

Samenvattingen Symposium

Tumormarkers in de gynaecologische oncologie

Samenvattingen van de voordrachten tijdens het symposium van de Werkgroep Tumormarkers /
Werkgroep oncologische gynaecologie op 10 november 2000 te Utrecht

Serum CA 125 in de dagelijkse praktijk

M.E.L. van der BURG

Academisch Ziekenhuis Rotterdam, locatie Dijkzigt

Het serum CA 125 is een goede tumormarker voor het monitoren van het klinische verloop van het ovariumcarcinoom. Meer dan 90% van de patiënten met een gevorderd ovariumcarcinoom heeft een verhoogde serum CA125 spiegel. Bij het lage stadium ovariumcarcinoom daarentegen wordt slechts in 50% een verhoogde serumwaarde gevonden. Het serum CA 125 is dan ook van beperkte waarde bij de vroege diagnostiek van het ovariumcarcinoom. Bovendien is het serum-CA 125 niet specifiek voor het ovariumcarcinoom. Zowel bij benigne afwijkingen, o.a. endometriose, benigne ascites, benigne en borderline ovariumtumoren, gynaecologische (tuba-, endometriumcarcinoom) en niet-gynaecologische tumoren (o.a. borst, darm, pancreascarcinoom) kan het CA 125 verhoogd zijn.

Het CA 125 wordt het meest gebruikt voor het monitoren van het ovariumcarcinoom tijdens de therapie en de follow-up. Er is een goede correlatie tussen het beloop van het CA 125 en de response op de therapie. Een snelle daling van het CA 125 correleert in 96% met een goede response van de tumor op de chemotherapie. Een stijging van het CA 125 komt in meer dan 90% van de patiënten overeen met progressie. Met behulp van het serum CA 125 kan tijdens de follow-up op een betrouwbare wijze vroegtijdig een recidief worden vastgesteld. In 70%

van de patiënten is een stijging van het CA 125 het eerste teken van progressie en treedt ongeveer 4 maanden voor de eerste klinische tekenen van progressie op. Het is echter nog steeds de vraag of het vroegtijdig diagnostiseren en behandelen van een recidief tumor de prognose van de patiënt verbetert. Zolang een curatieve tweedelijns behandeling ontbreekt en de kans op een respons en de responsduur op tweedelijns chemotherapie beperkt is, moet de psychische belasting van het weten dat er een recidief is en de belasting en toxiciteit van tweedelijns chemotherapie voor een patiënt zonder enige klacht of symptoom, worden afgewogen tegen een eventuele kans om de overleving te verbeteren en symptoomvrije overleving te verlengen. Daarentegen is de kans op een response het hoogste bij patiënten in een goede klinische conditie, kleine tumor laesies, en een lang therapievrij interval, wat weer pleit voor een vroegtijdige behandeling.

Tot nu toe is de internationale consensus om, zolang een verbetering van de overleving door vroegtijdige behandeling op basis van CA 125 nog niet is aangetoond, patiënten alleen te behandelen als bij een stijging van het serum CA 125 het recidief klinisch wordt bevestigd.

Human papillomavirus and cervical cancer: epidemiological aspects and clinical implications

A.J.C. van den BRULE, M.A.E. NOBBENHUIS, P.J.F. SNIJDERS, T.J.M. HELMERHORST, R.H.M. VERHEIJEN and C.J.L.M. MEIJER

Dept. of Pathology, section Molecular Pathology, University Hospital Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands

Infection with certain human papillomavirus (HPV) types has been identified as the main risk factor for the development of cervical cancer and its precursor lesions. About 30 different HPV types have been found to infect the genital mucosa. Based on phylogenetic relationship and their presence in benign or malignant cervical lesions, these HPV's are divided into low risk (LR) and high risk (HR) types. Since HPV cannot be cultured in vitro, molecular biological detection methods are necessary to diagnose HPV infections. These methods have been improved considerably during the last years. In general, HPV DNA can be detected either directly or after nucleic acid amplification. HPV detection after amplification can be achieved by the polymerase chain reaction (PCR). To obtain a simple standardized test suitable for effective routine use, PCR has been continuously amenable to modifications. General or consensus primer mediated PCR's were developed to amplify a broad spectrum of HPVs in one PCR reaction, enabling group specific detection of genital LR and HR HPV types. Furthermore, HPV type identification was

modified from a radioactive to a non radioactive format. By applying PCR and in situ hybridization techniques several important observations could be made: world wide, nearly all (99.8%) cervical carcinomas contain HPV DNA; HPV DNA is present in all the neoplastic cells and not in the stroma; and HPV oncogenes E6/E7 are expressed in cervical cancer cells. Additionally, it was found that only a persistent infection with HR HPV of the cervical epithelium resulted in cervical cancer. Because the risk of cervical cancer is identical for all different HPV types, tests which detect all 14HR HPV types at one time are sufficient for clinical management.

