

## Thema Tumormarkers\*

### Toepassing van tumormarkers in de klinische praktijk\*\*

J.F.W. KEUREN<sup>1</sup>, C.M.G. THOMAS<sup>2</sup>, F.J.M.G. BONFRÈR<sup>3</sup>, F.C.G.J. SWEEP<sup>2</sup> en J.G. BOONSTRA<sup>4</sup>

Het zinvol aanvragen en toepassen van serumtumormarkers bij diagnostiek en behandeling is vaak moeilijk. Er dient onderscheid te worden gemaakt tussen het gebruik van tumormarkers bij screening, diagnose, stadiëring en prognose, detectie van een recidief en het monitoren van therapie. Vanwege matige sensitiviteit en specificiteit van de gangbare serumtumormarkers zijn deze vrijwel nooit geschikt voor screening. Verder moet een verbeterde prognose door vroegdiagnostiek afgezet worden tegen een verminderde kwaliteit van leven door overdiagnostiek en overbehandeling. Tumormarkers zijn vooral toepasbaar bij het vervolgen van therapie en het detecteren van recidief. Soms zijn ze bruikbaar als aanvulling bij de diagnostiek en vaak geven ze prognostische informatie.

*Trefwoorden: tumormarkers; screening; diagnose; prognose; therapie vervolgen*

Laboratoriumonderzoek naar tumormarkers is niet meer weg te denken uit de klinische praktijk. Vroeger werden veel van deze bepalingen uitgevoerd in gespecialiseerde laboratoria, echter door de toegenomen automatisering en verbeteringen in reagentia worden tegenwoordig veel tumormarkers bepaald in vrijwel ieder klinisch-chemisch laboratorium. In deze uiteenzetting informeren wij de aankomend en praktiserend arts omtrent de meest gangbare serumtumormarkers:  $\alpha_1$ -foetoproteïne (AFP), carcino-embryonaal antigeen (CEA), humaan choriongonadotropine (HCG), prostaatspecifiek antigeen (PSA), thyreoglobuline (Tg), calcitonine, 'squamous-cel carcinoma antigen' (SCC), 'cancer antigens' CA125, CA15-3 en 'carbohydrate-antigen' CA19-9. Deze tumormarkers worden besproken aan de hand van de maligniteiten waarbij ze worden toegepast.

*Afdeling Klinische Chemie, Atrium Medisch Centrum Heerlen<sup>1</sup>; Afdeling Chemische Endocrinologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen<sup>2</sup>; Afdeling Algemeen Klinisch Laboratorium, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam<sup>3</sup> en Afdeling Klinische Chemie, Erasmus MC, Rotterdam<sup>4</sup>*

Correspondentie: dr. J.F.W. Keuren, Afdeling Klinische Chemie, Atrium Medisch Centrum, Postbus 4446, 6401 CX Heerlen  
E-mail: j.keuren@atriummc.nl

#### De ideale tumormarker versus de praktijk

Een ideale tumormarker kan een maligniteit in een vroeg stadium diagnosticeren, is orgaanspecifiek, correleert met de activiteit van de tumor ('tumour burden') en geeft prognostische informatie. In de ideale situatie vertoont de frequentieverdeling voor de tumormarkerverslagen van een controlegroep dus geen enkele overlap met die van een studiegroep. Een dergelijk ideale tumormarker bestaat echter niet en in werkelijkheid zullen beide verdelingen elkaar vrijwel altijd in bepaalde mate overlappen. De reden hiervoor is dat tumormarkers dikwijls bij zowel benigne aandoeningen als bij een maligniteit van een orgaan in verhoogde concentraties aanwezig zijn. De keuze voor het afkappunt wordt daarbij cruciaal, immers deze bepaalt het aantal fout-negatieve of -positieve uitslagen, en daarmee de sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde van de test. Merk hierbij op dat de gekozen afkappunten en de bijbehorende testkenmerken sterk afhankelijk zijn van de populatie waarin ze worden bepaald. De voorafkans op een maligniteit is hoger in een patiëntenpopulatie op een poli oncologie dan in een huisartsenpopulatie.

