

Overzichten

Circulerende tumormarkers bij patiënten met gynaecologische maligniteiten

H. W. A. de BRUIJN

In dit overzicht wordt beschreven bij welke gynaecologische maligniteiten en op welk moment bepaling van een tumormarker zinvol is. Verhoogde pré-operatieve serumwaarden van CA-125 bij het Stadium I ovariumcarcinoom geven een verhoogd risico op tumorrecidief en overlijden, onafhankelijk van histologie, differentiatiegraad of aanwezigheid van lymfkliermetastasen. Ook voor patiënten met een cervixcarcinoom Stadium Ib en IIa is bewezen dat een pré-operatief verhoogde serumwaarde van SCC-antigeen een onafhankelijke, prognostische waarde heeft, het risico op een later optredend tumorrecidief is driemaal zo groot dan bij normale waarden. Bij patiënten met een gelocaliseerd ovariumcarcinoom, endometriumcarcinoom of planocellulair cervixcarcinoom kunnen de tumormarkers CA-125 respectievelijk SCC-antigeen gebruikt worden om na operatie tumorrecidieven te herkennen en vroege inzet van chemo-en/of radiotherapie mogelijk te maken. Voorgesteld is om bij chemotherapie wegens epitheliaal ovariumcarcinoom het beloop van de CA-125-curve te accepteren als erkend criterium om het resultaat van de therapie te beoordelen en zo een snellere evaluatie te kunnen maken bij chemotherapie. De prognose is ongunstig bij een serum CA-125-halfwaardetijd van langer dan 20 dagen en een verhoogde CA-125-waarde voor het begin van de derde kuur. Bepaling van meerdere markers is zinvol bij enkele welomschreven maligniteiten op basis van de histologie van de tumor, nl. het mucineus ovarium carcinoom en het adenocarcinoom van de cervix.

Trefwoorden: tumormarker; cancer antigen 125 (CA-125); squamous cell carcinoma antigen (SCC-antigeen); carcinoembryonic antigen (CEA); cancer antigen 19.9 (CA-19.9); inhibine; ovariumcarcinoom; endometriumcarcinoom; cervixcarcinoom

De mogelijkheden om tumormarkers toe te passen bij de behandeling van patiënten met gynaecologische kanker hebben zich de laatste 15 jaar uitgebreid. Dit is niet alleen een gevolg van het beschikbaar komen van

de CA-125-bepaling in 1983 maar er wordt inmiddels een veelheid aan tumormarkers aangeprezen. Voor enkele tumormarkers zijn de toepassingsmogelijkheden binnen de gynaecologie nu goed gedefiniëerd. In dit overzicht wordt beoogd aan te geven wanneer en hoe deze tumormarkers optimaal gebruikt kunnen worden (tabel 1). De gynaecologie is een terrein dat van oudsher vertrouwd is met het begrip "tumormarker"; het humaan choriogonadotropine (hCG) als marker voor trofoblastwoekeringen en choriocarcinomen is een klassiek voorbeeld geworden. Doordat destijds carcinoembryonic antigen-(CEA)-metingen aanbevolen werden als tumormarker voor alle ovariumcarcinomen, en de gevoeligheid laag bleek te zijn, liep het concept "tumormarker" enige schade op, maar voor CEA zijn nog een tweetal nuttige toepassingen in de gynaecologie overgebleven. Van de later ontwikkelde markers CA-125, squamous cell carcinoma-(SCC)-antigeen en CA-19.9 is nu zoveel informatie beschikbaar dat voor de specifieke klinische vraagstellingen aangegeven kan worden hoe de serumwaarden geïnterpreteerd kunnen worden. Voor een correcte interpretatie is het ook nodig na te gaan bij welke goedaardige aandoeningen de tumormarker tot expressie komt en of deze in de circulatie verschijnt. Daarom zal de specificiteit voor de verschillende toepassingsmogelijkheden apart omschreven worden.

Geselecteerde tumormarkers

Het betreffen het CA-125, CA-19.9 of CA-195, CEA, SCC-antigeen en inhibine, welke achtereenvolgens beschreven zullen worden voordat de klinische toepassingen aan de orde komen. Het hCG en het α -foetoproteïne (AFP) zijn eerder uitvoerig beschreven.

Het 'cancer antigen 125' of CA-125

Er is relatief weinig bekend over de aard en functie van dit glycoproteïne. CA-125 vormt complexe aggregaten, groter dan 200 kDalton. Voor de subeenheden van het CA-125 worden verschillende molecuulmassa's genoemd (1-4). Het koolhydraatgehalte bedraagt 24%, hetgeen lager is dan voor mucines normaal is (3). Onlangs is de epitoostructuur in kaart gebracht en werden de specificiteit en affiniteit van 26 monoclonale antilichamen vergeleken, zie figuur 1 (5). Het CA-125 wordt gemaakt door het foetale coelomepitheel, bij gezonde volwassenen is het echter alleen aantoonbaar in het endometrium, de endocervix, de tuba en de bijbehorende secretievochtten (6-8). Na synthese in b.v. endometrium accumu-

Laboratorium Obstetrie en Gynaecologie, Academisch Ziekenhuis Groningen

Correspondentie: Dr. H. W. A. de Bruijn, Laboratorium Obstetrie en Gynaecologie, Academisch Ziekenhuis Groningen, Kamer Y 42.38, Postbus 30001, 9700 RB Groningen.
Ingekomen 01.04.97

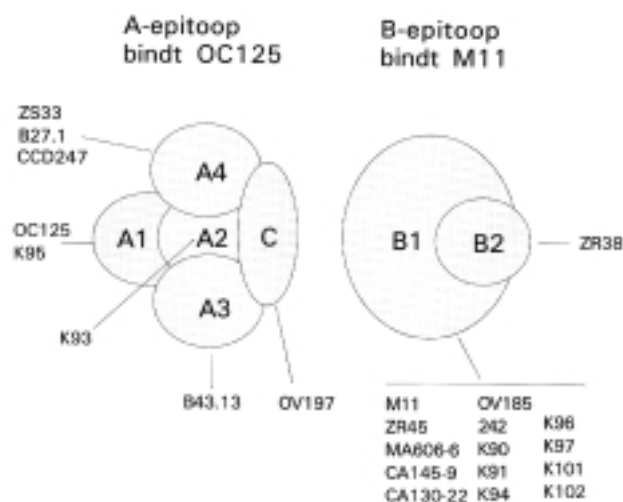
Tabel 1. Toegepaste tumormarkers bij gynaecologische maligniteiten