- Testing for HR HPV is mandatory for women with mild dyskaryosis and for the follow-up of women treated for CIN lesions.
- Based on efficiency to detect CIN3 and cervical cancer and preliminary cost benefit analysis, the combination of a HR HPV test in conjunction with a cervical smear appears to be valuable in cervical cancer screening. This is currently under investigation.

Het gebruik van CA 125 bij de differentiële diagnostiek van een tumor in het kleine bekken

E.M.J. SCHUTTER

Afdeling Gynaecologie, Medisch Spectrum Twente, Enschede

Wanneer een tumor in het kleine bekken wordt gevonden speelt de differentiële diagnostiek een essentiële rol in verband met de behandeling die hiervoor noodzakelijk is. Waar gaat de tumor van uit? Is hij goed- of kwaadaardig? Deze vragen moeten beantwoord worden om de juiste diagnose te stellen en dan plaats en aard van de behandeling te bepalen. In geval van een kwaadaardige ovariumtumor is van belang dat patiënt een adequate behandeling ondergaat omdat de ziektevrije en de totale overleving ervan afhankelijk zijn.

Tumoren in het kleine bekken kunnen uitgaan van uterus, adnexa (tubae en ovaria), blaas of darm. Het spectrum van behandeling varieert van afwachten en observeren (myomen), antibiotica (bijv. salpingitis/tubo-ovariaal abces), (anti-) hormonen (bijv. bij endometriosis) tot laparoscopische chirurgie (verwijdering van ovarium of ovariumcyste) of uitgebreide abdominale chirurgie (bijv. stagering of debulking). In Nederland is de incidentie en de mortaliteit van ovariumcarcinoom ± 15 resp. 11 per 100.000 vrouwen, waarbij borderline tumoren (1) niet zijn meegerekend. De clinicus maakt gebruik van de volgende gegevens: anamnese, leeftijd, menopauzale status, lichamelijk onderzoek (inclusief inwendig onderzoek door recto-vaginaal toucher), beeldvormende technieken (echo, CT-scan, MRI) en laboratorium testen zoals CA 125.

De waarschijnlijkheid om een maligniteit te ontwikkelen stijgt met de leeftijd (2-4): van 13 % bij premenopauzale vrouwen tot 45 % na de menopauze (5). Bij 1 op 95 fertiliteitspatiënten die microchirurgie ondergingen werd een maligniteit vastgesteld (6). Een eigen prospectieve studie toonde aan dat leeftijd geen aparte voorspellende factor was (7). Premenopauzale vrouwen hebben in 30% van de gevallen myomen, en dan met name bij het negroïde type (8-9). Na de overgang is het risico van het ontwikkelen van ovariumcarcinoom verhoogd. Functionele cysten zijn niet waarschijnlijk meer omdat de rijping van de follikels is opgehouden. Adnextumoren zijn dan ook vaker echte neoplasmata, nieuwvormingen. Het is lastig bij tumoren in het kleine bekken de waarde van lichamelijk onderzoek vast te stellen. Bij asymptomatische vrouwen en bij screening is dit een onbetrouwbare methode gebleken (10-14). Bij reeds gevonden tumoren is de waarde van de interpretatie door lichamelijk onderzoek omstreden (7, 15-21). De echo is een van de meest waardevolle methoden bij het onderzoek van een tumor in het kleine bekken (7, 18, 22-29, 30-34). Meestal

