

8. Van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, Peterse HL, van der Kooy K, Marton MJ, Witteveen AT, Schreiber GJ, Kerkhoven RM, Roberts C, Linsley PS, Bernards R, Friend SH. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530-536.
9. Van de Vijver MJ, He YD, van 't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, Schreiber GJ, Peterse JL, Roberts C, Marton MJ, Parrish M, Atsma D, Witteveen A, Glas A, Delahaye L, van der Velde T, Bertelink H, Rodenhuis S, Rutgers ET, Friend SH, Bernards R. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1999-2009.
10. Wang Y, Klijn JGM, Zhang Y, Atkins D, Foekens JA. A 76-gene signature to predict distant metastasis in lymph-node negative breast cancer. *Am J Oncol Rev* 2005; 4: 448-454.
11. Clézardin P, Ebetino FH, Fournier GJ. Bisphosphonates and cancer-induced bone disease: beyond their antiresorptive activity. *Cancer Res* 2005; 65: 4971-4974.
12. Smid M, Wang Y, Klijn JGM, Sieuwerts AM, Zhang Y, Atkins D, Martens JWM, Foekens JA. Genes associated with breast cancer metastasising to bone. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2261-2267.
13. Rio MC, Bellocq JP, Gairard B, Rasmussen UB, Krust A, Koehl C, Calderoli H, Schiff V, Renaud R, Chambon P. Specific expression of the pS2 gene in subclasses of breast cancers in comparison with expression of the estrogen and progesterone receptors and the oncogene ERBB2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 9243-9247.
14. Foekens JA, Rio M-C, Seguin P, van Putten W, Fauque J, Nap M, Klijn JGM, Chambon P. Prediction of relapse and survival in breast cancer patients by pS2 protein status. *Cancer Res* 1990; 50: 3832-3837.
15. Foekens JA, van Putten WLJ, Portengen H, de Koning YWCM, Thirion B, Alexieva-Figusch J, Klijn JGM. Prognostic value of PS2 and cathepsin D in 710 human primary breast tumors: multivariate analysis. *J Clin Oncol* 1993; 11: 899-908.
16. Foekens JA, Portengen H, Look MP, van Putten WLJ, Thirion B, Bontenbal M, Klijn JGM. Relationship of PS2 with response to tamoxifen therapy in patients with recurrent breast cancer. *Br J Cancer* 1994; 70: 1217-1223.
17. Jansen MPH, Foekens JA, van Staveren IL, Dirkszwager-Kiel MM, Ritsier K, Look MP, Meijer-van Gelder ME, Portengen H, Dorssers LCJ, Klijn JGM, Berns EMJJ. Molecular classification of tamoxifen resistant breast carcinomas by gene expression profiling. *J Clin Oncol* 2005; 23: 732-640.
18. Martens JWM, Smid M, Sieuwerts AM, Klijn JGM, Foekens JA. Identification of a gene signature that predicts failure of conventional first line chemotherapy in estrogen receptor-negative recurrent breast cancer patients. San Antonio Breast Cancer Conference, Abstract (December 2006).
19. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, baehner EL, Walker MG, Watson D, Park T, Hiller W, Fisher ER, Wickerham DL, Bryant J, Wolmark N. A multi-gene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2817-2826.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2007; 32: 86-87

Interpretatie van tumormarkers door de clinicus

Th. WOBRES

De clinicus laat zich bij de behandeling van de patiënt met kanker leiden door een reeks factoren, idealiter op een zodanige wijze dat, gegeven de uitgangssituatie, de patiënt er uiteindelijk het meest bij is gebaat. In de praktijk komt dit neer op een juiste stadiëring van de ziekte en een behandeling die bij het stadium van die ziekte past. Vaak wordt de ziekte van de patiënt letterlijk in beeld gebracht met allerlei diagnostiek. Het bloedonderzoek speelt in de stadiëeringsfase slechts bij een beperkt aantal tumoren een rol, vooral in de fase dat we nog met een primaire tumor te maken hebben zonder metastasen op afstand. En met het bloedonderzoek wordt in dit geval het onderzoek in ruime zin bedoeld. Een tumor is een lichaamseigen groeisel, dat zich meestal pas in het bloed manifesteert indien er organen worden aangetaast die specifieke pathologische parameters geven,

