



REAL ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

Discurso de Ingreso como
Académico Correspondiente

CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS: DE LA BIOLOGÍA AL TRATAMIENTO

Dr. D. Luis Paz-Ares Rodríguez

Discurso de presentación por
la Académica de Número

Ilma. Dra. Dña. María José Alonso Fernández



Santiago de Compostela,
15 de Mayo de 2025

© Luis Paz-Ares Rodríguez, Consellería de Sanidade y Real Academia de Farmacia de Galicia.

Maquetación: Miguel A. Suárez.

ISBN: 978-84-129441-8-1.

Depósito legal: PO 252-2025.

Índice

I	DISCURSO DE PRESENTACIÓN	7
	Presentación del Dr. Luis Paz-Ares Rodríguez en su ingreso a la Real Academia de Farmacia de Galicia	8
II	DISCURSO DE INGRESO	13
1	Cáncer de pulmón.....	19
1.1	Epidemiología del cáncer de pulmón.....	19
1.2	Clasificación histológica del cáncer de pulmón.....	20
2	Cáncer microcítico de pulmón (CMP).....	23
2.1	Epidemiología y diagnóstico del CMP.....	23
2.2	Características anatomopatológicas del CMP	27
2.3	Alteraciones moleculares en CMP.....	28
2.3.1	Anomalías cromosómicas y genéticas.....	28
2.3.2	Vías de señalización molecular afectadas en CMP	31
2.3.3	Alteraciones epigenéticas en CMP	35
2.4	Subtipos moleculares de CMP según el perfil transcriptómico ..	37
2.5	Trans-diferenciación en CMP	43
2.6	Microambiente inmune en CMP	44
3	Enfoques terapéuticos en CMP	47
3.1	Cirugía.....	47
3.2	Quimioterapia y radioterapia	47
3.3	Inmunoterapia en CMP	48
3.4	Estrategia de Tratamiento del CMP por estadios.....	53
3.4.1	Tratamiento en primera línea en el estadio limitado	53
3.4.2	Tratamiento en primera línea en el estadio extendido	54
3.4.3	Tratamiento de rescate.....	55

4	Abordajes terapéuticos hacia el futuro en CMP	57
4.1	Terapias de corte molecular	57
4.2	Estrategias de Optimización de quimioterapia	58
4.3	Anticuerpos monoclonales conjugados	62
4.4	Nuevas propuestas de inmunoterapia	62
4.4.1	Nuevos inhibidores de puntos de control inmune y combinaciones	63
4.4.2	Optimización de la Eficacia de los Inhibidores de PD-1/PD-L1	64
4.4.3	Activadores de células T	69
4.4.4	Dianas en glicoma de superficie: FucGM1, GD2 y CD47	72
5	Bibliografía	75

Índice de Figuras

Figura 1.	Incidencia y mortalidad por cáncer en 2020 en ambos sexos. Adaptado de GLOBOCAN 2022	19
Figura 2.	Clasificación histológica del cáncer de pulmón.....	21
Figura 3.	Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de una cohorte de pacientes del HU 12 de Octubre (2006-2015).....	26
Figura 4.	Oncoplot donde se detallan las principales alteraciones genómicas en CMP.....	30
Figura 5.	Subtipos de CMP.....	39
Figura 6.	Caracterización transcricional de los diferentes subtipos moleculares de muestras de pacientes incluidos en el ensayo clínico Imfirst.	41
Figura 7.	Ciclo de inmuno-edición del cáncer e inmunoterapia.	49
Figura 8.	Los inhibidores de PD-L1 atezolizumab y durvalumab han impactado en el tratamiento del CMP tanto en la enfermedad extendida (estudios Impower 133 y Caspian y enfermedad localizada (estudio Adriatic).	51
Figura 9.	Incremento en el daño al ADN e inducción de apoptosis con la combinación de lurbinectidina e irinotecan en comparación con ambos fármacos en monoterapia	59
Figura 10.	Resumen de los resultados del ensayo clínico de fase II de la combinación de lurbinectidina e irinotecan en pacientes con CMP previamente tratados.....	61

Figura 11.	El tratamiento con vehículo, lurbinectidina o inhibidor de PD-L1	66
Figura 12.	Ensayo clínico 2small de fase I de la combinación de lurbinectidina y atezolizumab.	68
Figura 13.	Ensayo clínico de fase II de tarlatamab (DeLLphi 301) en pacientes con CMP previamente tratados.....	71

I

DISCURSO DE PRESENTACIÓN

**Presentación del Dr. Luis Paz-Ares Rodríguez en su
ingreso a la Real Academia de Farmacia de Galicia
Santiago de Compostela, 15 de mayo de 2025**

Señoras y señores,
Excelentísimos académicos,
Queridos colegas y amigos,

Es para mí un enorme honor presentar hoy a un científico de talla internacional y a una persona de extraordinaria calidad humana: el doctor Luis Paz-Ares.

Conocí personalmente a Luis hace ya algunos años. Hasta entonces, como muchos de ustedes, lo admiraba desde la distancia: un nombre ligado a algunos de los mayores avances en la oncología moderna, un referente indiscutible. Pero lo que más me impresionó en nuestro primer encuentro no fue solo su impecable trayectoria, sino su modo de acercarse al conocimiento: con pasión, con humildad y con una mirada abierta, capaz de tender puentes entre el laboratorio y la cama del enfermo, entre la ciencia básica y el bienestar de cada paciente.

Luis Paz-Ares es un verdadero humanista de la medicina.

