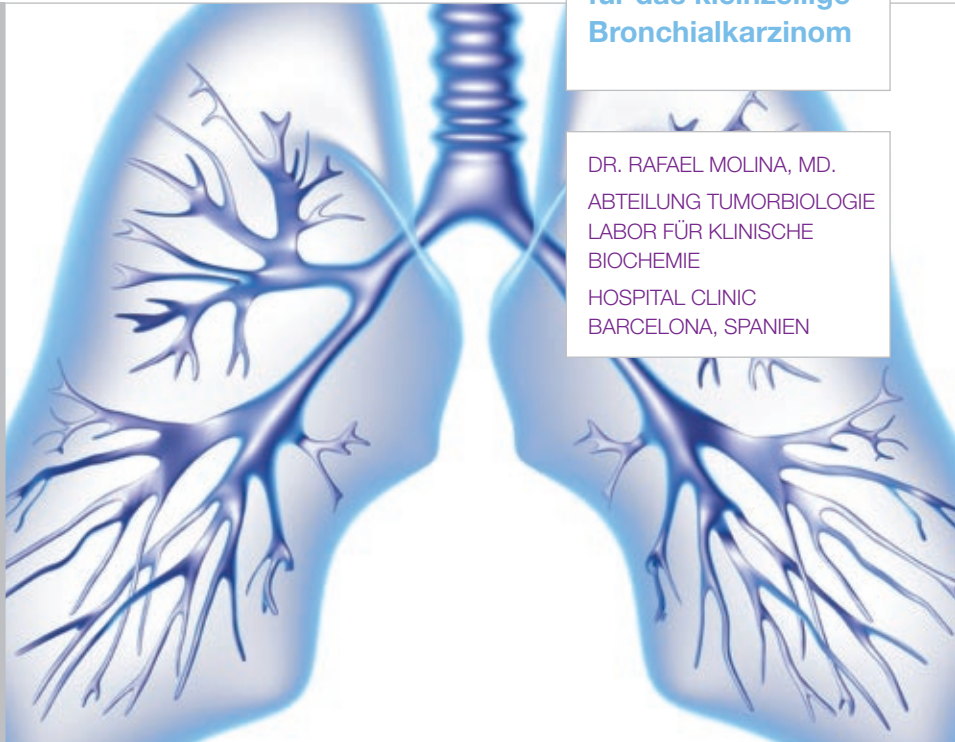


Monographie

## ProGRP

Ein neuer Biomarker  
für das kleinzellige  
Bronchialkarzinom



DR. RAFAEL MOLINA, MD.  
ABTEILUNG TUMORBIOLOGIE  
LABOR FÜR KLINISCHE  
BIOCHEMIE  
HOSPITAL CLINIC  
BARCELONA, SPANIEN

*Put science on your side.*



Dr. R. Molina, MD

Rafael Molina studierte Medizin (Abschluss an der Universität Barcelona 1979) und absolvierte anschließend eine Ausbildung als Facharzt für Klinische Pathologie (Hospital Clinic 1983). 1989 war Dr. Molina Assistant Professor der Onkologischen Abteilung des Health Science Center in San Antonio, Texas. Seit 1996 ist er Assistant Professor für Biochemie und Molekularbiologie der Universität Barcelona und seit 2002 Präsident der Abteilung für Biochemie der Catalanian Academy of Medical Sciences. Dr. Molina ist Mitglied im Vorstand der ISOBM (International Society for Oncology and Biological Medicine) und Mitherausgeber der Zeitschriften Tumor Biology, Journal of Biological Markers und Clinical Biochemistry. Darüber hinaus ist er in der European Group on Tumor Markers (EGTM) aktiv. In dieser Eigenschaft und als Mitglied der NACB (National Academy of Clinical Biochemistry) hat der Wissenschaftler an Leitlinien zur Verwendung von Tumormarkern bei Mamma- und Bronchialkarzinomen mitgewirkt. Seit 1983 ist das onkologische Labor sein Arbeitsfeld, und er hat bisher 175 Originalartikel veröffentlicht. Dr. Molina ist Organisator eines alle 2 Jahre stattfindenden internationalen Symposiums zu Tumormarkern.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. R. Molina, MD.

Oncobiology Unit, Laboratory of Biochemistry, Hospital Clinic

Villarroel 170, Barcelona 08036, Spanien

E-Mail: rmolina@clinic.ub.es

**ProGRP: Ein neuer Biomarker für das kleinzellige Bronchialkarzinom**

Rafael Molina. Abteilung Tumorbiochemie, Labor für klinische Biochemie. IDIBAPS.

Hospital Clinic, Barcelona, Spanien.

**Suchbegriffe:** Tumormarker, kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC), neuronenspezifische Enolase (NSE), Tumornachsorge, ProGRP, neuroendokrine Tumormarker

# INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG 4

TUMORMARKER BEIM BRONCHIALKARZINOM 5

KLINISCHER NUTZEN VON TUMORMARKERN BEIM BRONCHIAL-  
KARZINOM: VORTEILE DES EINSATZES VON ProGRP 11

REFERENZEN 20

## EINLEITUNG

In den westlichen Industrieländern ist das Bronchialkarzinom der am häufigsten diagnostizierte maligne Tumor; es führt die Statistik der Krebstodesfälle an. In der EU machen Bronchialkarzinome 29% aller Krebstodesfälle und 21% aller bei Männern diagnostizierten Krebsfälle aus (1–2). Trotz weltweiter Bemühungen zur Verbesserung von Diagnose und Therapie des Bronchialkarzinoms hat sich die 5-Jahres-Überlebensrate nur marginal verbessert und ist mit derzeit 13% praktisch genauso gering wie vor 25 Jahren (2–4). Das Überleben beim Bronchialkarzinom hängt hauptsächlich von histologischem Typ und Stadium des Tumors ab. Bronchialkarzinome weisen unterschiedliche histologische Typen auf. Vor allem zwei Subtypen müssen unterschieden werden: das kleinzellige Bronchialkarzinom (Small Cell Lung Cancer, SCLC) und das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC). Die beiden Subtypen unterscheiden sich bei Therapie und Prognose. Das SCLC macht etwa 20–25% aller neu diagnostizierten Bronchialkarzinome aus. Es handelt sich dabei um einen aggressiven, schnell wachsenden Tumor, der zum Zeitpunkt der Diagnose im Allgemeinen bereits regionale Lymphknoten- oder Fernmetastasen aufweist. Allerdings zeigt das SCLC eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Chemo- und Radiotherapie (2–4).

Beim NSCLC unterscheidet man drei wesentliche histologische Typen: Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und großzellige Karzinome; hier stellt die operative Entfernung des Tumors die beste Therapiemöglichkeit dar. Unglücklicherweise wird die Erkrankung bei den meisten Patienten erst spät diagnostiziert. Die Radiotherapie ist hauptsächlich palliativer Natur. Die Rolle der Chemotherapie bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wird immer noch diskutiert, da sie die Überlebenszeit nur in geringem Maß verbessert (2,5,6). Adenokarzinome machen den häufigsten histologischen Typ bei Frauen und Nichtrauchern aus, Plattenepithelkarzinome sind der häufigste Typ bei Rauchern (1,3,5,6).

## TUMORMARKER BEIM BRONCHIALKARZINOM

Tumormarker für das Bronchialkarzinom wurden ausgiebig untersucht, bisher ist allerdings kein spezifischer Marker für das NSCLC bekannt. Das karzinoembryonale Antigen (CEA), das Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC) und die Zytokeratine (CYFRA, TPA und TPS) sind die beim NSCLC am intensivsten erforschten Tumormarker (7–16). Eines der Probleme mit diesen Markern ist ihre mangelnde Spezifität für das Bronchialkarzinom, da erhöhte Markerkonzentrationen auch bei anderen Malignomen gefunden werden. Beim SCLC und neuroendokrinen Tumoren ist bisher die neuronenspezifische Enolase (NSE) der Tumormarker der Wahl. Der NSE-Wert unterstützt die Mediziner bei Diagnose, Prognose und Nachsorge von Patienten mit SCLC (17–23).

