

ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ SPECIAL ARTICLE

Διαλυτοί καρκινικοί δείκτες στη διάγνωση και στη θεραπεία του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα

Ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΚΠ) ευθύνεται για το 13% των νέων περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα. Χαρακτηρίζεται από ταχεία ανάπτυξη, πρώιμες μεταστάσεις και ικανοποιητική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία. Σκοπός του παρόντος άρθρου ανασκόπησης είναι η σύνοψη των τρεχουσών γνώσεων σχετικά με τους διαλυτούς καρκινικούς δείκτες στο ΜΚΠ και του ρόλου τους (κύριος ή επικουρικός) στη διάγνωση και στη θεραπεία της νόσου. Για τις ανάγκες του άρθρου, ανατρέξαμε στη μηχανή αναζήτησης βιοϊατρικών ερευνών PubMed χρησιμοποιώντας τη φράση-κλειδί "soluble tumor markers in SCLC (small cell lung cancer)". Το προ-πεπτιδίο απελευθέρωσης γαστρίνης ή pro-GRP (pro-gastrin releasing peptide) και η ειδική νευρωνική ενολάση ή NSE (neuron specific enolase) στον ορό συγκέντρωσαν το μεγαλύτερο αριθμό αναφορών και είναι οι δύο πιο ειδικοί δείκτες για τη διάγνωση του ΜΚΠ. Η ευαισθησία και η ειδικότητα του πρώτου για τη διάγνωση του ΜΚΠ είναι 72% και 93%, αντίστοιχα, τιμές ελαφρώς μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες της NSE. Το pro-GRP διακρίνει με μεγαλύτερη ακρίβεια την πλήρη από τη μερική ανταπόκριση και διαγιγνώσκει πρωιμότερα τις υποτροπές της νόσου. Από την άλλη πλευρά, η NSE αποτελεί καλύτερο προγνωστικό δείκτη επιβίωσης, ρόλο όμως που μπορεί να έχουν και άλλοι μη ειδικοί δείκτες, όπως το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο και η χρωμογρανίνη Α. Από περιορισμένο αριθμό μελετών υπάρχουν ενδείξεις ότι η μέτρηση των καρκινικών δεικτών στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και το πλευριτικό υγρό σε συνδυασμό με τις κλασικές διαγνωστικές μεθόδους (π.χ. βρογχοσκόπηση) μπορεί να χρησιμεύσει στη διάγνωση του ΜΚΠ. Συνοψίζοντας, οι διαλυτοί καρκινικοί δείκτες, αν και αποτελούν αναπόσπαστο τμήμα της παρακολούθησης της πορείας των ασθενών με ΜΚΠ μετά από τη χορήγηση χημειοθεραπείας, δεν μπορούν από μόνοι τους να τεκμηριώσουν την αρχική διάγνωση της νόσου.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του πνεύμονα εμφανίζει τη μεγαλύτερη θνητότητα από όλους τους καρκίνους στις αναπτυγμένες χώρες και για τα δύο φύλα.¹ Διακρίνεται αδρά σε δύο ιστολογικούς τύπους: Το μικροκυτταρικό (ΜΚΠ) και το μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ). Στο τέλος του 20ού αιώνα, ο ΜΚΠ ευθυνόταν για ποσοστό έως και 25% του συνόλου των νέων περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα, ποσοστό το οποίο παρουσιάζεται ελαττωμένο (<15%) σε πιο πρόσφατες μελέτες.^{2,3} Ο ΜΚΠ χαρακτηρίζεται από ταχεία ανάπτυξη, πρώιμες γενικευμένες μεταστάσεις, σημαντική αρχική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία (ΧΜΘ) και στην ακτινοθεραπεία, αλλά δυστυχώς και πολύ συχνές υποτροπές που οδηγούν τελικά στο θάνατο.⁴ Περίπου

το ένα τρίτο των ασθενών εμφανίζει περιορισμένη νόσο κατά την αρχική διάγνωση (όγκος περιοριζόμενος στο ένα ημιθώρακιο, με ομόπλευρους, μεσοθωρακικούς ή υπερκλειδίους λεμφαδένες και ο οποίος βρίσκεται εντός ενός θεραπευτικού πεδίου ακτινοβολήσης).⁵

Η ΧΜΘ εξακολουθεί να παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος για τη θεραπεία του ΜΚΠ, σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία στις περιπτώσεις περιορισμένης νόσου.^{6,7} Διάφοροι κυτταροτοξικοί συνδυασμοί, με κυριότερο το συνδυασμό σισπλατίνης-ετοποσιδής, επιτυγχάνουν ανταπόκριση σε ποσοστό 80–90% των ασθενών, ενώ πλήρης ανταπόκριση παρουσιάζεται στο 30–40%.^{8,9} Η πρόγνωση όμως παραμένει πτωχή λόγω της συχνής εμφάνισης υποτροπών ανθεκτικών στη ΧΜΘ. Στην περιορισμένη νόσο η μέση επιβίωση είναι

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2014, 31(2):211–217
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2014, 31(2):211–217

Σ. Καραχάλιος,¹
Ι. Πανταζόπουλος,²
Χ.Φ. Καμπόλης,⁵
Α.Α. Λουκέρη,³
Α. Κουτσούκου⁴

¹5η Πνευμονολογική Κλινική,
²4η Πνευμονολογική Κλινική,
³Κέντρο Αναπνευστικής Ανεπάρκειας,
⁴Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Α΄
Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική
Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων
Θώρακος «Η Σωτηρία», Ιατρική Σχολή,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα
⁵Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό
Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Αθήνα