Se graduó en Medicina y se formó como residente en Oncología Médica en el Hospital 12 de Octubre de Madrid. Defendió su doctorado en la Universidad Autónoma de Madrid en 1993 y completó una estancia postdoctoral en el prestigioso Beatson Oncology Centre de Glasgow, además de realizar un máster en Farmacología Clínica. Ha recorrido un itinerario internacional que incluye su paso como investigador visitante en el

Dana-Farber Cancer Institute de Boston, y ha ocupado cargos de máxima responsabilidad en los hospitales Virgen del Rocío de Sevilla y el 12 de Octubre de Madrid.

Pero si hoy estamos aquí es también para reconocer una serie de **logros que trascienden las cifras y los currículums**. Permítanme hacer un recorrido por algunos de ellos:

I. Una brillante carrera en asistencia, investigación, docencia y gestión, desempeñando roles como:

- Jefe del Departamento de Oncología Médica en el Hospital Universitario 12 de Octubre.
- Director de la Unidad de Gestión Clínica y del Centro de Oncología Experimental.
- Vicedirector del Instituto de Investigación Sanitaria IBIS.
- Profesor en la Universidad Complutense de Madrid.
- Jefe de la Unidad Conjunta de Cáncer de Pulmón del Hospital 12 de Octubre y el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.

II. Impulso a la investigación clínica y traslacional en oncología, en el marco de grupos cooperativos nacionales e internacionales como SLCG, EORTC, ETOP, IGCCC, SOGUG, CIBERONC y ONCOSUR.

Su papel ha sido crucial también en sociedades científicas como IASLC, ASCO, ESMO, SEOM y ASEICA, y en asociaciones de pacientes, destacando su liderazgo en la **Fundación Científica de la AECC**, que bajo su impulso amplió notablemente sus actividades y recursos.

III. Liderazgo de programas sólidos de investigación, responsables de transformaciones relevantes en la práctica clínica. Entre los hitos más destacados cabe mencionar:

- La dirección de **estudios clínicos pioneros en fases tempranas** de nuevos fármacos oncológicos.
- Estudios iniciales sobre **quimioterapia de alta dosis con soporte hematopoyético** en mieloma múltiple y cáncer de mama.
- El **desarrollo de la clasificación pronóstica** universalmente aceptada para tumores de células germinales, un hito en la oncología moderna.
- La **redefinición del manejo de la neutropenia febril**, mejorando la calidad de vida de los pacientes en tratamiento.
- La **implementación de tratamientos personalizados** basados en biomarcadores farmacogenómicos, como el uso de Erlotinib en cáncer de pulmón no microcítico con mutaciones de EGFR.
- El establecimiento de la **quimioterapia adyuvante tras la cistectomía radical** en cáncer de vejiga invasivo.
- El **desarrollo del concepto de terapia de mantenimiento** en cáncer de pulmón avanzado, hoy estándar de tratamiento.
- Avances en la **taxonomía molecular** de tumores sólidos y la **identificación de biomarcadores predictivos** en fumadores.

- El liderazgo en los ensayos clínicos que llevaron a la **aprobación de los inhibidores de PD-1 y PD-L1** en diferentes contextos clínicos, revolucionando el tratamiento del cáncer de pulmón.
- La coordinación de programas traslacionales en **cáncer microcítico de pulmón**, que han conducido al desarrollo y aprobación de tratamientos innovadores como la **Lurbinectidina** y más recientemente, el **Tarlatamab**, un anticuerpo monoclonal bi-específico, marcando un antes y un después en la inmunoterapia.

Su impacto no solo se mide en artículos publicados —más de 450 en las mejores revistas del mundo—, ni en su índice H, que lo sitúa entre los oncólogos más citados a nivel global. Se mide, sobre todo, en los **miles de vidas que han cambiado de destino gracias a su trabajo**. Se mide en la **comunidad científica y médica que ha crecido y se ha fortalecido a su alrededor**.

Querido Luis: Hoy no solo reconocemos tu brillante carrera. Celebramos tu capacidad de liderar sin imponer, de investigar sin olvidar al enfermo. Celebramos tu humanidad, tu pasión y tu capacidad para hacer avanzar la ciencia de la mano de la ética y la compasión.

Tu ingreso en esta Real Academia de Farmacia de Galicia es un motivo de orgullo para todos nosotros. Te damos la más cálida bienvenida, con la certeza de que tu voz y tu ejemplo serán inspiración constante.

¡Enhorabuena y bienvenido!

II

DISCURSO DE INGRESO

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Farmacia de Galicia,
Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos,
Sras., Sres., queridos amigos,

Comenzaré este discurso de entrada en la Real Academia de Farmacia de Galicia agradeciendo a María José Alonso, Ángel Carracedo y Mabel Loza que me hayan propuesto como Académico Correspondiente, y al resto de sus miembros y su Presidente que me hayan aceptado en esta ilustre Institución. Es realmente ilusionante, y constituye para mí un honor poder trabajar conjuntamente en el futuro. A la Profesora Alonso le agradezco, además, su generosa y elocuente presentación.

Me siento realmente halagado que hayan pensado en mí, como oncólogo médico dedicado esencialmente al cuidado de pacientes con cáncer de pulmón, y a la investigación de las entrañas biológicas de esta enfermedad y el desarrollo de nuevas opciones de tratamiento.

Este es un momento muy apropiado para expresar mi gratitud a las personas e Instituciones que me han ayudado de uno u otro modo a lo largo de los años. Seguro que no llego a todos los reconocimientos debidos, y ruego me excusen por ello. Comenzaré con unas calurosas gracias a los aquí presentes, especialmente a los que han tenido que viajar para poder hacerlo, mi agradecimiento sincero.