#### Toepassing van tumormarkers bij specifieke maligniteiten

Recent zijn uitgebreide richtlijnen gepubliceerd door de Amerikaanse 'National Academy of Clinical Biochemistry (NACB)' over het gebruik van serumtumormarkers ([www.aacc.org](http://www.aacc.org)) (1-3). Deze aanbevelingen worden in dit artikel beschreven en als aanvulling worden een aantal keren Nederlandse richtlijnen aangehaald ([www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl)). Aanbevelingen voor het gebruik van tumormarkers zijn samengevat in tabel 1, waarbij een onderscheid wordt gemaakt tussen het gebruik van tumormarkers bij screening, diagnose, stadiëring/prognose, detectie van een recidief en het vervolgen van therapie.

\* Dit themanummer is tot stand gekomen n.a.v. het symposium 'Tumormarkers in de gynaecologische oncologie', op 6 november 2008 te Utrecht georganiseerd door de Werkgroep Tumormarkers (WGTM) van de NVKC, alwaar de recente ontwikkelingen binnen de gynaecologische oncologie en de relatie met tumorwerkstoffen werden besproken.

\*\* Dit artikel is eerder gepubliceerd en met toestemming hergepubliceerd (Keuren JFW, Thomas CMG, Bonfrer JMG, Sweep CGJ, Boonstra JG. Toepassing van tumormarkers in de klinische praktijk. Ned Tijdschr Geneesk. 2009; 153: A617).

### Colorectaalcarcinoom

Colorectaalcarcinoom treft ongeveer 1 op de 20 individuen en staat in Nederland op de tweede plaats wat betreft kankerincidentie (11231 nieuwe gevallen in 2006) (www.ikcnet.nl) (4). De best onderzochte serumtumormarker voor colorectaalcarcinoom is carcino-embryonaal antigeen (CEA). De geringe sensitiviteit voor vroegtijdige opsporing en lage specificiteit door verhoging bij benigne afwijkingen maken CEA onbruikbaar bij screenen en detectie, echter CEA kan wel worden gebruikt voor het vaststellen van de prognose. Hoge concentraties CEA zijn geassocieerd met een slechtere prognose en kunnen bovendien duiden op metastasen (2, 5). CEA wordt daarnaast gebruikt voor het vervolgen van therapie en detectie van recidief (6). In sommige gevallen kunnen hoge serumconcentraties ook worden veroorzaakt door cytotoxische behandelingen (7).

### Mammacarcinoom

Mammacarcinoom staat van alle typen maligniteiten bovenaan wat betreft prevalentie en incidentie (12495 nieuwe gevallen in 2006) (www.ikcnet.nl). Beschikbare tumormarkers, zoals 'cancer antigen' CA15-3 en in bepaalde gevallen CEA, zijn ongeschikt voor vroegdiagnostiek of screening. Prognostisch geven verhoogde concentraties een aanwijzing voor vergevorderde ziekte, maar er is onvoldoende bewijs dat het aantonen hiervan een positieve invloed heeft op de overleving of kwaliteit van leven. Aangeraden wordt om deze serumtumormarkers alleen te gebruiken, in combinatie met beeldvormend onderzoek, om het effect van systemische therapie te kunnen vervolgen. Twee opeenvolgende verhogingen duiden dikwijls op progressieve ziekte en kunnen resulteren in het beëindigen van de behandeling (2). Overexpressie van de humane epidermale groeifactorreceptor (HER) 2 (8) en de aan- of afwezigheid van hormoonreceptoren spelen een belangrijke rol bij de therapiekeuze en prognose.

