

固形癌患者における腫瘍マーカーの役割

最近、PSA は「前立腺癌患者の診療に意味がない」、というような研究が報告されました。これは、研究といっても大したものではなく、ただ、過去の論文を読み返して「PSA を測定して、前立腺癌を早めに見つけたからといって、前立腺癌による死亡率の低下までは確認できていないじゃないか」という話です。では、PSA という腫瘍マーカーは意味がないのでしょうか。その問題を含めて、腫瘍マーカーに関するわかりやすい総論がありましたので、ご紹介します。

Role of tumor markers in patients with solid cancer:A critical review

Michael J. Duffy

原著 : **Duffy MJ** 2007 Role of tumor markers in patients with solid cancers: A critical review.
Eur J Intern Med 18:175-184

翻訳者 : 亀井佐知、渡辺 亨

概要

腫瘍マーカー測定は、今日最も急速に成長する医学研究分野のひとつである。感度・特異度の不足は、腫瘍マーカーの最も有用な使用目的である癌の早期発見の妨げとなっている。しかしながら、すでに癌と診断されている患者にとっては、進行の定義や治療反応の予測、治癒的術後のサーベイランスや進行癌の治療観察などに役立つ可能性がある。臨床的に役立つマーカーとしては、結腸直腸癌患者のサーベイランスとしての CEA、非セミノーマ胚細胞腫瘍の治療計画における AFP や HCG、絨毛性疾患の治療管理としての HCG、卵巣癌患者の治療評価としての CA125、乳癌患者のホルモン療法反応性を予測するエストロゲンレセプターやトラスツマブ(ハーセプチン)反応性の乳癌患者を識別する為の HER-2 がある。すでに幅広く使われているにも関わらず、PSA によるスクリーニングの前立腺癌死亡率減少への影響はいまだ証明されていない。

目次

1. はじめに
2. 早期癌のスクリーニング
3. 癌診断の補助
4. 予後規定因子
5. 治療反応性の予測因子
6. 術後サーベイランス

7. 進行がんの経過観察
8. 腫瘍マーカー測定における新しい技術
9. まとめ

1. はじめに

腫瘍マーカーは、癌存在の可能性を示し、癌の未来の動向について(転移能力や治療反応性など)の情報を与えるような分子と定義される。腫瘍マーカーは以下に示すような活用が考えられる[1,2]。

- 早期癌のスクリーニング
- 癌診断方法としての活用
- 予後規定因子
- 治療反応性の予測因子
- 原発巣切除後の経過観察の手段
- 進行癌治療のモニター

今回の目的は、これらの分野における腫瘍マーカーの使用と限界について概説することである。組織マーカー、血清マーカー両者について言及しているが、患者は固形癌のみに限定する。

2. 早期癌のスクリーニング

早期癌への感度と特異度の不足は、多くの癌の一般人口における罹患率の低さと合わせて、ほとんどの既存の腫瘍マーカーの無症候性患者に対する早期癌スクリーニングとしての使用を妨げている[3]。これらの限界にも関わらず、腫瘍マーカーの中には癌のスクリーニングテストとしてすでに活用されていたり、また現在その可能性を評価中のものがある。これらのマーカーには、新生児神経芽細胞腫スクリーニングとしてのバニルマンデル酸とホモバニリン酸[4]や、ハイリスク患者における肝細胞癌スクリーニングの AFP[5,6]、CA125 と経膈エコーを組み合わせた卵巣癌スクリーニング[7,8]や、前立腺癌スクリーニングとしての PSA[9,10]などが含まれる。今のところ、腫瘍マーカーによるスクリーニングで癌死亡率が減少するという確固たる証拠はない。

先に述べたマーカーのうち、最も広く用いられているのが早期前立腺癌のスクリーニングとしての PSA である。PSA をスクリーニングとして用いることの利点、欠点を Table 1 にまとめた。PSA を前立腺癌のスクリーニングとして用いることの問題は、そのスクリーニングによって死亡率が減少するという確立したエビデンスがないことにある[21]。

この点について述べるために、PSA によるスクリーニングを行った群と行わなかったコントロール群の間の生存率を比較した 2 つの大規模プロスペクティブ無作為化試験が現在

進行中である。European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer trial[22] と the Prostate,Lung,Colorectal and Ovarian cancer screening trial (PLCO) of the National Cancer Institute[23]である。二つのトライアルは 1990 年代半ばに始まり、現在 20 万人以上の男性が割り付けられている[22]。これらのトライアルをまとめると、スクリーニング群とコントロール群で 20%の前立腺癌死亡率の差を検出するために十分な統計学的パワーを持つ。最初の解析は 2008 年と予測され、前立腺癌の集団スクリーニングを導入するかどうかを合理的に判断する為になくてはならないエビデンスを提供してくれることが期待される[22]。

それまでは、一般住民に対する PSA スクリーニングの真価については混沌としている。ある団体がスクリーニングを勧める一方で、他の団体が実施に反対している。the American Cancer Society は 50 歳以上の男性、高リスク群では 40 歳以上の男性に、平均余命を 10 歳越えるまで毎年 PSA の測定と直腸指触診(DRE)の両方を行うよう推奨している[24]。一方で、the US Preventative Services Task Force は、現在利用可能なエビデンスは前立腺癌のスクリーニングとして PSA や DRE をルーチンとすることを推奨するにも反対するにも十分ではないと結論を下した[25]。ヨーロッパでは the European Group on Tumor Markers (EGTM) が、“前立腺癌の診断によって治療方針が変わるのならば有症状の男性での PSA の測定を推奨する。しかし前立腺癌の早期発見が害ではなく利益をもたらすというデータがない状況では、PSA が高値であれば前立腺生検を行う体勢でいる平均余命が 10 年以上ある無症状患者への PSA 測定を制限するのも理にかなっている”と表明している[26]。

無作為化試験による明確なデータがなく、別々の専門委員会による情報で混乱している状況下では、実地臨床においては医師/患者間で意志決定作業を分担することが推奨される傾向にある[21]。この方法は、スクリーニングの利点とリスクについて記した印刷物による適切な患者教育によって簡易化される。