Quiero también reconocer hoy, aunque sea brevemente, algunas deudas intelectuales y personales. He sido en algunos ámbitos autodidacta, pero ha habido un número de mentores y figuras de referencia que fueron claves en mi formación y en mi carrera científica, y una infinidad de compañeros de fatigas. En primer lugar, mi padre, quién fue Profesor en la USC, y para mí fue ejemplo de cómo con esfuerzo se consigue casi todo. En segundo lugar, mis maestros en mi etapa de formación MIR: Dr. Ramón Costa y Dr. Ángel López-Encuentra. Ellos me enseñaron a tratar las enfermedades pero sobre todo a los pacientes. Las personas que más han impactado en mi carrera científica: Hernán Cortes, mi jefe de Servicio durante muchos años; emprendedor insaciable, y capaz de transmitir entusiasmo y optimismo por la investigación como nadie; Stan Kaye, profesor en U Glasgow y RMH, que guió mis primeros pasos del estudio de la farmacología antineoplásica; y al Profesor Phillip Kantoff de la Univ. De Harvard, que me abrió horizontes hasta entonces difíciles de adivinar en mi ambición como investigador.

Tampoco puedo dejar de mencionar al Profesor Pepe Lopez-Barneo en mi época Sevillana, y cuya altura intelectual e independencia de criterio intento siempre emular a sabiendas de que nunca lo lograre.

A mis compañeros del hospital, del Hospital Universitario 12 de Octubre, del Virgen del Rocío, de la Universidad UCM, particularmente del servicio de Oncología, del laboratorio del hospital y del CNIO, mis colaboradores de todos estos años: este reconocimiento es a nuestro trabajo, a vuestros logros.

Debo mencionar también a los médicos, científicos, y particularmente a los oncólogos que hicieron despegar la

investigación oncológica moderna en nuestro país. De ello me he beneficiado yo y muchos otros, sobre todo los pacientes

Dos palabras para mi familia: ¡es grande en tamaño e intensa en afectos! Me han ayudado generosamente en cada uno de mis proyectos: Mis padres, mis tíos Pepe y Nelly, realmente unos segundos padres. Mis hermanos, mis hijos, mis primos, mis amigos, algunos estáis aquí, ¡a mis PACIENTES! Gracias a todos.

Finalmente quiero agradecer a Rocío, mi mujer y socia en la investigación y práctica médica oncológica durante los últimos 25 años. Pocas personas me han ayudado tanto y me han pedido tan poco.

En mi discurso de ingreso en esta Academia, resaltaré algunos de los avances en la comprensión de la biología del cáncer de pulmón de células pequeñas y su impacto en el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento, poniendo cierto énfasis en las contribuciones de nuestro grupo.

1 Cáncer de pulmón

1.1 Epidemiología del cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es el segundo tipo de cáncer en incidencia si tenemos en cuenta ambos sexos (primero en hombres y segundo en mujeres, detrás del cáncer de mama). Es el que más mortalidad ocasiona a nivel mundial en hombres y segundo en mujeres (tras el de mama), siendo la principal causa de muerte por cáncer si tenemos en cuenta ambos sexos (Figura 1) [1].

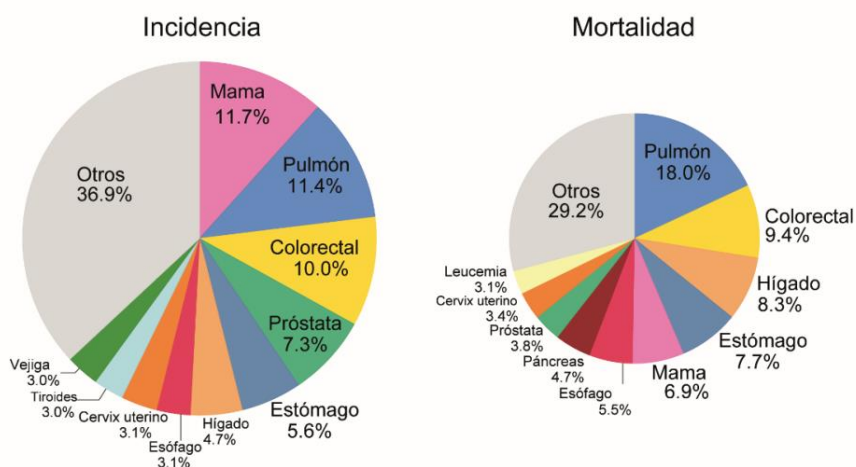


Figura 1. Incidencia y mortalidad por cáncer en 2020 en ambos sexos.
Adaptado de GLOBOCAN 2022 [1].

La tasa de supervivencia a 5 años del cáncer de pulmón, sin considerar tipos histológicos, se sitúa en el 21%. Esta cifra relativamente baja refleja la gran proporción de pacientes que reciben un diagnóstico de tumores no resecables, con una supervivencia relativa a 5 años de tan solo el 6%. Apenas el 17% de

los pacientes con cáncer de pulmón son diagnosticados en etapas localizadas, cuando el tumor todavía es susceptible de extirpación, y en este grupo la tasa de supervivencia a 5 años asciende al 59%. Sin embargo, es importante destacar que hasta un 50% de estos pacientes acaba experimentando una recidiva [2].

El principal riesgo asociado a la aparición de cáncer de pulmón es el consumo de tabaco, el cual puede multiplicar por 20 el riesgo de padecerlo, dependiendo de la cantidad consumida [2]. Además, el consumo de tabaco también promueve el desarrollo de otras enfermedades tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que se caracteriza por la obstrucción inflamatoria de las vías aéreas y que es a su vez un factor de riesgo independiente para el desarrollo de los tumores pulmonares [3]. Existen otros riesgos asociados, aunque con menor relación, tales como la obesidad, una alimentación inadecuada o la exposición a carcinógenos ambientales (como radón, amianto, metales pesados o incluso la propia contaminación atmosférica) [3-5].

