



Original

Valores pretratamiento e inducidos por el tratamiento de enolasa específica de neurona en pacientes con cáncer de pulmón microcítico: estudio prospectivo, abierto

Ahmet Emin Erbaycu^{a,*}, Ayriz Gunduz^b, Ozgur Batum^a, Zeynep Zeren Ucar^a,
Fevziye Tuksavul^a y Salih Zeki Guclu^a

^a Department of Thoracic Diseases, Izmir Dr Suat Seren Thoracic Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Izmir, Turquía

^b Department of Microbiology, Izmir Dr Suat Seren Thoracic Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Izmir, Turquía

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de octubre de 2009

Aceptado el 1 de abril de 2010

On-line el 27 de mayo de 2010

Palabras clave:

Carcinoma de pulmón microcítico

Enolasa específica de neurona

Quimioterapia

Respuesta al tratamiento

Supervivencia

Progresión

RESUMEN

Fundamento: La enolasa específica de neurona (EEN) es el marcador tumoral más sensible para el carcinoma de pulmón microcítico en el momento del diagnóstico. El objetivo del presente estudio fue revisar la utilidad de sus valores séricos como factor pronóstico en pacientes con este cáncer y determinar la correlación entre los valores y el estadio de la enfermedad y la respuesta a la quimioterapia.

Métodos: En este estudio prospectivo, se evaluaron pacientes con carcinoma de pulmón microcítico para su respuesta a la quimioterapia, supervivencia sin progresión de la enfermedad y supervivencia global. El criterio de valoración se designó como la muerte del paciente debida a la enfermedad. Los análisis de EEN se efectuaron antes y después de completar la quimioterapia.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 65 pacientes. Los niveles de EEN fueron significativamente más altos en los pacientes que fallecieron de la enfermedad. En pacientes que respondieron al tratamiento los valores pretratamiento fueron significativamente más bajos. Los valores postratamiento no se correlacionaron significativamente con la respuesta a la quimioterapia, supervivencia libre de progresión, supervivencia global y pronóstico de los pacientes. El cambio de los valores de EEN entre el intervalo pre y postratamiento no se correlacionó significativamente con la respuesta al tratamiento, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Conclusiones: Les posible que los valores de EEN no guarden relación con el estadio de la enfermedad. No obstante, en pacientes con carcinoma de pulmón microcítico, en la predicción de una respuesta apropiada a la quimioterapia pueden usarse unos valores bajos previos al tratamiento. Los valores séricos postratamiento y la tasa del cambio entre los valores pre y postratamiento no se relacionaron con la respuesta a la quimioterapia, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pre-treatment and Treatment-Induced Neuron-specific Enolase In Patients With Small-Cell Lung Cancer: An Open Prospective Study

ABSTRACT

Keywords:

Small-cell carcinoma

Neuron-specific enolase

Chemotherapy

Response to treatment

Survival

Progression

Background: Neuron-specific enolase (NSE) is the most sensitive tumor marker for small-cell lung carcinoma (SCLC) at the time of diagnosis. The main purpose of this study was to review the usefulness of serum NSE level as a prognostic factor in patients with SCLC and to determine the correlation between the NSE level and the stage of disease and response to chemotherapy.

Methods: In this prospective study, patients with SCLC were evaluated for response to chemotherapy, survival without disease progression, and overall survival. The end point was designated at patient death due to SCLC. NSE assays were performed before and after completion of chemotherapy.

Results: Sixty-five patients were included in study. NSE levels were significantly higher in patients who died of SCLC. The pre-treatment NSE levels in patients who responded to treatment were significantly lower. The post-treatment NSE levels were not significantly correlated with response to chemotherapy, progression-free survival, overall survival, and prognosis of patients. Change in the NSE level between the pre- and post-treatment periods was not significantly correlated with response to treatment, progression-free survival, and overall survival.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drerbaycu@yahoo.com (A. Emin Erbaycu).

Conclusions: NSE levels might not be related with the stage of the disease. However, a low pre-treatment NSE level might be used in predicting good response to chemotherapy in patients with SCLC. The post-treatment serum NSE levels and the rate of change between pre- and post-treatment serum levels of NSE were not related with response to chemotherapy, progression-free survival, and overall survival.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Fundamento

El cáncer de pulmón microcítico, que representa el 15–25% de carcinomas pulmonares, es una entidad diferente del cáncer de pulmón no microcítico porque demuestra un crecimiento rápido, metástasis precoces y una respuesta satisfactoria a la quimioterapia¹.