Table 1

前立腺癌のスクリーニングテストとしての PSA の利点、欠点

利点

前立腺癌発見において、DRE よりも感度がよい[11]。

簡単で比較的安い。

特定組織の癌を発見できる[11]。

臨床症状から分かるよりも 10~12 年早く発見できる可能性がある[12]。

欠点

大規模無作為化プロスペクティブトライアルによる死亡率改善のエビデンスがない。

PSA 値の上昇は前立腺癌特異的ではない[13-16]。

PSA は早期前立腺癌患者全員で上昇するわけではない[13,14,17-19]。

検査処置により一過性の PSA 値上昇が起こりうる[20]。

3. 癌診断の補助として

スクリーニングとしての感度と特異度の不足は、一般的に、腫瘍マーカーの一次診断手段としての使用を妨げている。しかし、特定のマーカーが癌発見の助けとなる場合もある。そんな状況のひとつが原発不明癌の診断時である。原発不明の転移性病変とは、臨床経過や身体検査、胸部レントゲンやルーチンの血液や尿検査、組織学的、顕微鏡的検査を行ってもなお原発組織が不明な転移と定義される[27]。これらは癌全体の 5~10%を占める。適切な患者マネジメントは原発巣の特定に拠るところが多いため、これらの患者は診断が難しく治療に難渋する。

幸運なことに、いくつかの治療可能な原発不明癌は診断に役立つような血清マーカー値の上昇を示す。これらの中には、HCG を産生する絨毛癌、AFP や HCG を産生するような胚細胞腫瘍、PSA が上昇するような前立腺癌、CA125 を産生するような卵巣癌や CA15-3 が上昇するような乳癌が含まれる[28]。

National Cancer Center Network (NCCN) と European Society of Medical Oncology (ESMO) のガイドラインによると、AFP、HCG、PSA はすべての原発不明男性癌患者において測定することが求められている[29,30]。女性の場合は、縦隔腫瘍では AFP と HCG、腹膜や鼠径リンパ節の腺癌では CA125、腋窩リンパ節陽性の腺癌ではエストロゲンレセプター(ER)、プロゲステロンレセプター(PR)、HER-2 を測定することが求められている[29]。

腫瘍マーカーによる原発不明癌の診断には限界があることに注意することが大切だ。というのも、PSA とサイログロブリン(甲状腺切除後の分化型甲状腺癌を特定するのに用いる)を除いて、腫瘍マーカーは組織特異的ではない。さらに、理論的には絨毛性疾患の女性で 100%上昇するという HCG を除いて、特定の癌の患者すべてで上昇する現在利用可能なマーカーは存在しない。例えば、精巣のセミノーマの 70%が HCG 陰性であるのに対し、非

セミノーマ胚細胞腫瘍(NSGCT)患者でもおよそ 20%が HCG、AFP 両方とも産生していない[31]。

原発不明癌の診断に役立つ可能性に加えて、腫瘍マーカーは特定の状況で鑑別診断の手がかりにもなる。例えば、CA125 は閉経後女性の骨盤内腫瘍の良性、悪性診断の補助として用いられる[32,33]。EGTM は近年、このような骨盤内腫瘍のある閉経後女性に CA125 の測定を推奨している。この委員会では、35U/L 以上の上昇を認めた患者は、腹部の検査やリンパ節採取、大網切除術や細胞数減少手術を専門とする外科医に紹介すべきとされている[34]。これは、卵巣癌患者が一般外科医に治療されるよりも婦人科腫瘍医に治療された方が良いという結論からきている[35]。

骨盤内腫瘍のある閉経前女性では、良性疾患（婦人科疾患のみならず）の数が多く複雑となるため、CA125 利用価値は小さい[34]。このため、the American College of Obstetricians and Gynecologists は骨盤内腫瘍がある閉経前女性では、CA125 の高度上昇(200U/L 以上)が見られる場合に、婦人科腫瘍専門医への紹介やコンサルテーションを検討するよう推奨している[36]。

腫瘍マーカーはまた、組織学的形態の異なる腫瘍について検討するときに役立つ。例えば、AFP と HCG は 2 つの主な胚細胞腫瘍の形態を区別するのに用いられる。セミノーマと過誤腫など。非セミノーマ患者の 40~80%に HCG か AFP いずれかの上昇がみられる[37-39]。対照的に、AFP はセミノーマ患者ではけして上昇せず、HCG は 20~30%の症例で上昇する[38,39]。組織学的にはセミノーマだが血清 AFP 値が上昇している患者の場合、非セミノーマとして治療を行うべきである[39]。

4. 予後を規定する

適切な患者管理には信憑性のある予後・予測因子が必要である。予後マーカーとは、全身補助療法を行わない場合の病気の経過を予測する因子のことである[40]。対照的に、予測マーカーとは特定の治療に対し反応するか抵抗するか、その治療反応性を表す因子のことである[40]。

古典的な癌予後因子としては、腫瘍サイズや腫瘍のグレード、局所リンパ節転移の数があ。腫瘍マーカーは期待が低く、めったに臨床現場で予後決定に用いられることはない。しかし、以下の場合には腫瘍マーカーが予後因子として役に立つだろう。

- 典型的な予後因子に付加的、もしくは独立した予後情報を提供している場合。
- 既存の予後因子よりも強い予後情報を提供している場合。
- 古典的な基準によって分けられた臨床的に重要なサブグループ、リンパ節転移陰性の乳癌や Stage II の結腸癌などの、予後情報を提供する場合。これらの状況では、予後因子的マーカーが補助化学療法の必要な患者と必要ない患者を区別するのに役立つだろう。

予後を規定する腫瘍マーカーは血清、腫瘍組織双方で測定される(Table 2)。血清マーカーは、その濃度から腫瘍の大きさや未知の転移性病変の存在を反映することで予後因子的素質を持っている。一方、最適な組織由来予後因子とは、細胞増殖の活性化や転移誘発に原因として関係するような分子である。

こうした中で最も検証されている血清予後マーカーは、非セミノーマ胚細胞腫瘍患者の AFP や HCG、LDH である[51]。実際、治療前の AFP、HCG、LDH の値が、最近の the Union International Contre le Cancer(UICC)の非セミノーマ胚細胞腫瘍ステージングシステムに項目として含まれている[54]。現在非セミノーマ胚細胞腫瘍患者のステージングの為にこれらのマーカーを測定することは、EGTM[55]や ESMO[56]、the European Association of Urologist(EAU)[57]など多くの専門委員会にて推奨されている。

予後的目的で幅広く研究されている他の血清マーカーとしては、結腸直腸癌患者(CRC)における CEA がある。いくつかの研究で、術前の CEA が $5\mu\text{g/L}$ 以上の結腸直腸癌患者ではそれ以下の患者と比べて悪い結果となることが示された[46,47]。これらの研究のいくつかでは、CEA の予後的影響は、腫瘍のステージとは独立したものであり、ステージ II (Duke's B)患者の予後を規定するものでもあると認めている[46,47]。補助化学療法は一般的にステージ II の結腸癌患者には勧められない[58]が、CEA 値が上昇しているようなステージ II 患者ではこれらの治療が考慮される。しかしながら、術前に CEA が高値であったステージ II 結腸癌患者の補助化学療法の効果を、術前に高値でなかった群と比較したエビデンスは発表されていない。