1.2 Clasificación histológica del cáncer de pulmón

Según sus características histológicas, el cáncer de pulmón puede dividirse en dos grandes grupos: 1) Cáncer de pulmón de células no pequeñas o cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), que agrupa al 85% del total de casos de cáncer de pulmón; 2) Cáncer de pulmón de célula pequeña o cáncer microcítico de pulmón (CMP), que representa el 15% restante (Figura 2) [6-7]. A su vez, el CPNM puede clasificarse en tres subtipos:

- **Adenocarcinoma:** es el subtipo más frecuente, con aproximadamente el 50% de los pacientes con cáncer no microcítico de pulmón. Tiene su origen en el epitelio

alveolar o en las glándulas mucosas bronquiales y suele localizarse periféricamente. Con frecuencia, presenta alteraciones genéticas activadoras de oncogenes como KRAS, EGFR, ALK, MET, ROS, entre otras, para algunas de las cuales se han desarrollado terapias dirigidas.

- Carcinoma epidermoide o escamoso: ocurre en un 35% en los pacientes con CPNM. Está muy asociado a fumadores, y se origina principalmente en las principales vías pulmonares, como bronquios y bronquiolos a partir de su epitelio escamoso. Suele presentar áreas queratinizadas y necrosis, y a nivel molecular presenta frecuentemente alteraciones inactivadoras de genes supresores de tumores, lo que hace que no haya terapias dirigidas para pacientes de este subtipo de cáncer.
- Carcinoma de células grandes: representa el 15% restante de los pacientes con CPNM. Se desarrolla en la periferia pulmonar y se caracteriza por presentar un carácter mixto, con algunas características neuroendocrinas.

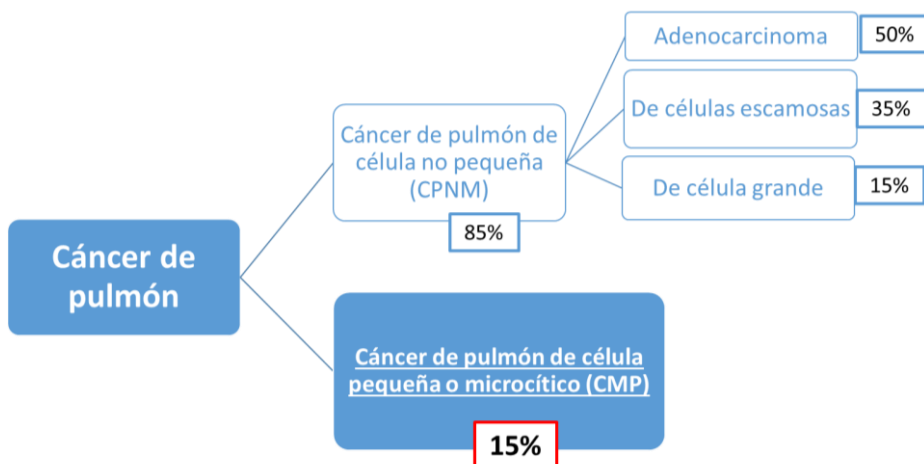


Figura 2. Clasificación histológica del cáncer de pulmón.

2 Cáncer microcítico de pulmón (CMP)

2.1 Epidemiología y diagnóstico del CMP

El cáncer microcítico de pulmón representa aproximadamente el 10-15% del total de casos de cáncer de pulmón, siendo la forma más agresiva. Está fuertemente relacionado con la exposición al tabaco, de forma que el 95% de pacientes son fumadores o exfumadores. En comparación con otros tipos de cáncer de pulmón, los pacientes con CMP muestran la mayor intensidad y duración de tabaquismo, con un IPA (índice paquetes-año) típicamente superior a 30. Su incidencia ha bajado durante las últimas décadas, principalmente debido a la disminución del consumo de tabaco y a cambios en la composición de los cigarrillos [8-9].

La clasificación actual de la OMS reconoce solo dos subtipos de CMP, puro (80% de los casos) y combinado (20%), teniendo este último un componente adicional de CPNM, que puede ser de cualquier subtipo histológico [10]. Desde un punto de vista clínico, el CMP destaca por su rápida y precoz diseminación metastásica. En el momento del diagnóstico, aproximadamente dos tercios de los pacientes ya presentan metástasis, limitando así las posibilidades de aplicar terapias multimodales con potencial curativo. Las características distintivas del CMP incluyen la ubicación predominante del tumor en las vías respiratorias principales y una diseminación metastásica extrapulmonar, con una notable incidencia de metástasis cerebrales al momento del diagnóstico [11]. Esta rápida diseminación metastásica está relacionada con el hecho de que los pacientes diagnosticados con

CMP presentan un número relativamente más elevado de células tumorales circulantes (CTCs) en comparación con aquellos con CPNM [12-13]. Además, se ha identificado que los pacientes con CMP en estadio extendido exhiben un número aún mayor de CTCs en comparación con aquellos con enfermedad limitada. Dadas estas condiciones, es importante señalar el beneficio potencial y de aplicabilidad que puede tener el estudio de CTCs y de ADN tumoral circulante en esta enfermedad (enfermedad residual, heterogeneidad clonal, creación de modelos tumorales derivados de pacientes, etc.) [14-15].

Dado el rápido crecimiento del tumor y la extensa propagación de las metástasis, la mayoría de los pacientes con CMP experimentan síntomas al momento del diagnóstico [11, 16]. Entre ellos destacan los síndromes paraneoplásicos. Las endocrinopatías paraneoplásicas comunes del CMP incluyen el síndrome secreción inadecuada de hormona antidiurética y el síndrome de Cushing; los síndromes neurológicos paraneoplásicos causados por autoanticuerpos incluyen el síndrome de *Lambert-Eaton*, la encefalomiелitis y los síndromes de neuropatía sensorial.