	Tumormarker	Toepassingen
Ovariumcarcinoom: epitheliale origine en bij mucineuze histologie	CA-125 CA-19.9 of CA-195, CEA en CA-125	Prognose bij Stadium I, controle na Stadium I, evaluatie chemotherapie, nacontrole
Kiemceltumoren en bij endodermale sinustumor Immatuur teratoom Matuur teratoom Granulosaceltumor	AFP, hCG AFP AFP, hCG SCC-antigeen? Inhibine	Diagnose, evaluatie chemotherapie, nacontrole
Endometrium carcinoom	CA-125	Evaluatie therapie, nacontrole
Cervixcarcinoom: Plaveiselcelcarcinoom Adenocarcinoom	SCC-antigeen CA-125, CEA en SCC-antigeen	Prognose bij Stadium Ib, controle na Stadium Ib, evaluatie therapie, nacontrole
Vulvacarcinoom	SCC-antigeen	Geen
Uterine sarcoom	CA-125	Geen
Tubacarcinoom	CA-125	Evaluatie therapie

leert het aan de apicale zijde van het epitheel, mogelijk membraangebonden via een zgn "glycan-fosfatidylinositol anker", waarna secretie volgt (2). Bij immunohistochemisch onderzoek is het oppervlakte-epitheel van het normale ovarium negatief, soms wordt het plaatselijk aangetroffen in papillaire uitstulpingen van het epitheel en insluitcysten. In meer dan 80% van de epitheliale ovariumcarcinomen is het CA-125 immunohistochemisch aantoonbaar (9). Het peritoneum, de pleura en pericardium, eveneens van het coeloom afgeleid, zijn bij volwassenen negatief voor CA-125. Al deze structuren en de daarvan afkomstige mesotheliale cellen kunnen echter het CA-125 aanmaken wanneer deze betrokken zijn bij goedaardige aandoeningen (b.v. adnexitis, endometriosis, bij ascitesvorming, tuberculose, pericarditis) of bij maligne aandoeningen (b.v. pancreascarcinoom en metastasen van andere gastroïntestinale adenocarcinomen, adenocarcinoom van de long) (8,10). Na een uitgebreide laparotomie is het serum CA-125 soms tijdelijk verhoogd met maximale waarden in de 2e week, mogelijk ten gevolge van het trauma van het peritoneum of een herstelreactie daarvan (11). Bepalingen voor het CA-125 zijn nu veelal gebaseerd op "sandwich-immunoassays" met twee verschillende monoclonale antilichamen (12). De meest gebruikte combinatie betreft die met het monoclonale OC-125 dat reageert met de A-epitope en het monoclonale M-11 dat reageert met de B-epitope (5). Een waarde van 35 kU/l, de 97,5 percentiel bij gezonde vrouwelijke bloeddonoren van alle leeftijden, wordt meestal gehanteerd als bovengrens. In de postmenopauze of na hysterectomie geldt echter een lagere grens, b.v. van 26, 21 of 20 kU/l (13-15).

CA-19.9 of CA-195

Hiermee wordt een tumorgeassocieerd mucine gemeten waarvan het epitope bestaat uit de gesialyzeerde vorm van het Lewis-A antigeen, dat is gecomplexueerd met circulerende glycolipiden. In de CA-195-bepaling wordt tevens het niet-gesialyzeerde Lewis-A mee bepaald (16). Deze beide bepalingen staan bekend als tumormarkers bij pancreas-, galweg-, en maagcarcinoom (17). Serumwaarden zijn normaal tot 37 kU/l,



Figuur 1. In het CA-125 zijn twee epitopen herkenbaar; A, waaraan het bekende monoclonale antilichaam OC125 bindt en B, waaraan het M-11 bindt. Binnen deze epitopen zijn op basis van cross-inhibitie analyses verschillende elkaar overlappende gebieden herkenbaar. Aangegeven is welk monoclonale antilichaam met welk epitope reageert. Dit model is opgesteld tijdens de ISOBM TD-1 Workshop over CA-125 (Tumor Biology 1996; 17: 196-219).

de 97% percentiel bij gezonde mannen en vrouwen. Patiënten met een Lewis A-neg, B-neg fenotype, dus 7-10% van de bevolking, zijn per definitie negatief in de serum CA-19.9-bepaling. Verhoogde serumwaarden kunnen ook gevonden worden bij pancreatitis, levercirrose, cholestase, reumatoïde artritis, systemische lupus erythematosus en sclerodermie. Het is een goed bruikbare tumormarker bij het mucineuze ovariumcarcinoom.

Carcinoembryonic antigen (CEA)

CEA is een oncofoetaal antigen, dat tijdens de foetale ontwikkeling gevonden wordt in weefsels van endodermale oorsprong waaronder darm, lever en pancreas. Bij gezonde volwassenen is het aantoonbaar in de mucosa van het colon. Bij tal van neoplastische veranderingen komt het CEA weer tot expressie in de betrokken epithelia. Het genproduct is een heterogeen glycoproteïne van ca 180 kDa met een koolhydraatgehalte van 45-60%. Het geldt als de meest geschikte tumormarker bij het coloncarcinoom en is ook toepasbaar bij mammacarcinoom. Het CEA is vooral een gevoelige tumormarker voor de aanwezigheid van levermetastasen. De bovengrens van normaal van serum CEA is sterk laboratoriumafhankelijk en ligt, eveneens afhankelijk van de methodiek, vaak hoger bij rokers. Verhoogde serumwaarden worden ook gevonden bij hepatitis, pancreatitis, verschillende chronische darmaandoeningen en ook bij levertoxische chemotherapie (18).

Squamous Cell Carcinoma-antigeen (SCC-antigeen)

Dit antigeen is oorspronkelijk geïsoleerd uit een plaveiselcelcarcinoom van de cervix (19,20). Analyse van de, tot nu toe bekende, twee genen maakt duidelijk dat het SCC-antigeen een nieuwe lid is van de grote groep serine- en cysteineprotease-remmers (21,22). Het is in staat cathepsine-L en chymotrypsine te remmen maar over de biologische functie bestaat veel onduidelijkheid (23,24). Het SCC-antigeen is aantoonbaar in het normale plaveiselcel-epitheel van de uteriene cervix. Bij dysplastische afwijkingen en maligne transformatie in het cervixepitheel is de expressie versterkt, vooral bij de goed en matig gedifferentieerde carcinomen (25,26). Het SCC-antigeen is een proteïne met een molecuulmassa van 42-48 kDa en is heterogeen van samenstelling. Op basis van het iso-elektrische punt wordt het ingedeeld in neutrale en zure (waaronder één gefosforileerde) fracties. Bij bepaling van het serum SCC-gehalte worden alle bekende fracties gemeten (27-29). Bij gezonde vrouwen zijn de serumwaarden kleiner dan 1,9 µg/l (98e percentiel). Goedaardige huidaandoeningen als psoriasis, eczemen veroorzaken verhoogde serumwaarden, evenals plaveiselcelcarcinomen van de huid (30-32).