リンパ節浸潤や腫瘍サイズ、腫瘍のグレードは浸潤性乳癌において古典的な予後因子である。しかし、近年の the St Gallen Consensus Conference では HER2 をこの腫瘍のリスク分類に導入することを勧めている[59]。HER-2 遺伝子は浸潤性乳癌患者の 20~30%で増幅もしくは過剰発現している。HER-2 の増幅や過剰発現は一般的に悪い予後と関連づけられる[42]。2005 年の St Gallen Consensus Panel によると、低リスク乳癌はリンパ節転移陰性で腫瘍径が 2cm 以下、組織グレード 1 で脈管浸潤がなく、35 歳以上、HER-2 の過剰発現も増幅もないものと定義される。リンパ節転移陰性で HER-2 の増幅や過剰発現を認める場合は中間リスクに分類される。高リスク群は 3 つのリンパ節転移と HER-2 の増幅や過剰発現の存在や、4 つ以上のリンパ節転移があるものと定義される[59]。HER-2 を乳癌の予後規定に用いることは EGTM においても推進されている[60]。

乳癌の予後を規定するその他のマーカーとして ER がある。もともと ER はホルモン反応性乳癌を選別するためのものであったが、ER 陽性患者は陰性患者と比べて予後がいい傾向にある。すくなくとも診断後最初の 5~6 年間は[41,61]。しかし、全体として ER は比較的弱い予後因子でリンパ節転移陰性の患者ではほとんど影響がなく[41,61]、これらのサブグループの患者では新しい予後規定因子が早急に望まれる。

乳癌の予後マーカーとして最も確証を得ている 2 つが、ウロキナーゼプラスミノーゲン

アクチベーター (uPA) と PAI-1 である。リンパ節転移陰性乳癌患者では、近年これらの蛋白の予後の重要性が、無作為化プロスペクティブ試験[62]と、公表されているものもないものを含めた (8000 人以上の患者) 集積解析の両者によって検証された[63]。uPA と PAI-1 が低値な腋窩リンパ節転移陰性患者は、再発リスクが低く補助化学療法による副作用や費用から免れることができそうである[62,63]。一方、uPA や PAI-1 が高値のリンパ節陰性患者は、リンパ節転移が 3 つある患者とほぼ同じくらい比較的進行リスクが高い[64]。それゆえに、これらの患者は補助化学療法を受ける必要がある。特に uPA、PAI-1 両方が高値の患者は補助化学療法によって治療効果が増す[64,65]。uPA と PAI-1 はレベルの高いエビデンスで検証された[62,63]にも関わらず、これらのマーカーはまだ臨床の場では普及していない。

Table 2

癌の予後を表す腫瘍マーカー

乳癌	エストロゲンレセプター、HER-2 uPA、PAI-1	[41-43]
前立腺癌	PSA	[44,45]
結腸直腸癌	CEA	[46,47]
卵巣癌	CA125	[48,49]
肺癌	CYFRA21-1	[50]
非セミノーマ胚細胞腫瘍	AFP、HCG、LDH	[51]
絨毛膜疾患	HCG	[52]
神経芽細胞腫	N-myc 遺伝子増幅	[53]

ER、HER-2、uPA、PAI-1、N-myc は腫瘍組織より定量しなければならない。
その他のマーカーは血清から測定できる。

5. 治療反応性予測

癌の治療反応性はそれぞれ大いに異なり、予測マーカーは腫瘍学においてとても重要である。例えば、たいていの癌種ではごく一部の患者だけが特定の全身療法の効果を得る。これらの治療反応性患者をプロスペクティブに選別することは、患者を不要な副作用から守りより効果的な治療を可能にする[66]。さらに、正確な予測マーカーがあれば、少なからぬ費用削減となるだろう。しかしながら、現在実際に臨床で用いられているのは極わずかな腫瘍学的予測マーカーのみである(Table 3)。

腫瘍学における模範的予測マーカーといえ、乳癌患者のホルモン治療反応性を選別する ER である。例えば、進行乳癌において、ER 陽性乳癌のおよそ 55%が内分泌治療に反応する。一方 ER 陰性乳癌においてその反応性は 10%未満である[41]。同様に、早期乳癌患者では、ER 陽性患者は陰性患者と比べ 7~8 倍補助タモキシフェン療法の効果が高い[41]。

EGTM や ASCO、NACB のガイドラインによれば、ER 分析はすべての乳癌患者において行われるべきものである[60,76,77]。PR は、ER と PR 両方陽性の場合に、ER 陽性 PR 陰性の患者よりもホルモン療法のメリットが大きい可能性を示す為、ER とあわせて測定すべきである[78]。

最近の報告で、ER 陽性 PR 陽性腫瘍では、抗エストロゲン薬であるタモキシフェンと同様の効果が、アロマターゼインヒビターであるアナストロゾールでもあることが発表された[79]。それに対し、ER 陽性 PR 陰性腫瘍の場合は、アロマターゼインヒビターへの反応がタモキシフェンよりもよい傾向にあった。同様な調査としてレトロゾールとタモキシフェンを比較したのがあるが、ER と PR の状態にもとづく再発の差は認められなかった[80]。後者の平均調査期間は、タモキシフェンとアナストロゾールを比較した前者が 68 ヶ月[79]なのに対しわずか 26 ヶ月であった[80]。

さらに最近登場した予測マーカーとして、トラスツマブ(ハーセプチン、Roche)治療を行う乳癌患者を選別するのに用いる HER-2 があげられる。トラスツマブは HER-2 に直接拮抗するモノクローナル抗体である。HER-2 陽性進行乳癌患者に抗癌剤を投与する場合、抗癌剤単独投与と比ベトラスツマブ併用は、非進行期間(7.4 ヶ月対 4.6 ヶ月、 $p<0.001$)、全生存期間(25.1 ヶ月対 20.3 ヶ月、 $p=0.046$)ともに改善することが示されている[68]。HER-2 陽性の早期乳癌患者に抗癌剤と同時もしくは抗癌剤投与後に用いた場合、トラスツマブは再発リスクをおよそ 50%減少させた[69,70]。