Los carcinomas microcíticos de pulmón suelen clasificarse en base a dos estadios según el sistema del VALSG (del inglés, *Veterans Administration Lung Study Group*): CMP en estadio limitado (LS) y en estadio extendido (ES). El estadio limitado se refiere al tumor confinado a un hemitórax y un campo de irradiación, en ausencia de derrame pleural o pericárdico (suponen solo el 30% de los diagnósticos de CMP). El estadio extendido se refiere al tumor cuya no puede ser abarcada en un campo de irradiación. Recientemente, la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC del inglés, *International Association for the Study of Lung Cancer*), ha propuesto la utilización del sistema TNM,

ya que proporciona una discriminación anatómica más precisa con la estadificación de los ganglios linfáticos, lo que determina un mejor pronóstico general [16].

Con relación a los datos de supervivencia, para los pacientes no tratados, la mediana de supervivencia desde el diagnóstico oscila entre 2 y 4 meses. Según la Sociedad Americana de Cáncer, la tasa de supervivencia relativa a 2 años tras el diagnóstico para el CMP en estadio extendido (ES-CMP) es del 8%, mientras que la mediana supervivencia global para los pacientes diagnosticados en el estadio limitado (LS-CMP) oscila entre los 15 y 20 meses [17]. Debido a los escasos avances en el tratamiento, es esencial desarrollar terapias efectivas que mejoren la supervivencia en pacientes con CMP. A pesar de los notables avances en terapias dirigidas para el CPNM en la última década, el CMP, con sus diferencias biológicas y clínicas, ha presentado un progreso terapéutico significativamente más lento en comparación [18-19].

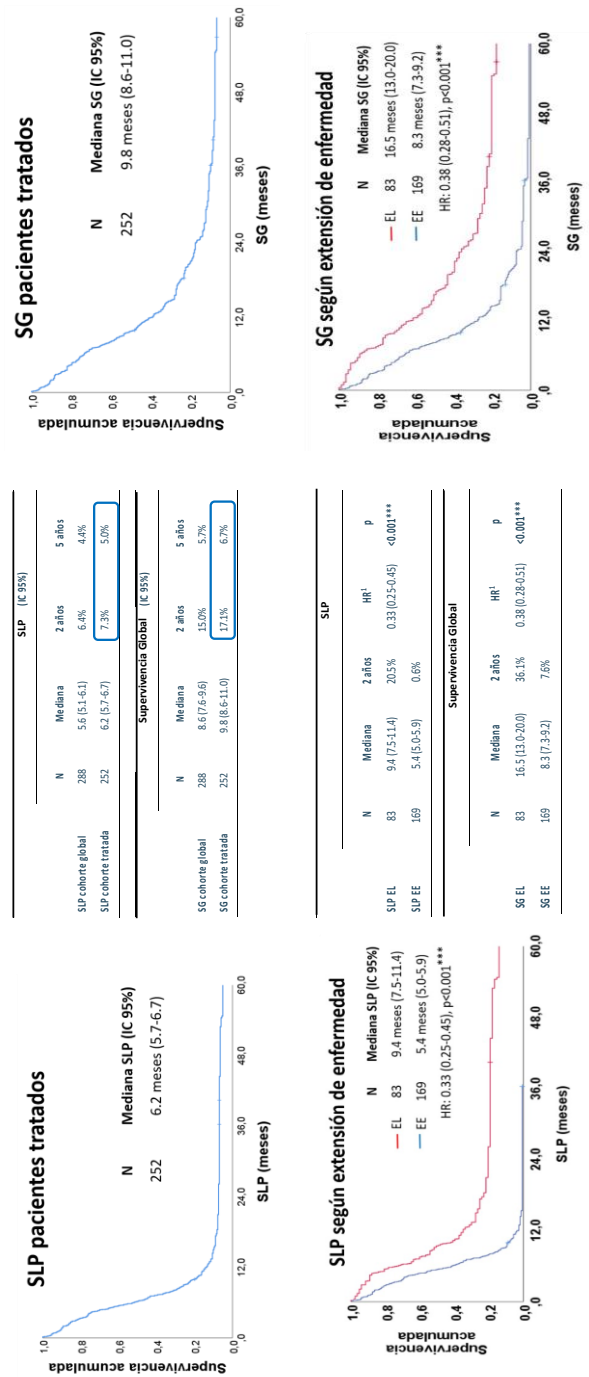


Figura 3. Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de una cohorte de pacientes del HUI 12 de Octubre (2006-2015) [19].

2.2 Características anatomopatológicas del CMP

Macroscópicamente, el CMP tiende a localizarse de modo perihiliar, y suele manifestarse como una masa de gran tamaño, con un aspecto blanquecino-marronáceo y con necrosis extensa. Se extiende a lo largo de la mucosa bronquial infiltrando los vasos linfáticos. Las células pueden presentarse en patrones distintivos, como nidos, trabéculas, empalizadas periféricas o rosetas. A nivel microscópico, se identifican como tumores epiteliales malignos compuestos por células redondas, ovaladas o en forma de huso, con escaso citoplasma y bordes poco definidos. Se caracterizan por presentar núcleos prominentes, cromatina nuclear fina y nucleolos ausentes o apenas visibles, lo que se refleja en un alto índice mitótico (promedio de 60 y mediana de 80 mitosis por mm²) [16].

