



# Utilidad de la enolasa neuroespecífica sérica en el manejo clínico del carcinoma microcítico de pulmón

J. Sánchez de Cos Escuin\*, F. Masa Jiménez\*, C. Disdier Vicente\*, J.L. de la Cruz Ríos\*, C. Vergara Fiordia\*, C. Domínguez Retortillo\*\* y F. Fuentes Otero\*\*\*

\*Unidad de Neumología. \*\*Laboratorio de Bioquímica. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

\*\*\*Sección de Neumología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz. Universidad de Extremadura.

Se analiza la utilidad de la enolasa neuroespecífica (NSE) sérica en el diagnóstico y manejo del carcinoma microcítico de pulmón (CMP).

Se efectuaron determinaciones séricas de NSE en 69 adultos sanos, 106 pacientes con neopatías no neoplásicas (NNN), 26 con metástasis pulmonares de origen extrapulmonar (MPOE), 126 con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) y 77 con CMP. En estos últimos, se realizaron determinaciones sucesivas durante y después del tratamiento y se registró el tiempo de supervivencia.

La NSE resultó elevada en el 77,6% de los CMP (50% en casos de enfermedad limitada [EL], y 93,6% en enfermedad extendida [EE]), en el 10,3% de los CPNM, en el 11,5% de MPOE y en el 2,8% de NNN.

La NSE descendió en el 100% de los CMP que obtuvieron remisión completa tras el tratamiento y en el 25% de los que no respondieron favorablemente. Posteriormente, el marcador ascendió en el 81,2% de las recidivas; en el 6,2%, dicho ascenso precedió a la sintomatología.

La concentración inicial de NSE demostró valor pronóstico ( $p = 0,003$ ) independientemente del estadio (EL o EE).

La NSE es de gran valor diagnóstico y pronóstico en el CMP, refleja fielmente la masa tumoral, y los cambios postratamiento guardan estrecho paralelismo con el curso de la enfermedad.

*Arch Bronconeumol 1994; 30: 375-380*

## Introducción

Recientemente, varios autores han estudiado la utilidad de algunos marcadores tumorales en el control del tratamiento y seguimiento de pacientes con carci-

Serum neuron specific enolase in the clinical management of small cell lung cancer

The utility of neuron specific enolase (NSE) for the diagnosis and management of small cell lung cancer (SCLC) is analyzed.

Serum concentrations of NSE were measured in 69 healthy adults, 106 patients with non-neoplastic pneumopathy (NNP), 16 with pulmonary metastasis of extra-pulmonary origin (PMEO), 126 with non-small cell lung cancer (NSCLC), and 77 with SCLC. Repeated analyses were carried out for patients in the last group during and after treatment, and survival time was recorded.

NSE was high in 77.6% of patients with SCLC [50% in cases with limited disease (LD) and 93.6% in those with extensive disease (ED)]. NSE was high in 10.3% of those with NSCLC, in 11.5% of those with PMEO, and in 2.8% of those with NNP. NSE decreased 100% in SCLC patients achieving full remission after treatment and in 25% of those responding poorly. Later, this marker increased in 81.2% of those experiencing relapse, and in 6.2% of these the increased preceded symptoms. Initial NSE concentrations had prognostic value ( $p = 0.003$ ) that was independent of disease stage (LD or ED).

NSE is of great diagnostic and prognostic value in SCLC, accurately reflecting tumor size. Posttreatment changes closely parallel disease activity.

noma microcítico de pulmón (CMP). El antígeno carcinoembrionario (CEA) es un marcador poco sensible<sup>1,2</sup>, y sólo en casos con enfermedad muy avanzada las determinaciones seriadas del mismo reflejan fielmente el estadio de la enfermedad y la respuesta al tratamiento<sup>3</sup>.

La enolasa es una enzima glicolítica que se encuentra en todas las células del organismo en forma de dímero isoenzimático. Las distintas isoenzimas son combinaciones de tres subunidades inmunológicamente diferentes: alfa, beta y gamma. La variedad gamma-gamma se ha hallado principalmente en neuronas y células de estirpe neuroendocrina, por lo que

Correspondencia: Dr. J. Sánchez de Cos Escuin.  
Santa Joaquina de Vedruna 6E. 1.º I. 10001 Cáceres.

Recibido: 30-8-93; aceptado para su publicación: 5-1-94.