臨床前研究によって、トラスツマブが腫瘍退縮を導くには HER-2 遺伝子の増幅もしくは過剰発現が必要であることがわかっている[81]。つまり、トラスツマブは HER-2 遺伝子の増幅または HER-2 蛋白の過剰発現を認める乳癌患者にのみ投与されるべきである。それゆえ、現在 HER-2 分析の一番の臨床的価値、そして唯一の必須使用はトラスツマブ治療の適応患者を選別する場合である。

トラスツマブにより HER ファミリー蛋白のひとつを抑制することは、そのほかの HER ファミリー分子を抑制するための模範となった。特に HER-1(EGFR として知られている)において、EGFR はあらゆる種類の癌において突然変異や過剰発現している[82]。2つの主な抗腫瘍治療としてモノクローナル抗体とチロシンキナーゼインヒビター(TKIs)が EGFR に作用する[83]。近年 2つの TKIs、ゲフィチニブとエルロチニブがいくつかの癌の治療法として研究されてきた。進行非小細胞肺癌(NSCLC)など。これらの TKIs はキナゾリアミン類に属し、ATP 結合組織において ATP と競合することで EGFR の TKI 活性を妨害する[83]。

初期の研究で、欧米人の約 10%、日本人の 30%の化学療法抵抗性非小細胞癌患者がこれらの薬剤に反応した[71-73]。興味深いことに、EGFR の TKI ドメインにおける特定の変異が臨床反応と関係することが分かった。実例として、予備試験報告ではあるが、TKIs による治療に反応しなかった 29 人の患者では EGFR になんの変異も認められなかったのに対し、客観的に反応を示した患者の 25/31(81%)で EGFR の変異が認められた[71]。その後の

研究で、この結果は追認されている。例えば、3000人以上の患者を含む15のすでに公表された論文をまとめた最近のレビューで Chan ら[73]は、ゲヒチニブまたはエルロチニブに反応する非小細胞肺癌患者では、反応しない患者群と比べて高率に EGFR の変異があることを示した(77%対 23%)。しかし、変異のある患者の約 12%は進行性の病気で、その他 86%がワイルドタイプ EGFR を発現した安定病態の患者であった。EGFR の変異同様、EGFR 遺伝子の増幅もまた非小細胞肺癌患者の TKI 効果の予測要素となる[84,85]。

Table 3 腫瘍学的予測マーカー		
癌	治療	マーカー
乳癌	内分泌	エストロゲンレセプター(ER)[41,67] プロゲステロンレセプター(PR)
乳癌	トラスツマブ (Herceptin)	HER-2 [67-70]
肺癌	イレッサ(gefitinib) エルロチニブ	EGFR(特異的変異) [71-73]
消化管間質性腫瘍	イマチニブ	c-kit(特異的変異) [74,75]

6. 術後のサーベイランスとして

現在の腫瘍マーカーの主な使用方法のひとつが、癌と診断のついた患者の術後フォローアップ手段である(Table 4)。この診療は、再発や転移の早期発見が癌根治の可能性や生存率の向上に影響するという仮定に基づいている。しかしながら多くの癌種において、現在この規模の大きな仮定を支持するエビデンスはない。例えば、CEA と CA15-3 は新たに乳癌と診断された患者の経過観察として幅広く使用されているが、これらの全生存期間や QOL に対する影響は今現在不明である[76,77,86]。同様に、卵巣癌の術後無症状患者に CA125 を測定する効果も証明されていない[34,87]。

他方で、マーカーの定期測定が経過観察中必須となる場面がある。例えば、AFP と HCG 両者の定期測定が、精巣非セミノーマ胚細胞腫瘍患者の精巣切除後フォローに必須となっている[37-39]。この場合の測定頻度については、ESMO が最初の 1 年間は毎月、2 年目は 2 ヶ月ごと、3 年目は 4 ヶ月ごと、そしてその後は 5 年目まで 6 ヶ月ごとに測定するよう推奨している[56]。精巣非セミノーマ胚細胞腫瘍患者の根治術後に、放射線学的や臨床的所見なしに AFP や HCG が継続的に上昇するという事は、病気の活動性を暗示し、偽陽性になるような原因を排除できれば、治療開始の指標になるだろう[37]。

HCG の定期測定もまた、胞状奇胎掻破後女性の経過観察において必須である[52,88]。これらの患者における妊娠性絨毛新形成(GTN)を発見するために以下に示す基準が提唱されている[93]。

- GTNは、HCGのプラトーが3週間以上の期間で4測定以上持続すると診断される。
- GTNは、HCGの高値が3週間以上連続測定で認められると診断される。
- GTNはHCGの上昇が6ヶ月以上継続すると診断される

胞状奇胎掻破後のGTN発見に、HCGは理想の腫瘍マーカーと言える[1]。というのも

- HCG値は絨毛性疾患患者のほぼ全員で上昇する。
- HCGは小さな容積の絨毛性疾患においてもとても感度がいい。
- 胞状奇胎と診断された女性の悪性絨毛性疾患有病率は相対的に高い(3~10%)。
- 効果的な抗癌剤治療が悪性絨毛性疾患に行えようになる。

HCG測定と効果的抗癌剤治療の施行により、ここ数十年悪性絨毛性疾患死亡率は大きく減少した。

もうひとつの術後経過観察項目として幅広く使用されているマーカーが、結腸直腸癌根治術後のCEAである。中間リードタイムおよそ5ヶ月の初期の研究で、CEAの連続測定が結腸直腸癌の再発/転移を感度約80%、特異度約70%で検出することが示された[46,47]。CEAは結腸直腸癌の再発に最も頻用される指標のひとつであり、目下、根治可能再発病変、特に肝臓の病変を発見するのに最も費用対効果がよい[46]。

いくつかのメタアナリシスで、結腸直腸癌患者の徹底的経過観察と最低限の経過観察、経過観察なしの場合の結果が比較されている[94-98]。これらすべてで徹底的経過観察は、わずかながら、統計学的に明らかによい生存率を導くと結論された。うち2つのメタアナリシスで、CEAモニタリングの生存率改善への特別な寄与が調査された。Bruinvelsらは、徹底的経過観察はCEAの定期的測定が行われて初めて生存率を改善すると示した[94]。同様に、Figueredoらは、CEA測定が生存率に確かに影響を与え、CEAを測定しそびれると確実な効果は得られないと結論した[97]。