### Prostaatcarcinoom

Prostaatcarcinoom staat met 9516 nieuwe gevallen in 2006 in Nederland op de vierde plaats wat betreft kankerincidentie (www.ikcnet.nl). De aanbevolen tumormarker is prostaatspecifiek antigeen (PSA) (2). Zeer recent zijn tussenrapportages van twee lopende trials gepubliceerd over het effect van screenen met PSA op mortaliteit (9, 10). De Europese trial (182000 mannen) laat een significante daling van de mortaliteit zien (10), terwijl de Amerikaanse trial (77000 mannen) geen verschil vindt tussen wel en niet screenen (9). De Europese trial toont op dit moment aan dat 1420 mensen gescreend moeten worden, waarvan er 48 behandeld moeten worden om één overlijden aan prostaatkanker te voorkomen (10). Het effect van screenen op de kwaliteit van leven is een onderwerp dat nog nader moet worden bestudeerd.

Bij de diagnostiek van prostaatcarcinoom wordt een PSA-test samen met digitaal rectaal onderzoek uitgevoerd, waarna bij een verhoogde concentratie wordt gebiopteerd. De PSA-test heeft echter een lage specificiteit, omdat benigne prostaatafwijkingen ook leiden tot verhoogde concentraties, hetgeen de vraag oproept bij welke afkapwaarde van PSA er dient te worden gebiopteerd. Om de specificiteit te verhogen zijn afgeleide parameters ontwikkeld, waarvan de verhouding vrij PSA/totaal PSA, er een is. Deze ratio verbetert de diagnostiek door een toename van de sensitiviteit bij PSA-waarden beneden 4,0 µg/l en van de specificiteit bij waarden tussen 4 en 10 µg/l (7).

Er is een significant verband tussen de PSA-waarde en de prognose van prostaatkanker (2). Daarnaast kan met PSA het effect van behandeling uitstekend worden vervolgd: na radicale prostatectomie of radiotherapie dient de PSA-concentratie te dalen met een halfwaardetijd van ongeveer 2 dagen (7). Ook voor detectie van recidief is PSA een uitstekende tumormarker (2).

**Tabel 1.** Gebruik van tumormarkers bij specifieke maligniteiten

	Screening	Diagnose	Stadiëring/ prognose	Detectie recidief	Therapie monitoren
Colorectaal			CEA	CEA	CEA
Mamma					CA 15-3 CEA
Prostaat	PSA*	PSA	PSA	PSA	PSA
Pancreas		CA 19-9*	CA 19-9		CA 19-9
Cervix			SCC	SCC	SCC
Ovarium	CA125*	CA125*	CA125	CA125	CA125
Testis		AFP	AFP	AFP	AFP
		HCG	HCG	HCG	HCG
Lever	AFP*	AFP	AFP	AFP	AFP
Schildklier					
papillair/ folliculair				Tg	Tg
medullair		Calcitonine	Calcitonine	Calcitonine	Calcitonine
		CEA	CEA	CEA	CEA

\* Gebruiken onder bepaalde voorwaarden (zie tekst in betreffende paragraaf)

### *Pancreascarcinoom*

De incidentie van pancreascarcinoom in Nederland in 2006 bedroeg 1671 (www.ikcnet.nl). 'Carbohydrate antigen' CA 19-9 is de belangrijkste serumtumormarker voor pancreascarcinoom en is verwant aan het Lewis-bloedgroepantigeen. Een aanzienlijk deel van de bevolking (7-10%) is negatief voor dit bloedgroepantigeen, en deze personen kunnen daarom per definitie geen CA19-9 synthetiseren. Vanwege lage sensitiviteit en specificiteit is het geen goede test voor screenen en diagnostiek van maligniteit in asymptomatische personen (tabel 2). Echter, bij een bevestigende CT-scan kan een verhoogde concentratie de diagnose pancreascarcinoom ondersteunen (11, 12). De concentratie CA 19-9 correleert met het stadium van de tumor en overleving (13). CA 19-9 wordt gebruikt om therapie te vervolgen, maar de klinische bijdrage is beperkt, omdat deze maligniteit vrijwel altijd in een vergevorderd stadium ontdekt wordt (14).