### Neuroendokrine Marker: ProGRP

---

Das SCLC geht mit einer neuroendokrinen Differenzierung einher. Neuroendokrine Marker wie NSE, Chromogranin A, Synaptophysin, Kreatinkinase BB, Bombesin und das Neuronale Zelladhäsionsmolekül (Neural Cell Adhesion Molecule, N-CAM) sind daher bei der immunhistochemischen Charakterisierung des SCLC von Nutzen. Einige dieser Marker werden auch in den Blutstrom freigesetzt und können bei Patienten mit SCLC somit als Tumormarker genutzt werden. Jedoch besitzen diese Marker unterschiedliche diagnostische Effizienz: Beispielsweise wird Synaptophysin auch beim NSCLC exprimiert, was seine Spezifität für das SCLC reduziert. Chromogranin A ist im Gewebe hoch spezifisch für ein SCLC, aber erhöhte Konzentrationen im Serum finden sich auch bei anderen gutartigen und bösartigen Erkrankungen. NSE ist dasjenige neuroendokrine Molekül, das am häufigsten als Tumormarker beim SCLC eingesetzt wird. Seine geringe Sensitivität, insbesondere bei Patienten im Frühstadium der Erkrankung (Limited Disease, LD), hat dazu geführt, dass es vor allem in Kombination mit anderen Tumormarkern verwendet wird, wie CEA und CYFRA 21-1; Letztere sind allerdings weniger spezifisch für das SCLC (11,12,17–27). Darüber hinaus findet sich NSE auch in Thrombozyten und Erythrozyten: Das macht es notwendig, hämolytische Blutproben von der Untersuchung auszuschließen, das Serum vom Blutgerinnsel abzutrennen und die Probe sofort nach Abnahme (optimalerweise innerhalb 1 Stunde) bei +4 °C (kurzzeitig) oder –30 °C (langzeitig) zu lagern (24,29).

Pro Gastrin Releasing Peptide (ProGRP) scheint ein viel versprechender Marker für das SCLC zu sein. Das Gastrin Releasing Peptide (GRP), das Äquivalent der Säugetiere zum Bombesin der Amphibien, ist ein Darmhormon, das ursprünglich aus Schweinemagen isoliert wurde. Es ist im Nervensystem, im Gastrointestinaltrakt und im Bronchialsystem der Säugetiere weit verbreitet. Man vermutet, dass GRPs mithilfe ihrer autokrinen Wirkung oder durch Zell-Zell-Wechselwirkungen bei der Tumormetastasierung mitwirken. Verschiedene Untersucher haben gezeigt, dass GRP auch von Zellen eines SCLC gebildet wird und daher bei der Überwachung betroffener Patienten hilfreich sein könnte. Allerdings ist die Bestimmung von GRP im Serum schwierig, da es im Blut äußerst instabil ist (die Halbwertszeit liegt bei etwa 2 Minuten). Daher wurden Immunoassays für die Vorstufe von GRP entwickelt, ProGRP, dessen Halbwertszeit im Blut deutlich länger ist.

### ProGRP bei gutartigen Erkrankungen

ProGRP ist ein Peptid, das physiologisch nur in geringen Konzentrationen im Blut eines jeden Menschen vorkommt. Es ist daher kein tumorspezifisches Molekül, im Gegensatz zu der Mehrzahl der Tumormarker. Die normalen ProGRP-Konzentrationen im Serum liegen zwischen 2 und 50 pg/ml (12,18,22,25,30–33). Eine erhöhte ProGRP-Konzentration ist hochgradig spezifisch für das Vorliegen eines SCLC. In einer vorläufigen Studie unserer Arbeitsgruppe wurden 197 Patienten mit gutartigen Erkrankungen einschließlich Lebererkrankungen untersucht. Die ProGRP-Serumkonzentrationen waren nur bei 2,5% der Patienten erhöht (d. h. > 50 pg/ml). Ausnahmen waren Patienten mit Nierenversagen. Jedoch lagen bei allen diesen Patienten die erhöhten ProGRP-Werte unter 80 pg/ml (31). Eine andere aktuelle Studie (32) hatte 484 Patienten mit Verdacht auf ein Malignom untersucht, bei denen die endgültige Diagnose aber eine nicht-maligne Erkrankung ergab: Hier wiesen nur 5,5% der Patienten eine erhöhte ProGRP-Konzentration auf, nur bei 0,4% der Patienten lag die ProGRP-Serumkonzentration über 100 pg/ml. Die einzige bedeutsame Ursache für erhöhte Serumkonzentrationen dieses Tumormarkers, die nicht auf ein SCLC zurückgehen, ist Nierenversagen (32): Erhöhte ProGRP-Konzentrationen wurden bei 46,4% von 28 Patienten mit Nierenversagen gefunden. Dabei zeigte sich eine klare Beziehung zwischen der Kreatininkonzentration und der ProGRP-Konzentration, mit erhöhten ProGRP-Werten bei 16,6% der Patienten mit Kreatininkonzentrationen unter 4 mg/dl und bei 68,7% der Patienten mit Kreatininkonzentrationen über

4 mg/dl ( $p = 0,01$ ). Diese Ergebnisse wurden bei einer Untersuchung von 133 Patienten mit Malignomverdacht, Nierenversagen und der endgültigen Diagnose einer nicht-malignen Erkrankung bestätigt: ProGRP-Konzentration war bei 22% der Patienten erhöht, lag aber immer unter 350 pg/ml (32). Dieser Zusammenhang zwischen Nierenversagen und falsch-positivem Ergebnis einer Tumormarkerbestimmung ist häufig. Er weist darauf hin, dass Vorsicht geboten ist, wenn die ProGRP-Konzentration unter einer laufenden Chemotherapie bestimmt wird: Hier sollten die Ergebnisse nicht verwertet werden, wenn die Kreatininkonzentration erhöht ist.

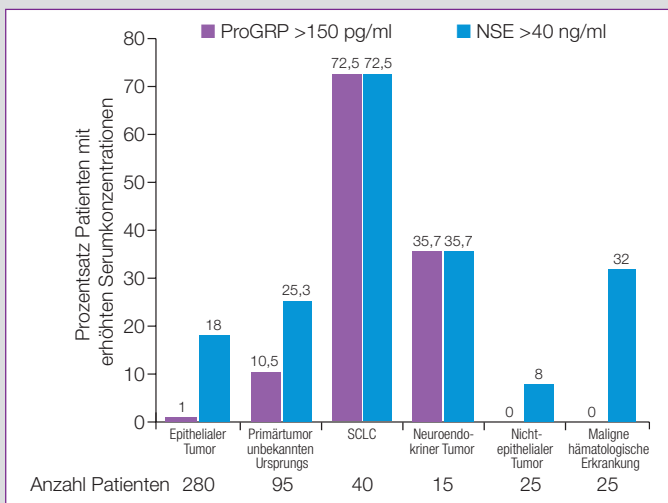
**Zusammenfassung: ProGRP ist einer der spezifischsten Tumormarker für das SCLC. Erhöhte Konzentrationen finden sich nur bei einer kleinen Untergruppe von Patienten ohne SCLC, von denen die meisten (99,6%) Serumkonzentrationen von unter 100 pg/ml aufweisen. Nierenversagen ist der häufigste und wichtigste Grund für falsch-positive Ergebnisse bei der ProGRP-Bestimmung, vermutlich aufgrund einer verminderten renalen Ausscheidung des Tumormarkers.**