Aunque se han obtenido progresos con la quimioterapia de combinación, los pacientes con este cáncer siguen presentando un mal pronóstico, en particular aquéllos con enfermedad diseminada. Desde la década de los 80, los investigadores han prestado atención a los factores que podrían ser útiles en la predicción de la respuesta al tratamiento y la supervivencia². Como factores pronósticos de este cáncer, son prominentes el sexo, extensión de la enfermedad, estado general, pérdida de peso, valores de hemoglobina, recuento de leucocitos y de plaquetas y concentración de lactato deshidrogenasa y de enolasa específica de neurona (EEN)³. La EEN es una enzima glucolítica que está presente casi exclusivamente en las neuronas y células neuroendocrinas⁴. Es el marcador tumoral más sensible de este cáncer en el momento del diagnóstico^{5–7}.

El objetivo del presente estudio fue revisar la utilidad de los valores séricos de EEN antes y después del tratamiento como factor pronóstico en pacientes con cáncer de pulmón microcítico y determinar las correlaciones entre el marcador y el estadio de la enfermedad y la respuesta a la quimioterapia. Además, también se investigó la asociación de la supervivencia con la diferencia entre los valores séricos pre y postratamiento de EEN, lo que no se ha descrito previamente.

Métodos

Pacientes

En este estudio prospectivo se incluyó a los pacientes con cáncer de pulmón microcítico confirmado histopatológicamente, en los que se había establecido el diagnóstico entre julio 2007–diciembre 2008 en el Department of Thoracic Diseases del Izmir Dr. Suat Seren Thoracic Diseases and Surgery Training and Research Hospital. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité ético local de la institución. Todos los participantes leyeron, aprobaron y firmaron un formulario de consentimiento informado.

Se excluyó del estudio a los pacientes sin definición del estadio o que no habían recibido quimioterapia. En todos los pacientes que participaron en el estudio el diagnóstico de extensión se efectuó por medio de TC con realce de contraste, ecografía abdominal, gammagrafía ósea con TC⁹⁹, y tomografía craneal con realce de contraste o resonancia magnética cerebral. También se efectuaron pruebas de laboratorio sistemáticas que incluyeron un panel bioquímico y hemograma. En el momento del diagnóstico se registraron la fecha del diagnóstico, sexo, edad, puntuación del estado general (0–4) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)⁸, antecedentes de tabaquismo (paquete-años) estadio clínico (enfermedad diseminada, regional)⁹ y lugares de las metástasis.

Modalidades de tratamiento

Todos los pacientes recibieron 4–6 ciclos de quimioterapia con derivados del platino a intervalos cada 21 días. Se administró

etopósido (100 mg/m² en los días 1, 2, y 3), combinado con cisplatino (75 mg/m² en el día 1) o carboplatino AUC6 (carboplatino [mg]=6,0 × [tasa de filtración glomerular+25] en el día 1). Los pacientes se valoraron mediante una exploración física, formulando preguntas sobre los síntomas, al igual que exámenes de laboratorio sistemáticos (panel hematológico y bioquímico) antes de cada ciclo de quimioterapia.

Para la radioterapia se usó un acelerador lineal médico (6 MeV LINAC [Saturne 43[®], General Electric, Francia]). Se aplicó un total de 46–50 Gy de radioterapia radical al mediastino en pacientes que habían obtenido una respuesta completa a la quimioterapia. En caso de respuesta parcial, se administró un total de 46 Gy al mediastino y al tumor una dosis de 2 Gy/d y se aplicó radioterapia radical adicional con una dosis de 10 Gy (dosis de refuerzo) al tumor. Aunque en 38 pacientes la radioterapia radical se inició secuencialmente, en 6 pacientes se inició simultáneamente con el segundo ciclo de quimioterapia. Tras la quimioterapia y la radioterapia radical, se efectuó irradiación craneal profiláctica con una dosis de 10 × 250 cGy a pacientes que habían obtenido una respuesta completa.

Respuesta al tratamiento y seguimiento

Los pacientes se evaluaron mediante una TC torácica por lo que respecta a la respuesta al tratamiento tras la 2, 4 y 6 tanda de quimioterapia. Desde un punto de vista radiológico, se consideró que la desaparición completa de la lesión era una «respuesta completa», una reducción del tamaño en el 50% o más se consideró una «respuesta parcial», una reducción de menos del 50% o un crecimiento de menos del 25% en el tamaño de la lesión se consideró «enfermedad estable» y el crecimiento en más del 25% del tamaño de la lesión se consideró «enfermedad progresiva»¹⁰.

En el seguimiento, todos los pacientes se evaluaron con una radiografía de tórax, pruebas de laboratorio sistemáticas, y TC torácica, si era necesaria, cada 3 meses. Los pacientes con una enfermedad localizada y que obtuvieron una respuesta completa a la quimioterapia recibieron irradiación craneal. Se registraron otras opciones de tratamiento (radioterapia paliativa y quimioterapia de segunda línea), supervivencia sin progresión de la enfermedad, y supervivencia global. El criterio de valoración se designó como la muerte del paciente debida a cáncer de pulmón microcítico.

Análisis de la enolasa específica de neurona

En el momento del diagnóstico y después de la 4 y 6 tanda de quimioterapia, se obtuvieron muestras de sangre venosa de todos los pacientes, que se trasladaron directamente al departamento de microbiología. Todas las muestras de sangre se centrifugaron y se separaron los sueros. Las muestras de suero se separaron en alícuotas y se almacenaron a –20 °C hasta su análisis. Se usó el equipo comercial de EEN micro ELISA (DRG International Inc., Mountainside, NJ, EE.UU.) en un analizador automatizado micro ELISA (ETI-Max 3000; Dia Sorin S.p.A., Saluggia, Italia), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se utilizaron 5 calibradores diferentes de 5–200 µg/l (calibrador I: 5 µg/l, calibrador II: 25 µg/l, calibrador III: 50 µg/l, calibrador IV: 100 µg/l, calibrador V: 200 µg/l). Se obtuvieron los valores de absorbancia de los

pacientes por lo que respecta a $\mu\text{g/l}$ usando el método de la curva de calibración.

El control de calidad y los criterios de validación se evaluaron de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (DRG International [2007] Instruction Manual: Neuron Specific Enolase ELISA; USA [www.drg-international.com]).

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se efectuaron utilizando el programa SPSS 15.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU). En el presente estudio, las variables categóricas se presentaron como tablas de frecuencia, y las variables numéricas se presentaron como estadística descriptiva (media, desviación estándar, mediana, mínimo y máximo). Para la comparación de los valores pre y postratamiento de EEN se usó la prueba de Wilcoxon. Para la comparación de los valores de EEN entre las variables categóricas con los 2 grupos, se usó la prueba de la U de Mann-Witney y para la comparación de las variables categóricas con más de 2 grupos se usó la prueba de Kruskal-Wallis. Para la evaluación de la relación entre los datos numéricos y los valores de EEN se consideró el coeficiente de correlación de Spearman. Se aceptó como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. En el modelo del análisis multivariante se usó un análisis de regresión de Cox con un modelado mediante el procedimiento *backward* (razón de verosimilitud [LR]).

Resultados

Se incluyeron en el estudio 65 pacientes. Sus características generales se presentan en la tabla 1. La combinación de etopósido y cisplatino se administró a 51 pacientes (78,5%) y 14 pacientes (21,5%) recibieron una combinación de carboplatino y etopósido. Se administró un total de 4-6 ciclos de quimioterapia a 56 pacientes. Antes de completarla 7 pacientes fallecieron de la enfermedad. En 2 la quimioterapia se interrumpió debido a la toxicidad relacionada con el tratamiento. Recibieron quimioterapia de segunda línea 12 pacientes, uno recibió quimioterapia de tercera línea y un paciente se sometió a electrocauterización endobronquial. El seguimiento mediano fue de 12 meses tras el diagnóstico inicial. Recibieron irradiación craneal profiláctica 14 pacientes.

Los valores séricos pretratamiento de EEN se determinaron en todos los pacientes mientras que los valores postratamiento se determinaron en 47 casos (fig. 1). Los valores pretratamiento no se correlacionaron con la edad, sexo, antecedentes de tabaquismo (paquete-años), estado general, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Los valores de EEN fueron significativamente más altos en pacientes que fallecieron de la enfermedad. Los valores pretratamiento fueron significativamente más bajos en pacientes que respondieron al tratamiento (tabla 2).

No se identificó una relación significativa entre los valores postratamiento y la respuesta a la quimioterapia, supervivencia libre de progresión, supervivencia global y pronóstico de los pacientes (tabla 3). El cambio entre los valores pre y postratamiento no se relacionó significativamente con la respuesta al tratamiento, supervivencia libre de progresión y supervivencia global (tabla 4).

Se efectuó un análisis de regresión de Cox con un modelado mediante el procedimiento *backward* (razón de verosimilitud [LR]). El modelo usado incluyó los factores que afectaron a la supervivencia como la edad, sexo, estadio de la enfermedad, puntuación ECOG, valores séricos pretratamiento de EEN y cambio de los valores entre el intervalo pretratamiento y postratamiento. El factor más importante que afectó a la supervivencia fue el valor sérico pretratamiento del marcador ($p=0,013$; cociente de riesgo [CR]=1,002; intervalo de confianza [IC] del 95% ,1,001-1,004).

Tabla 1

Características demográficas y clínicas de pacientes con cáncer de pulmón microcítico

Parámetro	Valor	%
Edad, años; media \pm DE (límites)	60,9 \pm 10,7 (38-81)	
Sexo (n)		
Hombres	61	93,8
Mujeres	4	6,2
Tabaquismo, paquete-años; media \pm DE (límites)	47,0 \pm 21,6 (10-130)	
ECOG (n)		
1	41	63,1
2	17	26,2
3	6	9,2
4	1	1,5
Estadio (n)		
Limitado	42	64,6
Diseminado	23	35,4
Lugar metastásico (n)		
Hígado	14	21,5
Suprarrenal	4	6,2
Cerebro	4	6,2
Hueso	2	3,1
Ganglios linfáticos abdominales	2	3,1
Pulmón	1	1,5
Páncreas	1	1,5
Respuesta a quimioterapia (n)		
Completa	20	30,8
Parcial	28	43,1
Progresiva	5	7,7
Sin tratamiento	12	18,5
Supervivencia libre de progresión, meses; media \pm DE (límites) ^a	4,6 \pm 2,7 (1-10)	
Pronóstico (n)		
Fallecido	33	50,8
Vivo	32	49,2
Supervivencia, meses; media \pm DE (límites)	8,6 \pm 4,9 (1-21)	
Valores séricos de EEN ($\mu\text{g/l}$); media \pm DE (límites)		
pretratamiento (n=65)	125,3 \pm 183,3	
postratamiento (n=47)	26,9 \pm 49,9	

DE: desviación estándar; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EEN: enolasa específica de neurona.

^a Calculada para 32 pacientes.

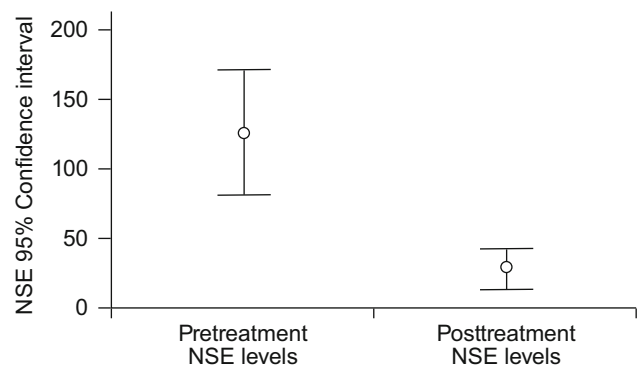


Figura 1. Valores séricos pre y postratamiento de enolasa específica de neurona (EEN) ($\mu\text{g/l}$). Leyendas: 1) Intervalo de confianza del 95% de los valores séricos de EEN. 2) Valores pretratamiento de EEN. 3) Valores postratamiento de EEN.

Discusión

En la práctica clínica, un marcador tumoral ideal es apropiado para el examen de cribado y el diagnóstico precoz y puede valorar el pronóstico y supervisar los efectos del tratamiento y el seguimiento. La EEN es uno de los marcadores tumorales de uso

Tabla 2

Valores séricos pretratamiento de enolasa específica de neurona (EEN) de acuerdo con las características de la enfermedad y de los pacientes, y respuesta a la quimioterapia