wordt een combinatie gedaan van transvaginaal en abdominale real-time echografie. De techniek is eenvoudig en de leercurve is kort. Tumoren kunnen semi-kwantitatief worden beschreven (35-38). Het CA 125-antigeen is afkomstig van coeloom epitheel. Het wordt gedefinieerd door het monoklonale antilichaam OC 125 (39). Er zijn twee aparte epitoopegebieden gevonden, nl. de OC 125 en de M11 (40). Het M11-antilichaam is tegenwoordig ingebouwd als "catcher antibody" in de tweede generatie CA 125-assays (41, 42). CA 125 reageert ook op peritoneum, pleura, pericard en Müllers epitheel, maar normaal ovarieel epitheel reageert niet met het antigeen. Maar ovariumtumoren of weefsels met ontsteking kunnen het antigeen in hoge mate exprimeren. De clinicus gaat meestal af op de afkapwaarde van de test. Deze is meestal gebaseerd op de 95e percentiel in een populatie gezonden. Maar de gemiddelde serumspiegel van CA 125 bij postmenopauzale vrouwen is significant lager dan bij premenopauzale gezonde vrouwen (43-47). De sensitiviteit en de specificiteit van CA125 als indicator voor maligniteit bij de differentiële diagnostiek van tumoren in het kleine bekken ligt bij beide ongeveer bij 70-80%. Door verschuiving van de afkapwaarde kunnen sensitiviteit en specificiteit worden beïnvloed. Ze hebben echter een reciproke werking op elkaar. Voor de clinicus is de voorspellende waarde nog belangrijker. Sensitiviteit wordt beïnvloed door fout negatieven; de positief voorspellende waarde wordt negatief beïnvloed door de fout positieven. Fout negatieve CA 125 uitslagen worden gezien bij lage stadia ovariumcarcinoom. Fout positieve uitslagen bij endometriose, zwangerschap, myomen, menstruatie, ontstekingsprocessen in de buik en bij hart- en leveraandoeningen.

CA125 alleen is onvoldoende om met zekerheid een maligniteit aan te tonen dan wel uit te sluiten. Toevoegen van andere testen kunnen het diagnostische vermogen (48) verhogen. De combinatie met echografie en met lichamelijk onderzoek geeft een voorspellende waarde van 80% (7). Toevoeging van andere tumormarkers zoals CA 72.4 verbetert het discriminerende vermogen nog meer tot 87% (18). Wanneer een combinatie van diagnostische tests wordt gebruikt kan een maligniteit vrijwel zeker worden uitgesloten als de individuele testen een niet-suspecte uitslag opleveren.

Een literatuurlijst is op verzoek bij de auteur te verkrijgen.

Hormonale markers in de gynaecologische oncologie

F.H. de JONG

Endocrinologisch Laboratorium, Inwendige Geneeskunde, EMCR, Rotterdam

De verschillende compartimenten in het normale ovarium kunnen een groot aantal steroïden, eiwhormonen en groeifactoren secretieren. Bij ontregelde groei van cellen in één van deze compartimenten zullen in het algemeen de hormonen, die normaal in dat compartiment worden geproduceerd, in hogere concentraties in perifeer bloed worden aangetroffen, zodat deze stoffen als markers voor tumorgroei kunnen worden gebruikt. Hierna zullen de verschillende compartimenten en de bijbehorende potentiële markers worden beschreven.

Kiemcellen: Over hormoonproductie door ovariële kiemceltumoren is, behoudens de productie van HCG in een aantal subtypen, weinig bekend. Onlangs werd productie van inhibine (zie onder) door een dysgerminoom beschreven (1). Anderzijds blijkt in een grotere groep testiculaire kiemceltumoren slechts zeer zelden productie van dit hormoon op te treden (2). **Granulosa cellen:** Specifieke hormonen, geproduceerd door dit celtype zijn oestradiol, inhibine A en B en Anti-Müllerian

hormone (AMH). Deze laatste drie hormonen zijn leden van de Transforming Growth Factor (TGF)- β -familie van groei- en differentiatiefactoren. Leden van deze familie zijn glycoproteïne homodimeren, met uitzondering van de inhibines, die heterodimeren zijn van een inhibine α -subunit en een inhibine β A- of β B-subunit. Homo- of heterodimeren van inhibine β A- of β B-subunits zijn bekend als activine A, AB of B. Waar het biologisch effect van inhibine de remming van de hypofysaire secretie van FSH is, stimuleren de activines de productie van FSH, maar activines kunnen ook vele andere processen in het lichaam beïnvloeden. Tenslotte zijn ook "losse" inhibine α -subunits in de circulatie aanwezig in de vorm van heterodimeren van de pro-sequentie en het C-terminale eind van deze subunit (pro- α C). Bij geovariëctomeerde en postmenopauzale vrouwen zijn inhibine A en B en AMH niet detecteerbaar in perifeer bloed, terwijl de spiegels van inhibine pro- α C relatief laag zijn. De inhibines (3) en AMH (4) blijken dan ook bruik-

baar als markers voor granulosa-cel tumoren, waarbij niet voorspelbaar is welke vormen van inhibine door de tumorcellen zullen worden geproduceerd.