### ProGRP bei Malignomen außerhalb der Lunge

Erhöhte ProGRP-Serumkonzentrationen treten vor allem bei Patienten mit einem SCLC oder einem neuroendokrinen Tumor auf. Leicht erhöhte Konzentrationen wurden daneben bei 24% von 299 Patienten mit einem anderen Malignom ohne Vorliegen eines Nierenversagens gefunden. Bei 99,7% dieser Patienten lagen die Konzentrationen jedoch unter 100 pg/ml (der höchste Wert betrug 110 pg/ml) (31). Diese Ergebnisse bestätigten sich in einer Serie von 480 Patienten, die mit der Diagnose „Primärtumor unbekanntes Ursprungs“ (95 Patienten) oder mit Anzeichen eines fortgeschrittenen Malignoms (toxisches Schock-Syndrom, paraneoplastische Syndrome) (385 Patienten) in unsere Klinik aufgenommen wurden. Bei der diagnostischen Abklärung wurde bei 385 Patienten der Ort des Primärtumors bestimmt, wie in Abbildung 1 gezeigt ist (32). Erhöhte ProGRP-Konzentrationen ( $> 50$  pg/ml) wurden bei 5,1% (17 von 330) der Patienten mit fortgeschrittenen Malignomen bekannten Ursprungs gefunden (außer bei SCLC oder neuroendokrinen Tumor). Jedoch wiesen 99% dieser Patienten ProGRP-Konzentrationen unter 100 pg/ml auf. Verwendete man einen diagnostischen Grenzwert von 150 pg/ml, konnte über die ProGRP-Bestimmung ein SCLC mit einer Sensitivität von 72,5% (29 von 40 Patienten) und ein neuroendokriner Tumor mit einer Sensitivität von 35,7%

(6 von 15 Patienten) bestimmt werden; die Spezifität lag bei 99% (korrekte Diagnose eines anderen Malignoms bei 327 von 330 Patienten). Im Übrigen lag, wie in Abbildung 1 dargestellt, bei 10,5% (10 von 95) der Patienten mit einem Primärtumor weiterhin unbekanntem Ursprungs die ProGRP-Serumkonzentration über 150 pg/ml – ein möglicher Hinweis auf ein SCLC oder einen neuroendokrinen Tumor als Ursprungsort des Malignoms.

**Zusammenfassung: ProGRP ist ein spezifischer Tumormarker für das SCLC und für einen neuroendokrinen Tumor. Nur selten finden sich bei anderen Malignomen hohe ProGRP-Serumkonzentrationen.**



**Abbildung 1:** ProGRP- und NSE-Konzentrationen bei Patienten mit unterschiedlichen Malignomen

### ProGRP bei Bronchialkarzinomen

ProGRP wurde als spezifischer Tumormarker für das SCLC beschrieben, aber erhöhte Konzentrationen können auch bei einer kleinen Untergruppe von Patienten mit NSCLC auftreten. Tabelle 1 zeigt, dass sich erhöhte Serumkonzentrationen von ProGRP bei 15,7% der Patienten mit einem NSCLC finden, vor allem bei Plattenepithel- und großzelligen Karzinomen. Jedoch lagen nur bei 1,5% dieser 472 Patienten mit einem NSCLC die Serumkonzentrationen von ProGRP über 150 pg/ml. Die ProGRP-Konzent-

rationen bei Patienten mit einem NSCLC sind signifikant niedriger als bei denen mit einem SCLC ( $p < 0,001$ ). Ähnliche Ergebnisse wurden für die NSE beschrieben. Die Serumkonzentrationen von ProGRP korrelieren mit der Tumorausdehnung (12,17,22,25): Der Prozentsatz von Patienten mit erhöhten ProGRP-Serumkonzentrationen ist zwar in den Stadien Limited Disease (LD) bzw. Extensive Disease (ED) sehr ähnlich, aber die mediane Serumkonzentration liegt bei Patienten im Stadium ED signifikant höher (Medianwert = 659 pg/ml) als im Stadium LD (Medianwert = 201 pg/ml) ( $p = 0,009$ ).

**Zusammenfassung: Erhöhte Konzentrationen von ProGRP treten vor allem bei Bronchialkarzinomen auf, wobei sich die höchsten Konzentrationen beim SCLC finden. ProGRP-Serumkonzentrationen über 150 pg/ml sind ein deutlicher Hinweis auf das Vorliegen eines SCLC (Wahrscheinlichkeit 93,7%).**

### ProGRP und NSE

---

Die NSE war über viele Jahre für das SCLC der Tumormarker der Wahl. Sie ist für diese Aufgabe jedoch nicht ideal, da sie beim SCLC im Stadium Limited Disease eine geringe Sensitivität zeigt und erhöhte Konzentrationen auch bei etwa 10–15% der Patienten mit einem NSCLC auftreten (7–13,16,18,22–27). Die Spezifität von ProGRP und NSE ist für gutartige Erkrankungen ähnlich, und bei beiden ist Nierenversagen die wichtigste Ursache für falsch-positive Ergebnisse. Jedoch ist der Einfluss des Nierenversagens auf die ProGRP-Konzentrationen höher als auf die NSE-Konzentrationen (12,32). Abbildung 1 vergleicht Sensitivität und Spezifität von ProGRP und NSE bei Patienten mit Tumoren unterschiedlichen Ursprungs. Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass die NSE als spezifisch für neuroendokrine Tumoren angesehen werden kann, aber erhöhte Konzentrationen auch bei anderen Erkrankungen gefunden werden, einschließlich Malignomen des Gastrointestinaltrakts (Pankreas, Magen), nicht-epithelialen Tumoren sowie malignen hämatologischen Erkrankungen. Im Gegensatz zur NSE-Konzentration ist die ProGRP-Konzentration spezifischer, und erhöhte Konzentrationen kommen bei Nicht-Vorhandensein eines endokrinen Tumors oder eines SCLC äußerst selten vor. Abbildung 1 zeigt, dass bei Verwendung eines Grenzwertes von 150 pg/ml für ProGRP und von 40 ng/ml für NSE (dem Doppelten des vom Hersteller angegebenen Grenzwertes) der Nutzen von ProGRP für die Differenzialdiagnose höher ist als der von NSE. Die Sensitivität von NSE entspricht beim SCLC und neuroendokrinen Tumoren der von ProGRP. Zwar scheint bei Pati-

enten mit fortgeschrittenen Tumorstadien die Sensitivität der NSE höher zu sein als die von ProGRP, die endgültige Diagnose eines SCLC oder eines neuroendokrinen Tumors wird aber nur bei 36,4% (35 von 96) der Patienten mit erhöhten NSE-Konzentrationen gestellt. Im Gegensatz dazu weist eine erhöhte Konzentration des ProGRP mit einer Wahrscheinlichkeit von 92,1% (35 von 38 Patienten) auf ein SCLC oder einen neuroendokrinen Tumor hin. Bei erhöhten Konzentrationen von ProGRP ist der Anteil von Patienten mit NSCLC etwas höher als bei erhöhten Konzentrationen der NSE. Jedoch sind die Sensitivität, vor allem bei Patienten im Stadium Limited Disease, und der Bereich der erhaltenen Werte bei der ProGRP-Konzentration höher als bei der NSE-Konzentration (Abbildung 2, Tabelle 1). Ein weiterer Vorteil von ProGRP ist ein signifikant höherer Medianwert der Serumkonzentrationen – in Bezug auf die üblichen Grenzwerte – als bei NSE. Die ProGRP-Konzentration war im Stadium Limited Disease um das 5,72-fache über den Grenzwert erhöht, und im Stadium Extensive Disease um das 16-fache. Die NSE-Konzentration dagegen war für die Stadien Limited Disease bzw. Extensive Disease nur um das 2-fache bzw. 5,5-fache über den Grenzwert erhöht. Dieser größere Bereich der ProGRP-Werte erleichtert klinische Entscheidungen, sowohl bei Verdachtsdiagnosen, Nachsorge als auch Änderung von Behandlungsstrategien.