Inhibine

Het glycoproteïne inhibine wordt geproduceerd door gonaden en is o.a. in staat de FSH-secretie te onderdrukken. Sinds kort is bekend dat er twee biologisch actieve vormen zijn te onderscheiden, opgebouwd als heterologe dimeren vanuit een α -subunit en een van

de twee verschillende β -subunits. Granulosacellen kunnen beide vormen aanmaken (33). Normaalwaarden variëren van 0,2-1,5 kU/l, afhankelijk van de fase van de menstruele cyclus en zijn <0,2 kU/l na de menopauze.

Toepassingen bij gynaecologische maligniteiten

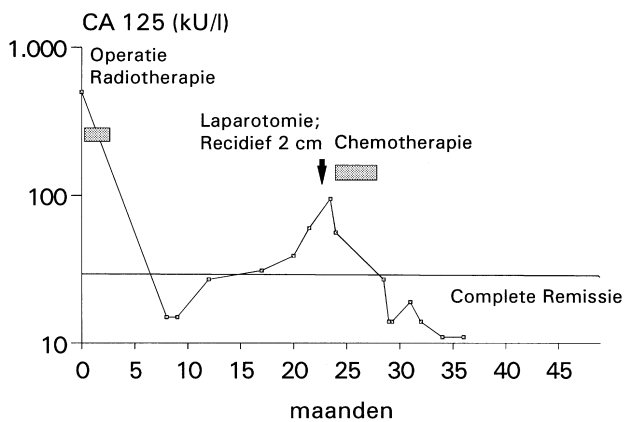
Ovariumcarcinoom

Het epitheliale ovariumcarcinoom kent de hoogste mortaliteit van alle gynaecologische maligniteiten, doordat bij het merendeel van de patiënten bij wie de aandoening ontdekt wordt het carcinoom al gemetastaseerd is. De 5-jaars overleving is 30% en varieert van 66% voor stadium I tot 10% voor Stadium III en IV (FIGO-stadia) (34). De tumormerkstof CA-125 heeft nu een vaste plaats verworven bij de evaluatie van de behandeling van het ovariumcarcinoom (8,35-37).

Screening van ovariumcarcinoom?

Een specifieke screeningsprocedure voor ovariumcarcinoom waarbij vooral het Stadium I (tumor beperkt tot de ovaria) herkend wordt, zou zeker kunnen leiden tot een betere overleving dan tot nu toe. Het merendeel van de ovariumcarcinomen, 80%, wordt gevonden bij postmenopausale vrouwen. Wanneer een screening gericht wordt op deze leeftijdsgroep heeft dat als voordeel dat vele oorzaken van fout-positieve CA-125-uitslagen als endometriose, menstruatie, adnexitis niet meer aan de orde zijn. Dit zou met name de specificiteit van de procedure belangrijk ten goede komen. En juist de mogelijk lage specificiteit was de oorzaak van veel twijfel over de haalbaarheid van een dergelijke screening (38-43). In een prospectief screeningsonderzoek in Londen werden 22.000 postmenopausale vrouwen zonder klachten middels een serum CA-125-bepaling gescreend. Het CA-125 diende daarbij als voorselectie, bij waarden >30 kU/l werd een geavanceerd echografisch onderzoek ingesteld en vond de selectie plaats voor exploratieve laparotomie, een procedure waarmee men een specificiteit van 99,8% bereikte (44). Na 4 jaar zijn er 48 ovarium- en tubacarcinomen herkend (45). Dit onderzoek wordt nu uitgebreid tot 120.000 te screenen vrouwen. Een ander prospectief onderzoek door de Amerikaanse N.I.H. screent op basis van CA-125 en echografie. Deze studie maakt deel uit van de zgn Prostate-Lung-Colorectum-Ovarium-study met als doel o.a. 74.000 vrouwen te screenen. Een belangrijke verbetering kan verwacht worden van de ontwikkeling van een algoritme waarmee op basis van leeftijd, serum CA-125, en evt. CA-125-stijging per 3 maanden het individuele risico op ovariumcarcinoom berekend wordt (46,47). Beide genoemde studies zijn opgezet als prospectieve, gerandomiseerde studies, zodat over enige jaren pas bekeken kan worden of screening en interventie leiden tot een verbeterde overleving.

Screening vindt ook meer gericht plaats bij vrouwen met een verhoogd genetisch risico op ovariumcarcinoom wegens het zeldzame familiair voorkomende ovariumcarcinoom, het gecombineerde mamma-ova-



Figuur 2. Niet elk recidief-ovariumcarcinoom is fataal. Serum CA-125-curve van een patiënte met een "clear-cell"-carcinoom van het ovarium met F.I.G.O. Stadium IIc. De stijging van het serum CA-125 boven de 30 kU/l was aanleiding voor een exploratieve laparotomie, waarbij een tumorrecidief met een diameter van 2 cm verwijderd werd. Na chemotherapie was er een complete remissie gedurende meer dan negen jaar waarbij het serum CA-125 steeds normaal bleef (niet in de figuur).

riumcarcinoom, of bij het zgn Lynch II syndroom (familiaal voorkomend coloncarcinoom in combinatie met ovarium- of endometriumcarcinoom). Meting van het serum CA-125 komt in alle protocollen aan de orde, maar de verwachte specificiteit is laag doordat veel pré-menopausale vrouwen gescreend worden (48-50). In een prospectieve studie werden 9 ovariumcarcinomen opgespoord, 7 met echografisch onderzoek en bij 4 was het CA-125 verhoogd (51). Bij screening met echografie en Doppler flow-metingen werden 19 ovariumcarcinomen herkend bij 11.000 vrouwen met een verhoogd genetisch risico (52).

Differentiaaldiagnose bij ovariële tumoren

In een recente studie van de N.I.H. wordt vermeld dat meer dan 5% van de vrouwen in de U.S.A. eens een laparotomie of -scopie ondergaan wegens een groot adnex (43). Het merendeel van de aandoeningen is goedaardig en het is daarom van belang het risico op maligniteit zo goed mogelijk vooraf in te schatten. De CA-125-waarde speelt daarin een rol, maar men moet er zich van bewust zijn dat de meeste goedaardige epitheliale ovariumtumoren óók CA-125 secerner. Dit verzamelt zich in de cysten en veroorzaakt bij 17% van hen matig verhoogde serumwaarden (>35 kU/l) (53).

Afhankelijk van de menopausale status wordt een CA-125-waarde verschillend geïnterpreteerd (54-59). Na de menopauze zal altijd een exploratieve laparotomie verricht worden als er sprake is van een verhoogd serum-CA-125. Wanneer een grens van 65 kU/l gehanteerd wordt, dan worden er bij 72% van de patiënten met ovariumcarcinomen een verhoogde serumwaarden gevonden, terwijl bij de goedaardige tumoren 92% normale waarden heeft. Combinatie van serum-CA-125 met de uitslag van het echografisch onderzoek geeft bij 92% van de patiënten een correcte voorspelling (57). Vóór de menopauze echter is de specificiteit van een CA-125-bepaling veel

lager omdat er verhogingen kunnen zijn bij endometriose-cysten, uterus myomatosis e.d. zoals eerder genoemd. In studies waarin ook pré-menopausale vrouwen opgenomen werden vindt men een specificiteit van 67 tot 89%. De conclusie is dan vaak dat vóór de menopauze de CA-125-bepaling weinig bijdraagt tot een correcte diagnose en beter achterwege gelaten kan worden (55).