Theca cellen: Theca cellen produceren androsteendion, dat vervolgens in de granulosa-cel naar oestrogenen kan worden omgezet. Thecomen blijken vaak aanleiding te geven tot overproductie van androgenen, die echter ook door de bijnierschors geproduceerd kunnen worden.

Epitheliale cellen: De cellen van het ovariumepitheel brengen de inhibine β A-subunit tot expressie; epitheliale ovariumtumoren zijn dan ook in staat activine A te produceren (5). Aangezien ook vele andere weefsels activine A produceren, is een verhoogde spiegel van deze groeifactor geen bewijs van de

aanwezigheid van een epitheliale ovariumtumor. De stromale component van deze tumoren kan de inhibine α -subunit tot expressie brengen (6). Dit kan ertoe leiden, dat niet-specifieke bepalingsmethoden bij patiënten met epitheliale tumoren een verhoogde inhibine spiegel in het bloed detecteerden (7).

1. Santala, M et al. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 465-8.
2. De Jong, FH et al. Niet gepubliceerde waarneming.
3. Lappöhn RE et al. *N Engl J Med* 1989; 321: 790-3.
4. Lane, AH et al. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 51-55.
5. Welt, CK et al. *J. Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3720-7.
6. Zheng, W et al. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 23-31.
7. Healy, DL et al. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1539-42.

Erfelijk ovariumcarcinoom: is er een rol voor het routinelaboratorium?

G.G. KENTER en K.N. GAARENSTROOM

Afdeling Gynaecologie, LUMC, Leiden

Tussen 5 en 10% van de jaarlijks optredende ovariumcarcinoomen in Nederland wordt toegeschreven aan erfelijke factoren. In deze gevallen is er sprake van families waarin eierstokkanker al dan niet in combinatie met borstkanker zeer frequent en ook op jonge leeftijd voorkomt. Het gen dat vermoedelijk een groot deel van de erfelijke gevallen veroorzaakt is BRCA 1 (breast-cancer) genoemd en is gelegen op chromosoom 17. Veranderingen in het BRCA-gen zijn verantwoordelijk voor ca 80% van de families waarin naast borstkanker ook ovariumcarcinoom voorkomt en voor > 90% van de families waarin ovariumcarcinoom de meest opvallende component is. In een groot deel van de resterende families wordt eierstokkanker mogelijk verklaard door het BRCA 2-gen, gelegen op chromosoom 13.

Op basis van schattingen door epidemiologen werd voorspeld dat 1 op de 833 vrouwen draagster zal zijn van een BRCA 1-mutatie. Vooral onder jonge patiënten verwacht men vaker een BRCA 1-mutatie te vinden. De percentages DNA-mutaties in ovariumcarcinoompatienten variëren van 3% in een ongeselecteerde groep tot 30% in klinisch verdachte families. De kans dat een gezonde vrouw, die draagster is van een BRCA 1-mutatie, eierstok- en/of borstkanker krijgt is 60-80%. Voor vrouwen met een BRCA-2 mutatie ligt die kans rond de 20%. Alvorens te besluiten of iemand tot een risicogroep behoort is zorgvuldig onderzoek nodig. Dit gebeurt het beste in een daartoe gespecialiseerd klinisch genetisch centrum. Screening op voorkomen van ovariumcarcinoom in een ongeselecteerde populatie is vooralsnog niet zinvol. De middelen die ons ten dienste zijn om het ovariumcarcinoom in een vroeg stadium op te sporen zijn onvoldoende sensitief en specifiek. Grote Engelse en Amerikaanse studies onder duizenden vrouwen naar de waarde van transvaginale echografie voor het opsporen van morfologische veranderingen in de ovaria bereikten een maximale positieve voorspellende waarde van 10%. Toevoegen van

de tumormarker CA-125 verhoogt de specificiteit van het onderzoek alleen onder postmenopausale vrouwen. Screening in de hoog risico populatie is waarschijnlijk zinvoller, alhoewel het effect nog bewezen dient te worden. Een jaarlijks uitgevoerd gynaecologisch onderzoek in combinatie met vaginale echografie en tumormarkeronderzoek is op dit moment de landelijke richtlijn, te beginnen vanaf het 35ste jaar of vijf jaar eerder dan de jongste patient met ovariumcarcinoom in de familie.