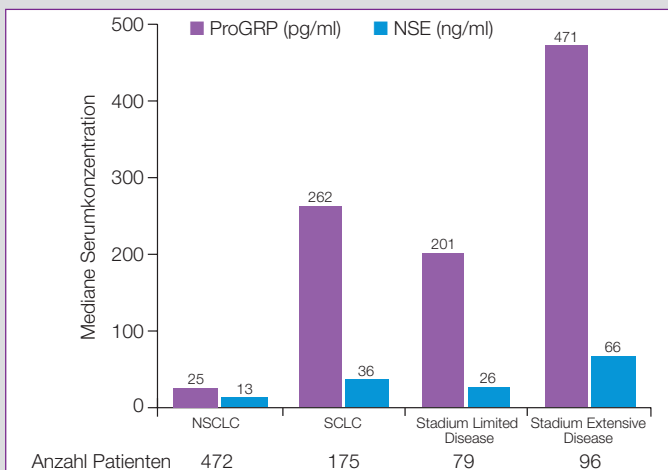


Abbildung 2: NSE- und ProGRP-Konzentrationen bei 647 Patienten mit Bronchialkarzinom

Die Sensitivität von ProGRP für das SCLC, das Fehlen von falsch-positiven Ergebnissen bei hämolytischen Proben, die größere Differenz zwischen normalen und pathologischen Bereichen bei Patienten mit SCLC sowie die höhere Spezifität bei anderen Malignomen sind sämtlich Gründe für den Einsatz von ProGRP als Tumormarker der ersten Wahl beim SCLC.

Allerdings ergänzen sich ProGRP und NSE als Tumormarker. Der gleichzeitige Einsatz beider Marker erhöht die Sensitivität, die mit ProGRP alleine erreicht wird, um 12,7% bei Patienten im Stadium Limited Disease (10 von 79) und um 14,6% bei Patienten im Stadium Extended Disease (14 von 96). Ähnliche Ergebnisse wurden auch von anderen Autoren beschrieben, die auf eine verbesserte Sensitivität (um 14–23 %) bei der Kombination von NSE plus ProGRP hinwiesen (12,18,22,25,33–35).

**Zusammenfassung: ProGRP ist der Tumormarker der ersten Wahl beim SCLC und dabei leistungsfähiger als NSE. Die Kombination beider Marker scheint beim SCLC sinnvoll zu sein.**

**Tabelle 1:** Prozentsatz von Patienten mit Bronchialkarzinomen und Tumormarkerwerten im Serum oberhalb des vorgegebenen Grenzwertes, eingeteilt nach Histologie und Tumorstadium

<b>SCLC</b>				
	<b>Limited Disease</b>	<b>Extensive Disease</b>	<b>Insgesamt</b>	
<b>Anzahl Patienten</b>	79	96	175	
<b>CEA &gt;5 ng/ml</b>	36,7%	57,3%	48%	
<b>CYFRA 21-1 &gt;3,3 ng/ml</b>	25,3%	57,3%	42,9%	
<b>CA 15-3 &gt;35 U/ml*</b>	6,7% (45)	21,5% (51)	14,6% (96)	
<b>SCC &gt;2 ng/ml</b>	0%	0%	0%	
<b>NSE &gt;25 ng/ml</b>	54,4%	73,9%	65,1%	
<b>ProGRP &gt;50 pg/ml</b>	74,7%	78,1%	76,6%	
<b>NSCLC</b>				
	<b>Plattenepithelkarzinom</b>	<b>Adenokarzinom</b>	<b>Großzelliges Karzinom</b>	<b>Insgesamt</b>
<b>Anzahl Patienten</b>	182	205	19	472**
<b>CEA &gt;5 ng/ml</b>	42,3%	69,8%	26,3%	54,2%
<b>CYFRA 21-1 &gt;3,3 ng/ml</b>	70,3%	53,7%	52,6%	60%
<b>CA 15-3 &gt;35 U/ml*</b>	25,6% (133)	46,5% (198)		38,4% (417)
<b>SCC &gt;2 ng/ml</b>	41,2%	8,3%	10,5%	21,4%
<b>NSE &gt;25 ng/ml</b>	13,1%	8,8%	15,8%	10,4%
<b>ProGRP &gt;50 pg/ml</b>	24,7%	8,8%	21,1%	15,7%

\* CA 15-3 wurde bei einer geringeren Patientenzahl bestimmt (in Klammern)

\*\* Bei 66 Patienten mit NSCLC wurde die Histologie nicht näher bestimmt

## KLINISCHER NUTZEN VON TUMORMARKERN BEIM BRONCHIALKARZINOM: VORTEILE DES EINSATZES VON ProGRP

Die wesentlichen klinischen Einsatzgebiete von Tumormarkern für das Bronchialkarzinom sind (1) Unterstützung bei der Diagnose, (2) Unterscheidung zwischen NSCLC und SCLC, (3) Hilfe bei Stadieneinteilung und Prognosestellung und (4) Tumor- bzw. Therapieüberwachung.

### Diagnose und Stadieneinteilung

---

Es gibt keine Hinweise auf einen Nutzen von Tumormarkern zur Frühdiagnose eines Bronchialkarzinoms bei asymptomatischen Patienten. Die mangelnde Sensitivität in Frühstadien macht klar, dass Tumormarker für diesen Zweck nicht geeignet sind (8–12, 16–19, 22–25, 27). Jedoch weisen Tumormarker, alleine oder in verschiedenen Kombinationen, beim Bronchialkarzinom eine beträchtliche Sensitivität auf. Tabelle 1 zeigt die Sensitivität von Tumormarkern, die in der Hospital Clinic in Barcelona bei 472 Patienten mit NSCLC und 175 Patienten mit SCLC erzielt wurde (12). Diese Patienten waren mit Symptomen, die den Verdacht auf ein Bronchialkarzinom nahelegten (Hämoptysen, Thoraxschmerzen, unklare Rundherde im Thoraxröntgenbild), in unsere Klinik aufgenommen worden. Nach unserer Erfahrung erreicht man durch Verwendung von drei Tumormarkern für das NSCLC (CEA, CYFRA 21-1 und SCC) sowie von drei anderen Markern für das SCLC (ProGRP, NSE und CEA oder CYFRA 21-1) eine diagnostische Sensitivität (richtig-positive Interpretation; d. h., der Tumormarkerwert spricht für ein Bronchialkarzinom und die endgültige Diagnose zeigt ein Bronchialkarzinom) von mehr als 80% bei Patienten der Stadien I bis III oder Limited Disease und von 90% bei Patienten des Stadiums IV Extended Disease. Diese Untersuchung umfasste außerdem 155 Patienten mit Verdachtssymptomen für ein Bronchialkarzinom, bei denen die endgültige Diagnose jedoch kein Karzinom ergab. Die individuelle Spezifität eines Tumormarkers (richtig-negative Interpretation; d. h., der Tumormarkerwert spricht gegen ein Bronchialkarzinom und die endgültige Diagnose schließt ein Bronchialkarzinom aus) lag über 94%, wobei unterschiedliche Tumormarker (verschiedene bei verschiedenen Patienten) bei 15% der Patienten positiv waren (Spezifität 85%). Es ist bekannt, dass einige gutartige Erkrankungen, z. B. Nierenversagen, falsch-positive Ergebnisse erzeugen können. Werden diese bekannten Erkrankungen jedoch ausgeschlossen, erhöht sich die Spezifität einer Kombination von Tumormarkern signifikant (auf > 90%). Diese Ergebnisse belegen, dass die Kombination von Tumormarkern sinnvoll sein kann, da sie die Erkennung eines Malignoms bei Patienten mit Verdacht auf Bronchialkarzinom verbessert (bei einer Spezifität von 92% beträgt die Sensitivität 82% für NSCLC und 80% für SCLC).