Soluble tumor markers
in the diagnosis and treatment
of small cell lung cancer

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ειδική νευρωνική ενολάση
Καρκινικοί δείκτες
Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα
Πεπτιδίο απελευθέρωσης γαστρίνης

Υποβλήθηκε 25.7.2013
Εγκρίθηκε 10.8.2013

περίπου 12–20 μήνες, με ποσοστό πενταετούς επιβίωσης 6–12%. Στην εκτεταμένη νόσο, η μέση επιβίωση είναι περίπου 7–12 μήνες και ποσοστό <5% των ασθενών επιβιώνει πέραν των 2 ετών. Το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης μόλις προσεγγίζει το 2%.⁶

Ποικίλοι καρκινικοί δείκτες έχουν μελετηθεί στο ΜΚΠ. Ο ιδανικός δείκτης θα πρέπει να μπορεί να διαγνώσει πρώιμα τη νόσο σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, να διαγνώσει τη νόσο σε συμπτωματικούς ασθενείς και να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης αλλά και ως δείκτης της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Επιπρόσθετα, οι τιμές του θα πρέπει να σχετίζονται με το καρκινικό φορτίο και οι μεταβολές τους να συμβαδίζουν με την πορεία της νόσου.¹⁰ Σκοπός του παρόντος άρθρου ανασκόπησης είναι η σύνοψη των τρεχουσών γνώσεων σχετικά με τους διαλυτούς καρκινικούς δείκτες στο ΜΚΠ και η διερεύνηση του πιθανού κύριου ή επικουρικού ρόλου τους στη διάγνωση και στη θεραπεία της νόσου.

2. ΜΕΘΟΔΟΣ

Ανατρέξαμε στη μηχανή αναζήτησης βιοϊατρικών ερευνών “PubMed” χρησιμοποιώντας τη φράση-κλειδί “soluble tumor markers in SCLC (small cell lung cancer)”. Οι δείκτες με το μεγαλύτερο αριθμό αναφορών ήταν το προ-πεπτιδίο απελευθέρωσης γαστρίνης ή pro-GRP (pro-gastrin releasing peptide) και η ειδική νευρωνική ενολάση ή NSE (neuron specific enolase). Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν οι φράσεις κλειδιά “pro-GRP in SCLC” και “NSE in SCLC”, ενώ αποκλείστηκαν άρθρα δημοσιευμένα σε γλώσσες εκτός της αγγλικής, καθώς και άρθρα δημοσιευμένα πριν από το 1996. Δεκαεννέα μελέτες βρέθηκαν σχετικές με το σκοπό του παρόντος άρθρου, από τις οποίες 5 αναφέρονται στο ρόλο του pro-GRP στον ορό, 2 στο ρόλο της NSE στον ορό, 8 στο ρόλο και των δύο στον ορό και 4 στο ρόλο της NSE σε άλλα, εκτός του ορού, βιολογικά υγρά.

Από τους υπόλοιπους δείκτες, το μεγαλύτερο αριθμό αναφορών είχαν το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (carcinoembryonic antigen, CEA) και η χρωμογρανίνη Α (chromogranin A, CgA). Αν και δεν αποτελούν ειδικούς δείκτες για το ΜΚΠ, φαίνεται να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην πρόγνωση της νόσου.

3. ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΟΝ ΟΡΟ

3.1. Προ-πεπτιδίο απελευθέρωσης γαστρίνης (Pro-GRP)

Το pro-GRP αποτελείται από 125 αμινοξέα και είναι το πρόδρομο μόριο του πεπτιδίου που διεγείρει την απελευθέρωση γαστρίνης.¹¹ Το GRP έλαβε το όνομά του από

την πρώτη του γνωστή λειτουργία, την απελευθέρωση γαστρίνης, αλλά σήμερα είναι γνωστό ότι επιτελεί πολλές άλλες λειτουργίες, όπως τη διέγερση της απελευθέρωσης μεγάλου αριθμού γαστρεντερικών ορμονών και παγκρεατικών ενζύμων.¹² Η αστάθεια του pro-GRP στο αίμα (χρόνος ημίσειας ζωής 2 min) καθιστά δυσχερή τη μέτρησή του. Υπάρχει όμως μια περιοχή αμινοξέων (pro-GRP 31–98), η οποία παραμένει σταθερή στο αίμα και στους τρεις τύπους pro-GRP που έχουν ανευρεθεί στον άνθρωπο. Μετά από σύνθεσή της με τη μέθοδο του ανασυνδυασμού, αναπτύχθηκε μια μέθοδος ELISA για την ανίχνευσή της στον ορό.¹³ Η συγκέντρωση των 50 pg/mL καθιερώθηκε ως η ανώτερη φυσιολογική τιμή του δείκτη pro-GRP (31–98) στον ορό.^{14,15} Η μόνη καλοήγησ πάθηση που έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με αυξημένες τιμές pro-GRP είναι η νεφρική ανεπάρκεια. Έτσι, λοιπόν, διαταραχή στη σπειραματική διήθηση με άνοδο των τιμών της κρεατινίνης του ορού καθιστά αναξιόπιστη τη χρήση του pro-GRP.¹⁵

Αυξημένα επίπεδα pro-GRP στον ορό (συνήθως <150 pg/mL) έχουν επίσης παρατηρηθεί σε ποσοστό έως και 25% των ασθενών με ΜΜΚΠ χωρίς νεφρική ανεπάρκεια¹⁵ και σε όγκους νευροενδοκρινικής προέλευσης, άλλους από το ΜΚΠ, όπως το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς και τον ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη.^{16–18} Η παρουσία όγκων μη νευροενδοκρινικής προέλευσης δεν σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με αυξημένα επίπεδα pro-GRP στον ορό.¹⁵