Het volgen van patiënten na operatie wegens een tumor met "borderline malignancy" of een Stadium I ovariumcarcinoom

Bijna 10% van de ovariumcarcinomen tonen bij histologisch onderzoek een zgn. "borderline malignancy", ook wel "tumors with low malignant potential" genoemd. Bij 56% van deze patiënten worden voor operatie verhoogde serum CA-125-waarden gevonden (36). De kans dat een tumor met "borderline malignancy" recidiveert is 17% en minder dan 10% van deze tumoren wordt invasief. Tijdens de nacontroles wordt bepaling van het CA-125 aanbevolen om een recidief of de ontwikkeling van een adenocarcinoom tijdig te herkennen, hoewel er nog geen goed gedocumenteerd verslag is waarin de betekenis van CA-125 in deze situatie vastgelegd is (60).

In ongeveer 25% van de gevallen met invasief ovariumcarcinoom is er sprake van een Stadium I, dat tot de ovaria beperkt blijft. De behandeling wordt dan vaak beperkt tot een hysterectomie al of niet met meenemen van de beide adnexe. Juist deze groep zou kunnen profiteren van frequente serum CA-125-bepalingen omdat bij vroege herkenning van een recidief chemotherapie beschikbaar is (figuur 2). Bij elke poliklinische controle dient een serum CA-125 gemeten te worden. Serum CA-125-bepalingen hebben bezwezen een gevoelige maat te zijn voor het aantonen van recidief-ovariumcarcinoom, 75% van de patiënten heeft stijgende serum CA-125-waarden en de verhoging begint gemiddeld 3 tot 5 maanden voordat dit recidief aantoonbaar is (61,36,37). Er is nog niet onderzocht of een vroege interventie inderdaad leidt tot een betere overleving bij Stadium I.

Een recente Oostenrijkse studie bij 201 patiënten met een Stadium I laat zien dat een verhoogde serum CA-125-waarde voor operatie een zeer duidelijke prognostische waarde heeft voor de uiteindelijke overleving (62). CA-125-waarden hoger dan 65 kU/l leiden tot een 6,5x zo hoog risico op overlijden dan bij lagere waarden, onafhankelijk van de histologische gradering of de aanwezigheid van tumorcellen in het peritoneaalvocht. Ook het "tumor-associated trypsin-inhibitor" (TATI) in serum lijkt een onafhankelijke prognostische waarde voor overleving te hebben (63). Dit zou kunnen betekenen dat zulke patiënten aanvullende therapie moeten krijgen, zoals nu aangeboden wordt bij slecht gedifferentieerde adenocarcinomen, "clear cell"-carcinomen of bij de aanwezigheid van tumorcellen in peritoneaalvocht.

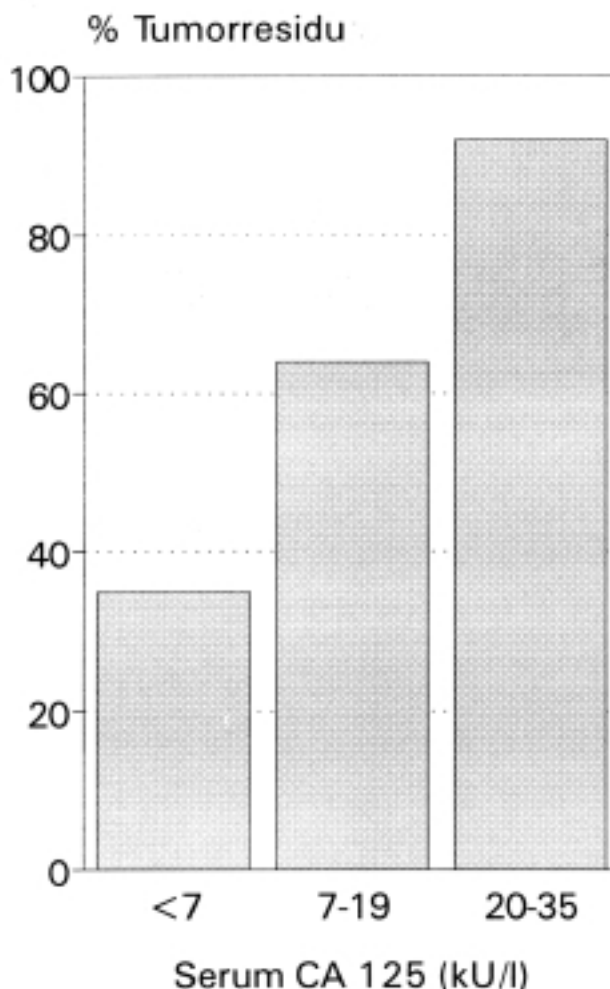
"Borderline" carcinomen en Stadium I ovariumcarcinomen hebben vaker dan ovariumcarcinomen in hogere stadia een mucineuze histologie. Dit heeft als

gevolg dat controle middels serum CA-19.9 en CEA-bepalingen effectiever zal zijn dan met CA-125 alleen (zie onder).

Serum CA-125 tijdens chemotherapie

Bij het stellen van de diagnose van het epitheliale ovariumcarcinoom is bij het merendeel van de patiënten het carcinoom al gemetastaseerd. Na de operatieve behandeling volgt doorgaans chemotherapie met platinum bevattende cytostatica, alkylerende middelen en/of nieuwe middelen als paclitaxel. Eventuele kleine peritoneale metastasen zijn niet herkenbaar bij zorgvuldig gynaecologisch onderzoek en moderne beeldvormende technieken schieten te kort om het effect van de behandeling te beoordelen. Serum CA-125 blijkt bij uitstek geschikt om het effect van de chemotherapie te meten. Een belangrijk gegeven daarbij is dat chemotherapie geen invloed heeft op de expressie van het CA-125. Bij immunohistochemie blijkt dat het aantal CA-125-positieve tumorcellen gemiddeld op het niveau van 80% blijft (64). Een publicatie-analyse wijst uit dat bij tumorregressie 97% van de patiënten dalende waarden tonen, dat bij progressie de waarden bij 83% stijgen en dat bij 77% van de patiënten met géén verbetering de serumwaarden onveranderd bleven tussen 0,5x en 2,0x de uitgangswaarde (36). Een verhoogd serum CA-125 blijkt, indien vergeleken met de resultaten bij herbeoordelingslaparotomie, in 96% van de gevallen correct de aanwezigheid van tumorresidu te voorspellen. De gevoeligheid van de test is echter beperkt daar bij waarden beneden 35 kU/l er bij 40-60% van de patiënten nog tumorresidu gevonden werd (65). Bij serumwaarden tussen de 20 en 35 kU/l werden zelfs bij 12 van de 13 patiënten kleine tumorresten aangetoond (figuur 3) (66). Dit benadrukt opnieuw dat de grens van 35 kU/l niet bruikbaar is en na hysterectomie de bovengrens van normaal lager gedefinieerd moet worden. Mede door de beschikbaarheid van CA-125-bepalingen zijn de herbeoordelingslaparotomiën grotendeels overbodig geworden. Voorgesteld wordt nu om de serum CA-125-curve te accepteren als een criterium om de resultaten van experimentele chemotherapie te beoordelen, daarmee is een snellere evaluatie mogelijk dan tot nu toe (67-70).