CEAが結腸直腸癌の肝転移を発見するのに高い感度を持ち、その肝転移巣の治療として手術療法が効果的であることから、ASCO[76,77]とEGTM[99]両者の専門委員会は、ステージIIもしくはステージIIIで、肝転移が起こった場合に肝切適応となる候補者に対しては、定期的なCEA測定の実施を推奨している。これらの専門委員会によれば、CEA測定は初めの診断から少なくとも3年間は2~3ヶ月ごとに実施するべきとある。3年後以降は、測定頻度は下がり、例えば6ヶ月ごとなどになる。Dukes A(ステージI)の患者では相対的によい生存率であることから、この群の患者には定期的な術後サーベイランスは推奨されていない。

術後サーベイランスとして有効なマーカーのもう一つが、高分化甲状腺癌に対するサイログロブリン(TG)である。TGは、通常甲状腺濾胞細胞のみで合成される。甲状腺摘出術、

残存組織切除後には、血清 TG 濃度は測定不可能となるはずである。この為 TG 値の上昇は甲状腺組織の残存もしくは甲状腺癌の再発/転移を示す。

TG の甲状腺癌再発/転移発見の感度は、TSH 高値の存在があると増加する。TSH の値が高値(>30mU/L)であれば、TG を測定するべきである。TSH の高値は、T4 の低下と組換え TSH 投与によって生じる。

TSH 値による影響同様、血清 TG 濃度はまた TG の自己抗体の存在によっても変わる[91]。TG 測定の定量法において、自己抗体は TG の偽低値も偽高値も生み出す。自己抗体は甲状腺癌患者の 25%に存在し[91]、TG 値結果の解釈を複雑にする。

NCCN ガイドラインによれば、TSH や抗 Tg 抗体同様 TG は、分化型甲状腺癌甲状腺摘出術後 6~12 ヶ月目に測定するべきとある[100]。そして患者が再発しなければ、一年ごとに測定が必要となる。超音波陰性の低リスク患者では、組換え TSH 投与による TG 合成刺激を考慮する必要がある[100]。

7. 進行癌の治療経過モニター

術後サーベイランスと同様に、腫瘍マーカーは進行癌患者の治療モニターとしてもよく用いられる。一般に、原発性癌の根治術後サーベイランスに用いるのと同じマーカーを進行癌のモニタリングに用いる。治療の不成功を暗示する連続したマーカー値の上昇は、治療の中断や代替治療への変更、研究中の新しい治療に対する臨床試験への参加といった結論を導くだろう。反対に、腫瘍の縮小を示す一貫したマーカー値の低下は治療継続を肯定する。

マーカーは特に、典型的な基準では評価できない癌患者をモニタリングするのに役立つ。例えば、評価不可能病変(放射線照射領域や溶解または硬化した骨病変など)を持つ乳癌患者の治療モニタリングに腫瘍マーカーを用いることが勧められている[101,102]。

同様に、卵巣癌減量手術後の多くの患者は腫瘍体積が小さく、触知や CT、超音波といった放射線学的手段では見つけることができない為、治療反応性について評価するのは難しい。このような状況では、CA125 の定期的測定が推奨される[34,87,103]。実際、最近の研究で CA125 の測定は、卵巣癌の 2 次治療としての抗癌剤治療において放射線学的評価よりも生存率予測において優れていることが示された[104]。

進行癌の治療モニタリングの間に、腫瘍容量の増加や減少と関係ない連続的なマーカー値の変化が起こる事を考慮しなければならない。例えば、化学療法開始後の一過性の血清マーカーの上昇が精巣非セミノーマ胚細胞腫瘍の血清腫瘍マーカー AFP や HCG[105]、乳癌の CA15-3[106]、結腸直腸癌の CEA[107]で報告されている。これら一過性の上昇は、癌の進行というよりは治療による腫瘍細胞アポトーシスやネクローシスによるものの可能性が高い。

8. 腫瘍マーカー測定の新技術

腫瘍マーカー測定 of 古典的方法が、血清マーカーに対する ELISA 法と組織マーカーに対する免疫組織学的測定法である。これらの技術では、一度にひとつまたはわずかなマーカーしか検出することができない。しかし、DNA マイクロアレイとプロテオミクスといった 2 つの新しい技術によれば、数百、数千のマーカーを同時に検出することができる。これら個々のマーカーの感度・特異度は既存のマーカーよりも小さいが、高度生命情報科学への応用により、少ないマーカーから得られるよりも厳密な予測情報を提供することが期待される[108]。

DNA マイクロアレイは、一本鎖 DNA 分子が規定の場所に配置されるスライドガラスやシリコンチップ、ナイロン膜などの道具が必要である。ここ数年、マイクロアレイ使用の可能性について、形態類似腫瘍の区別や原発不明癌の識別、強力で独立した予後情報の提供、特殊抗癌治療に対する反応性や抵抗性の予測などの研究が行われてきた[109]。マイクロアレイは標準的診断法を補い、さらに個別化した患者マネジメントへの可能性を秘めている[109]。

DNA マイクロアレイは様々な種類の癌に対して行われてきた[109]が、最も有望なデータとして乳癌に関係するものがある[110]。2002 年 Van't Veer らは、78 人の 55 歳以下のリンパ節転移陰性患者で、およそ 25000 遺伝子の発現測定に対する DNA マイクロアレイ使用について発表した[111]。これらの報告によると、65 人の患者において、転移発生を予測する 70 の遺伝子からなる表現型が認められた(予測精度 83%)。この表現型を独立した 19 人の乳癌患者グループに当てはめると、85%の感度で予後不良、特異度 85%で予後良好と予測された。DNA マイクロアレイの表現型の予後的価値は、続いて 295 人の患者に対する研究で検証された[112]。さらにこの表現型に対するプロスペクティブな無作為化試験が現在計画されている[113]。

マイクロアレイでは mRNA レベルで複数のマーカーを測定する一方、プロテオミクスは複数の蛋白を測定する。プロテオミクス技術には、2D ゲル電気泳動や組織マイクロアレイ、抗体マイクロアレイ、SELDI-TOF 質量分析法(MS)などの異なる方法がある[114]。後半の方法が臨床で最も広く行われているプロテオミクスである。予備的な大規模で不明確な結果ではあるが、SELDI-TOF MS は既存の腫瘍マーカーと比べ癌の鑑別において感度・特異度ともに改善する可能性示された[108,114,115]。

臨床応用に大切なのは、遺伝子発現とマイクロアレイ両者が、シンプルで標準化され、結果が客観的に評価できる、現実的に低コストな方法で行われることである。そして最も重要なのは、予備試験ではあるが、期待される早期研究結果が大規模プロスペクティブ無作為化試験で実証されることである[109]。

9.まとめ

特定の癌の患者に対する最適な管理の為に、現在腫瘍マーカーが必需品である。必須マーカーとしては、乳癌患者のホルモン療法反応性を予測する ER・PR、同じく乳癌でトラ