Parámetro	Valores séricos pretratamiento de EEN ($\mu\text{g/l}$)	r	p
Edad, años		-0,208	0,096 ^a
Sexo (n); media \pm DE (límites)			
Hombres	130,8 \pm 187,8		0,306 ^b
Mujeres	41,3 \pm 39,7		
Tabaquismo, paquete-años		-0,208	0,096 ^a
ECOG; media \pm DE (límites)			
1	103,7 \pm 140,4		0,373 ^c
2	144,8 \pm 208,4		
3	175,2 \pm 335,2		
4	380,0		
Estadio (n); media \pm DE (límites)			
Limitado	126,0 \pm 186,6		1,000 ^b
Diseminado	124,0 \pm 181,2		
Respuesta a quimioterapia; media \pm DE (límites)			
Completa	60,2 \pm 95,2		0,007 ^c
Parcial	125,6 \pm 162		
Progresiva	349,6 \pm 287,3		
Sin tratamiento	139,7 \pm 233,7		
Completa-parcial			0,018 ^d
Completa-progresiva			0,004 ^d
Parcial-progresiva			0,020 ^d
Supervivencia libre de progresión, meses ^b		-0,289	0,109 ^a
Pronóstico; media \pm DE (límites)			
Fallecido	174,4 \pm 229,4		0,016 ^b
Vivo	74,6 \pm 99,3		
Supervivencia, meses		-0,098	0,439 ^a
Media (n=65); media \pm DE (límites)	125,3 \pm 183,3		

DE: desviación estándar; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EEN: enolasa específica de neurona.

^a Correlación de Spearman.^b Prueba de la U de Mann-Whitney.^c Prueba de Kruskal-Wallis.^d Prueba *post hoc* de la U de Mann-Whitney (valor de $p=0,05/6=0,0083$).**Tabla 3**

Valores séricos postratamiento de enolasa específica de neurona (EEN) de acuerdo con la respuesta a la quimioterapia y pronóstico

Parámetro	Valores séricos postratamiento de EEN ($\mu\text{g/l}$)	r	p
Respuesta a quimioterapia; media \pm DE (límites)			
Completa (n=20)	22,2 \pm 44,9		0,767 ^b
Parcial (n=24)	25,3 \pm 43,1		
Progresiva (n=3)	71,7 \pm 116,3		
Supervivencia libre de progresión, meses		0,142	0,470 ^a
Pronóstico; media \pm DE (límites)			
Fallecidos (n=17)	27,2 \pm 49,5		0,981 ^c
Vivos (n=30)	26,8 \pm 51,0		
Supervivencia, meses		0,089	0,512 ^a
Total (n=47); media \pm DE (límites)	26,9 \pm 49,9		

DE: desviación estándar; EEN: enolasa específica de neurona.

^a Correlación de Spearman.^b Prueba de Kruskal-Wallis.^c Prueba de la U de Mann-Whitney.

más difundido en pacientes con cáncer de pulmón microcítico. Sus valores séricos son altos en casi el 75% de pacientes con este tumor en el momento del diagnóstico inicial^{11,12}. A pesar de la elevada frecuencia de un aumento de sus valores en pacientes con la enfermedad, los datos no son concluyentes por lo que respecta a su valor predictivo para la extensión de la enfermedad^{13,14}, correlación con la respuesta clínica^{15,16}, distinción de una respuesta completa de una parcial^{14,17}, predicción de recidivas^{15,16} y correlación con la supervivencia^{13,16}.

En general, se ha identificado que unos valores bajos de este marcador se asocian con una respuesta completa y una supervivencia prolongada en pacientes que se someten a quimioterapia⁵. En el presente estudio, los valores séricos pretratamiento de los pacientes con una respuesta satisfactoria a la quimioterapia fueron

significativamente más bajos. En aquellos con una respuesta completa comparado con aquellos con una respuesta parcial, al igual que en aquellos con una respuesta parcial en comparación con aquellos con progresión de la enfermedad, se identificaron valores séricos significativamente más bajos. Los valores séricos postratamiento no se asociaron con la respuesta a la quimioterapia.

También se ha investigado la relación entre los valores séricos de este marcador y la presencia o no de enfermedad metastásica. Quiox y et al¹³ describieron que los valores de EEN fueron significativamente más altos en pacientes con enfermedad diseminada que en aquellos con enfermedad limitada. Además, sugirieron que el valor predictivo de los valores de este marcador era mayor cuando se evaluaba junto con la concentración de lactato deshidrogenasa. Van de Pol y et al¹¹ describieron que los

Tabla 4

Cambio de los valores séricos entre el intervalo pre y postratamiento de enolasa específica de neurona (EEN) de acuerdo con la respuesta a la quimioterapia

Parámetro	Cambio valores séricos de EEN ($\mu\text{g/l}$)	r	P
Respuesta a quimioterapia; media \pm DE (límites)			0,111 ^b
Completa (n=20)	-45,3 \pm 41,3		
Parcial (n=24)	-68,0 \pm 32,8		
Progresiva (n=3)	-39,1 \pm 103,8		
Supervivencia libre de progresión, meses		0,315	0,103 ^a
Supervivencia, meses		0,091	0,542 ^a
Total (n=47); media \pm DE (límites)	-56,5 \pm 43,0		

DE: desviación estándar; EEN: enolasa específica de neurona.

^a Correlación de Spearman.^b Prueba de Kruskal-Wallis.

valores del marcador no fueron significativamente diferentes de acuerdo con la presencia de enfermedad metastásica o del lugar de las metástasis extratorácicas. Los resultados del presente estudio demostraron que los valores séricos de EEN no fueron significativamente diferentes entre pacientes con enfermedad diseminada y limitada.

Se ha documentado que la EEN es un factor pronóstico independiente para la supervivencia del cáncer de pulmón microcítico³. Bonner et al¹⁸ describieron que los valores pretratamiento y los valores mínimos inducidos por el tratamiento fueron variables pronósticas independientes del tiempo hasta la progresión y la supervivencia en pacientes con este cáncer. Los valores del marcador previos al tratamiento se correlacionaron inversamente con el tiempo hasta la progresión y la supervivencia en pacientes con la enfermedad. Los valores postratamiento no se relacionaron con la respuesta a la quimioterapia, supervivencia libre de progresión, supervivencia global, y pronóstico de los pacientes. Además, el cambio entre los valores pre y postratamiento no se relacionó con la respuesta a la quimioterapia, supervivencia libre de progresión, y supervivencia global.

Los valores séricos de EEN no son un marcador tumoral útil para predecir las recidivas¹⁹. Wójcik et al²⁰ describieron una relación significativa entre la supervivencia libre de enfermedad y los valores iniciales en pacientes con cáncer de pulmón microcítico. Se ha descrito que el seguimiento de los valores en pacientes con la enfermedad es una variable pronóstica satisfactoria de actividad tumoral; no obstante, los valores no predicen los lugares de las lesiones metastásicas¹¹. En el presente estudio, los valores séricos determinados en los periodos tanto pre como postratamiento no se relacionaron con la supervivencia libre de progresión.

Se ha destacado que diversos marcadores se asocian con el pronóstico de cáncer de pulmón microcítico. Uno de ellos, el oncogén ERBB2, se asocia con la presencia de enfermedad diseminada²¹. En pacientes con cáncer de pulmón microcítico los valores séricos de EEN suelen ser altos. Este aumento ha propiciado la realización de muchos estudios sobre extensión de la enfermedad, respuesta a la quimioterapia, recidiva, supervivencia libre de progresión y supervivencia global^{11,12}. En comparación con otros estudios, en el presente estudio, se determinaron de los valores séricos pre y postratamiento para la predicción del pronóstico de pacientes con la enfermedad. Sin embargo, el presente estudio adolece de algunas limitaciones. En primer lugar, se efectuó con carácter abierto. Esto podría entrañar un sesgo durante el análisis de los datos. En segundo lugar, incluyó una muestra de pacientes a pequeña escala con diferentes estadios de la enfermedad. Los valores séricos pretratamiento no se relacionaron con la edad, sexo, antecedentes de tabaquismo, extensión de la enfermedad, estado general, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. No obstante, unos valores bajos pretratamiento se relacionaron significativamente con una

respuesta satisfactoria a la quimioterapia. De forma parecida, los valores postratamiento y la tasa del cambio entre los valores pre y postratamiento no se relacionaron significativamente con la respuesta a la quimioterapia, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Conclusiones

Los pacientes con cáncer de pulmón microcítico constituyen un problema complejo por las dificultades de obtener una respuesta satisfactoria al tratamiento. Se requiere una investigación adicional que ayude a seleccionar mejor a los pacientes que requieren quimioterapia y opciones de tratamiento adicionales. En este estudio prospectivo, abierto, se compararon los valores pre y postratamiento de EEN en pacientes con la enfermedad que recibieron quimioterapia. Se concluye que los valores séricos de este marcador no se relacionan con el estadio de la enfermedad; no obstante, unos valores séricos bajos previos al tratamiento podrían ser útiles en la predicción de una respuesta satisfactoria a la quimioterapia.

Contribuciones de los autores

AEE efectuó los estudios de genética molecular, participó en la alineación de la secuencia y redactó el manuscrito. AG efectuó los inmunoanálisis. FT participó en la alineación de la secuencia. AEE y OB participaron en el diseño del estudio y efectuaron el análisis estadístico. ZZU y SZG concibieron el estudio y participaron en su diseño y coordinación, y contribuyeron a la redacción del manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. Pulmonary carcinoma. En: Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD, editores. In Diagnosis of Diseases of the Chest, 4th ed. Vol. 2. Philadelphia: Saunders; 1999. p. 1070–228.
- Lassen U, Osterlind K, Hansen M, Dombernowsky P, Bergman B, Hansen HH. Long-term survival in small-cell lung cancer: posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18/years. An analysis of 1,714 consecutive patients. J Clin Oncol. 1995;13:1215–20.
- Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebø U, Kaasa S, Hatlevoll R, Aamdal S. Norwegian Lung Cancer Study Group: The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up. Lung Cancer. 2003;39:303–13.

4. Lima JE, Takayanagui OM, Garcia LV, Leite JP. Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37:19–26.
5. Fizazi K, Cojean I, Pignon JP, Rixe O, Gattineau M, Hadeif S, et al. Normal serum neuron specific enolase (NSE) value after the first cycle of chemotherapy an early predictor of complete response and survival in patients with small cell lung carcinoma. *Cancer.* 1998;82:1049–55.
6. Van Zandwijk N, Jassem E, Bonfrer JM, Mooi WJ, van Tinteren H. Serum neuron-specific enolase and lactate dehydrogenase as predictors of response to chemotherapy and survival in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 1992;19(Suppl 2):37–43.
7. Oremek GM, Sauer-Eppel H, Bruzdziak TH. Value of tumour and inflammatory markers in lung cancer. *Anticancer Res.* 2007;27:1911–5.
8. The Eastern Cooperative Oncology Group. Disponible en: http://www.ecog.org/general/perf_stat.html.
9. Palka K, Johnson DH. Small cell lung cancer: Diagnosis, treatment and natural history. En: Fishman AP, editor. In *Pulmonary Diseases and Disorders*, 4th ed. Vol. 2. New York: Mc Graw Hill Medical; 2007. p. 1899–917.
10. World Health Organization: Handbook for reporting the results of cancer treatment. Geneva; 1979.
11. Van de Pol M, Twijnstra A, ten Velde GP, Menheere PP. Neuron-specific enolase as a marker of brain metastasis in patients with small-cell lung carcinoma. *J Neurooncol.* 1994;19:149–54.
12. Quoix E, Purohit A, Faller-Beau M, Moreau L, Oster JP, Pauli G. 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.
13. Quoix E, Charloux A, Popin E, Pauli G. Inability of serum neuron-specific enolase to predict disease extent in small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 1993;29A:2248–50.
14. Gronowitz JS, Bergström R, Nôu E, Pählman S, Brodin O, Nilsson S, et al. Clinical and serologic markers of stage and prognosis in small cell lung cancer: a multivariate analysis. *Cancer.* 1990;66:722–32.
15. Burghuber OC, Worofka B, Scherthaner G, Vetter N, Neumann M, Dudczak R, et al. Serum neuron-specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer. *Cancer.* 1990;65:1386–90.
16. Johnson PW, Joel SP, Love S, Butcher M, Pandian MR, Squires L, et al. Tumour markers for prediction of survival and monitoring of remission in small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 1993;67:760–6.
17. Jorgensen LG, Osterlind K, Hansen HH, Cooper EH. Serum neuron specific enolase (NSE) is a determinant of response duration in small cell lung cancer (SCLC). *Br J Cancer.* 1992;66:594–8.
18. Bonner JA, Sloan JA, Rowland Jr KM, 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.
19. Van Zandwijk N, Jassem E, Bonfrer JM, van Tinteren H. Value of neuron specific enolase in early detection of relapse in small cell lung carcinoma. *Eur J Cancer.* 1990;26:373–6.
20. Wójcik E, Kulpa JK, Sas-Korczyńska B, Korzeniowski S, Jakubowicz J. ProGRP and NSE in therapy monitoring in patients with small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2008;28:3027–33.
21. Presmanes MC, Sánchez-Mora N, García-Gómez R, Aladro MLH, Álvarez-Fernández E. Prognostic value of ERBB2 amplification and protein expression in small cell lung cancer. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:122–6.