De halfwaardetijd van serum CA-125 tijdens chemotherapie is uitvoerig geanalyseerd om na te gaan in hoeverre remissie en overleving voorspeld konden worden. Er werden verschillende halfwaardetijden gehanteerd om remissie te herkennen, variërend van 12 tot 25 dagen. De meeste auteurs hanteerden 20 dagen als grens (71-77). Een halfwaardetijd van 19 dagen werd gevonden bij patiënten die goed reageerden op tweedelijns chemotherapie met paclitaxel (78). Langere halfwaardetijden geven een 1,5 tot 4x hoger risico op overlijden. Met name de CA-125-waarde voor het begin van de derde chemotherapiekuur blijkt, bij multivariate analyse, een onafhankelijke prognostische factor te zijn waarmee overleving voorspeld kan worden; waarden kleiner dan 35 kU/l leiden tot 50-60% overleving na 2-4 jaar terwijl bij verhoogde waarden deze 23-28% bedroeg (68,71). Een praktische richtlijn is dat bij een halfwaardetijd



Figuur 3. Het verband tussen de bevindingen bij herbeoordelingslaparotomie en serum CA-125. Na de operatieve behandeling en chemotherapie wegens ovariumcarcinoom wordt bij serum CA-125-waarden <35 kU/l vaak tumorresidu aangetroffen (naar Gallion, ref 66).

langer dan 20 dagen en verhoogde CA-125-waarde voor het begin van de derde chemotherapiekuur de prognose slecht is en overwogen kan worden of verandering van therapie met b.v. paclitaxel of experimentele Fase II trials een betere kans op remissie bieden.

Mucineuze ovariumcarcinomen

Ongeveer 15% van de epitheliale ovariumcarcinomen worden bij histologisch onderzoek als mucineus getypeerd. De expressie van CA-125 in deze carcinomen is minder sterk dan in de andere, non-mucineuze carcinomen. Bij de diagnose mucineus ovariumcarcinoom worden bij slechts 50% van de patiënten serum-CA-125-verhogingen gevonden tegenover 80-90% bij patiënten met een non-mucineuze histologie (36,79). Het mucineuze ovariumcarcinoom maakt, zo is gebleken, grote hoeveelheden van andere tumormarkers als het CA-19.9 of CA-195 en het CEA. In het cystevocht bedraagt b.v. het CA-195-gehalte gemiddeld meer dan 1.000.000 µg/l en is het CEA-gehalte gemiddeld 30.000 µg/l, bij de non-mucineuze carcinomen liggen deze gemiddelden 100-1.000x lager (79,80). Bij diagnose heeft ruim 70% van de patiën-

ten verhoogde serum CA-195-waarden, en bij recidief of progressie tonen vrijwel alle patiënten stijgende serumwaarden. Het CEA komt minder eenvoudig in de circulatie, ruim 40% van de patiënten heeft verhoogde serumwaarden bij diagnose en ook minder dan de helft bij recidief of progressie. Aanbevolen wordt om als routine de bepalingen van het CA-195 of CA-19.9, het CEA en CA-125 op te nemen in controleschema. Het mucineus ovariumcarcinoom is een van de weinige carcinomen waarbij het gebruik van meerdere tumormarkers zinvol is (79,81-83).

Mature teratomen van het ovarium

Mature teratomen of dermoïdcysten zijn goedaardige tumoren die bekend staan om de veelheid aan weefselstructuren, haren, talgklieren of zelfs tanden die daarin aangelegd kunnen zijn. In ongeveer 1-2% van deze tumoren treedt maligne degeneratie op, veelal betreft het dan een plaveiselcelcarcinoom. Verhoging van het serum SCC-antigeen vormt een aanwijzing hiervoor, zodat bij diagnose van een matuur teratoom het pathologisch onderzoek zich vooral kan richten op het herkennen van maligne degeneratie (84,85). Bij maligne degeneratie geeft de serum SCC-antigeencurve het verloop van de ziekte weer.

Granulosaceltumoren en thecaceltumoren

Ongeveer 2-5% van alle ovariummaligniteiten zijn granulosacel-tumoren. Zij produceren oestradiol maar als tumormarker verdient bepaling van inhibine de voorkeur. Na onze eerste waarnemingen is bevestigd dat inhibine inderdaad als tumormarker gebruikt kan worden bij de nacontrole na tumorresectie, als marker voor het herkennen van recidief, of tijdens chemotherapie (86,33,87). Thecaceltumoren produceren vaak oestradiol.

Ovariële kiemceltumoren

Deze vormen een categorie van relatief zeldzame, maligne ovariumtumoren, die zelfs wanneer gemetastaseerd, goed te behandelen zijn met chemotherapie. Juist de beschikbaarheid van zo'n effectieve behandeling maakt het zinvol om na operatieve verwijdering van de tumor de patiënte intensief te volgen met tumormarkers. Het is al langer bekend dat met het AFP een zeer gevoelige tumormarker beschikbaar is die door zijn hoge specificiteit het mogelijk maakt om op geleide van de uitslagen van serumonderzoek de chemotherapie in te zetten (88). Alle endodermale sinustumoren maken grote hoeveelheden AFP waarbij de serumwaarden in 92% van de gevallen tot boven de 1.000 µg/l uitstijgen. Bij 62% van de ovariële immature teratoma was het serum AFP eveneens verhoogd en bij de dysgerminomen werden 12% verhogingen gezien (89). Leveraandoeningen kunnen aanleiding zijn voor verhoging van het serum AFP maar dit levert zelden problemen op bij de interpretatie van AFP-waarden.

Ovariële kiemceltumoren maken nauwelijks enig hCG, dit in tegenstelling tot testiculaire kiemceltumoren. Bij 18% van de ovariële kiemceltumoren werden minimale serum hCG stijgingen gemeten (89). Een uitzondering vormen de pure dysgerminomen, een

literatuuroverzicht maakt melding van 15 patiënten met hoge serum hCG-waarden of hCG-excretie (90).

Trofoblastwoekeringen en choriocarcinoom

Het hCG voldoet aan vrijwel alle criteria die men aan een ideale tumormarker kan stellen; gevoelig en, buiten de zwangerschap uiteraard, zeer specifiek. De toepassingen zijn gericht op de nacontroles na evacuatie van een molazwangerschap en het beoordelen van het effect van chemotherapie bij een invasieve trofoblastwoekering. Het normale verval van hCG na curettage is goed gedocumenteerd en plateauvorming of stijgende hCG waarden zijn specifiek voor een invasieve trofoblastwoekering (91). Tijdens chemotherapie kan resistentie tegen methotrexaat herkend worden door een stagnerend hCG-verval of een hCG-stijging en kan tijdig overgeschakeld worden op een vorm van combinatie-chemotherapie.

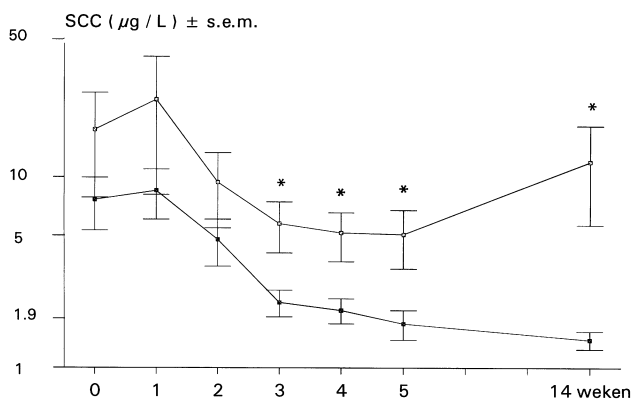
Er zijn aanwijzingen dat vele carcinomen in staat zijn om kleine hoeveelheden hCG te maken, een nog niet doorgrond fenomeen. In veel tumorcellijnen komt b.v. het mRNA voor de β -subunit van hCG tot expressie (92). Dit leidt tot kleine verhogingen van het serum hCG of de β -subunit van hCG bij sommige patiënten met carcinomen, maar deze zijn niet te vergelijken met de markante hCG stijgingen tijdens de zwangerschap, bij trofoblastwoekeringen en kiemceltumoren. Een voorbeeld daarvan zijn de kleine verhogingen van β -subunit hCG in serum bij progressie van het vulvacarcinoom (93). Het best lijkt dit tot uitdrukking te komen bij meting van de urinaire excretie van een hCG-metabooliet, het zgn 'β-core hCG' (94,95). Dit heeft echter geen gevolgen voor de specificiteit van hCG als tumormarker bij trofoblastwoekeringen.

Tubacarcinoom

De zelden voorkomende adenocarcinomen van de eileider vertonen voor wat biologisch gedrag en klinische eigenschappen betreffen grote overeenkomsten met het epitheliale ovariumcarcinoom en worden volgens hetzelfde protocol behandeld. Ook hier is het CA-125 een geschikte tumormarker om het verloop van de behandeling te volgen (96,97).

Endometriumcarcinoom

Alle adenocarcinomen van het endometrium zijn bij immunohistochemisch onderzoek positief voor CA-125, terwijl het normale atrofische endometrium na de menopauze negatief is. Er is dus sprake van re-expressie van een voor het endometrium normaal secretieproduct (98,99). In adenocarcinomen varieert het gehalte van 15.000 tot 157.000 U/g natgewicht (medianen), afhankelijk van de differentiatiegraad. Deze gehalten komen overeen met wat in normaal proliferatief en secretair endometrium gevonden wordt (100,101). Meer dan 10 publicaties bevestigen dat bij diagnose endometriumcarcinoom gemiddeld 28% van de patiënten verhoogde serum CA-125-waarden heeft (98,101-110). Het merendeel (ca 85%) heeft een Stadium I of II waarbij de tumorgroei tot de uterus en cervix beperkt blijft. Het serum CA-125 is in deze groep bij 28-35% van de patiënten verhoogd en speelt geen rol bij het stellen van de diagnose.



Figuur 4. Gemiddelde SCC-antigeen waarden tijdens en na radiotherapie bij patiënten met cervixcarcinoom Stadium Ib met tumoren >4cm, Stadium II en III. De radiotherapie werd gefractioneerd gegeven in dagelijkse doseringen van 1,5 Gy tot totaal 45 Gy per 5 weken. Bij de evaluatie na 14 weken werd bij 7 patiënten een partiële remissie (□) en bij 11 een complete remissie (●) vastgesteld (* duidt op een $p < 0,05$).

Verhoging van het serum CA-125 in deze groep correleert positief ($p < 0,001$) met de aanwezigheid van tumor in de lymfklieren, maar niet met vaatinvase door tumor of ingroeidiepte in het myometrium (111). De pré-operatieve CA-125-waarde is echter geen betrouwbare indicator voor de aanwezigheid van tumor in de lymfklieren, de positief voorspellende waarde is te laag. Wanneer multivariaat getest wordt, blijkt het pré-operatieve serum CA-125 bij endometriumcarcinoom géén prognostische waarde voor de overleving te hebben (111).

Het serum CA-125 wordt gebruikt om na operatieve behandeling recidieven te herkennen en het effect van radiotherapie of chemotherapie te beoordelen (98,105,108,109,111). Bij 85% van de patiënten met een intra-abdominaal tumorrecidief worden stijgende serum CA-125-waarden gemeten, gemiddeld 2½ maand voordat dit klinisch herkend werd. De mate van CA-125-stijging is minder markant dan bij het ovariumcarcinoom gezien wordt en blijft doorgaans beperkt tot beneden de 500 kU/l (98,111). Fout-negatieve uitslagen worden gevonden wanneer er sprake is van een lokaal recidief in de vaginatop. Het serum CA-125 is dan bij slechts 40% verhoogd (98,105). Fout-positieve uitslagen zijn gemeld bij de controles na radiotherapie. Gebleken is dat stralingsschade met complicaties als enteritis aanleiding kunnen zijn voor verhoogde CA-125-waarden zonder dat een tumorrecidief of -progressie aantoonbaar is (105,109,111). Bij in vitro experimenten bleek onlangs dat bestraling van mesotheliale cellen de productie van CA-125 kan induceren, wat een mogelijke verklaring oplevert voor de verhoogde serumwaarden (113).

De lage sensitiviteit van CA-125 bij endometriumcarcinoom was aanleiding om een aantal andere potentiële tumormarkers te onderzoeken, waaronder het CA-195 en TAG-72, dat in endometrium tot expressie komt (114). De gevonden sensitiviteit was echter niet beter dan die van CA-125 (resp. CA-195: 35%, TAG-72: 16%, TPS: 35%) en zij worden door ons bij endometriumcarcinoom niet toegepast (111,115-117).

Cervixcarcinoom; het plaveiselcelcarcinoom

Bij pré-maligne afwijkingen van de cervix worden normale serumwaarden van het SCC-antigeen gemeten. SCC-antigeen speelt dus géén enkele rol bij screening of het stellen van de diagnose (118).

Nacontrole bij gelocaliseerd cervixcarcinoom

Bij diagnose van een plaveiselcelcarcinoom van de cervix heeft 55% van de patiënten verhoogde serumwaarden, variërend van 38% in Stadium Ib tot 84% in Stadium IV (F.I.G.O.) (119). Na radicale hysterectomie dalen de serum SCC-antigeen waarden binnen een of twee dagen tot normaal.

De meeste patiënten hebben een lokaal carcinoom Stadium Ib en hoeven doorgaans niet nabehandeld te worden met name indien geen tumor in de lymfklieren aangetroffen wordt. De 5-jaars overleving in deze categorie is beter dan 90%. Tumorrecidief wordt bij meer dan 80% van de patiënten vooraf gegaan door verhoogde serum SCC-antigeenwaarden, die gemiddeld vijf maanden voor klinische herkenning gaan stijgen. Worden bij post-operatieve controle tweemaal verhoogde serumwaarden gemeten dan is er in 76% van de gevallen sprake van recidiefcervixcarcinoom (119). Huidaandoeningen als psoriasis of uitgebreid eczeem leiden tot foutief verhoogde waarden maar zijn eenvoudig te herkennen (30-32). De uiteindelijke specificiteit van SCC-antigeenbepalingen bij de follow-up van cervixcarcinoom is goed; 95% (119). In hoeverre deze patiënten voordeel hebben van een vroege herkenning van een tumorrecidief is onzeker, tot nu toe heeft recidief cervixcarcinoom een slechte prognose. Bij hogere stadia leidt radio- en of chemotherapie in 70-80% van de gevallen tot een remissie, maar gegevens ontbreken over de resultaten van een vroege inzet van deze therapieën bij recidieven van het alleen operatief behandelde cervixcarcinoom (120).

Het volgen van het effect van therapie

Ook bij patiënten met cervixcarcinoom met Stadium II tot IV is bepaling van het SCC-antigeen een uitstekende parameter om het effect van therapie te volgen (20,118-140). Bij radiotherapie beginnen de serum SCC-antigeen waarden relatief laat te dalen, meestal pas halverwege de therapie, zie figuur 4 (ook 123). Stijgende waarden tijdens radiotherapie kunnen ook aangeven dat er zich metastasen buiten het bestraalde gebied bevinden.

Bij gecombineerde chemo- en radiotherapie treedt de daling sneller op dan bij radiotherapie alleen. Bij de evaluatie van het effect van de therapie, meestal zo'n drie maanden na het begin van de behandeling, is de SCC-antigeenwaarde van betekenis. Verhoogde waarden na afloop van de therapie wijzen op tumorresidu, genormaliseerde waarden bewijzen echter niet dat de remissie compleet is. Verhoogde SCC-antigeenwaarden bij patiënten met een "complete remissie" duiden op een verhoogd risico voor tumorrecidief, namelijk van 53% vergeleken met 13% bij normale SCC-antigeenwaarden ($p < 0,005$).

Tabel 2. Prognostische factoren voor ziekte-vrije overleving bij Stadium Ib en Iia cervixcarcinoom. Van 414 patiënten werden uiteindelijk de gegevens van 220 onderworpen aan een Cox-regressie analyse.

Variabele	p
Ln serum SCC-antigeen	0,0012
Lymfkliermetastasen	0,0311
Tumordiameter	0,3797
Histologische gradering	0,3873
Ln serum CYFRA 21-1	0,2594
Leeftijd	0,1771
Stadium Ib of Iia	0,9043

Prognostische waarde voor de uiteindelijke overleving

Een potentieel belangrijke toepassing van de bepaling van SCC-antigeen is nog niet ter sprake gekomen. Onlangs is gebleken dat, wanneer bij diagnose in patiënten met stadium Ib en Iia de serum SCC-waarde verhoogd is, dit een prognostisch ongunstige betekenis heeft voor de overleving (tabel 2). Bij toetsing blijkt deze prognose onafhankelijk te zijn van de aanwezigheid van lymfkliermetastasen of tumor-grootte (141-144). Bij een pré-operatief verhoogd SCC-antigeen is het risico op tumorrecidief meer dan 3x verhoogd vergeleken met een normale SCC-antigeenwaarde, nl 17% versus 5% (144). Overwogen wordt om deze patiënten aanvullende therapie aan te bieden, zoals nu gebeurt bij andere risicogroepen als stadium Ib met grote (>4cm) tumoren, of bij lymfkliermetastasen. De prognostische waarde van het SCC-antigeen houdt waarschijnlijk verband met de functie van dit antigeen als één van de serine- en cysteineproteaseremmers, die een rol worden toegedacht bij afbraak van de extracellulaire matrix zoals dat bij metastasering noodzakelijk is.

Cervixcarcinoom; het adenocarcinoom

Bij meer dan 15% van de patiënten met cervixcarcinoom blijkt er sprake van een adenocarcinoom. Het SCC-antigeen schiet dan tekort als tumormarker. Bij ruim 30% van de patiënten toont het kleine tot minimale verhogingen boven de grenswaarden en bij tumorprogressie zijn deze SCC-waarden bij zelfs meer dan de helft van de patiënten normaal. Alleen bij een kleine sub-categorie met een adenosquameuze histologie voldoet het SCC-antigeen als tumormarker, hetgeen de specificiteit van de marker voor het plaveiselcelepitheel onderstreept. Veel beter toepasbaar is het serum CA-125 dat bij diagnose bij 52% verhoogd is en in alle gevallen met tumorprogressie stijgt, gemiddeld 5-6 maanden voordat de progressie klinisch herkend werd (145-147). Serum CEA was verhoogd in 19% van de patiënten bij diagnose en in 35% bij tumorprogressie. De conclusie is dat, bij het volgen van de behandeling van patiënten met adenocarcinoom van de cervix, de combinatie van CA-125, CEA en SCC-antigeenbepalingen de hoogste sensitiviteit geeft.

Meerdere tumormarkers bij cervixcarcinoom?

Van de vele tumormarkers die onderzocht zijn bij het cervixcarcinoom zijn de bepalingen die zich richten op het meten van circulerende keratinefragmenten interessant. Het betreft fragmenten afkomstig van de keratines 8,18 en 19 waarvan aangetoond is dat zij bij maligne transformatie in het cervixepitheel versterkt tot expressie komen (148,149). In serum worden de fragmenten van keratine-19 gemeten met de tumormarker Cyfra 21-1. Bij onderzoek van pré-operatieve serummonsters wordt aan het Cyfra 21-1 zowel een lagere als een hogere sensitiviteit toegeschreven vergeleken met het SCC-antigeen (Cyfra 21-1 42% tegen SCC-antigeen 67%, of resp 71% tegen 60%) (150,151). De sensitiviteit van een andere tumormarker, het keratine-8/18 (het zgn 'tissue polypeptide-antigen' of TPA) is laag, slechts 28% (151).