3.1.1. Το pro-GRP στη διάγνωση και στην πρόγνωση του ΜΚΠ. Μια μετα-ανάλυση από τους Tang et al¹⁹ που συμπεριέλαβε 22 μελέτες με συνολικά 6.759 ασθενείς, 1.470 με ΜΚΠ και 5.289 με ΜΜΚΠ, ανέφερε ότι το pro-GRP (31–98) στον ορό είχε 72% ευαισθησία, 93% ειδικότητα, 13,75 θετικό λόγο πιθανοφάνειας (+LR) και 0,31 αρνητικό λόγο πιθανοφάνειας (-LR) για τη διάγνωση του ΜΚΠ. Η υψηλή ειδικότητα του pro-GRP του ορού αντικατοπτρίζει την ισχυρή συσχέτισή του με το ΜΚΠ. Αντίθετα, εξ αιτίας της χαμηλότερης ευαισθησίας, συγκεντρώσεις pro-GRP στον ορό μικρότερες του ορίου αναφοράς των 50 pg/mL δεν μπορούν να αποκλείσουν με βεβαιότητα τη νόσο. Φαίνεται ότι το pro-GRP είναι ένας πολύτιμος δείκτης με υψηλή ειδικότητα ως προς τη διάγνωση του ΜΚΠ και με διαγνωστική ακρίβεια, η οποία αν και δεν είναι πολύ μεγάλη, προσεγγίζει αυτή της ιστολογικής διάγνωσης. Μπορεί λοιπόν να συνδράμει στην αποφυγή δυνητικά επικίνδυνων παρεμβάσεων για λήψη βιοψίας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Στον πίνακα 1 απεικονίζεται ο ιδανικός διαγνωστικός ουδός, η ειδικότητα, η ευαισθησία, η θετική και η αρνητική προγνωστική αξία του pro-GRP για τη διάγνωση του ΜΚΠ.

Αν και υπάρχει μια τάση για υψηλότερες τιμές του δείκτη στο εκτεταμένο συγκριτικά με το περιορισμένο στάδιο της

Πίνακας 1. Διαγνωστική αξία του pro-GRP για τη διάγνωση του ΜΚΠ.

Πρώτος συγγραφέας	Σύνολο	ΜΚΠ	ΜΜΚΠ	Διαγνωστικός ουδός (pg/mL)	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	ΘΠΑ (%)	ΑΠΑ (%)
	n	n	n					
Aoyagi ¹³	45	25	20	45,1	72	95	94	73
Shibayama ¹⁴	256	114	142	49	64,9	97,2	93,7	77,4
Molina ¹⁵	254	67	187	50	71	74	46	87
Takada ²²	212	101	111	33,8	72,3	85,6	81	71
Okusaka ²⁴	121	44	77	46	70	91	76	84
Niho ²⁶	153	153	0	46	86	–	–	–
Pujol ²⁷	148	148	0	53	80	–	–	–
Tang ¹⁹ (meta-analysis)	6.759	1.470	5.289	–	72	93	74	92

ΜΚΠ: Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα, ΜΜΚΠ: Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα, ΘΠΑ: Θετική προγνωστική αξία, ΑΠΑ: Αρνητική προγνωστική αξία

νόσου,^{14,15} οι Lamy et al²⁰ ανέφεραν ότι οι συγκεντρώσεις του pro-GRP δεν μπορούσαν να διακρίνουν με ασφάλεια το στάδιο της νόσου.

Λίγες προοπτικές και αναδρομικές μελέτες έχουν προσαπθήσει να διερευνήσουν την προγνωστική αξία του pro-GRP στο ΜΚΠ, με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σε μια από τις αναδρομικές μελέτες, όπου συμπεριελήφθησαν 148 ασθενείς, δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων του pro-GRP κατά τη διάγνωση του ΜΚΠ και του χρόνου επιβίωσης των ασθενών.²¹ Αντίθετα, οι Shibayama et al¹⁴ παρατήρησαν προοπτικά ότι η ομάδα των ασθενών με pro-GRP στον ορό >49 pg/mL παρουσίαζε σημαντικά μικρότερο χρόνο επιβίωσης συγκριτικά με τους υπόλοιπους ασθενείς με ΜΚΠ (διάμεση επιβίωση 16,4 έναντι 25,7 μήνες, αντίστοιχα). Συνεπώς, περισσότερες προοπτικές μελέτες θα πρέπει να εκπονηθούν προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με τον προγνωστικό ρόλο του pro-GRP στο ΜΚΠ.

3.1.2. Το pro-GRP στη θεραπεία του ΜΚΠ και στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου. Οι τιμές του pro-GRP κατά την αρχική διάγνωση του ΜΚΠ δεν μπορούν να προβλέψουν ποιοι ασθενείς θα ωφεληθούν από τη ΧΜΘ. Οι Shibayama et al¹⁴ δεν παρατήρησαν κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά πλήρους και μερικής ανταπόκρισης στη ΧΜΘ μεταξύ των ασθενών που είχαν φυσιολογικές ή μη φυσιολογικές τιμές pro-GRP στον ορό κατά τη διάγνωση της νόσου.