Indien door zorgvuldige counseling en/of DNA-onderzoek is gebleken dat een vrouw behoort tot een risicogroep kan een profylactische ovariëctomie worden geadviseerd. In principe is deze ingreep alleen te adviseren bij bewezen mutatie draagsters. De ingreep wordt liefst niet voor het 35ste jaar uitgevoerd. Het nadeel van de iatrogene hormoonondergang als gevolg van de ingreep dient te worden afgewogen tegen het mogelijke voordeel van een ovariëctomie op de kans op mammacarcinoom evenals de iets toegenomen kans op mammacarcinoom bij langdurig HRT-gebruik. Indien naast de profylactische ovariëctomie tevens een mastectomie wordt uitgevoerd bestaat geen bezwaar tegen het gebruik van HRT. Vrouwen die zelf een mammacarcinoom hebben gehad wordt afgeraden HRT te gebruiken. Sinds 1996 bestaat er een samenwerkingsverband tussen de afdelingen klinische genetica, oncologie, heelkunde, radiodiagnostiek, plastische chirurgie en gynaecologie met betrekking tot de patiëntenzorg bij patiënten met een erfelijke vorm van mamma- en/of ovariumcarcinoom. Inmiddels zijn ruim honderd zestig vrouwen met een familiale belasting in de screening opgenomen. Van hen hebben 23 een BRCA 1-mutatie en 10 een BRCA 2-mutatie. Bij 25 vrouwen werd een profylactische adnexectomie uitgevoerd. Tweemaal werd tijdens de screening een ovariumcarcinoom stadium III ontdekt, beide keren bij een vrouw van >70 jaar. Niet eenmaal werd een vals positief verhoogd CA 125 gevonden.

Klinische waarde van squamous cell carcinoma antigen (SCC) bij het cervixcarcinoom

K.N. GAARENSTROOM

Afdeling Gynaecologie, LUMC, Leiden

Initiële SCC-serumwaarde vóór behandeling: voorspellende waarde ten aanzien van lymfekliermetastasen of prognose?: Het squamous cell carcinoma antigen (SCC) is een tumormerkstof voor onder andere het plaveiselcelcarcinoom en adenosquameus carcinoom van de cervix. De initiële SCC-waarde vertoont een duidelijke relatie met tumorstadium, -grootte en infiltratiediepte. Het SCC is verhoogd (>1,5-2,5 ng/ml) in circa 24-53 % van de patiënten met een stadium Ib/Ia plaveiselcelcarcinoom van de cervix, tot circa 79-90 % bij stadium III of IV. De SCC-waarde is dus duidelijk gerelateerd aan tu-

morbulk. Voorts blijkt er een significante relatie te bestaan tussen het aantonen van lymfekliermetastasen en een verhoogde SCC-waarde in de univariate analyse. In de literatuur wordt een sensitiviteit van 60-87% en een specificiteit van 41-91% opgegeven voor het aantonen van lymfekliermetastasen. Duk et al.(1) vonden ook in de multivariate analyse een significante relatie tussen SCC vóór behandeling en lymfekliermetastasen. De sensitiviteit en specificiteit van een tumor merkstof is echter afhankelijk van de gekozen afkapwaarde. De klinische bruikbaarheid van een tumormerkstof voor het voorspellen van

lymfekliermetastasen en uitbreiding van tumor in het parametrium kan worden uitgezet in een ROC (receiver operating characteristic)-curve. In een ROC-curve wordt het juist-positieve percentage uitgezet tegen het vals-positieve percentage voor een range van cutoff-waarden. Uit deze ROC-curves bleek dat er met behulp van SCC geen goed onderscheid gemaakt kon worden tussen de groep patiënten met tumor beperkt tot de cervix en de groep patiënten met lymfekliermetastasen of uitbreiding van tumor in het parametrium (2). Sommige auteurs suggereerden echter dat een duidelijk verhoogde SCC-waarde gebruikt kan worden als een risicofactor voor het bestaan van lymfekliermetastasen.

Bij 65% van de patiënten met een stadium Ib cervixcarcinoom en met een initiële SCC-waarde > 4 ng/ml werden lymfekliermetastasen aangetroffen. Het klopt dus dat een verhoogde SCC-waarde een risicofactor is voor het bestaan van tumoruitbreiding buiten de cervix. Het is echter maar de vraag of dit klinisch relevant is en het therapeutisch plan verandert. Tot dusver is de discriminatoire waarde van SCC onvoldoende voor het aantonen van wel of geen lymfekliermetastasen. In diverse studies werd in de univariate analyse een duidelijke relatie gevonden tussen een verhoogde initiële SCC-waarde en slechtere prognose bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de cervix. Uit slechts enkele studies komt naar voren dat de initiële SCC-waarde een onafhankelijke risicofactor is met betrekking tot prognose in de multivariate analyse. In 2 studies werd dit echter alleen gevonden voor een SCC-waarde > de 5 ng/ml ofwel > 10 ng/ml. In een andere studie werd geen correctie uitgevoerd voor tumor stadium. Duk et al. (1) suggereerden dat de initiële SCC-waarde gebruikt kan worden om patiënten met een hoog risico op recidief te identificeren. Dit zou van belang kunnen zijn voor het indelen van risicogroepen voor diverse behandelingsmodaliteiten bij klinische trials. Tot dusver hangt de keuze van behandeling van patiënten met een cervixcarcinoom voornamelijk af van het klinische tumorstadium en tumorgrootte.