Bij het volgen van de therapie en bij nacontroles is, naar onze ervaring, het Cyfra 21-1 minder gevoelig dan het SCC-antigeen wanneer het gaat om tijdig herkennen van tumorprogressie of -recidief, 56% tegen 75%. Ook heeft de pré-operatieve Cyfra 21-1-waarde, wanneer multivariaat getoetst, géén voorspellende waarde voor de overleving zoals het SCC-antigeen (tabel 2). Mogelijk is het zinvol om Cyfra 21-1-bepalingen toe te passen bij de kleine groep patiënten met slecht-gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen van de cervix, waarin het SCC-antigeen relatief slecht tot expressie komt en waarbij vaak normale serumwaarden van het SCC-antigeen gemeten worden.

Vulvacarcinomen

Het plaveiselcelcarcinoom van de vulva is een relatief weinig voorkomend carcinoom. Het wordt vooral op hogere leeftijd gediagnostiseerd (de mediane leeftijd bij diagnose is 72 jr). Er wordt bij 26% van de patiënten een verhoogd serum SCC-antigeen gevonden. Bij een uitgebreide verspreiding van carcinoom, Stadium III en IV, wordt bij 53% van de patiënten een verhoogde SCC-antigeenwaarde gevonden. Na operatie of na radiotherapie dalen de SCC-antigeen waarden tot normaal. Bij tumorprogressie heeft 42% van de patiënten stijgende SCC-antigeen waarden. Deze stijging treedt relatief laat op, vaak wanneer de progressie al herkend is. Bij lokale recidieven worden vaak normale SCC-antigeenwaarden gevonden. Bij het klinisch beleid is het herkennen van de aanwezigheid van lymfkliermetastasen van belang. Een uitgebreide lymfklierdissectie is dan ook in de meeste gevallen een onderdeel van de primaire operatieve behandeling. Bepaling van het pré-operatieve SCC-antigeen kan niet behulpzaam zijn bij de detectie van lymfkliermetastasen. Indien serum SCC-antigeenbepalingen worden toegepast bij de behandeling van het vulvacarcinoom, blijft de rol beperkt tot het incidenteel signaleren van tumorprogressie (152-154).

Uteriene sarcomen

Primaire sarcomen van de uterus zijn vrij zeldzaam en de prognose, met een 5-jaaroverleving van 30%, is slecht. Bij immunohistochemisch onderzoek is het CA-125 aantoonbaar in de epitheliale component van

het 'mixed Müllerian'-sarcoom (waarbij zowel epitheel als stroma maligne ontaard zijn). Echter, de stromale componenten zijn altijd negatief, evenals bij het leiomyosarcoom en stromasarcoom (155,156). Het serum CA-125 is bij diagnose bij 40% van de patiënten verhoogd en bij progressie bij 70% (156,157). De verhogingen van het serum CA-125 worden ook gevonden bij progressie van sarcomen die zelf géén CA-125 aanmaken, hetgeen illustreert dat metastasering buiten de uterus en de mesotheliale cellen afkomstig van het peritoneum op zich aanleiding kunnen zijn voor serum CA-125-verhogingen (156). Mede door het ontbreken van een effectieve behandeling valt niet te verwachten dat de prognose bij het uterussarcoom verbeteren zal door het toepassen van serum CA-125-bepalingen.

Dankbetuiging

Het eigen onderzoek was mogelijk dankzij de nauwe samenwerking tussen de medische staf (Prof. Dr. J.G. Aalders, Dr. J.M. Duk, Dr. H. Boonstra, Dr. A.G.J. van der Zee, Drs. M. Mourits en anderen) en de medewerkers van het Laboratorium Obstetrie en Gynaecologie (Mw K.A. ten Hoor, Mw J. Meijer-Dolinski, M. Krans, R.W. de Vrij en M.A. Scholten). De medewerking van de leden van de Werkgroep Tumormarkers van de NVKC werd zeer op prijs gesteld.

Literatuur

Serological Cancer Markers. Sell S (ed): Humana Press, Totowa NJ, U.S.A. ISBN 0-89603-209-4, 1992; 536 pp.
Bruijn HWA de, Zee AGJ van der, Aalders JG. The value of the cancer antigen 125 during treatment and follow-up of ovarian cancer patients. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; 9: 8-13.
Rustin GJS. The clinical value of tumour markers in the management of ovarian cancer. *Ann Clin Biochem* 1996; 33: 284-289.
Jacobs I, Stabile I, Bridges J, Fay T, Lowwer A. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA-125 measurement and ultrasonography. *Brit Med J* 1993; 306: 1030-1034.

Kato H. Squamous cell carcinoma antigen; in: *Serological Cancer Markers*. Sell S (ed): Humana Press, Totowa NJ, U.S.A. ISBN 0-89603-209-4, 1992; 437-451.

Duk MJ, Bruijn HWA de, Groenier KH, Hollema H, Hoor Katen, Krans M, Aalders JG. Cancer of the uterine cervix; sensitivity and specificity of serum squamous cell carcinoma antigen determinations. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 186-194.

Duk JM, Groenier KH, Bruijn HWA de, Hollema H, Hoor Katen, Zee AGJ van der, Aalders JG. Pretreatment serum SCC antigen: A new prognostic factor in early stage cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 111-118.

NB.: Een uitgebreide literatuurlijst, waarnaar in dit overzicht is verwezen, wordt door de auteur voor belangstellenden ter beschikking gesteld.

Summary

Serological tumormarkers in patients with gynaecological malignancies. Bruijn HWA de. Ned Tijdschr Klin Chem 1998; 23: 15-23.

A review is given of the interpretation of tumour marker levels when treating patients with gynaecological malignancies. Elevated serum values of CA-125 or SCC-antigen at the time of diagnosis of Stage I ovarian cancer or Stage I cervical cancer, respectively, indicate an increased risk of tumour recurrence and a poor prognosis, independent of tumour histology, grade or lymph node metastases. This should lead to intensive follow-up or the option of adjuvant therapy following surgery. During the postoperative follow-up of patients with localised cancer of the ovary, endometrium or uterine cervix, the measurement of CA-125 and SCC-antigen, respectively, can lead to early detection of recurrent disease when chemotherapy or radiotherapy are still an option. The course of serum CA-125 levels during chemotherapy is acceptable as a criterium to evaluate therapy response in ovarian cancer patients and enables an early judgement of the effectiveness of chemotherapy. Measurement of a panel of tumour markers is only effective in patients selected on basis of tumour histology; e.g. adenocarcinoma of the cervix or mucinous ovarian cancer.

Keywords: tumour marker; CA-125 ; SCC-antigen; ovarian cancer; cervical cancer; endometrial cancer