Από την άλλη πλευρά, η διακύμανση των συγκεντρώσεων του pro-GRP στον ορό των ασθενών με ΜΚΠ κατά τη διάρκεια της θεραπείας σχετίζεται άμεσα με το βαθμό ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή. Η πρώιμη ελάττωση των επιπέδων του pro-GRP στον ορό έχει αναδειχθεί ως δείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία.²² Σημαντική είναι η χρησιμότητά του και στη διάκριση της πλήρους από τη μερική ανταπόκριση, αφού μόνο στην πρώτη περίπτωση το pro-GRP υποχωρεί στα φυσιολογικά επίπεδα στο σύνολο

λο σχεδόν των ασθενών.^{23,24} Επίσης, μεταξύ των ασθενών με μερική ανταπόκριση στη θεραπεία, αυτοί που δεν είχαν ομαλοποιήσει τις τιμές του pro-GRP είχαν μικρότερη επιβίωση.²⁴ Αξίζει να σημειωθεί ότι οι τιμές του pro-GRP εμφανίζουν αυξητική τάση σε ασθενείς με πρόοδο της νόσου, ενώ δεν παρουσιάζουν αξιοσημείωτη μεταβολή σε ασθενείς με σταθερή νόσο.^{24,25}

Η παρακολούθηση της διακύμανσης της συγκέντρωσης του pro-GRP στον ορό των ασθενών με ΜΚΠ μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τη διάγνωση των υποτροπών της νόσου. Παθολογικές τιμές του pro-GRP στον ορό έχουν ανευρεθεί σε ποσοστό έως και 74%²⁶ των περιπτώσεων με αρχική ανταπόκριση στη θεραπεία και επακόλουθη υποτροπή. Επίσης, σε μια μικρή σειρά ασθενών (n=18), η αύξηση του pro-GRP προηγήθηκε περίπου 35 ημέρες (εύρος -95 έως 151 ημέρες) της κλινικής ή της ακτινολογικής επιβεβαίωσης της υποτροπής.²⁴ Η εν λόγω δυνατότητα του δείκτη να προηγνώσκει τις υποτροπές της νόσου είναι σημαντική γιατί μπορεί να επιτρέψει την ταχύτερη παρέμβαση με δεύτερης γραμμής ΧΜΘ. Ωστόσο, δεν έχουν παρατηρηθεί στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ποσοστά ανταπόκρισης στη δεύτερης γραμμής ΧΜΘ ή στην επιβίωση μεταξύ των ασθενών που έχουν αυξημένα επίπεδα pro-GRP στην υποτροπή και αυτών με φυσιολογικά.^{26,27}

Φαίνεται λοιπόν ότι το pro-GRP είναι ένας εξαιρετικά χρήσιμος δείκτης για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή. Οι Niho et al²⁶ παρατήρησαν ότι στο 67% των ασθενών ο pro-GRP είχε «ιδανική διακύμανση» στον ορό, δηλαδή η συγκέντρωσή του ανευρέθηκε αυξημένη κατά τη διάγνωση του ΜΚΠ, μειώθηκε όταν η νόσος ανταποκρίθηκε στη θεραπεία και υπερέβη εκ νέου τα φυσιολογικά όρια όταν η νόσος υποτροπίασε.

3.2. Ειδική νευρωνική ενολάση

Η ειδική νευρωνική ενολάση (NSE) είναι το γγ διμερές

των ενολασών, μιας ομάδας ενζύμων που συμμετέχουν στο μεταβολικό μονοπάτι της γλυκόλυσης και, συγκεκριμένα, στη μετατροπή του 2-φωσφογλυκερινικού οξέος σε φωσφο-ενολο-πυροσταφυλικό οξύ. Η NSE απομονώθηκε αρχικά σε εκχυλίσματα εγκεφαλικού ιστού. Είναι γνωστό ότι απελευθερώνεται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) και στο αίμα μετά από καταστροφή νευρώνων, ενώ η απελευθέρωσή της είναι ανάλογη της έκτασης της βλάβης. Αργότερα, η NSE απομονώθηκε σε νευροενδοκρινικά κύτταρα και νευροενδοκρινικούς όγκους, όπως το MKΠ και άλλους σπανιότερους όγκους (νευροβλάστωμα, όγκος των νησιδίων του παγκρέατος, μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς).

3.2.1. Η NSE στη διάγνωση και στην πρόγνωση του MKΠ. Σε μια μετα-ανάλυση,²⁸ όπου συμπεριλήφθηκαν 10 μελέτες, η ευαισθησία, η ειδικότητα, ο θετικός και ο αρνητικός λόγος πιθανοφάνειας της NSE για τη διάγνωση του MKΠ ήταν 61%, 90%, 5,67 και 0,45, αντίστοιχα, υστερώντας ελαφρώς σε σχέση με το δείκτη pro-GRP. Η ευαισθησία της NSE φαίνεται να μειώνεται σημαντικά (<30%) στο περιορισμένο στάδιο της νόσου.¹⁴ Σχετικά με τη διάκριση των ασθενών με εκτεταμένη και περιορισμένη νόσο, τα αποτελέσματα των μελετών ήταν και πάλι αντικρουόμενα.^{20,29,30}

Όμως, η συγκέντρωση της NSE στον ορό κατά την αρχική διάγνωση του MKΠ αποτελεί έναν εξαιρετικά χρήσιμο προγνωστικό δείκτη, υπερέχοντας σε σύγκριση με το pro-GRP. Τιμές NSE >7,5 ng/mL σχετίστηκαν με ελαττωμένη συνολική επιβίωση και χαμηλότερα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης (10,5 μήνες και 3,7% έναντι 21,3 μήνες και 27,5%, αντίστοιχα).¹⁴ Σε μια άλλη μελέτη, ασθενείς με τιμή NSE >17 ng/mL είχαν στατιστικώς σημαντικά μικρότερη επιβίωση.²¹ Επιπρόσθετα, οι Bonner et al²⁹ διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα της NSE στον ορό πριν από τη θεραπεία σχετίζονταν αντίστροφα με την επιβίωση και η NSE ως προγνωστικός δείκτης ευθυνόταν για ποσοστό 28% της μεταβλητότητας στην επιβίωση. Συνεπώς, ενώ η NSE μειονεκτεί έναντι του pro-GRP ως αρχικό διαγνωστικό μέσο στο MKΠ, υπερέχει ως προγνωστικός δείκτης.