### *Ovariumcarcinoom*

De incidentie van ovariumcarcinoom in Nederland in 2006 was 1092 (www.ikcnet.nl). De vijfjaarsoverleving van ovariumcarcinoom is meer dan 80% bij laag gestadieerde ziekte, maar minder dan 10% bij gemetastaseerde ziekte (15). Vroegtijdige opsporing is dus belangrijk voor de prognose. 'Cancer antigen' CA125 is de enige tumormarker die aanbevolen wordt voor klinisch gebruik (2). Specificiteit is verlaagd omdat CA125 in licht verhoogde concentraties een overlap toont met onder andere benigne cysten en peritoneale prikkeling. Nieuwe, veelbelovende tumormarkers zijn echter nog in een evaluatie- of researchfase. Lopende studies onderzoeken of CA125 gebruikt kan worden voor screenen (16). Vroege detectie met behulp van CA125 en echo is zeker zinvol bij vrouwen met familiair voorkomend ovariumcarcinoom (16, 17). Daarnaast is recent aangetoond dat screenen met CA125 in samenhang met echo zinnig is bij postmenopauzale vrouwen (18). CA125 wordt verder gebruikt om te differentiëren tussen benigne en maligne ziekte, detectie van recidief, vervolgen van therapie en prognose (2, 17).

### *Cervixcarcinoom*

De incidentie van cervixcarcinoom in 2006 in Nederland bedroeg 685 (www.ikcnet.nl). Na histopathologische diagnose, gebaseerd op cervixuitstrijkjes en biopsiemateriaal, verloopt stadiëring middels lichamelijk onderzoek in combinatie met beeldvormende technieken. De meeste tumoren zijn planocellulaire carcinomen (75-80%) naast adenocarcinomen (20-25%) (19). Bepaling van 'squamous-cel carcinoma antigen' (SCC) heeft geen betekenis voor screenen en draagt weinig bij aan vroege diagnose, die immers gedaan wordt middels cervixuitstrijkjes. Preoperatieve SCC-bloedwaarden zijn gerelateerd aan het stadium van de tumor en hebben een prognostische betekenis voor lymfekliermetastasering. Bij adenocarcinomen heeft CA125 en niet SCC prognostische betekenis. SCC kan daarnaast worden gebruikt voor het vervolgen van therapie en detecteren van recidief (20), maar wordt niet aanbevolen in de Nederlandse behandelrichtlijn (www.oncoline.nl).

### *Kiemceltumoren van de testis*

Een testistumor is de meest voorkomende tumor bij mannen tussen 15 en 34 jaar (15). De incidentie in 2006 in Nederland was 613 (www.ikcnet.nl) (5). De meeste testistumoren zijn kiemceltumoren die worden ingedeeld in seminomen (36%) en nonseminomen (64%) (3). Seminomen ontstaan uit voorstadia van zaadcellen en nonseminomen uit embryonaal weefsel. Bij testistumoren is bepaling van de tumormarkers  $\alpha_1$ -foetoproteïne (AFP) en humaan choriongonadotrofine (HCG) geboden voor diagnose, stadiëring en prognose, detectie van recidief en het vervolgen van de therapie. Over het algemeen kunnen bij nonseminomen AFP en/of HCG verhoogd zijn, terwijl bij seminomen HCG, indien verhoogd, het meest bruikbaar is (3, 7). Bij het seminoom wordt lactaatdehydrogenase (LD) ook gebruikt voor diagnose en het vervolgen van de patiënt, maar is daarbij lang niet zo specifiek als HCG.