Prognostische waarde van SCC gedurende de follow-up na behandeling. De serum SCC-waarden na behandeling vertonen een goede correlatie met het ziektebeloop. Indien er een tumorresidu of -recidief wordt aangetoond, wordt in 72-95 % van de gevallen een verhoogde SCC-waarde gevonden. Afhankelijk van de gekozen cutoff-waarde varieert de sensitiviteit van 56-86 %, de specificiteit van 92-100 % en de positief voorspellende waarde van 91-99 % voor het vinden van recidieftumor gedurende de follow-up. In de literatuur wordt een gemiddelde "lead time" beschreven van 3-5 maanden, dit is de tijdsduur tussen het vinden van een verhoogde SCC-waarde en het aantonen van een recidief. Wat is nu echter de toegevoegde waarde van de SCC-bepaling gedurende de follow-up? Het doel van een bruikbare merkstof is het zo vroeg mogelijk ontdekken van een recidief met als doel het verbeteren van de prognose van de patiënt. De 5-jaarsoverleving van patiënten met een vroeg stadium cervixcarcinoom FIGO Ib is circa 85%. Indien er sprake is van een recidief kan in circa 10% van de gevallen curatie worden bereikt. Tevens blijkt dat ongeveer

80% van de patiënten met een recidief bestaande klachten heeft. Ansink et al. (3) berekende dat het uitvoeren van routinecontroles na behandeling van patiënten met een stadium Ib cervixcarcinoom maar voor 3 van de 674 (0,4%) patiënten een betere overleving opleverde. Het zou kunnen dat het bepalen van de SCC-waarde iets zou kunnen toevoegen aan het beoogde doel van de routinecontroles na behandeling. Tot dusver is er echter geen bewijs dat het bepalen van de SCC-waarde hieraan bijdraagt. Esajas et al. (4) beschreef in een retrospectief onderzoek dat bij slechts 1 van de 369 (0,3%) patiënten met een stadium Ib/IIa cervixcarcinoom en negatieve klierstatus de SCC-bepaling een bijdrage had geleverd aan het eerder detecteren van het recidief en patiënte curatief kon worden behandeld. Het merendeel van de patiënten had ten tijde van het vaststellen van een recidief, naast een verhoogde SCC-waarde ook klachten of afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek.

Conclusie: Het laatste woord is dus nog niet gezegd over het nut van SCC en tumormerkstoffen in het algemeen bij de behandeling van patiënten met een cervixcarcinoom. Mogelijk zou de initiële SCC-waarde zinvol kunnen zijn bij het indelen van risicogroepen met betrekking tot het vaststellen van een behandelingsplan. Patiënten met een verhoogde initiële SCC-waarde lijken een groter risico te hebben op een slechte respons op neoadjuvante chemotherapie, het ontwikkelen van een tumorrecidief en slechtere prognose. Dit lijkt logisch omdat de SCC-waarde een reflectie is van de tumorbulk. Verder lijkt de SCC-waarde op dit moment weinig bij te dragen aan een eerdere detectie van tumorrecidief en het daadwerkelijk verbeteren van de prognose. Mogelijk zou de SCC-bepaling wel zinvol kunnen zijn indien deze bepaling gereserveerd wordt voor patiënten waarbij een nog in opzet curatieve behandeling mogelijk is, bijvoorbeeld bij de patiënten die nog geen radiotherapie hebben gehad ten tijde van de initiële behandeling. Het kan zijn dat het SCC een grotere rol kan worden toebedacht indien er in de toekomst meer succesvolle behandelingsmodaliteiten worden ontwikkeld.