3.2.2. Η NSE στη θεραπεία του MKΠ. Ποικίλες μελέτες αναφέρουν ότι τα προ-θεραπείας επίπεδα της NSE στον ορό μπορούν να προβλέψουν την ανταπόκριση στη ΧΜΘ. Οι ασθενείς με χαμηλότερες τιμές NSE πριν από την έναρξη της ΧΜΘ είχαν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα να ανταποκριθούν πλήρως σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν υψηλότερες τιμές (53 ng/mL έναντι 133 ng/mL, $p=0,01$). Στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης στη ΧΜΘ αναφέρθηκε και από τους Shibayama et al¹⁴ μεταξύ των ασθενών που είχαν τιμές NSE στον ορό πάνω και κάτω από τα 7,5 ng/mL (18,5% έναντι

61,7%, αντίστοιχα, $p<0,001$). Όμως, τα ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης (πλήρους και μερικής) ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες ασθενών (88,9% έναντι 91,5%, $p>0,05$).

Φαίνεται επίσης ότι η διακύμανση των συγκεντρώσεων της NSE στον ορό σχετίζεται με την ανταπόκριση στη ΧΜΘ και τη μετέπειτα πορεία της νόσου.³⁰ Συγκεκριμένα, δύο μελέτες σε μικρές ομάδες ασθενών με MKΠ αναφέρουν ότι τα υψηλά επίπεδα της NSE στον ορό πριν από την εφαρμογή ΧΜΘ επιστρέφουν στα φυσιολογικά όρια, όταν υπάρχει μερική ή πλήρης ανταπόκριση στην αγωγή.^{24,26} Συνεπώς, η NSE είναι χρήσιμη για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη ΧΜΘ, αλλά δεν μπορεί να διακρίνει αξιόπιστα την πλήρη από τη μερική ανταπόκριση.

Παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η NSE δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη αναγνώρισης των υποτροπών της νόσου^{24,26} και ότι η συγκέντρωσή της κατά την υποτροπή δεν μπορεί να προβλέψει ούτε την ανταπόκριση στη δεύτερης γραμμής ΧΜΘ ούτε την επιβίωση.²⁶ Σε μια πιο πρόσφατη όμως μελέτη,²⁷ το 60% των ασθενών με MKΠ που ανταποκρίθηκε στη θεραπεία πρώτης γραμμής και στη συνέχεια υποτροπίασε, εμφάνιζε παθολογικές τιμές NSE κατά τη στιγμή της υποτροπής. Αν και τα ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης (πλήρους και μερικής) δεν διέφεραν σημαντικά, το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης στη δεύτερης γραμμής ΧΜΘ ήταν σημαντικά χαμηλότερο στους ασθενείς με αυξημένα επίπεδα NSE (2,2% έναντι 26,6%, $p=0,001$). Σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε και ως προς την επιβίωση ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών (6 έναντι 14 μήνες, $p<0,001$).

3.3. Καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο και χρωμογρανίνη Α

Εκτός από τη NSE και το pro-GRP, που είναι οι καλύτερα μελετημένοι, ειδικοί για τη διάγνωση του MKΠ διαλυτοί καρκινικοί δείκτες, υπάρχουν και άλλοι οι οποίοι έχουν κυρίως προγνωστική χρησιμότητα, όπως το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (carcinoembryonic antigen, CEA) και η χρωμογρανίνη Α (chromogranin A, CgA).

Αρχικά, παρατηρήθηκε μια αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στις προθεραπευτικές συγκεντρώσεις του CEA στον ορό και στην επιβίωση των ασθενών με MKΠ.¹⁰ Οι Yang et al³¹ υπολόγισαν ότι η μέση επιβίωση στους ασθενείς με συγκέντρωση του CEA στον ορό >5 ng/mL ήταν 11,44 μήνες (εύρος: 4–24 μήνες), έναντι 16,78 μηνών (εύρος: 7–54 μήνες) στους ασθενείς με συγκέντρωση του CEA <5 ng/mL, ενώ τα ποσοστά μονοετούς επιβίωσης ήταν 25% και 65%, αντίστοιχα. Διαπίστωσαν επίσης ότι όλοι οι ασθενείς με εκτεταμένη νόσο και συγκέντρωση του δείκτη στον ορό πάνω από το όριο αναφοράς των 5 ng/mL εμφάνιζαν ηπα-

τικές μεταστάσεις κατά τη διάγνωση, γεγονός που μπορεί να ευθύνεται για τη μικρότερη επιβίωσή τους.

Η CgA είναι ένας χρήσιμος ανοσοϊστοχημικός δείκτης για τη διάγνωση του ΜΚΠ και έχει επίσης αξιολογηθεί ως προγνωστικός δείκτης της νόσου. Δύο σχετικές μελέτες αναφέρουν ότι οι ασθενείς με CgA στον ορό >1,1 nmoL/L-1³² ή >65 ng/mL²¹ είχαν μικρότερη επιβίωση.

4. ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΕ ΠΛΕΥΡΙΤΙΚΟ ΥΓΡΟ, ΠΤΥΕΛΑ ΚΑΙ ΒΡΟΓΧΟΚΥΨΕΛΙΔΙΚΟ ΕΚΠΛΥΜΑ

Ο ρόλος των διαλυτών καρκινικών δεικτών στη διάγνωση και στη θεραπεία του ΜΚΠ έχει διερευνηθεί και σε άλλα βιολογικά υγρά, όπως το πλευριτικό υγρό (ΠΥ), τα πτύελα και το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, με τον κύριο όγκο των μελετών να αφορά στο πλευριτικό υγρό.

Μια πρόσφατη μελέτη ανέφερε ότι η τιμή της NSE στο πλευριτικό υγρό μπορεί να διακρίνει το ΜΚΠ από το ΜΜΚΠ.³³ Η συγκέντρωση της NSE στο ΠΥ ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με ΜΚΠ (μέση τιμή: 90,7 ng/mL) έναντι των ασθενών με ΜΜΚΠ (μέση τιμή: 10,9 ng/mL στο πλάκωδες και 22,4 ng/mL στο αδενοκαρκίνωμα). Οι Mieduge et al,³⁴ χρησιμοποιώντας τη στατιστική μέθοδο της γραμμικής διακριτικής ανάλυσης και συμπεριλαμβάνοντας τις συγκεντρώσεις της NSE, του CYFRA 21-1 (cytokeratin fragment 21-1) και του SCCA (squamous cell carcinoma antigen) του ΠΥ, κατόρθωσαν να αναγνωρίσουν τους 12 από τους 13 ασθενείς (92,3%) με ΜΚΠ και κακοήγη υπεζωκοτική συλλογή. Όμως, η γραμμική διακριτική ανάλυση είναι μια πολύπλοκη μέθοδος και κατά συνέπεια δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην καθημερινή κλινική πράξη.³⁵

Σχετικά με το ρόλο των διαλυτών καρκινικών δεικτών στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, ενδιαφέροντα είναι τα αποτελέσματα μιας μελέτης,³⁶ στην οποία μελετήθηκαν οι συγκεντρώσεις της NSE και του CEA στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, η συγκέντρωση της NSE στον ορό και τα αποτελέσματα της κυτταρολογικής και της ιστολογικής εξέτασης από τη βρογχοσκόπηση. Κανένας από τους ασθενείς με ΜΚΠ δεν είχε αρνητικές όλες τις παραπάνω παραμέτρους και κατά συνέπεια ο συνδυασμός τους είχε 100% αρνητική προγνωστική αξία για το ΜΚΠ. Επίσης, ενώ η βρογχοσκόπηση μόνη της (κυτταρολογική και ιστολογική εξέταση) είχε ευαισθησία μόλις 35% για τη διάγνωση του ΜΚΠ, η ευαισθησία αυξήθηκε σε 71% όταν για την αναγνώριση του ΜΚΠ απαιτήθηκε οι ασθενείς να έχουν και τους τρεις παραπάνω δείκτες θετικούς (NSE στον ορό, NSE στο BAL, CEA στο BAL), σε 94% όταν έπρεπε να έχουν τουλάχιστον δύο δείκτες θετικούς και σε 100% με έναν τουλάχιστον δείκτη θετικό, ενώ η ειδικότητα μειωνόταν από 100% σε 93% και 73%, αντίστοιχα.

Από τη σύγκριση των συγκεντρώσεων τριών καρκινικών δεικτών (CEA, NSE και CYFRA 21) στα προκλητά πτύελα 50 ασθενών με καρκίνο πνεύμονα και 24 ασθενών με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια (ΧΑΠ), προέκυψε ότι μόνο η συγκέντρωση του CYFRA 21 διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ των δύο ομάδων (υψηλότερες τιμές στον καρκίνο του πνεύμονα).³⁷ Η συγκέντρωση κανενός από τους δείκτες δεν διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ των ασθενών με ΜΚΠ και ΜΜΚΠ.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το pro-GRP και η NSE είναι οι δύο πιο ειδικοί διαλυτοί καρκινικοί δείκτες για το ΜΚΠ. Η ειδικότητά τους ως προς τη διάγνωση της νόσου είναι παρόμοια και υπερβαίνει το 90%, όμως το pro-GRP έχει υψηλότερη ευαισθησία,^{19,28} γεγονός που φαίνεται να οφείλεται στη μικρότερη ευαισθησία της NSE για την αναγνώριση των ασθενών με περιορισμένη νόσο.^{14,29} Από την άλλη πλευρά, η προθεραπευτική συγκέντρωση της NSE στον ορό είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης τόσο της επιβίωσης όσο και της ανταπόκρισης στη ΧΜΘ.^{14,21,29,30} Προγνωστικό ρόλο για το ΜΚΠ έχουν επίσης το CEA και η χρωμογρανίνη Α.^{10,21,31} Το pro-GRP και η NSE αποτελούν επίσης χρήσιμους δείκτες για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου, αφού η διακύμανση της συγκέντρωσής τους στον ορό σχετίζεται με την εξέλιξή της. Ωστόσο, το pro-GRP είναι καλύτερος δείκτης τόσο για την πρόωμη διάγνωση των υποτροπών της νόσου όσο και για τη διάκριση ανάμεσα στην πλήρη και στη μερική ανταπόκριση.^{23,24,26} Σχετικά με τα υπόλοιπα βιολογικά υγρά, οι μελέτες είναι λίγες και δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Ένα ερώτημα που γεννάται είναι γιατί το pro-GRP δεν έχει καθιερωθεί ευρέως στην κλινική πρακτική, αν και φαίνεται να υπερέχει της NSE σε αρκετούς τομείς. Το κόστος της εργαστηριακής τεχνικής για την ανίχνευσή του στον ορό φαίνεται να αποτελεί την κυριότερη αιτία. Όπως και να έχει, η NSE παραμένει σήμερα ο ευρύτερα χρησιμοποιούμενος καρκινικός δείκτης στους ασθενείς με ΜΚΠ.