**Zusammenfassung:** Es gibt derzeit keinen idealen Tumormarker für das Bronchialkarzinom. Jedoch sind Sensitivität und Spezifität, die mit den derzeit bekannten Markern erreicht werden können, höher als für Tumormarker bei anderen Malignomen, z. B. für PSA beim Prostatakarzinom. Dies gilt vor allem bei sinnvollen Kombinationen der verschiedenen Marker. Tumormarker können bei Patienten mit Verdacht auf ein Bronchialkarzinom also als Hilfestellung für die endgültige Diagnose dienen.

### Prognose und prädiktiver Wert

---

Es wurden bisher zahlreiche Studien veröffentlicht, die unter Verwendung univariater und multivariater Analysen (7–10, 18–20, 24, 35–42) auf den Nutzen von Tumormarkern zur Prognosestellung beim SCLC (CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP) ebenso wie beim NSCLC (CEA, CYFRA 21-1, NSE, SCC, CA-125) hinwiesen. Unsere Arbeitsgruppe (22,23) verglich in einer prospektiven Untersuchung von 211 Patienten mit NSCLC die wichtigsten klinischen und pathologischen Prognosefaktoren mit der prognostischen Aussagekraft der Tumormarker. Eine Multivarianzanalyse zeigte, dass einige klinische (Erkrankungsstadium, Histologie, Karnofsky-Index, Vorhandensein von Thoraxschmerzen) und therapeutische Parameter (chirurgischer Eingriff, Chemotherapie) ebenso wie immunchemisch gemessene Tumormarkerkonzentrationen (CA-125 oder CEA, NSE oder LDH und SCC) unabhängige Prognosefaktoren darstellten. ProGRP wurde in dieser Studie nicht untersucht. Wie für die meisten prognostischen Faktoren ist der klinische Nutzen bisher nicht bewiesen. Die Bestimmung von Tumormarkern im Serum hat im Übrigen den Vorteil, dass sie einfach durchführbar und standardisierbar ist und eine Qualitätskontrolle erlaubt.

NSE wurde ebenfalls als prognostischer Faktor für das NSCLC vorgeschlagen (22,43). Hier liegt die Hypothese zugrunde, dass NSE möglicherweise einen prädiktiven Faktor darstellt, mit dessen Hilfe Patienten mit neuroendokrin differenzierten Tumoranteilen erkannt werden könnten. Dies wiederum würde in einer insgesamt höheren Ansprechrate auf eine Chemotherapie resultieren. Dieser Aspekt sollte auch für ProGRP untersucht werden.

## Histologische Diagnose

---

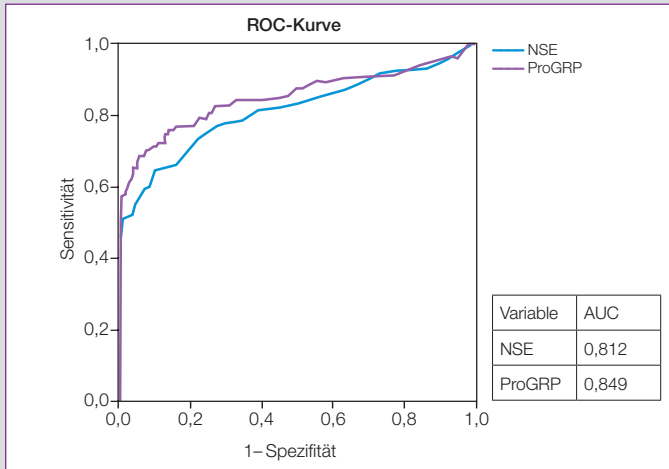
Die Histologie ist bei der Diagnose eines Bronchialkarzinoms von Bedeutung, da sie sich auf Therapie und Prognose auswirkt. Die histologische Diagnose eines Bronchialkarzinoms ist jedoch nicht immer eindeutig. Bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren, bei denen die Diagnose häufig mittels Zytologie gestellt wird, gibt es bei mehr als 15% der Patienten Diskrepanzen (2–5). Verschiedene Studien haben den Zusammenhang zwischen einigen Tumormarkern und dem histologischen Typ deutlich gemacht, beispielsweise der Marker SCC und CYFRA mit einem Plattenepithelkarzinom, von CEA, CA 15-3 und CA-125 mit Adenokarzinomen und von ProGRP und NSE mit einem SCLC. Tabelle 1 zeigt die Sensitivität von sechs verschiedenen Tumormarkern bei 472 Patienten mit NSCLC und 175 Patienten mit SCLC. Diese Daten bestätigen die Beziehung zwischen Tumormarker und Histologie. Gleichzeitig wird gezeigt, dass es drei Marker gibt, die einen sehr deutlichen Hinweis auf den histologischen Typ geben und als Schlüsselmarker betrachtet werden können: SCC, ProGRP und NSE. Erhöhte Konzentrationen von SCC weisen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von 99% auf ein NSCLC hin, was frühere Studien unserer Arbeitsgruppe (11,12,22,23) und anderer Untersucher (8–10,16,27,33) bestätigt. Ebenso wie in Tabelle 2 und Abbildung 3 dargestellt, besteht bei hohen Serumwerten von NSE oder ProGRP eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines SCLC. Der kombinierte Einsatz von NSE und ProGRP mit Grenzwerten von 35–45 ng/ml für NSE und 150–200 pg/ml für ProGRP bietet eine hohe Spezifität und Sensitivität für die Diagnose eines SCLC (Tabelle 2 und Abbildung 3). Diese Sensitivität kann durch Verwendung weiterer Tumormarker wie SCC noch leicht erhöht werden. Erhöhte Werte von ProGRP, einem wichtigen Tumormarker bei der Differenzialdiagnose eines SCLC gegenüber einem NSCLC, werden vor allem beim SCLC gefunden, können aber auch bei einem geringen Anteil von Patienten mit NSCLC vorkommen, vor allem beim Plattenepithelkarzinom. Die Kombination von NSE und ProGRP mit SCC, einem Marker vor allem für das Plattenepithelkarzinom, verbessert den diagnostischen Nutzen noch weiter (Tabelle 2).

Andere Tumormarker wie CEA und CYFRA sind für ein NSCLC sensitiver als für ein SCLC, aber der Zusammenhang mit der Histologie ist nicht so deutlich ausgeprägt. Erhöhte CEA-Konzentrationen finden sich vor allem beim Adenokarzinom, häufig aber auch beim SCLC (8,9,11,12,16,22,23,24,27).

Ähnliche Ergebnisse gelten für CA 15-3 oder CYFRA (10,11,16,22,23,24,27). Jedoch sind erhöhte Serumwerte von CEA oder CYFRA bei Patienten mit einem SCLC selten, wenn die Werte von ProGRP und NSE nicht ebenfalls erhöht sind. Tabelle 2 zeigt die Wahrscheinlichkeit für ein NSCLC unter Verwendung dieser weniger spezifischen Tumormarker, CEA, CYFRA und CA 15-3 in Kombination mit ProGRP und NSE, mit Bestätigung der oben genannten Hypothese.