Literatuur

1. Duk JM, Groenier KH, De Bruijn HWA et al. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen: a newly identified prognostic factor in early-stage cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 111-118.
2. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Bonfrer JMG et al. Can initial serum Cyfra 21-1, SCC-antigen, and TPA levels in squamous cell cervical cancer predict lymph node metastases or prognosis? *Gynecol Oncol* 2000; 77: 164-170.
3. Ansink A, De Barros Lopes A, Naik R, et al. Recurrent stage Ib cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow up surveillance. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 1156-1158.
4. Esajas MD, De Bruijn HWA, Aalders JG et al. Ervaringen met 10 jaar bepaling van de tumormarker squamous cell carcinoma antigen (SCC-AG) in de follow-up van patiënten met een 'low-risk' cervixcarcinoom. *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol* 1999; 112: 65-69.

CA 125: Heeft de gebruikte meettechniek invloed op het meetresultaat? Valkuilen bij de bepaling van CA 125

A.A. VERSTRAETEN en G.J. van KAMP

Afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Amsterdam

Sinds de introductie in 1982 van OC 125, een monoclonale antistof (MoAb) die CA 125 herkent, is de kennis van de antigene structuur van CA 125 aanmerkelijk toegenomen. Tot nog toe is de exacte structuur van het CA 125-molecuul echter niet bekend. Het CA 125 is een eiwit met een hoog moleculairgewicht (> 1000 kD), het is rijk aan de aminozuren serine, proline en threonine. Het molecuul is sterk geglycosyleerd, voornamelijk met Lewis-achtige oligosaccharide structuren. Tijdens isolatie wordt het mogelijkwijs door autoproteolyse

afgebroken in fragmenten die niet meer reageren met CA 125 herkende antistoffen. Het CA 125-molecuul in lichaamsvloeistoffen is heterogeen, wellicht veroorzaakt door een voortgaand deglycosyleringsproces. De functie van het CA 125-molecuul is niet opgehelderd en ook het gen is nog niet geïdentificeerd.

Intussen zijn er diverse andere MoAbs tegen CA 125 gemaakt. Sommige daarvan zijn in zogenaamde 'second generation CA 125-assays' geïncorporeerd. Deze assays correleren zeer goed

met de oorspronkelijke homologe test; sommige zijn minder gevoelig voor HAMA-interferentie en/of anti-idiotypische anti-OC125-antistoffen. MoAbs tegen CA 125 kunnen onderverdeeld worden in twee hoofdgroepen die afzonderlijke antigen domeinen herkennen: een groep MoAbs die reageert zoals OC 125 en een tweede groep die voornamelijk reageert zoals M11. CA 125 is geen specifieke tumormarker: het wordt gesynthetiseerd door zowel normale - als maligne cellen van verschillende oorsprong. Verhoogde concentraties kunnen bijvoorbeeld worden gemeten in ascites, amnionvloeistof, broncheoalveolaire vloeistof enz. en in serum van patiënten met benigne en maligne aandoeningen. CA 125-waarden blijken leeftijds- en menopauzestatus gerelateerd te zijn. Ze ver-

tonen ook schommelingen gedurende de normale menstruele cyclus en gedurende de zwangerschap. In benigne omstandigheden, zoals bij intra-abdominale bloedingen, een operatie, infectie en endometriose kunnen verhoogde serum CA 125-waarden gemeten worden. Menopauze en hysterectomie resulteren in een significant lagere CA 125-concentratie. Niet alleen bij vrouwen, maar ook bij mannen kunnen in het serum hoge concentraties CA 125 gemeten worden, bijvoorbeeld na een buikoperatie en bij patiënten met pleuravocht.

Conclusie: Een CA 125-verhoging in het serum is niet specifiek voor ovariumpathologie, omdat in veel andere maligne en benigne aandoeningen en zelfs in fysiologische omstandigheden een verhoogd CA 125 kan worden gemeten.

The use of CA 125 in clinical practise: can it improve management and save money?

G. RUSTIN

Consultant Medical Oncologist, Mount Vernon Hospital, Northwood, Middlesex, England

The currently used endpoints used in managing patients and in trials of ovarian cancer are response, time to progression and survival. A large proportion of patients with ovarian cancer are not evaluable by standard response criteria. Progression-free survival is increasingly difficult to determine as patients start relapse therapy purely on the basis of a rise in CA 125 level. It is often difficult in randomised trials to determine the survival benefit from any particular treatment, because of a potential benefit from other therapies. Precise definitions for response according to CA 125 have been shown to be as accurate as standard criteria in 19 clinical trials of 14 different drugs, and are applicable to more patients than standard criteria and at reduced cost. A biological response based on CA 125 was defined as either a 50% or a 75% reduction in CA 125 levels. To reduce the chance of falsely predicting a response, the 50% CA 125 response definition required 4 CA 125 levels, 2 initial elevated samples and a sample showing a 50% decrease requiring confirmation by a fourth sample. The 75% CA 125 response definition required only 3 CA 125 levels with a serial decrease of at least 75%. In both 50% and 75% response definitions, the final sample has to be at least 28 days after the previous sample. For clinical trials, these response definitions are best calculated by computer program (Rustin et al. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1733-1739).