Los CMP son tumores de origen neuroendocrino, y se piensa que pueden derivar de células neuroendocrinas pulmonares (PNECs, *Pulmonary Neuroendocrine Cells*) o células progenitoras neuroendocrinas. Las PNECs son las únicas células epiteliales de las vías respiratorias que están innervadas. Pueden responder a muchas condiciones diferentes, como estiramiento mecánico, hipoxia o hipercapnia (alto nivel de CO₂ en sangre). Son capaces de acumular y liberar serotonina y otros neuropéptidos, pudiendo activar respuestas inmunes en el pulmón. Durante una lesión pulmonar, las PNECs pueden dar lugar a células ciliadas y en forma de maza. Se piensa que estas células son el origen de diferentes tipos de tumores pulmonares, como carcinoma de células grandes (dentro de los CPNM), tumores carcinoides y CMP [20].

Los CMP expresan en su superficie celular diversos marcadores que ayudan a identificarlos durante el diagnóstico

histopatológico. Entre esos marcadores, los más expresados son aquellos característicos de células neuroendocrinas, como Cromogranina-A, Sinaptofisina, CD56, Enolasa o INSM1 (*Insulinoma-Associated Protein 1*). Es común que, junto a los marcadores neuroendocrinos, se expresen también marcadores epiteliales no neuroendocrinos, tales como citoqueratinas o TTF-1. No obstante, su presencia suele ser menor en intensidad en comparación con los marcadores neuroendocrinos.

2.3 Alteraciones moleculares en CMP

2.3.1 Anomalías cromosómicas y genéticas

El CMP se caracteriza por la presencia de múltiples aberraciones cromosómicas, que reflejan una marcada inestabilidad. Entre ellas destacan deleciones en los brazos cromosómicos 3p, 5q, 13q y 17p, en los que se encuentran loci con genes supresores de tumores, incluidos *TP53* en 17p y *RB1* en 13q; y ganancias de los brazos cromosómicos 1p, 2p, 3q, 5p, 8q y 19p, regiones en las que se encuentran oncogenes como *MYC* y *KRAS* [21]. La pérdida de los brazos cromosómicos 3p y 17p son las más comunes (77,6% y 64,5%, respectivamente), mientras que las ganancias a nivel de brazo cromosómico se observan con frecuencia en 5p y 3q (64% y 55%, respectivamente). En general, las pérdidas de brazos cromosómicos son más frecuentes que las ganancias en los CMP, y estas pérdidas están significativamente enriquecidas en regiones de genes supresores de tumores [22].

Tanto *TP53* como *RB1* son genes considerados conductores (drivers) de la enfermedad en CMP. Son los que más frecuentemente se presentan alterados, y se estima que entre el

75% y el 90% de los pacientes presentan alguna alteración en *TP53*, mientras que para *RB1*, este porcentaje oscila entre el 60% y el 90% [17, 19]. Las mutaciones sin sentido en *TP53* afectan con frecuencia el dominio de unión al ADN, el cual tiene una función crítica. Por otro lado, en *RB1* se suelen dar translocaciones genómicas complejas, ocurriendo en muchas ocasiones en las uniones entre exones e intrones, lo que resulta en eventos erróneos de *splicing*, que afectan a la estructura de la proteína [23]. Aparte de *TP53* y *RB1*, los CMP son considerados tumores con una gran heterogeneidad mutacional, sin dianas terapéuticas claras.

Existen otras alteraciones frecuentes, aunque en mucha menor proporción y no siendo consideradas conductoras de la enfermedad. Se observan con frecuencia mutaciones en reguladores epigenéticos, como los genes de histona acetiltransferasas *CREBBP* y *EP300*, y la histona metiltransferasa *KMT2D*. Estas mutaciones sugieren que la inactivación de estos genes también desempeña un papel crucial en el desarrollo del CMP [22]. Además, se observan amplificaciones en genes de la familia MYC (*MYC*, *MYCL* y *MYCN*), pérdida de función en otros miembros de la familia de RB, como *RBL1* y *RBL2* (que codifican para *p107* y *p130*), respectivamente), así como de la familia de TP53, como *TP73*. En algunos pacientes, también se evidencia la pérdida de la función del supresor tumoral *PTEN* y de receptores de la familia *NOTCH* [16], entre muchos otros.

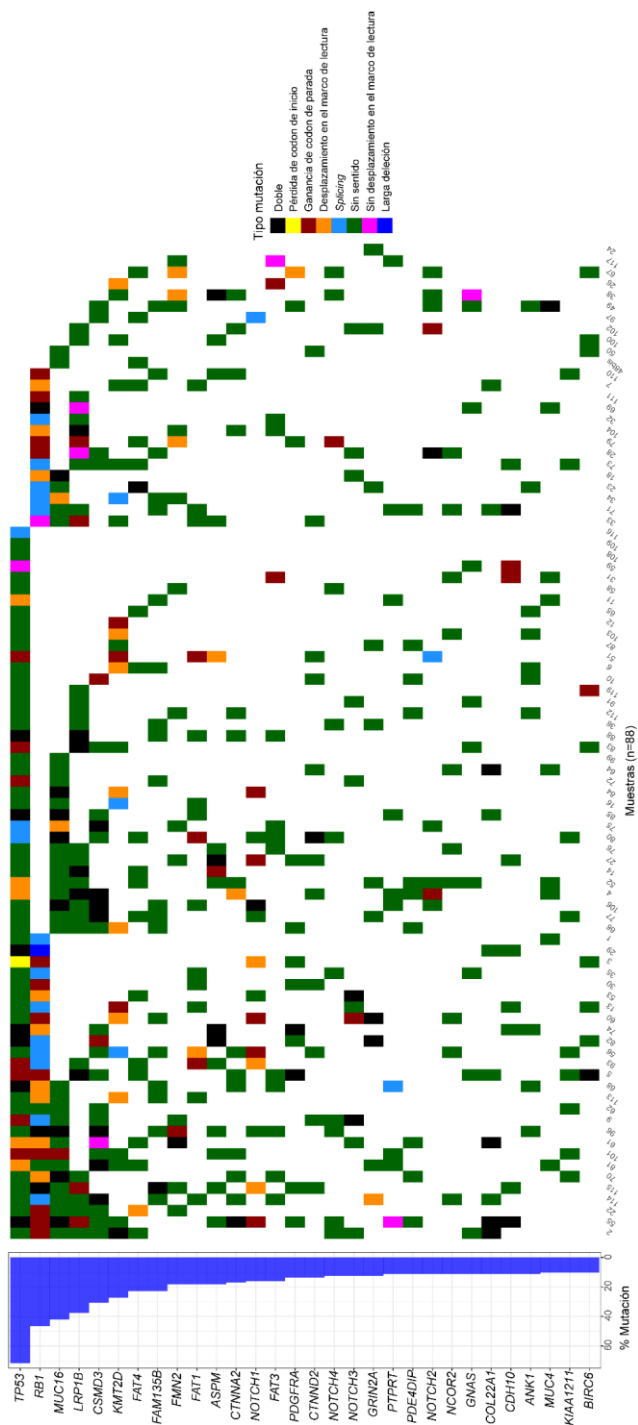


Figura 4. Oncoplot donde se detallan las principales alteraciones genómicas en CMP. En la parte izquierda de la figura se muestra la recurrencia de la mutación para cada gen. La parte central muestra el tipo de mutación en cada gen y para cada muestra. A la derecha se muestra la leyenda, donde se indica el tipo de mutación siguiendo un esquema de colores. Solo aparecen representadas las variantes únicas presentes en más del 10% de las muestras.

2.3.2 Vías de señalización molecular afectadas en CMP

Tanto *RB1* como *TP53* desempeñan funciones clave en la regulación de la progresión del ciclo celular. *RB1* actúa como un importante inhibidor de la entrada en la fase S, mientras que *TP53* desempeña un papel integral en múltiples puntos de control, lo que le permite detener el ciclo celular o inducir apoptosis en respuesta a diversas situaciones de estrés celular. La pérdida de p107 o p130, la amplificación de miembros de la familia MYC, las alteraciones en la vía PTEN y una alta expresión de BCL-2 se han asociado con la promoción del crecimiento, la proliferación y la supervivencia celular en el CMP.

La familia de BCL-2 se compone de proteínas anti-apoptóticas (como BCL-2, BCL-X y MCL-X) y proteínas pro-apoptóticas (como BAX y BAK). BCL-2, en particular, promueve la supervivencia celular al inhibir las acciones pro-apoptóticas de BAX y BAK. La sobreexpresión de BCL-2 es común en diversas neoplasias, incluyendo el CMP, donde se encuentra en aproximadamente el 75-95% de los casos [24].

En la patogénesis del CMP, la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR desempeña un papel crucial en la regulación de diversas funciones celulares, como la proliferación, supervivencia, motilidad, adhesión y diferenciación. La activación de receptores tirosina quinasa mediante factores de crecimiento o citoquinas específicas activa la vía de señalización intracelular de PI3K, lo que a su vez activa vías efectoras posteriores, incluyendo AKT. Uno de los principales efectores de la activación vía PI3K/AKT es mTOR, que en última instancia regula la síntesis de proteínas. Por su parte, PTEN (supresor tumoral), es el regulador negativo más importante de la vía PI3K. Los CMP suelen tener una

vía de PI3K constitutivamente activa porque albergan mutaciones en PI3K y PTEN. Estas alteraciones contribuyen al crecimiento, la supervivencia y la resistencia a la quimioterapia en el CMP [22-23].

También son frecuentes la sobreexpresión de receptores tirosina quinasa, como la vía de c-KIT y c-MET. c-KIT es un miembro de la familia de receptores tirosina quinasa PDGF/c-KIT. Tras la unión con su ligando, el factor de células madre (SCF, del inglés, *stem cell factor*), se inicia el crecimiento y la diferenciación celular a través de la activación de las vías JAK-STAT, PI3K y las vías de las MAP quinasas, contribuyendo así a la patogénesis del CMP. La expresión de c-KIT se ha observado en el 79-88% de las líneas celulares de CMP, mientras que la expresión conjunta de c-KIT y SCF se ha demostrado en el 57-76% de estas [25]. El receptor tirosina quinasa c-MET se activa mediante la unión del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), y transmite señales a través de moléculas posteriores como GRB2 (proteína adaptadora del receptor del factor de crecimiento), la subunidad p85 de PI3K, STAT3 y GAB1. La activación de esta vía de señalización promueve la proliferación, supervivencia, motilidad, invasión en la matriz extracelular y formación de túbulos. Se ha observado la sobreexpresión de c-MET y HGF en CMP, lo que se asocia con un pronóstico desfavorable, favoreciendo un tipo de tumor más invasivo [26].

Otra vía frecuentemente sobre-expresada es la de IGF1R (*Insulin-like Growth Factor-1 Receptor*). Se han detectado niveles elevados de su ligando (IGF-1) en más del 95% de los CMP. El IGF-1R activa la vía PI3K-AKT, desempeñando un papel en la desarrollo y crecimiento de la enfermedad, así como la resistencia a quimioterapia [26].

Las vías de señalización de diferentes FGFRs (del inglés, *Fibroblast Growth Factor Receptor*) también están comúnmente sobre-expresadas en CMP. FGFR interacciona con numerosas proteínas, activando diversas vías celulares como la vía de RAS/RAF/MEK/ERK1 y PI3K-AKT, promoviendo resistencia a quimioterapia, lo que implica un peor pronóstico [22].