zoals bijvoorbeeld in geval van metastasering in de lever. Toch is er een aantal tumoren die de eigenschap hebben zogenaamde merkstoffen in het serum tot expressie te brengen om van hun aanwezigheid blijk te geven, ook al in een relatief vroeg stadium van de ziekte. De vraag is wat de clinicus met deze tumormerkstoffen in de dagelijkse praktijk kan. In tabel 1 is overzichtelijk weergegeven wat idealiter de betekenis zou kunnen zijn.

De klinische toepassing op dit moment van in het serum aanwezige tumormerkstoffen is sterk afhankelijk van het type tumor. Voor het vaststellen van de kans op de ontwikkeling van ziekte hebben tumormerkstoffen in serum geen betekenis. Als screeningsparameter zou het prostaatspecifiek antigeen (PSA) van betekenis kunnen zijn. Het PSA wordt al bijna 20 jaar bepaald maar heeft door de beperkte specificiteit ook negatieve kanten, die vaak uit het oog worden verloren. De merkstof is populair, in die zin dat het op een bepaalde leeftijd naast de cholesterolspiegel en het ECG in het standaardpakket van screening lijkt thuis te horen.

Correspondentie: prof. dr. Theo Wobbes, Afdeling Heelkunde, UMC St. Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
E-mail: t.wobbes@chir.umcn.nl

Mannen van middelbare leeftijd wordt geadviseerd hun serum-PSA-concentratie te kennen, zodat bij enige stijging van de serumspiegel direct diagnostiek en eventuele behandeling van het prostaatkarcinoom kan worden ingesteld. Maar een verhoogde serum-PSA-concentratie is niet bewijzend voor prostaatkanker en niet alle prostaatkarcinomen geven verhoogde PSA-concentraties, waarmee meteen het probleem van de tumormerkstoffen voor het detecteren van ziekte wordt aangegeven. (1) Onterechte bezorgdheid of zorgeloosheid, angst en overbehandeling zijn begeleidende negatieve kanten aan het weten van de persoonlijke serum-PSA-concentratie en daarmee ook aan screening op prostaatkanker. Een belangrijk probleem is dat de PSA-waarde niet discrimineert voor relatief goedaardige en agressievere vormen van prostaatkarcinoom. Overigens zijn dit niet alleen de problemen van de tumormerkstoffen. Het gebrek aan sensitiviteit en specificiteit, en dan met name als een prognostische factor, geldt in meer of mindere mate voor alle vormen van diagnostiek. Voor het stellen van de diagnose hebben tumormerkstoffen in serum slechts een beperkte aanvullende betekenis. De belangrijkste betekenis is gelegen in de ondersteuning van de diagnose voor zover deze niet histologisch of cytologisch kan worden gesteld.

Bij een (radiologische) zwelling in de pancreasregio kan een sterk verhoogd CA19.9 een aanwijzing zijn dat er sprake is van een pancreascarcinoom. Maar men dient zich te realiseren dat ook de radiologische verschijnselen niet bewijzend zijn voor een carcinoom en dat de specificiteit ervan even beperkt als die van de tumormerkstof. Toch kunnen de combinatie van klinische en radiologische verschijnselen met een sterk verhoogde CA19.9-waarde de diagnose pancreascarcinoom waarschijnlijk maken. In dit opzicht kunnen de gevonden serumafwijkingen bijdragen tot het stellen van de uiteindelijke diagnose, waarbij de histologie per saldo de enige waarheid vormt, die echter niet zelden moeizaam is te verkrijgen. Er bestaat al een jarenlange discussie over de betekenis van tumormerkstoffen in de follow-up na een primaire behandeling van een tumor (monitoring). De eerste vraag die moet worden gesteld is, of follow-up

Tabel 1. Klinische toepassingen van tumormerkstoffen (4)