Este trabajo es parte de la tesis doctoral realizada por el primero de los autores firmantes y leída en la Facultad de Medicina de Badajoz (Universidad de Extremadura) en marzo de 1992.



ha sido llamada enolasa neuroespecífica (NSE). Estudios recientes han demostrado que dicha sustancia puede ser un marcador sérico útil en el CMP por su alta sensibilidad<sup>4-6</sup> y significación pronóstica<sup>7,8</sup>.

Además, algunos autores han comunicado que los cambios en la concentración sérica de NSE pueden ayudar a conocer precozmente la eficacia del tratamiento<sup>9,10</sup>, aunque otros discrepan de tales hallazgos<sup>11</sup>. Tampoco hay pleno acuerdo en cuanto al valor de dicho marcador en la detección precoz de recidiva o progresión tumoral<sup>12,13</sup>.

En este trabajo, hemos analizado la utilidad de la NSE en el diagnóstico, control del tratamiento, seguimiento y pronóstico del CMP.

## Material y métodos

Hemos efectuado 592 determinaciones séricas de NSE mediante enzimoimmunoanálisis (EIA) (Roche Diagnostic Systems) en 404 pacientes estudiados entre noviembre de 1989 y diciembre de 1991. Estos han sido clasificados en los siguientes grupos:

- 1a) Pacientes con CMP, histológicamente diagnosticado, 77 casos.
- 1b) Pacientes con carcinoma broncopulmonar no microcítico (CPNM), 126 casos (carcinoma epidermoide, 82; adenocarcinoma, 33, y carcinoma de células grandes, 11).
- 2a) Individuos sanos, 69 casos.
- 2b) Pacientes con neumatías no neoplásicas (NNN), como tuberculosis, neumonía, EPOC, quiste hidatídico, etc., 106 casos.
- 2c) Pacientes con metástasis pulmonares de origen extrapulmonar (MPOE) (mama, colon, estómago, próstata, linfoma, mieloma, etc.), 26 casos.

Los datos referentes a la edad y al sexo de cada grupo se muestran en la tabla I.

## Protocolo de estudio de los pacientes con CMP

Incluía examen clínico, determinaciones hematológicas y bioquímicas, radiografía de tórax, electrocardiograma, broncofibroscopia y estudio de extensión mediante ecografía abdominal, gammagrafía ósea y TAC de cráneo, tórax y abdomen. Una vez efectuado el mismo, los pacientes fueron clasificados en: a) enfermedad limitada (EL), si el tumor estaba confinado a un hemitórax, incluyendo los ganglios mediastínicos y/o supraclaviculares homolaterales, y b) enfermedad extendida (EE), si las lesiones excedían los límites antes mencionados.

## Tratamiento

Sesenta y dos pacientes con CMP se incluyeron en un programa de quimioterapia (QT). Los 15 restantes se excluyeron por enfermedad concomitante severa (insuficiencia respiratoria, cardíaca, etc.), mal estado general o rechazo voluntario del tratamiento propuesto.

La pauta de QT incluía 6 ciclos separados por intervalos de 3 semanas. En los ciclos 1, 3 y 5 se dio carboplatino (400 mg/m<sup>2</sup> de s.c., por vía intravenosa) y etopósido (510 mg/m<sup>2</sup> de s.c. repartidos en 3 dosis en días sucesivos); en los ciclos 2, 4 y 6, ciclofosfamida (1.000 mg/m<sup>2</sup> de s.c.); epirrubicina (50 mg/m<sup>2</sup> de s.c.) y vincristina (dosis fija de 2 mg).

TABLA I  
Características de los pacientes

	Número	Edad media (rango)	Porcentaje sexo (V/M)
Individuos sanos	69	43 (30-68)	53,6/46,4
Neumatías no neoplásicas	106	64 (17-91)	81,1/18,9
Metástasis pulmonares de origen extrapulmonar	26	63 (29-87)	57,7/42,3
Carcinoma pulmonar no microcítico	126	66 (41-88)	97,6/2,4
Carcinoma pulmonar microcítico			
Enfermedad limitada	30	68 (53-81)	100,0/0,0
Enfermedad extendida	47	62 (35-81)	97,9/2,1
Total	77	64 (35-81)	98,7/1,3

A los pacientes con EL que obtuvieron remisión completa (RC) se les administró radioterapia torácica (40-60 Gy) e irradiación craneal profiláctica (30 Gy).

## Evaluación de la respuesta

Una vez concluida la QT, se sometió a los pacientes a nuevo examen clínico y estudio de extensión, que incluía nueva broncofibroscopia si había apariencia de remisión completa. El resultado se clasificó en tres categorías: a) remisión completa (RC): desaparición de todos los signos de tumor (clínicos, radiológicos e histológicos) durante, al menos, un mes; b) remisión parcial (RP): disminución en más del 50% del tamaño inicial del tumor (medido por el producto de dos diámetros en diferentes planos), y c) no respuesta: cuando no había criterios para ser incluido en los apartados anteriores.

## Supervivencia

El tiempo de supervivencia (contabilizado desde el comienzo de la QT) y el valor pronóstico de varios parámetros clínicos y analíticos (véase métodos estadísticos) han sido analizados en 60 pacientes. Al cierre del estudio, 55 de ellos habían fallecido, permaneciendo vivos otros cinco, cuyo tiempo de seguimiento fue de 12 a 19 meses.

## Perfil evolutivo de NSE

En los pacientes tratados a partir de noviembre de 1990 (27 casos) se efectuaron determinaciones seriadas de NSE (antes, durante y después del tratamiento), lo que nos permitió elaborar el perfil evolutivo de dicho marcador durante el curso de la enfermedad.

## Métodos estadísticos

La comparación de porcentajes se efectuó mediante la prueba de la ji cuadrado, y la de cifras medias con la prueba de Wilcoxon, una vez comprobada la falta de ajuste a la distribución normal mediante el test de Kolmogorov.

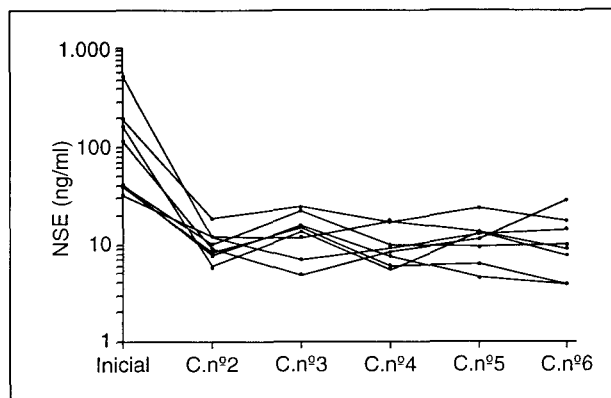


Fig. 1. CMP. Cambios de NSE durante el tratamiento con quimioterapia.

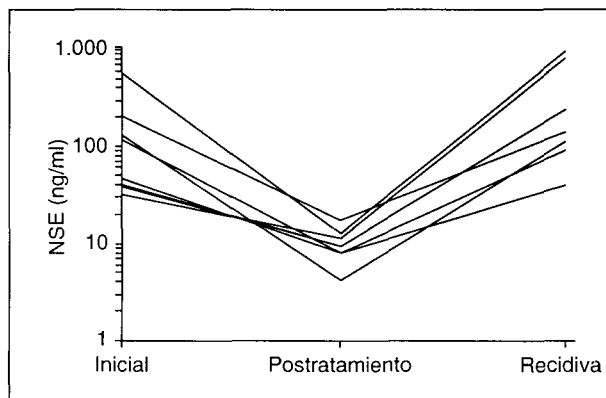


Fig. 2. CMP. Concentraciones de NSE antes, después del tratamiento y durante la recidiva.

En cuanto al análisis de supervivencia, en primer lugar se efectuó un análisis univariado (comparando las curvas de supervivencia mediante la prueba *log-rank*) para examinar el valor pronóstico de las ocho variables siguientes, categorizadas según se muestra en la tabla II.

Posteriormente, las variables que habían demostrado significación estadística en la prueba anterior fueron incluidas en un modelo multivariado (modelo de Cox o de riesgos proporcionales; procedimiento *stepwise*).

## Resultados

**Valor diagnóstico.** La concentración media de NSE (131,4 ng/ml) en los casos de CMP fue mucho más elevada que en los restantes grupos (tabla III). Además, un 77,6% de casos con CMP superaron el punto de corte establecido de 30 ng/ml, mientras que menos del 3% de los pacientes con NNN superaron dicho umbral.

**NSE y estadio en el CMP.** En los casos de CMP se apreciaron diferencias muy significativas entre los dos estadios (EL y EE), tanto en cifras media como en porcentaje de casos por encima de 30 ng/ml (tabla IV).

**Perfil evolutivo de NSE y respuesta al tratamiento.** En los pacientes con respuesta objetiva favorable (RC y RP) se registró un acusado descenso en la concentración de NSE (figs. 1 y 2). (Las concentraciones de NSE en las figuras se representan en escala logarítmica dada la gran dispersión de las cifras iniciales.)

El perfil evolutivo durante el tratamiento muestra que el descenso aparece muy precozmente.

En la tabla V se recogen las comparaciones entre las concentraciones de NSE iniciales y las registradas 3 semanas después de iniciada la pauta de QT (es decir, justo antes del comienzo del segundo ciclo). Se calculó también el grado de descenso con respecto al valor inicial, así como el porcentaje de casos en los que el marcador descendió por debajo del umbral (30 ng/ml): en el subgrupo de pacientes que obtuvo RC, la cifra media de NSE descendió hasta el 15,3% del valor inicial (rango, 2,3-38,1%); dicho porcentaje fue 22,1% en el subgrupo RP y 75,7% en el subgrupo sin respuesta favorable. En todos los casos con NSE inicial eleva-

da que obtuvieron RC, el marcador descendió por debajo del umbral; dicho descenso se registró así mismo en el 60% de los casos de RP y tan sólo en el 25% de los que no obtuvieron respuesta favorable.

**NSE y recidiva.** En 16 casos que habían obtenido RC o RP, durante el seguimiento posterior se observaron síntomas clínicos y/o radiológicos de recidiva o progresión tumoral. En todos ellos se registró un aumento de NSE con respecto a la concentración detectada al final del tratamiento (fig. 2) (tabla V). En el 81,2% de tales casos, la elevación del marcador rebasó el umbral de 30 ng/ml. En un paciente cuya recurren-

TABLA II  
Análisis univariado de las ocho variables categorizadas

	Grupo 1	Grupo 2
Estadio	Limitado	Extendido
Edad	0-60	> 60
Performance status (ECOG)	0-1	> 1
Albúmina sérica (gr/l)	0-34	> 34
Hemoglobina (gr/l)	0-13	> 13
LDH sérica (U/l)	0-500	> 500
NSE sérica (ng/ml)	0-90	> 90
CEA sérico (ng/ml)	0-10	> 10

TABLA III  
Concentraciones séricas de NSE

	NSE (ng/ml) media (rango)	NSE > 30 ng/ml (%)
Individuos sanos	10,5 (3,3-36,6)	1,4
Neuropatías no neoplásicas	11,8 (1,8-49,4)	2,8
Metástasis pulmonares de origen extrapulmonar	27,1 (5,3-350,0)	11,5
Carcinoma pulmonar no microcítico	17,8 (4,0-153,3)	10,3
Carcinoma pulmonar microcítico		
Enfermedad limitada	49,6 (4,2-256)	50,0
Enfermedad extendida	185,9 (7,7-1.390)	93,6
Total	131,4 (4,2-1.390)	77,6

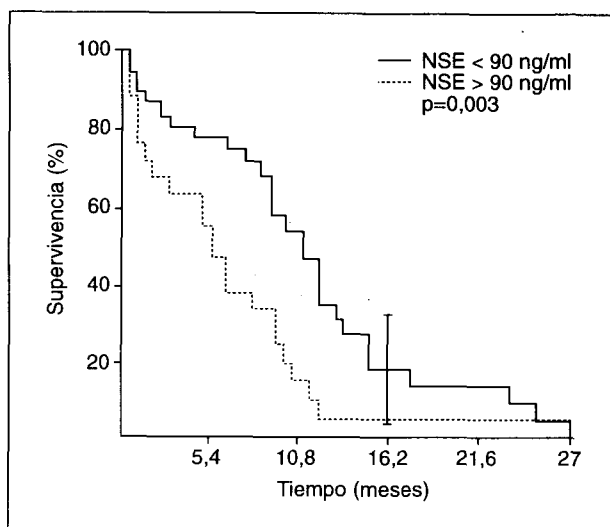


Fig. 3. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) para los pacientes con CMP. Las curvas representan a los grupos con NSE < 90 ng/ml (—) y NSE > 90 ng/ml (---). p=0,003

TABLA IV  
NSE y estadio en el carcinoma microcítico

	Enfermedad limitada (n = 30)	Enfermedad extendida (n = 47)
NSE (ng/ml) rango	4,2-256	7,7-1.390
NSE (ng/ml) media	49,6	185,6 p < 0,0001*
NSE > 30 ng/ml, %	50,0	93,6 p < 0,005

\*Test de Wilcoxon.

cia se manifestó exclusivamente en el SNC (metástasis cerebral), la concentración de NSE ascendió también (desde 10,2 hasta 54,6 ng/ml).

Relación cronológica entre el aumento de NSE y los síntomas clinicoradiológicos de recidiva:

En un caso, el ascenso de NSE precedió al comienzo de los síntomas en, al menos, 2 meses. En otros dos, la relación fue inversa, de modo que el marcador ascendió tras la aparición de los síntomas. En los 13 restantes, ambos sucesos ocurrieron de modo aproximadamente simultáneo, de tal forma que no fue posible establecer exactamente cuál apareció antes.

En 4 pacientes que permanecían libres de síntomas al final del estudio, las concentraciones de NSE no habían aumentado y se mantenían dentro de límites normales.

**Supervivencia.** En el análisis univariado, la cifra inicial de NSE demostró un valor pronóstico estadísticamente muy significativo (p=0,003) (tabla VI) (fig. 3). El estadio y la LDH sérica también demostraron valor pronóstico. Los demás parámetros no mostraron significación estadística, aunque el PS se aproximó al límite de 0,05.

En el análisis multivariado, el estadio y la concentración de NSE fueron los únicos factores pronósticos independientes (tabla VI).

TABLA V  
Cambios de NSE postratamiento y durante la recidiva

	Número	NSE inicial media, ng/ml	NSE después del primer ciclo media, ng/ml
Recidiva completa	15	100,4	9,9 p < 0,01*
Remisión parcial	8	127,2	24,5 p < 0,05*
No respuesta	4	139,7	104,9
Número	NSE postratamiento media, ng/ml	NSE en la recidiva media, ng/ml	
16 casos	12,2	163,5 p < 0,01*	
Ascenso de NSE en la recidiva (% de casos)			
a) Cualquier grado de ascenso - 100%			
b) Ascenso por encima de 30 ng/ml - 81,2%			
Relación cronológica entre el ascenso de NSE y la recidiva			
a) El ascenso de NSE precede a los síntomas clínicos o radiológicos de recidiva, 1 caso			
b) El ascenso de NSE sucede a los síntomas, 2 casos			
c) Ambos sucesos son aproximadamente simultáneos, 13 casos			

\*Test de Wilcoxon para datos apareados.

TABLA VI  
Significado pronóstico de las variables

	Valor de p		
Análisis univariado*			
Estadio			0,001
NSE sérica			0,003
LDH sérica			0,006
PS (ECOG)			0,06
Edad			> 0,1
Hemoglobina			> 0,1
Albúmina sérica			> 0,1
CEA sérico			> 0,1
Análisis multivariado (modelo de Cox)			
	p de entrada	p de salida	Riesgo relativo (grupo 1/grupo 2)
Estadio	0,001	0,01	2,37
NSE sérica	0,003	0,028	1,99
LDH sérica	No significativo		
PS (ECOG)	No significativo		

\*Test de log-rank.

### Discusión

Al igual que otros autores<sup>4-6</sup>, hemos hallado una alta sensibilidad de la NSE en el CMP (77,6%). La especificidad fue mucho más elevada si consideramos como grupo control sólo a los individuos sanos y a los pacientes con NNN, que presentan cifras normales casi en el 100% de los casos. En los CPNM, el marcador apareció elevado en el 10,3%, porcentaje similar al obtenido por Ariyoshi et al<sup>5</sup> (8,5%) e inferior al de Burghuber et al<sup>6</sup>. Por último, en el grupo MPOE se apreció una cifra elevada en el 11,5%, por lo que la capacidad discriminadora del marcador con respecto a este grupo es sólo moderada.





El punto de corte adoptado (30 ng/ml), elegido como el idóneo por su capacidad discriminatoria, es bastante más alto que el referido por otros autores, que oscila entre 12<sup>4</sup> y 20 ng/ml<sup>12</sup>. Consideramos esta discrepancia atribuible al diferente método analítico empleado (EIA en nuestro caso).

Dentro de los CMP, hubo diferencias muy significativas entre pacientes con estadio EL y EE, lo que concuerda con los hallazgos de otros autores<sup>4-7,9</sup>; así, la concentración media de NSE y el porcentaje de casos con cifras por encima del umbral fueron significativamente mayores en el grupo EE.

Con respecto al control del tratamiento, hemos comprobado una pronunciada disminución del marcador tras la obtención de una respuesta favorable al mismo. Al igual que en la casuística de Johnson et al<sup>12</sup>, los cambios en la concentración de aquél reflejaron más fielmente el grado de respuesta cuando las cifras preterapéuticas eran elevadas. Recientemente, se ha intentado detectar precozmente la consecución de una respuesta favorable al tratamiento mediante determinaciones seriadas de NSE, efectuadas después de iniciado el tratamiento. Así, para algunos, el fenómeno de lisis tumoral, reflejado por un rápido y breve incremento en la concentración sérica de NSE, sería un indicador de buena respuesta<sup>9,10</sup>. Sin embargo, Splinter et al, al efectuar mediciones diarias de NSE en los días posteriores al primer ciclo, no pudieron establecer correlación alguna entre los patrones evolutivos observados en los niveles del marcador y el grado de respuesta<sup>11</sup>. Nosotros hemos determinado los niveles séricos de NSE inmediatamente antes del comienzo de cada ciclo, y hemos observado que los cambios del marcador, 3 semanas después de iniciado el tratamiento, reflejan fielmente la obtención de una respuesta favorable objetiva (RC o RP). Así, el 100% de los casos con cifra inicial de NSE elevada que obtuvieron RC experimentaron un descenso de dicha cifra hasta por debajo del umbral de la normalidad. Un descenso similar se apreció en el 60% de los casos de RP y sólo en el 25% de los que no alcanzaron respuesta favorable. Este hallazgo nos parece de gran utilidad para detectar con prontitud una posible resistencia a la pauta de QT aplicada, circunstancia que puede inducir a elegir una pauta alternativa o suspender el tratamiento según las condiciones clínicas del paciente.

En cuanto a la recidiva tumoral, Johnson et al observaron una elevación persistente de NSE en el 86% de los casos; además, dicha elevación se adelantó a los síntomas en el 65%, con un intervalo de tiempo de hasta 12 semanas<sup>12</sup>. Jorgensen et al han comunicado resultados similares<sup>14</sup>. Sin embargo, más recientemente otros autores, después de un largo y minucioso seguimiento de una amplia serie de casos, no han podido confirmar tan excelentes resultados, de modo que la sensibilidad en la detección de recidiva fue sólo del 38%, y el ascenso de NSE precedió a los síntomas sólo en el 17% de los casos<sup>13</sup>. Igualmente, Van Zandwijk et al encontraron que el aumento del marcador sólo excepcionalmente precede a los síntomas<sup>15</sup>.

Nosotros hemos encontrado una buena sensibilidad de la NSE en la detección de recidiva o progresión tumoral (84,6%); queremos señalar además que el único paciente con recurrencia aislada en el SNC también experimentó un aumento importante en la concentración del marcador; otros autores no han detectado un aumento del mismo en similares circunstancias<sup>12,13</sup>. Sin embargo, al igual que en los trabajos de Nôu et al<sup>12</sup> y Van Zandwijk et al<sup>15</sup>, sólo excepcionalmente el ascenso de NSE precedió a los síntomas de recurrencia (6,2% de casos). En la mayoría de pacientes, observamos una aparente simultaneidad en la aparición de ambos sucesos. Dado que, según nuestro protocolo, las determinaciones sucesivas de NSE se efectuaban cada 2 o 3 meses tras la finalización del tratamiento, es posible que una mayor frecuencia en tales determinaciones (p. ej., cada mes) hubiera permitido detectar precozmente la recidiva en mayor número de ocasiones. Esta posibilidad tendría trascendencia terapéutica, ya que algunos autores han comunicado recientemente resultados moderadamente eficaces con pautas de QT de rescate<sup>16-18</sup>.

Por último, en nuestro trabajo hemos comprobado que la concentración inicial de NSE tiene un alto valor pronóstico. Así mismo, dicho valor es independiente del estadio de la enfermedad, como ha demostrado el análisis multivariante. Gronowitz et al, considerando por separado los estadios EL y EE, hallaron que la cifra de NSE y el estado funcional (PS) fueron los factores pronósticos de mayor peso; la concentración de LDH, también de valor pronóstico en el análisis univariante, fue excluida como factor pronóstico independiente dado que había una fuerte correlación entre LDH y NSE<sup>8</sup>. En nuestro estudio, la LDH también quedó eliminada en el análisis multivariante. Probablemente, la concentración de NSE sérica refleja con gran fiabilidad la masa tumoral y, por ello, tiene un alto valor pronóstico. Por otro lado, el estadio de la enfermedad, como es sabido, tiene en cuenta la presencia o ausencia de metástasis a distancia, es decir, el grado de diseminación de la enfermedad. Por tanto, ambos parámetros aportan información complementaria con vistas a predecir el tiempo de supervivencia. La LDH es también un buen reflejo de la masa tumoral, y de ahí que compita con la NSE como factor pronóstico.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Dent PB, McCulloch PB, Wesley-James O, Mac Laren R, Muirhead W, Dunnet CH W. Measurements of carcinoembryonic antigen in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1978; 42: 1.484-1.491.
2. Krischke W, Niederle N, Schutte J, Pfeiffer R, Hirche H. Is there any clinical relevance of serial determinations of serum carcinoembryonic antigen in small cell lung cancer patients? *Cancer* 1988; 62: 1.348-1.354.
3. Fletcher RH. Carcinoembryonic Antigen. *Ann Intern Med* 1986; 104: 66-73.



4. Carney DN, Ihde DC, Cohen MH, Marangos PJ, Bunn PA, Minna JD et al. Serum neuron specific enolase: A marker for disease extent and response to therapy of small cell lung cancer. *Lancet* 1982; 1: 583-585.
5. Ariyoshi Y, Kato K, Ishiguro Y, Ota K, Sato T, Suchi T. Evaluation of serum neuron-specific enolase as a tumor marker for carcinoma of the lung. *Gann* 1983; 74: 219-225.
6. Burghuber OC, Worofka B, Schernthaner 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: 1.386-1.390.
7. Gronowitz JS, Begstrom R, Nou E, Pahlman S, Brodin O, Nilsson S et al. Clinical and serological markers of stage and prognosis in small cell lung cancer. *Cancer* 1990; 66: 722-732.
8. Jorgensen LGH, Osterlind K, Hansen HH, Cooper EH. The prognosis influence of serum neuron specific enolase in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1988; 58: 805-807.
9. Akoun GM, Scarna HM, Milleron BJ, Benichou MP, Herman DP. Serum neuron specific enolase. A marker for disease extent and response therapy for small cell lung cancer. *Chest* 1985; 87: 39-43.
10. Bork E, Hansen M, Urdal P, Paus E, Holst JJ, Schifter S et al. Early detection of response in small cell bronchogenic carcinoma y changes in serum concentrations of creatine kinase, neuron specific enolase, calcitonin, ACTH, Serotonin and Gastrin Releasing Peptide. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 1.033-1.038.
11. Splinter TA, Carney DN, Teeling M, Oosterom R. Levels of neuron specific enolase after chemotherapy do not predict a response in small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1988; 114: 641-643.
12. Johnson DH, Marangos PJ, Forbes JT, Hainsworth JD, Van Welch R, Hande KR et al. Potential utility of serum neuron specific enolase levels in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1984; 44: 5.409-5.414.
13. Nou E, Steinholtz L, Bergh J, Nilsson K, Pahlman S. Neuron specific enolase as a follow-up marker in small cell bronchial carcinoma. *Cancer* 1990; 65: 1.380-1.390.
14. Jorgensen LGH, Hansen HH, Cooper EH. Neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen and lactate dehydrogenase as indicators of disease activity in small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 123-128.
15. Van Zandwijk N, Jassem E, Bonfrer JM, Van Tinteren H. Value of neuron specific enolase in early detection or relapse in small cell lung carcinoma. *Eur J Cancer* 1990; 26: 373-376.
16. Johnson DH, Greco FA, Strupp J, Hande KR, Hainsworth JD. Prolonged administration of oral etoposide in patients with relapsed of refractory small cell lung cancer. A phase II trial. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1.613-1.617.
17. O'Bryan RM, Crowley JJ, Kim PN, Epstein RB, Neilan B, Coltman CA et al. Comparison of etoposide and cisplatin with bis-chloro-ethyl-nitrosourea, thiotepa, vincristine and cyclophosphamide for salvage treatment in small cell lung cancer. *Cancer* 1990; 65: 856-860.
18. Einhorn LH, Pennington K, McClean J. Phase II trial of daily oral vp-16 in refractory small cell lung cancer. A Hoosier oncology group study. *Seminars Oncol* 1990; 17: 32-35.