We have previously shown that serial measurement of CA 125 during initial chemotherapy can predict progression (Rustin et al. *Eur J Cancer* 1992; 28: 79-82). When precise definitions were used it was possible to demonstrate that if the CA 125 measurements were acted upon, considerable savings in unnecessary therapy and scans could be made. The Gynaecological Cancer Intergroup (GCIG) has recently produced definitions for date of progression which incorporate CA 125 (JNCI, in press). Patients are deemed to have progressed according to CA 125 if either of the following is applicable. They have a confirmed doubling of CA 125 level from the upper limit of normal having previously had a normal CA 125 level; or a confirmed doubling from the nadir CA 125 level for those whose CA 125 level never fell to the normal range. Analysis of 88 patients at Mount Vernon Hospital whose CA 125 level never fell to the normal range, showed that this CA 125 definition correctly predicted progression in 80 patients. There were 2 true negative patients, 5 false negative and 1 possible false positive who died from myocardial infarct within one month of rising CA 125. These definitions are being incorporated into new international protocols but require further validation.

HCG, een ideale tumormarker bij trofoblasttumoren

C.M.G. THOMAS

Afdeling Obstetrie-Gynaecologie en Afdeling Chemische Endocrinologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

In het navolgende wordt de betekenis van hCG als tumormarker voor de diagnostiek en behandeling van trofoblasttumoren besproken. Naast enkele biochemische aspecten van hCG wordt stilgestaan bij de moleculaire heterogeniteit van hCG. Dit heeft grote consequenties voor de verschillende immunochemische bepalingmethoden voor hCG en gevolgen voor standaardisatie en resultaten van kwaliteitsbewaking. Na bespreking van de etiologie, incidentie en diagnostiek van trofoblasttumoren wordt ingegaan op de betekenis van de serumtumormarker hCG bij de behandeling en follow-up van trofoblasttumoren. Nieuwe ontwikkelingen rond hCG zijn vooral te verwachten binnen de moleculaire diagnostiek. De vraag daarbij is of hCG β -genexpressie vanuit het CGB/LHB gencluster op chromosoom 19 bruikbaar is voor de diagnostiek van trofoblastafwijkingen. Op zoek naar enkele mogelijke toepassingen binnen de gynaecologie denken wij aan toepassing als tumormarker van de (totale en/of differentiële) hCG β -genexpressie bij het vervolgen van een persisterende trofoblast en als differentiatiemarker voor het diagnostiseren van trofoblast-

afwijkingen. Trofoblasttumoren omvatten zowel benigne als maligne vormen. Mola hydatidosa is een goedaardige woekering van trofoblastweefsel, terwijl als maligne varianten van placentatumoren zowel choriocarcinoom en soms "placental site trophoblastic tumors" (PSTT) voorkomen. Men maakt onderscheid in villeuze (complete en partiële mola) en non-villeuze 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 Zuidoostaziatische landen en ongeveer één op 2000 zwangerschappen in Nederland met een prevalentie van ongeveer 120 nieuwe patiënten per jaar, waarvan ongeveer 15% persisteert. Naast etnische afkomst vormt leeftijd (<20 jaar en > 40 jaar) een belangrijke risicofactor. Vooral bij ouderen is de kans op een molazwangerschap tienmaal groter dan

daarvoor. Een molazwangerschap wordt veroorzaakt door een stoornis tijdens de conceptie met 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). De histologisch karakteristieke eigenschappen voldoen als zodanig niet 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 mola-zwangerschap 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 nacurettage, werd door ons in het kader van de in het UMC St Radboud gevestigde Centrale Molaregistratie Nederland uitvoerig gedocumenteerd door het opstellen van een hCG-regressiecurve (1). Deze geldt voor de in ons laboratorium ontwikkelde RIA bepaling voor hCG + β (2). 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 de 95^e 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.

Literatuur

- 1 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.
- 2 Thomas CMG, Segers MFG, Houx PCW. Comparison of the analytical characteristics and clinical usefulness in tumour monitoring of fifteen hCG ($-\beta$) immunoassay kits. *Ann Clin Biochem* 1985; 22: 236-246.