Vaststellen risico om ziekte te ontwikkelen
Screening
Stellen van diagnose
<ul style="list-style-type: none"> • Onderscheiden benigne/maligne • Vaststellen type tumor
Vaststellen prognose
<ul style="list-style-type: none"> • Primaire ziekte: vaststellen kans op recidief • Uitgezaaide ziekte: vaststellen progressie • Voorspellen van prognose
Voorspellen respons op behandeling:
<ul style="list-style-type: none"> • Hormonale maatregel • Chemotherapie • Andere ('targeted') therapieën
Monitoren ziekte
<ul style="list-style-type: none"> • Primaire ziekte: recidief voorspellen • Uitgezaaide ziekte: volgen aantoonbare ziekte

van belang is, in die zin dat vroege detectie van recidiefziekte leidt tot betere overleving. Het moet worden gezegd dat dit zeker niet geldt voor de patiënt met een mammacarcinoom. In dit opzicht heeft het gebruik van CA15.3 als tumormerkstof dan ook geen betekenis (2). Anders is het voor patiënten met een colon- of rectumcarcinoom, die wel degelijk voordeel kunnen hebben van intensieve follow-up. De absolute overlevingswinst is bijna 10% indien het mogelijk is een recidief chirurgisch te verwijderen. In de follow-up van deze patiëntengroep kan de serum-CEA-concentratie een belangrijke rol spelen, als eerste indicator voor recidiefziekte (3).

De betekenis van een tumormerkstof in de follow-up van een maligniteit is dus afhankelijk van het biologisch gedrag van de tumor. De biologie van het colon- en rectumcarcinoom laat in een aantal gevallen chirurgische interventie toe met als gevolg genezing, die van het mammacarcinoom vrijwel nooit. Dit principe geldt uiteraard voor alle tumoren die worden vervolgd met een tumormerkstof. In dit opzicht zijn ook de mogelijkheden van het CA125 bij patiënten met een ovariumcarcinoom beperkt. Het ontbreken van adequate behandeling, indien zich een recidief openbaart, beperkt de toepassing van tumormerkstoffen in de follow-up. Ik laat daarbij de psychologische effecten bij de patiënt van het weten van een afwijkende serumspiegel, zonder de mogelijkheid van een effectieve behandeling, buiten beschouwing.

De vraag is wat de clinicus op dit moment als de meest ideale eigenschap van een tumormerkstof zou willen zien. Deze eigenschap is gelegen in de mogelijkheid om, los van allerlei pathologische variabelen, een duidelijke aanwijzing te geven voor de prognose. Voor lokale resectie is in principe deze mogelijke eigenschap niet zo relevant. Juist voor de aanvullende behandeling zou een aanwijzing voor een slechtere prognose van belang kunnen zijn, omdat daarmee een subgroep van patiënten zou kunnen worden gedefinieerd die belang zou kunnen hebben voor een aanvullende behandeling met bijvoorbeeld chemotherapie. Dit speelt bijvoorbeeld sterk bij patiënten met een colon- of rectumcarcinoom. Het is duidelijk dat het CEA bij deze tumor in deze hele problematiek geen rol speelt. Er moet gezocht worden naar andere parameters, in het serum of mogelijk zelfs in het tumorweefsel aanwezig, die een verschuiving teweeg zouden kunnen brengen in de indicatiestelling voor aanvullende behandelingen, ten einde de prognose te kunnen verbeteren.

Literatuur

1. Schenk-Braat EAM, Bangma CH. De zoektocht naar betere markers voor prostaatkanker dan prostaatspecifiek anti-geen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 1286-1290.
2. Duffy MJ. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value? *Clin Chem* 2006 52: 345-351.
3. Renehan AG, O'Dwyer ST, Whynes DK. Cost effectiveness analysis of intensive versus conventional follow up after curative resection for colorectal cancer. *Brit Med J* 2004; 328: 81-85.
4. Stearns V, Yamauchi H, Hayes DF. Circulating tumor markers in breast cancer: accepted utilities and novel prospects. *Breast Cancer Res Treat.* 1998;52(1-3):239-59. Review.