スツマブ治療の適応者を区別する HER-2、非セミノーマ胚細胞腫瘍の予後・サーベイランス・治療反応性のモニタリングとしての AFP と HCG、直腸結腸癌術後のサーベイランスとしての CEA、卵巣癌の治療モニタリングとしての CA125、絨毛膜疾患患者のサーベイランスや治療モニタリングとしての HCG などがある。その他に幅広く使用されている前立腺癌スクリーニングとしての PSA と診断後の乳癌患者フォローアップのための CA15-3 の価値についてははっきりしない。

今日標準使用されるマーカーのほとんどは蛋白で、血清の免疫測定法にて測定される。将来的には DNA マイクロアレイや組織アレイ、プロテオミクスのような新しい技術が癌患者の診断や治療において用いられるだろう。現存の有効データによると、マイクロアレイは予後定義と治療反応性予測に革命を起こし[109]、一方プロテオミクスは早期癌診断において現在行われている検査よりも感度特異度ともに優れた情報を提供するだろう[108,114,115]。しかしながら、これらの新しい技術が臨床において標準実施が推奨されるには検証が必要である。

9.1. 学習ポイント

- 感度・特異度の不足が早期癌診断に対する現存のマーカーの使用を妨げている。しかし現在、前立腺癌スクリーニングにおける PSA と卵巣癌スクリーニングにおける CA125（超音波併用）の有効性についてのプロスペクティブ無作為化試験が実施中である。
- 時には、腫瘍マーカーが鑑別診断の補助をしたり(閉経後女性の骨盤内腫瘍の鑑別における CA125 など)、原発不明癌の原発巣識別に役立つこと(根治可能性のある胚細胞腫瘍や前立腺癌を区別するための男性における AFP、HCG、PSA 測定の推奨など)がある。
- 非セミノーマ胚細胞腫瘍における AFP や HCG、LDH のように、一部のマーカーは独立した予後情報を提供する。予後因子として用いられるマーカーには、直腸結腸癌の CEA、絨毛膜疾患の HCG、前立腺癌の PSA、卵巣癌の CA125、乳癌の uPA/PAI-1 や HER-2 などがある。
- もっとも確立された予測因子として、乳癌患者の内分泌治療反応性を調べる ER と PR、トラスツマブ反応性を予測する HER-2 がある。
- 術後サーベイランスに推奨されるマーカーとしては、非セミノーマ胚細胞腫瘍患者の AFP と HCG、絨毛膜疾患患者の HCG、直腸結腸癌患者の CEA、甲状腺高分化癌患者のサイログロブリンが含まれる。
- 腫瘍マーカーは進行癌患者の治療モニタリングとして用いられることもある。特に既存の基準では評価困難な場合に(卵巣癌患者における CA125 など)。
- DNA マイクロアレイとプロテオミクスは新しい世代の腫瘍マーカーとして有望だ

が、まだ一般臨床で活用されるまでには至っていない。

謝辞

今回の報告は the Health Research Board of Ireland と the Irish Cancer Society の協力の下に行われた。

参考文献

- [1] Duffy MJ. Clinical uses of tumor markers: a critical review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001;38:225–62.
- [2] Thomas CMG, Sweep CGJ. Serum tumor markers: past, state of the art and future. *Int J Biol Markers* 2001;16:73–86.
- [3] Roulston JE. Limitations of tumor markers in screening. *Br J Surg* 1990;77:961–2.
- [4] Woods WG, Tuchman M, Robison LL, Bernstein M, Leclerc JM, Brisson LC, et al. A population-based study on the usefulness of screening for neuroblastoma. *Lancet* 1996;348:1682–7.
- [5] Regan LS. Screening for hepatocellular carcinoma in high-risk individuals, a clinical review. *Arch Intern Med* 1989;149:1741–4.
- [6] Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, Tinessa V. Alfa-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S108–12 [suppl].
- [7] Jacobs I, Skates SJ, MacDonald N, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1207–10.
- [8] Bell R, Petticrew M, Sheldon T. The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1136–47.
- [9] de Koning HJ, Schroder FH. PSA screening for prostate cancer. *Ann Oncol* 1998;9:1293–6.
- [10] Hernandez J, Thompson IM. Prostate-specific antigen: a review of the validation of the most commonly used cancer biomarker. *Cancer* 2004;101:894–904.
- [11] Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol* 1994;151:1283–90.
- [12] Carter HB, Morrell CH, Pearson JD, Brant LJ, Plato CC, Metter EJ, et al. Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res* 1992;52:3323–8.
- [13] Duffy MJ. PSA as a marker for prostate cancer. *Ann Clin Biochem* 1996;33:511–9.
- [14] Bunting PS. Screening for prostate cancer with prostate specific antigen: beware of the biases. *Clin Chim Acta* 2002;315:71–97.
- [15] Zappa M, Ciatto S, Bonardi R, Mazzotta A. Overdiagnosis of prostate carcinoma by screening: an estimate of the Florence Screening Pilot Study. *Ann Oncol* 1998;9:1297–300.
- [16] Ford ME, Havstad SL, Demers R, Johnson CC. Effect of false-positive prostate cancer screening results on subsequent positive cancer screening behavior. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14: 190–4.
- [17] Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Milford Ward A, Patnick J, Price C, et al. Use of PSA isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2–10 ng/ml: systematic review and metaanalysis. *Eur Urol* 2005;48:386–99.
- [18] Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level b4 ng per millilitre. *N Engl J Med* 2004;350:2239–46.
- [19] Carter HB. Prostate cancers in men with low PSA levels, must we find them? *N Engl J Med* 2004;350:2292–4.
- [20] Price C, Allard J, Davies G, Dawnay A, Duffy MJ, France M, et al. Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. *Ann Clin Biochem* 2001;38:188–216.
- [21] Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer (Review). *The Cochrane Collaboration*. J Wiley and Sons Ltd.; 2006. Issue 4.
- [22] De Koning HJ, Auvinen A, Berenguer Sanchez A, Calais da Silva F, Ciatto S, Denis L, et al. Large-scale randomised prostate cancer screening trials: program performances in the European randomised screening for prostate cancer trial and the prostate, lung, colorectal and ovary cancer trial. *Int J Cancer* 2002;97:237–44.
- [23] Gohagan JK, Prorok PC, Kramer BS, Hayes RB, Joyce E.

- The prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial of the National Cancer Institute. *Cancer* 1995;75(Suppl 7):1869–73.
- [24] Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer. *CA Cancer J Clin* 2006;56:11–25.
- [25] US Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002;137:915–6.
- [26] Semjonow A, Albrecht W, Bialk P, Gerl A, Lamerz R, Schmid H-P, et al. Tumor markers in prostate cancer: EGTM recommendations. *Anticancer Res* 1999;19:2785–820.
- [27] Gamble AR, Bell JA, Ronan JE, Pearson D, Ellis IO. Use of tumor markers to identify primary site of metastatic cancer. *Br Med J* 1993;306:295–8.
- [28] Savage P. Tumor markers of unknown primary origin: a clinical perspective. *Ann Clin Biochem* 2006;43:1–2.
- [29] NCCN Practice Guidelines in Oncology, v.1.2005, Occult Primary. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/occult.pdf Accessed 1 Nov, 2006.
- [30] Briasoulis E, Tolis C, Bergh J, Pavlidis N. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cancers of unknown primary site (CUP). *Ann Oncol* 2005;16(Suppl 1):i75–6.
- [31] Bosl GJ, Geller NL, Cirrincione C, Nisselbaum J, Vugrin D, Whitmore Jr WF, et al. Serum tumor markers in patients with metastatic germ cell tumors of the testis. A 10-year experience. *Am J Med* 1983;75:29–35.
- [32] Jacobs IJ, Rivera H, Oram DH, Bast RC. Differential diagnosis of ovarian cancer with tumour markers CA 125, CA 15-3, and TAG-72-3. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:1120–4.
- [33] Schutter EM, Kenemans P, Sohn C, Kristen P, Crombach G, Westermann R, et al. Diagnostic value of pelvic examination, ultrasound and serum CA 125 in post-menopausal women with a pelvic mass. *Cancer* 1994;74:1398–406.
- [34] Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, Rustin GJS, Soletormos G, Torre GC, et al. CA 125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:679–91.
- [35] Earle CC, Schrag D, Neville BA, Yabroff KR, Topor M, Fahey A, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcome for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:172–80.
- [36] ACOG Committee Opinion. The role of the generalist obstetrician–gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100:1413–6.
- [37] Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1977;337:242–51.
- [38] von Eyben FE. Laboratory markers and germ cell tumors. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003;40:377–427.
- [39] Gori S, Porrozzini S, Roila F, Gatta G, De Giorgi U, Marangolo M. Germ cell tumors of the testis. *Crit Rev Oncol Haematol* 2005;53:141–64.
- [40] Lonning PE. Study of suboptimum treatment response: lessons from breast cancer. *Lancet Oncol* 2003;4:177–85.
- [41] Duffy MJ. Estrogen receptors: role in breast cancer. *Crit Rev Clin Lab Med* 2006;43:325–47.
- [42] Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Clark E, Ayers M, Symmans WF, et al. The HER-2/neu and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist* 2003;8:307–25.
- [43] Duffy MJ. Urokinase plasminogen activator and its inhibitor, PAI-1, as prognostic markers in breast cancer: from pilot to level I evidence studies. *Clin Chem* 2002;48:1194–7.
- [44] Diblasio CJ, Kattan MW. Use of nomograms to predict the risk of disease recurrence after definitive local therapy for prostate cancer. *Urology* 2003;62(Suppl 6B):9–18.
- [45] Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF, Wheeler M, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766–711.
- [46] Duffy MJ. CEA as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful. *Clin Chem* 2001;47:624–30.
- [47] Sener SF, Imperato SF, Chmiel J, Fremgen A, Sylvester JA. The use of cancer registry data to study preoperative carcinoembryonic antigen level as an indicator of survival in colorectal cancer. *CA A Cancer J Clin* 1989;39:50–6.
- [48] Board RE, Bruijns CTPH, Pronk AE, Ryder WD, Wilkinson PM, Welch R, et al. Stage- and CA 125-related survival in patients with epithelial ovarian cancer treated at a cancer center. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(suppl 1):18–24.
- [49] Fayers PM, Rustin G, Wood R, Nelstrop A, Leonard RC, Wilkinson P, et al. The prognostic value of serum CA 125 in patients with advanced ovarian carcinoma: an analysis of 573 patients by the Medical Research Council Working Party on Gynaecological Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1993;3:285–92.
- [50] Pujol JL, Molinier O, Ebert W, Daures JP, Barlesi F, Buccheri G, et al. CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients. *Br J Cancer* 2004;90:2097–105.
- [51] International Germ Cell Cancer Collaborative Group.

- International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15: 594–603.
- [52] Seki K, Matsui H, Sekiya S. Advances in the clinical laboratory detection of gestational trophoblastic disease. *Clin Chim Acta* 2004;349: 1–13.
- [53] Lee KL, Ma JF, Shortliffe LD. Neuroblastoma: management, recurrence and follow-up. *Urol Clin North Am* 2003;30:881–90.
- [54] UICC (International Union Against Cancer). In: Sobin LH, Wittekind Ch, editors. TNM classification of malignant tumors. 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002.
- [55] Lamerz R, Albrecht W, Bialk P, Dati F, Duffy MJ, Gerl A, et al. Tumor markers in germ cell cancers: EGTM recommendations. *Anticancer Res* 1999;19:2795–8.
- [56] Huddart RA, Purkalne G. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of mixed or nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT). *Ann Oncol* 2004;16 (Suppl 1):i37–9.
- [57] Pilar Laguna M, Pizzocaro G, Klepp O, Algaba F, Kisbenedek L, Leiva O, et al. EAU guidelines on testicular cancer. *Eur Urol* 2001;40:102–10.
- [58] Benson III AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3408–19.
- [59] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ, Panel members. Meeting highlights: International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16:1569–83.
- [60] Molina R, Barak V, van Dalen A, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M, et al. Tumor markers in breast cancer: European Group of Tumor Markers (EGTM) recommendations. *Tumor Biol* 2005;26:281–93.
- [61] Mirza AN, Mirza NQ, Vlastos G, Singletary E. Prognostic factors in node-negative breast cancer. A review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. *Ann Surg* 2002;235:10–26.
- [62] Janicke F, Prechtl A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Sweep F, et al. For the German Chemo No Study Group. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:913–20.
- [63] Look MP, van Putten WLJ, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen U, Thomssen C, et al. Pooled analysis of prognostic impact of tumor biological factors uPA and PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:116–28.
- [64] Harbeck N, Kates RE, Schmitt M. Clinical relevance of invasion factors urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 for individualised therapy in primary breast cancer is greatest when used in combination. *J Clin Oncol* 2002;20:1000–7.
- [65] Harbeck N, Kates RE, Look MP, Meijer-van Gelder M, Klijn JGM, Kruger A, et al. Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (N=3424). *Cancer Res* 2002;62:4617–22.
- [66] Simon R. Development and validation of therapeutically relevant multi-gene biomarker classifiers. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:866–7.
- [67] Duffy MJ. Predictive markers in breast and other cancers. *Clin Chem* 2005;51:494–503.
- [68] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpressed HER-2. *N Engl J Med* 2001;344:783–92.
- [69] Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
- [70] Piccart-Gebhart MJ, Proctor M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659–84.
- [71] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129–39.
- [72] Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib. *Science* 2004;304:1497–500.
- [73] Chan SK, Gullick WJ, Hill ME. Mutations of the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer, search and destroy. *Eur J Cancer* 2006;42:17–23.
- [74] Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Ann Oncol* 2006;17(Suppl 10):280–6.
- [75] De Giorgi U, Verweij J. Imatinib and gastrointestinal tumors: where do we go from here? *Mol Cancer Ther* 2005;4:495–501.
- [76] Anonymous. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers

- in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2843–77.
- [77] Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jessup JM, et al. 2000 Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1865–78.
- [78] Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in 2 large breast cancer databases. *J Clin Oncol* 2003;21:1973–9.
- [79] Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Howell T, Houghton J, Baum M. Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status. *J Clin Oncol* 2005;23:7512–7.
- [80] The Breast International Group (BIG) 1–98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747–57.
- [81] Slamon D, Pegram M. Rationale for trastuzumab (Herceptin) in adjuvant breast cancer trials. *Semin Oncol* 2001;28(Suppl 3):13–9.
- [82] Arteaga CL. Epidermal growth factor dependence in human tumors: more than just expression? *Oncologist* 2002;7(Suppl 4):31–9.
- [83] Camp ER, Summy J, Bauer TW, Liu W, Gallick GE, Ellis LM. Molecular mechanisms of resistance to therapies targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2005;11:397–405.
- [84] Takano T, Ohe Y, Sakamoto H, Tsuta K, Matsuno Y, Tateishi U. Epidermal growth factor receptor gene mutations and increased copy number predict gefitinib sensitivity in patients with recurrent nonsmall cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6829–37.
- [85] Hirsch FR, Varella-Garcia M, McCoy J, McCoy J, West H, Xavier AC, et al. Increased epidermal growth factor receptor gene copy number detected by fluorescence in situ hybridisation associates with increased sensitivity to gefitinib in patients with bronchioloalveolar carcinoma subtypes: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:6838–45.
- [86] Duffy MJ. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value. *Clin Chem* 2006;52:345–51.
- [87] Rustin GJS. Use of CA 125 to assess response to new agents in ovarian cancer trials. *J Clin Oncol* 2003;21:187s–93s.
- [88] Fisher PM, Hancock BW. Gestational trophoblastic disease and their treatment. *Cancer Treat Rev* 1997;23:1–16.
- [89] Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;152:1821–5.
- [90] D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Surrogate end point for prostate-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1376–83.
- [91] Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003;361:501–11.
- [92] Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicloff JT. Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. *Thyroid* 1999;9:435441.
- [93] FIGO Oncology Committee (Ngan HYS). FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynecol Obstet* 2002;77:285–7.
- [94] Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, van Houwelingen HC, Habbema DF, van de Velde CH. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg* 1994;219:174–82.
- [95] Rosen M, Chan L, Beart RW, Vukasin P, Anthonie G. Follow-up of colorectal cancer: a meta analysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1116–26.
- [96] Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 2002;324:813–6.
- [97] Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003;3:26–39.
- [98] Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for nonmetastatic colorectal cancer (Cochrane Review). The cochrane library issue 2. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.; 2004.
- [99] Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Klapdor R, Lamerz R, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumor Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003;39:718–27.
- [100] NCCN Practice Guidelines in Oncology, v.2.2006, Thyroid Carcinoma http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid.pdf Accessed 1 November 2006.
- [101] Cheung K, Graves CRL, Robertson JFR. Tumour marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2000;26:91–102.
- [102] Robertson JFR, Jaeger W, Szymendera JJ, Selby C, Coleman R, Howell A, et al. The objective measurement of remission and progression in metastatic breast cancer by use of serum tumor markers. *Eur J Cancer* 1999;35:47–53.
- [103] Rustin GJS, Nelstrop AE, McClean P, et al. Defining response of

ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA

125. *J Clin Oncol* 1996;14:1545–51.

[104] Gronlund B, Hagdall C, Hilden J, Engelholm SA, Hogdall EVS,

Hansen HH. Should CA 125 response criteria be preferred to response

evaluation criteria in solid tumors (RECIST) for prognostication during second-line chemotherapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4051–8.

[105] Horwich A, Peckham MJ. Transient tumor marker elevation

following chemotherapy for germ cell tumors of the testis. *Cancer*

Treat Rep 1986;70:1329–31.

[106] Yasasever V, Dincer M, Camlica H, Karalogly D, Delay N. Utility of

CA 15-3 and CEA in monitoring breast cancer patients with bone metastasis: special emphasis on “spiking “ phenomena. *Clin Biochem*

1997;30:53–6.

[107] Sorbye H, Dahl O. Transient CEA increase at start of oxaliplatin

combination therapy for metastatic colorectal cancer. *Acta Oncol* 2004;43:495–8.

[108] Diamandis EP, van der Merwe D-E. Plasma protein profiling by mass

spectrometry for cancer diagnosis: opportunities and limitations. *Clin*

Cancer Res 2005;11:963–5.

[109] Duffy MJ, Kelly ZD, Culhane A, O'Brien S, Gallagher WM. DNA

microarray-based gene expression profiling in cancer: aiding cancer

diagnosis, assessing prognosis and predicting response to therapy.

Curr Pharmacogenomics 2005;3:289–304.

[110] Brennan D, O'Brien S, Fagan A, Culhane AC, Higgins DG, Duffy

MJ, et al. Application of DNA microarray technology in determining

breast cancer prognosis and therapeutic response. *Expert Opin Biol*

Ther 2005;5:1069–83.

[111] Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M,

et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast

cancer. *Nature* 2002;415:530–6.

[112] van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil

DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in

breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999–2009.

[113] van't Veer LJ. Molecular strategies improve therapeutic decisions.

Eur J Cancer 2006;42:2–3.

[114] Negm RS, Verma M, Srivastava S. The promise of biomarkers in

cancer screening and detection. *Trends Mol Med* 2002;8:288–93.

[115] Rai AJ, Chan DW. Cancer proteomics: serum diagnostics for tumor

marker discovery. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1022:286–94.