**Tabelle 2:** Kriterien zur Unterscheidung von NSCLC und SCLC

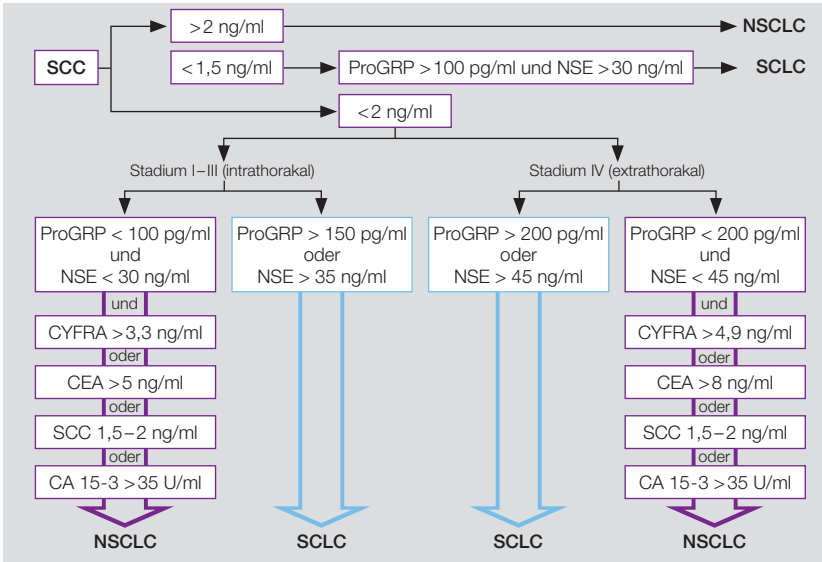
Kriterien für NSCLC	Patienten korrekt klassifiziert/ Gesamtzahl Patienten
SCC >2 ng/ml	101/101 (100%)
SCC > 1,5 ng/ml und ProGRP < 100 pg/ml und NSE <30 ng/ml	23/23 (100%)
Lokal begrenzter Tumor (Stadien I bis III): ProGRP < 100 pg/ml und NSE <30 ng/ml <b>und:</b>	
CEA >5 ng/ml	113/113 (100%)
CYFRA >3,3 ng/ml	140/142 (98,6%)
CA 15-3 >35 U/ml	51/52 (98,1%)
Fortgeschrittener Tumor (Stadium IV): ProGRP < 150 pg/ml und NSE <35 ng/ml <b>und:</b>	
CEA > 8 ng/ml	108/109 (99,1%)
CYFRA > 4,9 ng/ml	99/102 (97,1%)
CA 15-3 >35 U/ml	108/108 (100%)
Kriterien für SCLC	
ProGRP > 100 pg/ml und NSE >30 ng/ml und SCC < 1,5 ng/ml	66/66 (100%)
Stadium Limited Disease (LD):	
ProGRP > 150 pg/ml und SCC <2 ng/ml	42/42 (100%)
NSE > 35 ng/ml und SCC <2 ng/ml	28/28 (100%)
Stadium Extensive Disease (ED):	
ProGRP >200 pg/ml und SCC <2 ng/ml	55/55 (100%)
NSE > 45 ng/ml und SCC <2 ng/ml	56/57 (98,2%)



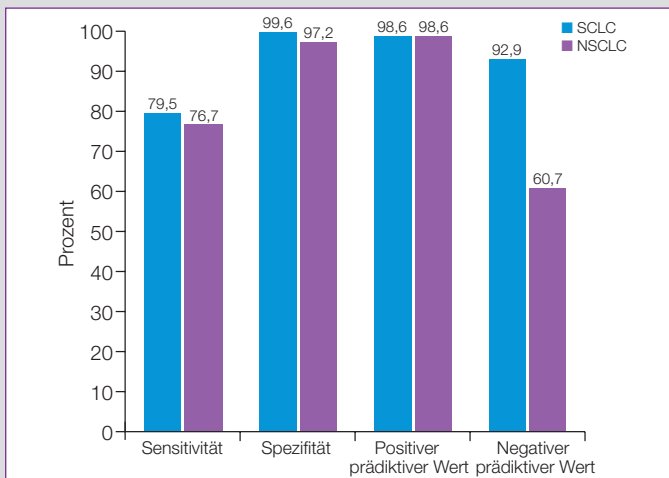
**Abbildung 3:** ROC-Kurven zum Vergleich des Nutzens der NSE- und ProGRP-Werte bei der histologischen Klassifizierung (Abgrenzung NSCLC versus SCLC) bei 647 Patienten mit Bronchialkarzinom

Abbildung 4 zeigt einen Algorithmus zur Unterscheidung der Histologien bei Patienten mit Bronchialkarzinom. Unter Verwendung dieser Vorgaben können Tumormarker Hinweise auf ein NSCLC oder ein SCLC liefern. Diese Kriterien sind bei ca. 80% der Patienten mit erhöhten Markerkonzentrationen sinnvoll, sie sind jedoch nicht anwendbar bei Patienten mit normalen Serumwerten der Tumormarker. Daraus ergibt sich auch der niedrige negative prädiktive Wert beim NSCLC (Abbildung 5). Die Konzentration von CA 125 kann ebenfalls eine Aussage zur Histologie treffen; da aber der Anstieg der Sensitivität mit einem Verlust an Spezifität erkaufte wird, verwendet unsere Arbeitsgruppe diesen Marker nicht. Die Höhe der Tumormarkerwerte hängt mit dem Tumorstadium zusammen, mit signifikant höheren Konzentrationen bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren. Daher können in Abhängigkeit vom Tumorstadium unterschiedliche Grenzwerte erforderlich sein.

**KLINISCHER NUTZEN VON TUMORMARKERN BEIM BRONCHIALKARZINOM:  
VORTEILE DES EINSATZES VON ProGRP**



**Abbildung 4:** Algorithmus für die Verwendung von Tumormarkern zur Hilfestellung bei der histologischen Klassifizierung von Bronchialkarzinomen



**Abbildung 5:** Beurteilung der Kriterien für die Unterstützung bei der histologischen Klassifizierung von Bronchialkarzinomen

Die Unterstützung der histologischen Klassifikation mittels Tumormarkerwerten ist einfach durchführbar, da die vorgeschlagenen Grenzwerte für die verschiedenen Messmethoden ähnlich liegen. CEA zeigt geringe Unterschiede bei Einsatz verschiedener Messmethoden, meist wird die Konzentration von 5 ng/ml als Grenzwert benutzt. Die in unserer Untersuchung eingesetzten Methoden zur Bestimmung von SCC (IMx-Assay), CYFRA und ProGRP sind Referenzmethoden, die in der klinischen Praxis Anwendung finden. Die Ergebnisse für SCC unter Verwendung des ARCHITECT-Systems liegen signifikant höher als die mit der IMx-Vergleichsmethode ermittelten Werte. Nach unserer Erfahrung kann für die SCC-Bestimmung mittels des ARCHITECT-Systems ein Grenzwert von 2,5 ng/ml verwendet werden, der den 2 ng/ml entspricht, die bei der IMx-Methodik gelten. Jedoch sind weitere Studien erforderlich, um diese Daten zu bestätigen. NSE ist der einzige Tumormarker, für den bei Einsatz verschiedener Messmethoden stark unterschiedliche Grenzwerte gelten. Der von uns vorgeschlagene Grenzwert für NSE ist etwa doppelt so hoch wie vom Hersteller angegeben, und dieses Verhältnis kann als anfängliche Referenz herangezogen werden.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Tumormarker die histologische Klassifizierung eines Bronchialkarzinoms unterstützen können. Jedoch können sie offensichtlich die pathologische Diagnose nicht ersetzen, die immer noch den „Goldstandard“ darstellt. Andererseits können Tumormarker hilfreich sein, wenn es um einen Vorschlag zur Diagnose bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren geht, bei denen aggressivere Diagnosemethoden erforderlich sind, oder bei einer Untergruppe von Patienten, bei denen eine nicht sichere histologische Diagnose bestätigt werden muss. Dies ist von besonderer Bedeutung, wenn wir uns daran erinnern, dass die für das SCLC verwendeten Kriterien eine hohe Spezifität (99,6%) und hohe positive prädiktive Werte (98,6%) erreichten (Abbildung 5). Patienten mit einem Muster von Tumormarkern, das auf ein SCLC hinweist, haben eine hohe Wahrscheinlichkeit für das tatsächliche Vorliegen eines SCLC. Daraus ergibt sich als logische Folge, dass ein operativer Eingriff wahrscheinlich nicht erfolgreich sein wird, unabhängig vom Tumorstadium. Weitere Studien sind notwendig, um unsere Daten zu bestätigen und ihren klinischen Nutzen zu sichern.

