 79: 1190-1198.
49. De Witte JH, Sweep CGJ, Klijn JGM, Grebenschikov N, Peters HA, Look MP, Van Tienoven ThH, Heuvel JJTM, Bolt-De Vries J, Benraad ThJ and Foekens JA. Prognostic value of tissue-type plasminogen activator (tPA) and its complex with the type-1 inhibitor (PAI-1) in breast cancer. *Brit J Cancer* 1999; 80: 286-294.
50. Budillon A. Molecular genetics of cancer. *Cancer* 1995; 76: 1869-1873.
51. Quirke P, Mapstone N. The new biology: histopathology. *Lancet* 1999; 354 (suppl.I): 26-31.

52. Lee EY-HP. Tumor suppressor genes and their alterations in breast cancer. *Sem Cancer Biol* 1995; 6: 119-125.

Summary

Serum tumor markers: past, state-of-the-art, and future. Thomas CMG and Sweep CGJ. Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 13-24.

Today, serum determinations of tumour markers are indispensable attributes in the diagnosis and treatment of cancer and, therefore, have a definite place in clinical practice. After a short historical flashback we systematically review a number of contemporary aspects of serum tumour markers related to various organ systems and briefly indicate possible future developments.

Key-words: tumor markers; Dutch working group on tumor markers

Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 24-27

CA 15.3 en andere MUC1-testen

G.J. van KAMP¹, A.A. VERSTRAETEN² en F.G.M. SNIJDEWINT²

De mucine familie, die momenteel 9 leden omvat, bestaat uit membraan-geassocieerde en gesecreteerde mucines. MUC1-mucine wordt gedetecteerd met monoclonale antilichamen, o.a. in de CA 15.3 assay. Diverse testen zijn verkrijgbaar die met verschillende antilichamen het MUC1-mucine aantonen. Selectie van geschikte monoclonalen kan o.a. geschieden met epitoot fingerprinting. Prototype assays met verschillende antilichaamcombinaties tonen aan dat verrassende nieuwe combinaties mogelijk zijn. MUC1-mucine assays zijn niet geschikt voor screening, maar lenen zich wel voor follow-up van patiënten met mammacarcinoom.

Trefwoorden: MUC1, mucine, CA 15.3, tumormarker, borstkanker

Op het westelijk halfrond is borstkanker van alle maligne aandoeningen de belangrijkste doodsoorzaak bij vrouwen en passeert als zodanig de hart- en vaatziekten. Ongeveer 12% van de vrouwen wordt geconfronteerd met borstkanker en 3,5% sterft aan deze ziekte. Het enorme aantal gevallen van deze maligniteit is waarschijnlijk de reden waarom meer geld geïnvesteerd wordt in borstkankeronderzoek dan in onderzoek aan prostaatcancer. Het zwaartepunt van

het onderzoek ligt bij het ontwikkelen van technieken en markers die het mogelijk maken de aandoening in een zodanig vroeg stadium te vinden dat een behandeling kan worden ingezet die zo min mogelijk bijwerkingen heeft. Als eerste tumormarker werd CEA (carcino-embryonic antigen) ontwikkeld voor detectie en follow-up van darmkanker en later ook voor borstkanker. Voor het aantonen van borstkanker is CEA echter te ongevoelig en te weinig specifiek. Daarom wordt CEA nu voornamelijk gebruikt als een algemene marker voor adenocarcinoma's ter ondersteuning van de diagnose en vooral bij de follow-up van de patiënt na behandeling.

De opkomst van de monoclonale antilichaam (MoAb) techniek in de tachtiger jaren, maakte het ontwikkelen mogelijk van tumormarkertesten met een veel grotere specificiteit. Eén van de eerste testen die op basis van MoAbs ontwikkeld werd was de CA 15.3 test, waarmee het borstkanker geassocieerde MUC1-mucine aangetoond kan worden. Deze test is nog steeds één van de meest toegepaste tumormarkertesten.

Mucines

Het MUC1-mucine behoort tot een steeds groter wordende familie van mucines, genummerd van MUC1 tot momenteel MUC9. Mucines, de belangrijkste component van de mucus, zijn hoog-moleculaire glycoproteïnen, die onderverdeeld kunnen worden in membraan-geassocieerde (MUC1 en MUC4) en gesecreteerde mucines (onder andere MUC2 en MUC3). Alle mucines hebben gemeenschappelijk dat ze zijn opgebouwd uit een groot aantal zogenaamde aminozuur "tandem repeats", die sterk geglycosyleerd

Afdeling Klinische Chemie¹ en Afdeling Verloskunde en Gynaecologie², Academisch Ziekenhuis, Vrije Universiteit, Amsterdam.

Correspondentie: Dr. G.J. van Kamp, Afdeling Klinische Chemie, Academisch Ziekenhuis, Vrije Universiteit, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam.