

A tumormarkerek szerepe a vastag- és végbélrákos betegek követésében és ellenőrzésében

Beczássy Enikő,¹ Ottó Szabolcs,¹ Vámosi Nagy István²

Országos Onkológiai Intézet, ¹Klinikai Laboratóriumi Osztály,

²Általános- és Mellkassebészeti Osztály, Budapest

A szerzők a vastag- és végbéldaganatok nemzetközi és hazai népegészségügyi jelentőségének ismertetése után a betegkövetés (monitoring) és a folyamatos ellenőrzés (follow-up) korszerű szempontjait tárgyalják, kiemelve annak klinikai jelentőségét. A ma is legfontosabb marker, a CEA szerepe mellett az irodalomban közzétett egyéb markerekkel is foglalkoznak, mint a gyógykezelésben és az állapot kontrolljában esetleg hasznosítható tényezőkkel. A gyógyszeres terápia sikerének megítélése mellett a rendszeres és meghatározott időközönként elvégzett tumor-marker-meghatározások a rosszindulatú folyamat dinamikáját, mozgását is képesek megítélni, s megfelelő kombinációban a rekurrens vagy metasztatikus állapotot is tükrözheti. A megfelelő „tumormarkerpanel” beépítése a követési gyakorlatba elő tudja segíteni a korábbi felismerést és költségkímélő is lehet. *Magyar Onkológia* 48:57–61, 2004

The authors describe the significance of colorectal cancers in public health in Hungary and at international level. This is followed by the discussion of the latest aspects of patients' monitoring and continual follow-up with special emphasis on its clinical significance. In addition to CEA, the most important tumour marker in the present clinical practice, the authors review other tumour markers that might be used in controlling cancer treatment and patients' status. The estimation of treatment effectiveness should be combined with tumour marker level determinations at regular intervals because they are capable of demonstrating the dynamics of malignant processes and, if applied in adequate combinations, indicate the presence of a recurrence or metastasis. The integration of a "tumour marker panel" into the practice of follow-up may help early cancer detection and reduce health care expenses. *Beczássy E, Ottó S, Vámosi Nagy I. Role of tumour markers in monitoring and follow-up of colorectal cancer patients. Hungarian Oncology* 48:57–61, 2004



A vastag- és végbélrák népegészségügyi jelentősége

Ismeretes, hogy a vastag- és végbélrák ma már a nyugati világ egyik „csapásaként” tekinthető, amelyre számos szerző utalt (5, 17, 24, 25, 28). Az USA-ban az összes daganat 15%-át képviseli, az évi elhunytak száma kb. 57 000, míg az évi új bejelentett esetek száma (incidencia) 135 000-re tehető (17, 28).

Hazai adatainkat tekintve, az évi vastag- és végbélrákos halálozási esetszám 4900 körül mo-

zog, az összes daganatszám kb. 15%-a, míg az incidencia kb. 7600 esetet jelent, amely a gyakoriságot tekintve, az egyes lokalizációk között a 2. helyet jelenti (24, 25). Az európai statisztikával összevetve, a hazai halálozási gyakoriság nőknél az 1., míg a férfiaknál a 2. helyet foglalja el, 38 európai ország sorrendjében (5).

Öröndetes módon, a nemzetközi egészségügyi szervezetek és tudományos társaságok a vastag- és végbélrákot a méhnyak- és emlőrák mellett 3. lokalizációként a szűrendő daganatok közé felvették, kiemelt támogatását javasolva (25, 34).

Sajnos, a szűrésben és a korai felkutatásban a tumormarkerek szerepe igen korlátozott, az inoperábilis, metasztatikus, vagy rekurrens esetek sugár- vagy gyógyszeres kezelésében, a betegkövetésben (monitoring) azonban jelentős helyet foglalnak el, amelynek a további gyógykezelésre (an-

Közlésre érkezett: 2003. december 19.

Elfogadva: 2004. január 9.

Levelezési cím: Dr. Beczássy Enikő, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.

Tel.: 1-226-8600, Fax: 1-224-8620

nak eredményességére vagy eredménytelenségére) döntő befolyása lehet. Továbbá, a nyomon követés, vagy ellenőrzés (follow-up) sorozatvizsgálatai olyan betegek sorsát határozhatják meg, akik már valamilyen (pl. sebészi) kezelésben korábban részesültek. A klinikai tüneteket megelőző jelzés ilyenkor döntő fontosságú (11, 12, 25, 34).

Közleményünk a követés és ellenőrzés főbb szempontjaival és markereivel foglalkozik. Az egyes markerek felsorolását és fontosabb jellegzetességeit (pl. biokémiai tulajdonságok, szérum-szintek, stb.) a jelen folyóiratszám egy másik közleménye tartalmazza (26).

A tumormarkerek helye a betegkövetésben (monitoring)

Ismeretes, hogy a marker forrását jelentő tumor-sejtek mennyisége és a marker szérumszintje között gyakran egyenesvonalú összefüggés áll fenn. Csökken a markerszint, ha a terápia sikeres, a daganatsejtek tömeges pusztulása révén, míg sikertelen beavatkozás esetén a koncentráció nem változik, majd lassabban-gyorsabban felfelé kúszik. A normalizálódás, vagy emelkedés üteme függ az illető tumormarker farmakokinetikai tulajdonságaitól is (9–12, 32).

Az irodalomban közölt számos marker és kombinációik (CEA, CA 19-9, CA 242, CA 72-4, PA és TPS) közül még ma is a CEA a legértékesebb, jelenleg nincs kielégítő bizonyíték arra, hogy más marker rutinszerű alkalmazása (CEA nélkül) monitorizálási célokra hatékonyabb lenne (1–3, 7, 13, 14, 20, 22, 27, 31, 33).

Mivel az adatok egy része ellentmondásos, 1997-ben létrehoztak egy „ad hoc” munkacsoportot, amely a tumormarkerek ésszerű használatára dolgozott ki irányelveket, a rutin klinikai felhasználásra. 1999-ben az EGTM gasztrointesztinális szekciója („Gastrointestinal Focus Group”) útmutatót közölt (30) a gasztrointesztinális daganatokkal kapcsolatos markerek alkalmazásáról, a vastag- és végbélrák kiemelt tárgyalásával, első sorban a CEA-ra összpontosítva.

A hatékony betegkövetést illetően milyen támpontokat találhatunk a rutin folyamatos észlelés számára? Minden esetben szükség van az „egyéni alapérték” ismeretére vastag- és végbélrákos betegeknél is, hogy a különböző gyógykezelési fajták alkalmazása előtt a „tankönyvi” markerszinttől kisebb-nagyobb mértékben eltérő „egyedi koncentráció” végig viszonyítási alapként szolgálhasson. Ahogyan az első orvosi vizsgálat, úgy az „első markerszint” is döntő hatással lehet a beteg sorsára (6, 8, 15, 31).

Sajnos, a vastag- és végbélrákok kb. 1/3-a nem CEA-pozitív, ezeknek a követése tehát ezen a módon nem lehetséges. A rákok 2/3-a azonban CEA-termelő, a daganatok többsége esetében tehát a daganatsejtek pusztulásáról, vagy szaporodásáról értékes információkat nyújthat, úgy a sebészi, mint a sugár- vagy kemoterápia sikerét illetően (3, 19).

A műtétet követő teendők a radikalitás fokától függenek. Sikeres a műtét, ha a magas mar-

kerérték 5–6 héten belül teljesen negatívvá válik. Természetesen az időszakos ellenőrzés ilyen esetekben sem nélkülözhető. Ha azonban a daganat kiirtása nem volt gyökeres, akkor a „CEA-görbéről” számos információ olvasható le (4, 29, 32, 35). Alapvető sarokpont, hogy az emelkedő markerérték mindig ellentmond a regresszióknak. A folyamatosan rajzolt és elemzett „görbe” lassú emelkedése már a klinikai állapot rosszabbodásának észlelése előtt hetekkel jelzésértékű lehet a további terápiás teendőket illetően (1. táblázat).

A CEA-monitorizálás során a tumormassza növekedésének a megítélésében 80%-os szenzitivitást és 70%-os specificitást is el lehet érni (11). Mivel a markerszint progresszió nélkül is mutathat némi hullámzást, meg kell határozni, hogy mi tekinthető klinikailag szignifikáns markerszint-növekedésnek. Általában 25–30%-os növekedést tarthatunk szignifikánsnak, a megelőző alkalommal mérthez képest. Természetesen a következetes, ám kisebb mértékű emelkedés (15–20%), amely pl. három egymást követő mérésakor adódik, már hatással lehet a további terápia kialakítására (2, 11, 30). Ritkán progresszió hiányában is tapasztalhatunk átmeneti markerszint-emelkedést, pl. az 5-fluorouracil és a levamisol kezelés során (23, 31). A folyamatos észlelés azonban ezt az okot képes feltárni.

Számos közlemény foglalkozik az előrehaladott állapotú vastag- és végbélrákos betegek kezelésének CEA-monitorizálásával (1, 6, 11, 30, 31). Ezen betegeknél a kemoterápia fő célja az élet meghosszabbítása, a tünetek kontrollálása és az életminőség javítása (6, 30). Az eddigi tapasztalatok szerint azok a betegek, akiknél a kezelés alatt csökkent a CEA-szint, jobb prognózisra számíthatnak, mint akiknél ez nem figyelhető meg. Továbbá, szinte minden betegnél a marker emelkedése együtt járt a betegség progressziójával (3, 7, 8, 15, 18, 31).

Bár a CEA-monitorizálás túlélésre gyakorolt kedvező hatásának pontos ismerete még további vizsgálatokat igényel, a 2-3 hónaponként végzett CEA-mérések alkalmasak arra, hogy korábban fel tudják fedezni a progrediáló betegséget, s ezen információk birtokában fel lehessen hagyni a hatástalan kezelésekkal. Ezzel csökkennek a költségek és javul a beteg életminősége. Az ASCO Expert Panel a metasztatikus esetek kezelésének monitorizálására is ajánlja a CEA 2-3 havonkénti meghatározását (11, 30). Irányelvei szerint a kiin-

1. táblázat.

A CEA-monitorizálás sarokpontjai

1. A tumorsejttömeg és a marker szérumszintje közötti összefüggés többnyire egyenesvonalú!
2. Kemoterápia alatt emelkedő CEA-koncentráció a hatástalan kezelést bizonyítja, amelyet érdemes még a klinikai tünetek megjelenése előtt megváltoztatni.
3. Az emelkedő markerérték mindig ellentmond a regresszióknak!
4. A marker szérumkoncentrációja változásának üteme függ az adott marker farmakokinetikai tulajdonságaitól is (felezési idő).
5. Az első markerszint („egyedi koncentráció”) ismerete a folyamatos észlelés döntő láncszeme.

dulási értéket meghaladó két további eredmény feltétlenül progresszióra utal.

Örvendetes, hogy a primer májdaganatok és áttétes májtumorok eltávolításának műtéti technika az utóbbi években sokat fejlődött. A CEA-szint műtét előtti és utáni meghatározása – prognosztikai információtartalma mellett – annak megítélésében is jelentős segítséget nyújt, hogy mennyire volt sikeres a metasztázis eltávolítása (21, 31, 32).

Korábban már említettük, hogy az esetek kb. 1/3-ában (általában 20–30%-ban) a CEA-vizsgálat negatív eredménnyel zárul. A monitorizálást ezekben az esetekben elsősorban a CA 19-9 és a CA 242 tumormarkerek alkalmazásával lehet megkísérelni, bár ezen markerekkel még jóval kevesebb tapasztalattal rendelkezünk. Egyes szerzők szerint a CA 19-9 prognosztikai tartalma független mind a Dukes stádiumtól, mind a CEA-koncentrációtól. A CA 19-9 műtét előtti emelkedett szintje pedig párhuzamot mutatott a betegség kedvezőtlen kimenetével. Azon megfigyelést is többen megerősítették, hogy prediktív értéke meghaladhatja a CEA-ét a Dukes B/C stádiumú betegekénél (11, 18, 22, 32).

A fentiekre tekintettel, a CA 19-9 a CEA-negatív esetek gyógykezelésének monitorizálására javasolható, míg a CA 242-vel kapcsolatos előzetes eredmények még jelentős kiegészítésre szorulnak (18, 20, 27, 33).

A tumormarkerek szerepe és kombinációik értéke a folyamatos ellenőrzés (follow-up) során

A vastag- és végbélrákos betegekénél a keringő tumormarkerek klinikai értékének a pontosabb ismerete még számos kérdés tisztázását igényli. A kemoterápia alatti „monitoring” – mint fentebb láttuk – reális értéke abban határozható meg, hogy még a klinikai tünetek megjelenése előtt észlelni lehessen a tumoros folyamat progresszióját és ezáltal mentesíteni tudjuk a beteget a felesleges kezelések alól.

A folyamatos ellenőrzés során elsősorban az olyan operált vastag- és végbélrákos betegek sorsát kell nyomonkövetni, akiknél a beavatkozást gyógyító jellegűnek minősítettük, mivel a korábban emelkedett markerszint a normálisra súlylyedt (2, 4, 16, 20, 21, 29). Ahhoz azonban, hogy értékelni tudjuk a szérumszintekben bekövetkező változásokat, s a megjelenő recidívákat még tünetmentes állapotban fel tudjuk deríteni, ismernünk kell, hogy miképpen változnak a tumormentes betegek marker értékei a különböző,

általános sebészeti beavatkozások után. Különböző okokból (pl. érrendszeri, hasi, stb.) végzett műtétek során megfigyelték, hogy a sebészi beavatkozások fajtájától és a műtét előtti értékektől függetlenül, a műtét önmagában szignifikáns csökkenést (5 ng/ml „cut off” értéknél) eredményezett a CEA szintjében, míg a párhuzamosan vizsgált, de jóval kisebb jelentőségű CA 50 és CA 242 esetében ilyen nem tudtak megfigyelni (13).

A jelenség ismerete nagyon fontos, mivel általánosan elfogadott, hogy a műtéti trauma gyulladásos reakciót vált ki, s inkább emelkedett CEA-szintre számíthatunk. Feltételezhető, hogy a műtét egy fokozott makrofág-, vagy „RES”-funkciót indít be, amelynek révén fokozottabb a CEA lebontása. Mivel a statisztikailag jelentős, de számszerűleg korlátozott CEA-csökkenés magyarázata és klinikai kihatása még nem tisztázott, ajánlatos az észlelés során kellő óvatosságot tanúsítani: a preoperatív, enyhén emelkedett, majd a műtét után csökkenő CEA-koncentráció nem feltétlenül jelenti, hogy a műtét gyógyító hatású volt! A műtét által kiváltott koncentrációcsökkenés sokszor hónapok leforgása alatt éri el a normális szintet. A változatlan szintek azonban reziduális tumort jelezhetnek, előrevetítve annak árnyékát, hogy igazán gyógyító beavatkozás nem történt. Ha pedig a szérumkoncentráció felfelé mozdul, akkor az nagy valószínűséggel recidívát, vagy metasztázist jelenthet (11, 29, 32, 35).

A klinikai gyakorlat további fontos kérdése, hogy kell-e posztoperatív követés során CEA-méréseket végezni akkor, ha a műtét előtt normális volt a markerkoncentráció? A folyamatos észlelés gyakorlata azt bizonyítja, hogy elengedhetetlen. Az elsődlegesen CEA-negatív daganat recidívája vagy metasztázisa ugyanis pozitívvá válhat, amelynek már kórjelző értéke lehet, a klinikai tünetek megjelenése előtt! A markerszint átlagosan 3-6 hónappal előbb jelzi a visszatérő, vagy áttétet képező daganatot, mint a klinikai tünetek, vagy a képalkotó módszerek eredményei. Ezért az ellenőrző periódusokat is a fenti időtartamban érdemes meghatározni (4, 11, 21, 30, 32). A klinikai kép és a laboratóriumi, folyamatos követéses vizsgálatok együttes értékelése adhat csak megfelelő információt a beteg további sorsát illetően (2. táblázat).

A követési módszereket és ezek optimális kombinációját (klinikai, endoszkópos, képalkotó, laboratóriumi) számos szerző vizsgálta a közelmúltban (16, 18, 22). Ígéretesnek látszik az a prospektív tanulmány (18), amelynek során az operált betegek 3 havonta jelentek meg ellenőrző vizsgálaton (klinikai vizsgálat, ultrahang, CT, tumormarkerek, rejtett bélvérzés vizsgálata). Az ellenőrzések az első 2 év után már csak félévente történtek, s a „tumormarkerpanel” a CEA-t, CA 19-9-et, CA 72-4-et és a TPS-t ölelte fel. A vizsgálatok célja az volt, hogy elemezzék a colonoscopia, a tumormarkerek és a rejtett bélvérzés kimutatásának (FOBT) szenzitivitását és specifitását a pre- és posztoperatív időszakban, valamint a recidívák felismerésében. Egyértelmű volt, hogy a folyamatos ellenőrzés során a tumormarkerek és az FOBT kombinációja sem helyettesítheti az en-

2. táblázat.
A folyamatos követés szempontjai

1. Operálható daganat esetén a preoperatív szint csökkenését követő újra emelkedő érték recidívát, vagy metasztázist mutathat.
2. A műtétet követő, statisztikailag szignifikáns, de számszerűleg korlátozott CEA-csökkenés nem mindig jelenti a teljes tumormentesítést.
3. Radikális műtétet követő állandósult magas érték reziduális tumorra, vagy már meglévő metasztázisra utal.
4. Preoperatív normális CEA-érték mérése esetén az ellenőrzési elvek ugyanolyanok, mint emelkedett szérumszintnél.

doszkópos és képalkotó módszereket, használtuk elengedhetetlen (3. táblázat).

A recidívák minél korábbi felismerését azonban jelentősen megkönnyítik, amelyhez az FOBT+CEA kombináció igen nagy szenzitivitása (97%) jelentősen hozzájárulhat. Metachron elváltozások felderítésénél pedig az FOBT értéke kiemelkedő lehet. Végezetül, a teljes colonoscopia ellenjavallata, vagy elutasítása esetén az FOBT+CEA együttes vizsgálata nélkülözhetetlen!

Ismeretes, hogy a gyógyító célzatú műtéteket követően átlagosan kb. 50%-ban később kiújul a betegség, vagy áttét keletkezik (11, 20). A relapszusok legtöbbször a diagnózistól számított 1-3 éven belül jelentkeznek, többnyire a májat, tüdőt és a lokoregionális területeket érintve, fatális kimenetelű eredményezve.

A fentiekre tekintettel, minden olyan eljárást érdemes beépíteni a követési gyakorlatba, amely a korábbi felismerést elő tudja segíteni, s a költségeket képes csökkenteni.

Irodalom

1. Anonymous. Carcinoembryonic antigen: its role as a marker in the management of cancer. Summary of an NIH consensus statement. *Lancet* 282:373-375, 1981
2. Anonymous. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 14:2843-2877, 1996
3. Arnoud JP, Koehl C, Adloff M. Carcinoembryonic antigen (CEA) in diagnosis and prognosis of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 23:141-144, 1980
4. Berman JM, Cheung R, Weinberg DS. Surveillance after colorectal cancer resection. *Lancet* 355:395-399, 2000
5. Bray F, Sankila R, Ferlay J, et al. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 38:99-166, 2002
6. Colorectal Cancer Collaborative Group. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 321:531-535, 2000
7. Compton CC, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, et al. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 88:1739-1757, 2000
8. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 124:979-994, 2000
9. Duffy MJ. CA 19-9 as a marker for gastrointestinal cancers: a review. *Ann Clin Biochem* 35:364-370, 1998
10. Duffy MJ. CEA as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful. *Clin Chem* 47:624-630, 2001
11. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer. European Group on Tumor Markers (EGTM) Guidelines. *Eur J Cancer* 39:718-727, 2003
12. Eckhardt S. A tumormarker kutatás mai helyzete és jövő kilátásai. *Orvostudományok* 3:4-11, 1995
13. Engaras B, Kewenter J, Wedel H, et al. Effects of surgery on serum levels of CEA, CA 50 and CA 242 in individuals without malignant disease followed for twelve months. *J Tumor Marker Oncol* 13:53-59, 1998
14. Engaras B, Hafström L, Kewenter J, et al. Standard serum concentrations and normal fluctuations of CEA, CA 50 and CA 242 during twelve months in men and women aged 60-64 years without malignant disease. *Eur J Surg* 165:111-116, 1999
15. Filella X, Molina R, Pique JM, et al. CEA as a prognostic factor in colorectal cancer. *Anticancer Res* 14:705-708, 1994
16. Graham RA, Wang S, Catalano PJ, et al. Postsurgical surveillance of colon cancer: preliminary cost analysis of physician examination, carcinoembryonic antigen testing, chest X-ray and colonoscopy. *Ann Surg* 228:59-63, 1998

Marker	Szenzitivitás
CEA	78%
TPS	53%
CA 19-9	50%
CEA+TPS+CA 19-9	88%
CEA+FOBT	97%

17. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, et al. Cancer Statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 51:15-36, 2001
18. Griesenberg D, Nürnberg R, Bahlo M, et al. CEA, TPS, CA 19-9 and CA 72-4 and the fecal occult blood test in the preoperative diagnosis and follow-up after resective surgery of colorectal cancer. *Anticancer Res* 19:2443-2450, 1999
19. Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structure, suggested functions and expression in normal and malignant tissue. *Semin Cancer Biol* 9:67-81, 1999
20. Hasholzner U, Stieber P, Reiter W, et al. CA 242 in comparison with established tumour markers in colorectal, pancreatic and lung cancer. *Anticancer Res* 19:2477-2480, 1999
21. Hohenberger P, Schlag PM, Gernerth T, et al. Pre- and postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resection for colorectal cancer metastases. Predictive value and implications for adjuvant treatment based on multivariate analysis. *Ann Surg* 219:135-142, 1994
22. Hohnbec JR L, Topolcan O, Pikner R, et al. The significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 in the detection of colorectal carcinoma recurrence. *Anticancer Res* 20:5237-5244, 2000
23. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Hepatic toxicity associated with fluorouracil plus levamisole adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 40:112-118, 1989
24. Ottó Sz, Kásler M. Rákmortalitás és -incidencia hazánkban, az európai adatok tükrében. *Magyar Onkológia* 46:111-117, 2002
25. Ottó Sz. A magyarországi epidemiológiai adatok szerepe a colorectalis daganatok szűrésében. *Eur J Gastroenterol Hepatol magyar kiadás* 6:209-213, 2003
26. Ottó Sz, Ferencz A. Rosszindulatú daganatok – tumormarkerek. *Magyar Onkológia* 48: -, 2004
27. Palmqvist R, Engaras B, Lindmark G, et al. Prediagnostic levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 in colorectal cancer: a matched case-control study. *Dis Colon Rectum* 46:1538-1544, 2003
28. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1999. *Int J Cancer* 80:827-841, 1999
29. Pietra N, Sarli L, Costi R, et al. Role of follow-up in management of local recurrence of colorectal cancer, a prospective randomized study. *Dis Colon Rectum* 41:1127-1133, 1998
30. Publication Committee. Tumor markers in gastrointestinal cancers – EGTM recommendations. *Anticancer Res* 19:2811-2815, 1999
31. Quentmeier A, Schlag P, Hohenberger P, et al. Assessment of serial carcinoembryonic antigen determinations to monitor the therapeutic progress and prognosis of metastatic liver disease treated by regional chemotherapy. *J Surg Oncol* 40:112-118, 1989
32. Schwartz MK. Tumor markers for colorectal cancer. In: *Tumor Markers. Physiology, Pathobiology, Technology, and Clinical Applications*. Eds. Diamandis EP, Fritzsche HA, Lilja H, et al. AACC Press, Washington (USA), 2002, pp. 253-258
33. Spila A, Ferrari P, Cosimelli M, et al. Evaluation of the CA 242 tumor antigen as a potential serum marker for colorectal cancer. *Anticancer Res* 19:1363-1368, 1999
34. Újszászy L. A vastagbélrák prevenciója és korai felismerése. *Eur J Gastroenterol Hepatol magyar kiadás* 1:3-8, 2001
35. Wichmann MW, Lan-Werner M, Müller C, et al. Carcinoembryonic antigen for the detection of recurrent disease following curative resection of colorectal cancer. *Anticancer Res* 20:4953-4956, 2000

3. táblázat.
Markerek kombinációi
a recidívák
kimutatásában