Συμπερασματικά, οι διαλυτοί καρκινικοί δείκτες, αν και αποτελούν τμήμα της προσέγγισης του πάσχοντος από ΜΚΠ, δεν μπορούν από μόνοι τους να διαγνώσουν τη νόσο. Η χρήση τους για την παρακολούθηση της φυσικής πορείας της νόσου μετά από θεραπευτικές παρεμβάσεις είναι ιδιαίτερα χρήσιμη καθώς μπορεί να ανιχνεύσει πρόωμα ακόμη και την υποτροπή της νόσου. Η απουσία όμως συγκεκριμένων διαγνωστικών ουδών πάνω από τους οποίους θα θεωρούνται παθολογικές οι τιμές τους καθιστά την ευρεία και αξιόπιστη χρήση τους προβληματική.

ABSTRACT

Soluble tumor markers in the diagnosis and treatment of small cell lung cancer

S. KARACHALIOS,¹ I. PANTAZOPOULOS,² C.F. KAMPOLIS,⁵ A.A. LOUKERI,³ A. KOUTSOUKOU⁴
¹Fifth Respiratory Department, ²Fourth Respiratory Department, ³Respiratory Intensive Care Unit,
⁴Intensive Care Unit, First University Department of Respiratory Medicine, "Sotiria" General Hospital of
 Chest Diseases, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, ⁵Respiratory
 Intensive Care Unit, "Laiko" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2014, 31(2):211–217

Small cell lung cancer (SCLC) accounts for approximately 13% of all newly diagnosed cases of lung cancer. It is characterized by rapid growth, early distant metastases and good response to chemotherapy. This is a topical review of the literature on the role of soluble tumor markers in the diagnosis and treatment of SCLC. PubMed was searched for relevant papers, using the key words "soluble tumor markers in SCLC". Most of the references found concerned pro-gastrin releasing peptide (pro-GRP) and neuron specific enolase (NSE) which are the markers most specific for the diagnosis of SCLC. The sensitivity and specificity of pro-GRP for the diagnosis of SCLC are 72% and 93%, respectively, slightly higher than those of NSE. Pro-GRP distinguishes with a higher accuracy between complete and partial response to treatment and diagnoses earlier relapse of the disease. On the other hand, NSE is a better predictor of survival, a role that is also provided by other tumor markers that are less specific to SCLC, such as carcinoembryonic antigen and chromogranin A. A few studies have demonstrated that measurement of tumor markers in bronchoalveolar lavage (BAL) and pleural fluid, in combination with traditional diagnostic methods such as bronchoscopy, may be useful for the diagnosis of SCLC. In conclusion, although soluble tumor markers appear to play an important role in the management of patients with SCLC after administration of chemotherapy, the sole use of tumor markers cannot establish the diagnosis with a high degree of confidence.

Key words: Gastrin releasing peptide, Neuron specific enolase, Small cell lung cancer, Tumor markers

Βιβλιογραφία

- JEMAL A, SIEGEL R, XU J, WARD E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010, 60:277–300
- HINSON JA Jr, PERRY MC. Small cell lung cancer. *CA Cancer J Clin* 1993, 43:216–225
- GOVINDAN R, PAGE N, MORGENZSTERN D, READ W, TIERNEY R, VLAHIOTIS A ET AL. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: Analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006, 24:4539–4544
- STUPP R, MONNERAT C, TURRISI AT 3rd, PERRY MC, LEYVRAZ S. Small cell lung cancer: State of the art and future perspectives. *Lung Cancer* 2004, 45:105–117
- PATEL AM, DUNN WF, TRASTEK VF. Staging systems of lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993, 68:475–482
- JACKMAN DM, JOHNSON BE. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2005, 366:1385–1396
- TURRISI AT 3rd, KIM K, BLUM R, SAUSE WT, LIVINGSTON RB, KOMAKI R ET AL. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999, 340:265–271
- PUJOL JL, CARESTIA L, DAURÈS JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000, 83:8–15
- PAESMANS M, MASCAUX C, BERGHMANS T, BRANLE F, LAFITTE JJ, LEMAITRE F ET AL. Etoposide (VP16) and cisplatin (CDDP) merit their key role in chemotherapy (CT) for small cell lung cancer (SCLC): A meta-analysis with a methodology assessment, by the European Lung Cancer Working Party (ELCWP). *ASCO Proceedings* 1999, 18:1830
- BANDO S, FUJITA J, UEDA Y, FUKUNAGA Y, DOHMOTO K, HOJO S ET AL. Expression of carcinoembryonic antigen in peripheral- or central-located small cell lung cancer: Its clinical significance. *Jpn J Clin Oncol* 2001, 31:305–310
- ROUNSEVILLE MP, DAVIS TP. Prohormone convertase and autocrine growth factor mRNAs are coexpressed in small cell lung carcinoma. *J Mol Endocrinol* 2000, 25:121–128
- YAMADA K, WADA E, WADA K. Bombesin-like peptides: Studies on food intake and social behaviour with receptor knock-out mice. *Ann Med* 2000, 32:519–529
- AOYAGI K, MIYAKE Y, URAKAMI K, KASHIWAKUMA T, HASEGAWA A, KODAMA T ET AL. Enzyme immunoassay of immunoreactive progastrin-releasing peptide (31–98) as tumor marker for small-cell lung carcinoma: Development and evaluation. *Clin Chem* 1995, 41:537–543