## Nachsorge

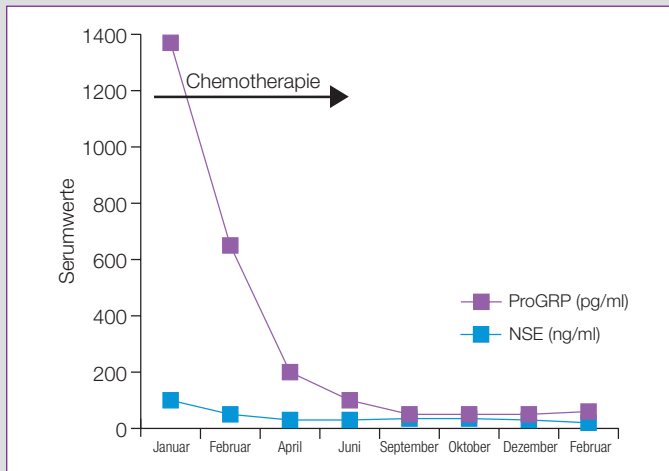
---

Der am besten gesicherte klinische Einsatz von Tumormarkern findet bei der Patientennachsorge statt, vor allem, wenn die Tumormarkerwerte anfänglich erhöht waren. Die Sensitivität des Markers trifft eine Aussage über den Anteil der Patienten, bei denen eine sinnvolle Nachsorge mittels der Markerkonzentration möglich ist. Patienten in Remission zeigen üblicherweise deutlich abfallende Konzentrationen der Tumormarker, während Patienten mit einer Tumorprogression eher ansteigende Konzentrationen aufweisen (24). Nach unserer Erfahrung ist die beste Kombination von Tumormarkern zur Nachsorge für alle NSCLC CYFRA 21-1 plus CEA, dazu SCC beim Plattenepithelkarzinom bzw. ein Mucinmarker (CA 15-3, TAG) beim Adenokarzinom und beim großzelligen Karzinom (11,12,22,23).

ProGRP ist der Tumormarker mit der höchsten Sensitivität für ein SCLC, aber die zusätzliche Bestimmung von NSE als Ergänzung kann vor allem bei Patienten im Stadium Limited Disease zusätzliche Informationen liefern (12,17,11,15,33,34). ProGRP ist ein relativ neuer Marker, und auch wenn es bisher nur wenige prospektive Studien gibt, die seinen Nutzen bei der Patientennachsorge untersucht haben, bestätigen diese Studien jedoch, dass der Einsatz sinnvoll ist (17,44,45). Der Nutzen von NSE bei der Nachsorge ist dagegen gut dokumentiert (17,21,22,28,30,33,36,44). Eines der Probleme beim Einsatz von NSE in der Therapieüberwachung und Nachsorge ist allerdings die Tatsache, dass bei Ansprechen eines Patienten auf die Chemotherapie die NSE-Konzentration in den Normbereich absinkt, unabhängig davon, ob eine partielle oder eine komplette Remission erreicht wurde. Wie oben bereits erwähnt, weist im Vergleich zur NSE-Konzentration die ProGRP-Konzentration im Serum im Vergleich zum Grenzwert höhere Durchschnittswerte auf – eventuell ein Hinweis darauf, dass ProGRP bei der Patientennachsorge sinnvoller sein könnte als NSE. Unsere Erfahrungen und die anderer Autoren bestätigen diese Hypothese (12,17,22,25,33,34). Abbildung 6 zeigt die Nachsorge eines Patienten mit einem SCLC im Stadium Limited Disease unter Verwendung beider Tumormarker.

Da bestimmte Behandlungen zu vorübergehend ansteigenden Tumormarkerkonzentrationen im Serum führen können, sollten die Markerkonzentrationen bereits vor Beginn der Chemotherapie bestimmt werden.

■ KLINISCHER NUTZEN VON TUMORMARKERN BEIM BRONCHIALKARZINOM:  
VORTEILE DES EINSATZES VON ProGRP



**Abbildung 6:** Zeitlicher Verlauf der Serumwerte von NSE und ProGRP Serum bei einem Patienten mit SCLC im Stadium Limited Disease unter Chemotherapie

## Schlussfolgerungen

---

Tumormarker kommen bei Patienten mit Bronchialkarzinom nicht häufig zum Einsatz, da die klinischen Vorteile bisher zu wenig bekannt sind. In dieser Übersichtsarbeit haben wir Daten vorgestellt, die die hohe Sensitivität und Spezifität von Tumormarkern beim Bronchialkarzinom zeigen. Diese Daten entsprechen mindestens denen von Tumormarkern bei anderen Malignomen. Die hier dargestellten Ergebnisse deuten klar darauf hin, dass ProGRP beim SCLC der Tumormarker der ersten Wahl ist. Der Einsatz von ProGRP bei Patienten mit SCLC wird unterstützt von (1) seiner Sensitivität für ein SCLC, (2) seiner Spezifität bei anderen Malignomen, (3) normale Werte bei gutartigen Erkrankungen (außer Nierenversagen), (4) dem Fehlen von falsch-positiven Ergebnissen durch hämolytische Proben und (5) der besseren Diskriminationsfähigkeit zwischen Normbereich und Werten, wie sie typischerweise bei Patienten mit SCLC auftreten. NSE kann beim SCLC als ergänzender Tumormarker herangezogen werden. Die Kombination der beiden Marker führt zu größerer Genauigkeit bei histologischer Klassifizierung, Prognosestellung und Nachsorge.

Die Verwendung von Tumormarkern wird vom therapeutischen Ziel beeinflusst. Bronchialkarzinome werden üblicherweise in relativ späten Stadien diagnostiziert, mit einem nur kurzen Zeitfenster für einen möglicherweise kurativen Eingriff. Trotzdem können Tumormarker auch hier äußerst hilfreich sein, wenn es um Diagnose, Prognose, Therapieüberwachung und Früherkennung eines Rezidivs des Bronchialkarzinoms geht.

## REFERENZEN

- 1) Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 2000. *CA Cancer J Clin* 2000, 50:7–33.
- 2) Spira A; Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004, 350:379–92.
- 3) Schiller JH. Current standards of care in small-cell and non-small-cell lung cancer. *Oncology* 2001, 61:3–13.
- 4) Stupp R, Monnerat C, Turrisi AT, et al. Small cell lung cancer: state of the art and future perspectives. *Lung Cancer* 2004, 45:105–17.
- 5) Non-small cell lung cancer collaborative group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Medical Journal* 1995, 311:899–909.
- 6) Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004, 22:330–53.
- 7) Mizushima Y, Hirata H, Izumi S, et al. Clinical significance of the number of positive markers in assisting the diagnosis of lung cancer with multiple tumor marker assay. *Oncology* 1990; 47:43–8.
- 8) Nisman B, Heching N, Barak V. Serum tumor markers in resectable and non-resectable non-small cell lung cancer. *J Tumor Marker oncology* 2000, 15:195–207.
- 9) Foa P, Fornier M, Miceli R, et al. Tumor markers CEA, NSE, SCC, TPA and CYFRA 21.1 in resectable non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 1999, 19:3613–8.
- 10) Paone G, De Angelis G, Munno R, et al. Discriminant analysis on small cell lung cancer and non-small cell lung cancer by means of NSE and CYFRA 21-1. *Eur Respir J* 1995, 8:1136–40.
- 11) Molina R, Auge JM, Bosch X, et al. Mucins CA 125, CA 199, CA 15.3, and TAG 72.3 as tumor markers in patients with lung cancer: comparison with CYFRA 21-1, CEA, SCC and NSE. *Tumor Biol* 2008, 29:371–80.
- 12) Molina R, Auge JM, Bosch X, et al. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide in patients with lung cancer: Correlation with histology. *Tumor Biol* 2009, 30:121–9.
- 13) Barlesi F, Gimenez C, Torre JP, et al. Prognostic value of combination of Cyfra 21-1, CEA and NSE in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Respir Med* 2004, 98:357–62.