### *Trofoblasttumoren*

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 chorioncarcinoom en soms 'placental site trophoblastic tumors' voorkomen. De incidentie van molazwangenschappen in Nederland is 120-140 per jaar (bron: Centrale Molaregistratie Nederland van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie). De trofoblast produceert HCG. Na evacuatie van de mola kan men met wekelijkse HCG bepalingen beoordelen of de trofoblast in regressie gaat of persisteert. Hierbij is de gestandaardiseerde Nijmeegse HCG-regressiecurve een gevalideerde leidraad (21).

### *Levercelcarcinoom*

AFP is de best onderzochte serumtumormarker bij primair levercelcarcinoom (PLC). PLC komt relatief weinig voor in Noord Amerika en Europa, maar is de meest voorkomende maligniteit ten zuiden van de Sahara en in China, waar met AFP gescreend wordt (7). De incidentie van invasieve tumoren van lever en galwegen in Nederland in 2006 bedroeg 329. In Nederland wordt aanbevolen alleen risicogroepen (hepatitis B/C en chronisch-actieve hepatitis, levercirrose) elke 3 maanden te monitoren. AFP wordt gebruikt voor diagnostiek bij PLC, maar het is vaak lastig om PLC te onderscheiden van hepatitis en cirrose, waarbij AFP ook verhoogd is. Opeenvolgende AFP-bepalingen gedurende enkele weken zijn beter omdat een maligniteit, in tegenstelling tot benigne afwijkingen, blijvend is met vaak doorstijgende concentraties. AFP wordt verder gebruikt voor inschatting van prognose en vervolgen van de patiënt na behandeling (7).

### *Schildkliercarcinoom*

Schildkliercarcinoom omvat 1,6% van de maligniteiten voor alle leeftijden en 3,8% voor mensen beneden de 20 jaar (15). De incidentie in 2006 in Nederland bedroeg 443 (www.ikcnet.nl). Thyreoglobuline (Tg) wordt geproduceerd door normale en maligne schildklierzellen. Omdat geen enkel ander weefsel Tg kan produceren is dit eiwit na verwijdering van de schild-

klier een specifieke tumormarker voor (papillair en folliculair) schildkliercarcinoom (22). De aanwezigheid van meetbaar Tg na een behandeld schildkliercarcinoom is suggestief voor een recidief of metastasen. Bij de Tg-assay moeten tevens Tg-antilichamen worden meebepaald omdat deze de meting verstoren.

Voor een medullair schildkliercarcinoom wordt niet Tg, maar calcitonine gebruikt als standaardtumormarker. Medullair schildkliercarcinoom is zeldzaam en vertegenwoordigt ongeveer 4% van de schildkliermaligniteiten (15). De prevalentie bij patiënten met nodulaire schildklierziekte bedraagt 0,6%. Preoperatieve bepaling van serumcalcitonine gevolgd door een pentagastrinetest bij positieve uitslag is een sensitieve en specifieke marker voor de diagnose van medullair schildkliercarcinoom. Aangeraden wordt calcitonine preoperatief te bepalen bij patiënten zonder duidelijke cytologische diagnose, bij wie sprake is van een ernstig klinisch beeld of bij onbegrepen CEA-stijging ([www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl)). Na verwijdering van de schildklier wordt calcitonine bepaald om te kijken of er nog schildklierweefsel aanwezig is (recidief of metastase) (NACB richtlijn 'Diagnosis and monitoring of thyroid disease': [www.aacc.nl](http://www.aacc.nl)). Naast calcitonine kan CEA zowel pre- als postoperatief worden bepaald. CEA kan verhoogd zijn bij medullair schildkliercarcinoom, terwijl calcitonine normaal is (23). Verder is een verhoogde CEA-concentratie indicatief voor een slechte prognose (24). Calcitonine en CEA worden beiden gebruikt voor het vervolgen van therapie (25).