14. SHIBAYAMA T, UEOKA H, NISHII K, KIURA K, TABATA M, MIYATAKE 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, 32:61–69
15. MOLINA R, FILELLA X, AUGÉ JM. ProGRP: A new biomarker for small cell lung cancer. *Clin Biochem* 2004, 37:505–511
16. INAJI H, KOMOIKE Y, MOTOMURA K, HIGASHIYAMA M, OHTSURU M, FUNAI H ET AL. Demonstration and diagnostic significance of pro-gastrin-releasing peptide in medullary thyroid carcinoma. *Oncology* 2000, 59:122–125
17. YASHI M, MURAIISHI O, KOBAYASHI Y, TOKUE A, NANJO H. Elevated serum progastrin-releasing peptide (31–98) in metastatic and androgen-independent prostate cancer patients. *Prostate* 2002, 51:84–97
18. NAGAKAWA O, FURUYA Y, FUJIUCHI Y, FUSE H. Serum pro-gastrin-releasing peptide (31–98) in benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. *Urology* 2002, 60:527–530
19. TANG JH, ZHANG XL, ZHANG ZH, WANG R, ZHANG HM, ZHANG ZL ET AL. Diagnostic value of tumor marker pro-gastrin-releasing peptide in patients with small cell lung cancer: A systematic review. *Chin Med J (Engl)* 2011, 124:1563–1568
20. 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
21. PUJOL JL, QUANTIN X, JACOT W, BOHER JM, GRENIER J, LAMY PJ. Neuroendocrine and cytokeratin serum markers as prognostic determinants of small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003, 39:131–138
22. TAKADA M, KUSUNOKI Y, MASUDA N, MATUI K, YANA T, USHIJIMA S ET AL. Pro-gastrin-releasing peptide (31–98) as a tumour marker of small-cell lung cancer: Comparative evaluation with neuron-specific enolase. *Br J Cancer* 1996, 73:1227–1232
23. MIYAKE Y, KODAMA T, YAMAGUCHI K. Pro-gastrin-releasing peptide (31–98) is a specific tumor marker in patients with small cell lung carcinoma. *Cancer Res* 1994, 54:2136–2140
24. OKUSAKA T, EGUCHI K, KASAI T, KURATA T, YAMAMOTO N, OHE Y ET AL. Serum levels of pro-gastrin-releasing peptide for follow-up of patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1997, 3:123–127
25. SCHNEIDER J, PHILIPP 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
26. NIHO S, NISHIWAKI Y, GOTO K, OHMATSU H, MATSUMOTO T, HOJO F 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, 27:159–167
27. HIROSE T, OKUDA K, YAMAOKA T, ISHIDA K, KUSUMOTO S, SUGIYAMA T ET AL. Are levels of pro-gastrin-releasing peptide or neuron-specific enolase at relapse prognostic factors after relapse in patients with small-cell lung cancer? *Lung Cancer* 2011, 71:224–228
28. WANG J, GAO J, HE J. Diagnostic value of ProGRP and NSE for small cell lung cancer: a meta-analysis. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2010, 13:1094–1100
29. BONNER JA, SLOAN JA, ROWLAND KM Jr, KLEE GG, KUGLER JW, MAILLIARD JA ET AL. Significance of neuron-specific enolase levels before and during therapy for small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2000, 6:597–601
30. EMIN ERBAYCU A, GUNDUZ A, BATUM O, ZEREN UCAR Z, TUKSAVUL F, ZEKI GUCLU S. Pre-treatment and treatment-induced neuron-specific enolase in patients with small-cell lung cancer: An open prospective study. *Arch Broncopneumol* 2010, 46:364–369
31. YANG X, WANG D, YANG Z, QING Y, ZHANG Z, WANG G ET AL. CEA is an independent prognostic indicator that is associated with reduced survival and liver metastases in SCLC. *Cell Biochem Biophys* 2011, 59:113–119
32. DRIVSHOLM L, PALOHEIMO LI, OSTERLIND K. Chromogranin A, a significant prognostic factor in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1999, 81:667–671
33. LEE JH, CHANG JH. Diagnostic utility of serum and pleural fluid carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase, and cytokeratin 19 fragments in patients with effusions from primary lung cancer. *Chest* 2005, 128:2298–2303
34. MIÉDOUGÉ M, ROUZAUD P, SALAMA G, PUJAZON MC, VINCENT C, MAUDUYT MA ET AL. Evaluation of seven tumour markers in pleural fluid for the diagnosis of malignant effusions. *Br J Cancer* 1999, 81:1059–1065
35. PAONE G, DE ANGELIS G, GRECO S, FIORUCCI F, BISETTI A, AMEGLIO F. Carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen and neuron-specific enolase pleural levels used to classify small-cell and non-small-cell lung cancer patients by discriminant analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996, 122:499–503
36. NIKLIŃSKI J, CHYCZEWSKA E, FURMAN M, KOWAL E, LAUDANSKI J, CHYCZEWSKI L. Usefulness of a multiple biomarker assay in bronchoalveolar lavage (BAL) and serum for the diagnosis of small cell lung cancer. *Neoplasma* 1993, 40:305–308
37. HILLAS G, MOSCHOS C, DIMAKOU K, VLASTOS F, AVGEROPOULOU S, CHRISTAKOPOULOU I ET AL. Carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase and cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1) levels in induced sputum of lung cancer patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2008, 68:542–547

Corresponding author:

I. Pantazopoulos, Fourth Respiratory Department, “Sotiria” General Hospital of Chest Diseases, 152 Mesogeion Ave., GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: pantazopoulosioannis@yahoo.com