- 14) Pollan M, Varela G, Torres A, et al. Clinical value of p53, c-erbB-2, CEA and CA 125 regarding relapse, metastases and death in resectable non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 2003, 107:781–90.
- 15) Sawabata N, Maeda H, Yokota S, et al. Postoperative serum carcinoembryonic antigen levels in patients with pathologic stage IA nonsmall cell lung carcinoma: subnormal levels as an indicator of favourable prognosis. *Cancer* 2004, 101:803–9.
- 16) Scheulen ME, Klanig H, Wiefelspütz JK, et al. Pre-therapeutic evaluation of cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1) in 240 patients with lung cancer in comparison to CEA, NSE, SCC-Ag, TPA and TPS. *Tumor Diagn Ther* 1997, 18:14–9.
- 17) Niho S, Nishiwaki Y, Goto K, et al. Significance of serum pro-gastrin-releasing peptide as a predictor of relapse of small cell lung cancer: comparative evaluation with neuron-specific enolase and carcinoembryonic antigen. *Lung cancer* 2000, 27:159–67.
- 18) Shibayama T, Ueoka H, Nishiil K, et al. Complementary roles of pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and neuron specific enolase (NSE) in diagnosis and prognosis of small cell lung cancer (SCLC). *Lung cancer* 2001, 32:61–9.
- 19) Jorgensen LG, Osterlind K, Genolla J, et al. Serum neuron-specific enolase (S-NSE) and the prognosis in small-cell lung cancer (SCLC): a combined multivariable analysis on data from nine centres. *Br J Cancer* 1996, 74:463–7.
- 20) Quoix E, Purohit A, Faller-Beau M, et al. Comparative prognostic value of lactate dehydrogenase and neuron-specific enolase in small-cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2000, 30:127–34.
- 21) Lassen U, Osterlind K, Hansen M, et al. Long-term survival in small-cell lung cancer: post treatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ years. An analysis of 1714 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1995, 13:1215–20.
- 22) Molina R, X. Filella, JM. Auge. ProGRP: A New Biomarker for Small Cell Lung Cancer. *Clinical Biochem* 2004, 37:505–11.
- 23) Molina R, Filella X, Auge JM, et al. Tumour markers (CEA, CA125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with Non-Small Cell lung Cancer as aid in histological diagnosis and prognosis: comparison with the main clinical and pathological prognostic factors. *Tumor Biol* 2003, 24:209–18.

- 24) European Group on Tumor Markers. European Group on Tumor Markers: Consensus recommendations. *Anticancer Res* 1999, 19:2785–820.
- 25) Stieber P, Dienemann H, Schalhorn A, et al. Pro-gastrin-releasing Peptide (ProGRP) – a useful marker in small cell lung carcinomas. *Anticancer Res* 1999, 19:2673–8.
- 26) Stieber P, Dienemann H, Hasholzner U, et al. Tumour associated antigens in the differential diagnosis of lung tumours of unknown origin. *Anticancer Res* 1995, 15:2389–93.
- 27) Plebani M, Basso D, Navaglia F, De Paoli M, Tommasini A, Cipriani A. Clinical evaluation of seven tumour markers in lung cancer diagnosis: can any combination improve the results?. *Br J Cancer* 1995, 72:170–3.
- 28) Johnson PWM, Joel SP; Love S, et al. Tumor markers for prediction of survival and monitoring of remission in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1993, 67:760–6.
- 29) Yamaguchi K, Abe K, Kameya T, et al. Production and molecular size heterogeneity of immunoreactive gastrin-releasing peptide in fetal and adult lungs and primary lung tumors. *Cancer Res* 1983, 43:3932–9.
- 30) Lamy PJ, Grenier J, Kramar A, Pujol JL. Pro-gastrin-releasing peptide, neuron specific enolase and chromogranin A as serum markers of small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000, 29:197–203.
- 31) Molina R, Alicarte J, Auge JM, et al. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) in patients with benign and malignant diseases. *Tumor Biol* 2004, 25:56–61.
- 32) Molina R, Auge JM, Filella X, et al. Diagnostic of cancer from unknown origin by using tumor markers: Improvement including ProGRP. XII International Symposium on Biology and Clinical Usefulness of Tumor Markers. Barcelona, 2009:32.
- 33) Stieber P, Yamaguchi K. ProGRP enables diagnosis of Small-Cell Lung Cancer. In: Diamandis P, Fritsche HA, Lilja H, Cham DW, Schwartz M, eds. *Tumor Markers. Physiology, Pathobiology, Technology and Clinical Applications*. Pp. 517–21. AACCC Press, Washington, 2002.
- 34) Okusaka T, Eguchi K, Kasai T. Serum levels of Pro-Gastrin-releasing peptide for follow-up of patients with small cell lung cancer. *Clinical Cancer Res* 1997, 3:123–7.
- 35) Sunaga N, Tsuchiya S, Minato K. Serum pro-gastrin-releasing peptide is a useful marker for treatment monitoring and survival in small-cell lung cancer. *Oncology* 1999, 6:143–8.

- 36) Bonner JA, Sloan JA, Rowland KM, et al. Significance of neuron-specific enolase levels before and during therapy for small cell lung cancer. *Clinical Cancer Res* 2000, 6:597–601.
- 37) Pujol JL, Quantin X, Jacot M, et al. Neuroendocrine and cytokeratin serum markers as prognostic determinants of small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003, 39:131–8.
- 38) Rubins JB, Dunitz J, Rubins HB, et al. Serum carcinoembryonic antigen as an adjunct to preoperative staging of lung cancer. *J Thorac Cardio-vasc Surg* 1998, 116:412–6.
- 39) Ando S, Suzuki M, Yamamoto N, et al. The prognostic value of both neuron-specific enolase (NSE) and CYFRA 21-1 in small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2004, 24:1914–6.
- 40) Takei Y, Minato K, Tsuchiya S, et al. CYFRA 21-1: an indicator of survival and therapeutic effect in lung cancer. *Oncology* 1997, 54:43–7.
- 41) Barlesi F, Gimenez C, Torre JP, et al. Prognostic value of combination of Cyfra 21-1, CEA and NSE in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Respir Med* 2004, 98:357–62.
- 42) Pollan M, Varela G, Torres A, et al. Clinical value of p53, c-erbB-2, CEA and CA 125 regarding relapse, metastases and death in resectable non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 2003, 107:781–90.
- 43) Viñolas N, Molina R, Galan MC, et al. Tumor markers in response monitoring and prognosis of non-small cell lung cancer: Preliminary report. *Anticancer Res* 1998,18:631–4.
- 44) Schneider J, Phillipp M, Salewski L, Velcovsky HG. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and neuron specific enolase (NSE) in therapy control of patients with small-cell lung cancer. *Clin Lab* 2003, 49:35–42.
- 45) Takada M, Kusunoki Y, Masuda N, et al. Pro-gastrin-releasing peptide (31–98) as a tumor marker of small-cell lung cancer: comparative evaluation with neuron-specific enolase. *Br J Cancer* 1996, 73:1227–32.



Abbott GmbH & Co. KG  
Diagnostika  
Max-Planck-Ring 2  
65205 Wiesbaden  
Deutschland  
Tel. (+49) 61 22 58 0  
Fax (+49) 61 22 58 12 44  
[www.abbottdiagnostics.de](http://www.abbottdiagnostics.de)

Abbott Ges.m.b.H.  
Diagnostics  
Perfektastraße 84A  
1230 Wien  
Österreich  
Tel. (+43) 1 89 122 0  
Fax (+43) 1 89 122 44  
[www.abbottdiagnostics.at](http://www.abbottdiagnostics.at)

Abbott AG  
Diagnostics Division  
Neuhofstrasse 23  
6341 Baar  
Schweiz  
Tel. (+41) 41 768 44 44  
Fax (+41) 41 768 44 50  
[www.abbottdiagnostics.com](http://www.abbottdiagnostics.com)