#### Storingen bij de bepaling van tumormarkers

In bepalingen voor serumtumormarkers wordt gebruik gemaakt van antistoffen om de betreffende moleculen te herkennen. Binding van de antistof resulteert in een signaal dat door de apparatuur wordt gedetecteerd en gekwantificeerd. Hiermee zijn de assays echter ook gevoelig voor storingen (interferentie) door bijvoorbeeld humane anti-muis-antistoffen of andere, heterofiele, antistoffen welke in het serum van de patiënt kunnen voorkomen. Dit kan leiden tot fout-verhoogde of fout-verlaagde resultaten. Indien een uitslag niet past bij het klinisch beeld van de patiënt is daarom overleg tussen aanvrager en laboratoriumspecialist belangrijk.

#### Conclusie

Vanwege meestal matige sensitiviteit en specificiteit van de gangbare serumtumormarkers zijn deze niet geschikt voor screening in de asymptomatische bevolking. Lopende trials die screenen met PSA laten op dit moment zien dat screenen een bescheiden effect heeft op mortaliteit ten gevolge van prostaatcarcinoom. Dit voordeel gaat echter ten koste van een substantiële overdiagnose en -behandeling. Screenen met AFP voor primair levercarcinoom is in bepaalde gebieden zinvol vanwege de hoge prevalentie. Verder is screenen op ovariumcarcinoom met CA125 nuttig bij familiair belaste personen. Tumormarkers zijn bruikbaar als aanvulling bij de diagnostiek en geven vaak prognostische informatie. Op dit moment zijn ze echter vooral toepasbaar bij het vervolgen van therapie en detecteren van recidief (tabel 1). Bij onverwachte

resultaten moet rekening worden gehouden met interferentie en dient afstemming plaats te vinden tussen aanvrager en laboratoriumspecialist.

#### Referenties

1. Diamandis EP, Hoffman BR, Sturgeon CM. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for the Use of Tumor Markers. *Clin Chem* 2008; 54: 1935-1939.
2. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008; 54: e11-79.
3. Sturgeon CM, Hoffman BR, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in clinical practice: quality requirements. *Clin Chem* 2008; 54: e1-e10.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
5. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 2001; 47: 624-630.
6. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003; 3: 26.
7. Thomas CMG, Sweep CGJ. Tumormerkstoffen in serum: verleden, huidige stand van zaken en toekomst. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2001; 26: 13-24.
8. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792.
9. Andriole GL, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MA, et al. Mortality results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med* 2009; 360: 1310-1319.
10. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320-1328.
11. Goonetilake KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 266-270.
12. Katz MH, Savides TJ, Moossa AR, Bouvet M. An evidence-based approach to the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Pancreatol* 2005; 5: 576-590.
13. Ni XG, Bai XF, Mao YL, et al. The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 164-169.
14. Boeck S, Stieber P, Holdenrieder S, Wilkowski R, Heineemann V. Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer. *Oncology* 2006; 70: 255-264.
15. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
16. Menon U, Jacobs I. Screening for ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16: 469-482.
17. Gadducci A, Cosio S, Tana R, Genazzani AR. Serum and tissue biomarkers as predictive and prognostic variables in epithelial ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009; 69: 12-27.
18. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009; 10: 327-340.

19. Heineman MJ, Evers JHL, Massuger LFAG, Steegers EAP, Editors. *Obstetrie en gynaecologie, de voortplanting van de mens*. 34.4.5. Cervixcarcinoom, Elsevier gezondheidszorg, Maarsse 2007, 6<sup>e</sup> druk.
20. Gadducci A, Tana R, Cosio S, Genazzani AR. The serum assay of tumour markers in the prognostic evaluation, treatment monitoring and follow-up of patients with cervical cancer: a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 66: 10-20.
21. 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 Gynaecol* 1993; 168: 787-792.
22. Whitley RJ, Ain KB. Thyreoglobulin: a specific serum marker for the management of thyroid carcinoma. *Clin Lab Med* 2004; 24: 29-47.
23. Giovanella L, Crippa S, Cariani L. Serum calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma: role of CgA and CEA as complementary markers. *Int J Biol Markers* 2008; 23: 129-131.
24. Machens A, Ukkat J, Hauptmann S, Dralle H. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. *Arch Surg* 2007; 142: 289-293.
25. Groot JW de, Kema IP, Breukelman H, Veer E van der, Wiggers T, Plukker JT, et al. Biochemical markers in the follow-up of medullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2006; 16: 1163-1170.

## Summary

*Keuren JFW, Thomas CMG, Bonfrère JMG, Sweep CGJ, Boonstra JG. Application of tumour markers in clinical practice. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2010; 35: 2-6.*

Serum-tumour markers are molecules that are used frequently for diagnosis and treatment of malignancy. The present paper informs the reader about the use and limitations of common serum-tumour markers. We describe the use of serum-tumour markers for screening, diagnosis, staging and prognostic evaluation, detection of recurrence and treatment monitoring. Overall, the common serum-tumour markers are poorly sensitive and specific for screening in an asymptomatic population. The benefits of an improved prognosis by early detection should be weighted to the cost of substantial overdiagnosis and over-treatment. Serum-tumour markers often support the diagnostic process and give useful prognostic information. However, at present serum-tumour markers are above all applicable for treatment monitoring and detection of recurrence.

*Key words: tumormarkers; screening; diagnosis; prognosis; therapy monitoring*

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2010; 35: 6-13

## Tumormarker HCG in de behandeling van zwangerschapsgerelateerde trofoblastziekten

C.M.G. THOMAS<sup>1</sup>, L.F.A.G. MASSUGER<sup>2</sup> en F.C.G.J. SWEEP<sup>1</sup>

De tumormarker HCG wordt op uitgebreide schaal ingezet bij de behandeling van zwangerschapsgerelateerde trofoblastziekten ('gestational trophoblastic disease', GTD). De daaronder vallende afwijkingen worden gekenmerkt door een abnormale proliferatie van trofoblastweefsel met een wisselende neiging tot spontane remissie, locale invasie en metastasering. Behandeling en begeleiding van behandeling van deze ziekten vindt plaats in afstemming met de Centrale Molareregistratie (CMR) en de Werkgroep Trofoblasttumoren (WTT). Na een korte samenvatting van de biochemie, functie en serumconcentraties van HCG volgt bespreking van de pathogenese, diagnostiek en epidemiologie van molazwangerschap, plaats en positie van de CMR en WTT voor behan-

deling van trofoblastziekten, de risicofactoren voor de kans op persisteren van de trofoblast en de indeling in laagrisicopatiënten (te behandelen met monochemotherapie) en hoogrisicopatiënten (die direct met multiagent (combinatie) chemotherapie worden behandeld). Enkele veelvuldig gestelde vragen worden besproken en afgesloten wordt met een overzicht van verricht onderzoek dat zich concentreert op het zoeken naar voorspellende factoren die vroegtijdig opsporen van persisterende trofoblastziekte mogelijk maken.

*Trefwoorden: humaan choriongonadotrofine, mola-zwangerschap, persisterende trofoblastziekte, Centrale Molaregistratie*

*Afdeling Laboratoriumgeneeskunde<sup>1</sup> en Afdeling Obstetrie en Gynaecologie<sup>2</sup>, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen*

Correspondentie: dr C.M.G. Thomas, Universitair Medisch Centrum St Radboud, 530 LABGK, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen  
E-mail: c.thomas@ace.umcn.nl

Op 6 november 2008 vond in Utrecht het door de Werkgroep Tumormarkers georganiseerde symposium Tumormarkers in de Gynaecologische Oncologie plaats. Een van de voordrachten ging in op de betekenis van de tumormarker humaan choriongonadotrofine (HCG) bij de behandeling van zwangerschapsgerelateerde trofoblasttumoren en het daaraan ten grondslag liggend onderzoek.