Otra familia de proteínas que han sido descritas en la patogénesis del CMP son las chaperonas. Las proteínas chaperonas desempeñan un papel crucial en la maduración conformacional de proteínas, la translocación de estas a través de membranas, el control de calidad en el retículo endoplásmico y el recambio proteico normal. Además, las chaperonas son responsables de la regulación post-traducción de moléculas de señalización, el ensamblaje y desensamblaje de complejos transcripcionales, así como el procesamiento de péptidos inmunogénicos. Entre las chaperonas, destacamos HSP90, la cual está sobre-expresada en multitud de tumores, incluyendo CMP. Entre las proteínas sustrato de HSP90 destacan AKT, MET, BCL-2 o telomerasa, que promueven la supervivencia, el crecimiento y la metástasis del tumor. HSP90 facilita este proceso al permitir la traducción continua de proteínas, la inhibición de la apoptosis y la proliferación celular [27].

También es importante destacar las alteraciones en las vías de desarrollo. Rutas de señalización, como Hedgehog, NOTCH y WNT, regulan la autorrenovación de las células madre. Cuando se activan de manera anormal, pueden causar una proliferación neoplásica, lo que representa un evento temprano en la tumorigénesis [22-23]. En el CMP, la señalización de NOTCH actúa como supresor tumoral, ya que inhibe la diferenciación neuroendocrina (NE) de las células tumorales. Cuando la vía de

NOTCH está activa, se induce la transcripción de HES1, un factor inhibitorio que bloquea la transcripción de ASCL1 (*human achaete-scute homolog-1*), factor determinante en la diferenciación NE en el CMP. Por otro lado, ASCL1 induce la expresión de DLL3, ligando inhibitorio de NOTCH, lo que redundaría en una menor activación de la vía de NOTCH y permite una mayor diferenciación NE, esencial para el desarrollo del CMP [9]. En la mayoría de los CMP se observa una supresión significativa de NOTCH, especialmente en aquellos que expresan intensamente marcadores NE. Esta supresión puede ocurrir debido a la sobre-expresión de inhibidores de NOTCH, como DLK1 y DLL3, o por mutaciones inactivadoras en NOTCH, presentes en aproximadamente el 25% de los tumores [9, 22, 23]. Además, se ha demostrado en muestras de pacientes que una señalización de NOTCH elevada, que se correlaciona positivamente con una baja diferenciación NE, predice el beneficio clínico de tratamientos relacionados con el bloqueo de puntos de control inmunitario, como PD-1/PD-L1 [28].

En el pulmón adulto, la vía de Hedgehog (HH) se encuentra activa en niveles bajos y únicamente en las células de la capa basal, lo que permite la reparación en caso de daño potencial. La interacción entre los tres ligandos conocidos, Sonic Hedgehog (SHH), Indian Hedgehog (IHH) y Desert Hedgehog (DHH), y el receptor Patched-1 (PTCH-1) desencadena una cascada de señalización que culmina en la transcripción de genes como *GLI-1* y *PTCH-1* en el núcleo. La actividad de la vía HH durante la segregación de las células progenitoras del epitelio respiratorio hacia células de estirpe neuroendocrina o no-neuroendocrina destaca su función en el desarrollo pulmonar. En el contexto del CMP, se ha identificado una hiperactivación de la vía HH, actuando de manera yuxtacrina incluso en ausencia de mutaciones en el receptor PTCH-1. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de la

existencia de una estirpe de células progenitoras resistentes a la quimioterapia en el CMP, lo que contribuye a la progresión y metástasis del tumor [29]. En un intento por mitigar esta hiperactivación, se han investigado diversos compuestos inhibidores de la vía HH, como vismodegib o sonidegib. Sin embargo, los ensayos clínicos de fase I y II asociados a quimioterapia en pacientes con CMP en estadio avanzado no han demostrado una eficacia relevante [29].

2.3.3 Alteraciones epigenéticas en CMP

En el CMP, las modificaciones epigenéticas también contribuyen a la agresividad de la enfermedad y la resistencia al tratamiento, lo que ofrece nuevas posibilidades para identificar y desarrollar terapias epigenéticas efectivas. Los cambios epigenéticos en la carcinogénesis del CMP incluyen principalmente la metilación irregular del ADN (hipermetilación e hipometilación) y modificaciones de las histonas, como la acetilación/metilación [30].

Con relación a los genes supresores de tumores, se ha observado que *RASSF1A* y *CAV1* suelen estar inhibidos debido a la hipermetilación de su promotor en más del 60% de líneas celulares y tejido de CMP [30]. Un oncogén crucial relacionado con el modelado epigenético del CMP es el gen *EZH2*, un modificador de la cromatina que se encuentra sobre-expresado en la mayoría de los casos. Las modificaciones epigenéticas dirigidas por *EZH2*, como las modificaciones de histonas, contribuyen a la sobreexpresión de *TWIST1* y a la represión de *SLFN11*, que confieren resistencia a la quimioterapia basada en cisplatino y al etopósido, tratamiento estándar en primera línea. A su vez, la expresión de *EZH2* está regulada por el factor de elongación E2F,

y su hiperactivación en CMP se atribuye a la pérdida de función de *RB1*, ya que el represor de E2F depende de este gen [31].

También, se ha visto que las alteraciones epigenéticas promueven la diferenciación neuroendocrina de las células tumorales en el CMP. Análisis transcriptómicos y epigenéticos de células neuroendocrinas en CMP indican la presencia de regiones de cromatina muy accesibles, que se correlacionaron con factores de transcripción neuroendocrinos relacionados con la tumorigénesis del CMP, como *NEUROD1* o *ASCL1*, entre otros. Existen también alteraciones epigenéticas en CMP que afectan a genes relacionados con reparación del ADN. Tal es el caso de *MGMT*, cuyo promotor se encuentra hipermetilado (y por tanto inactivo) en el 90% de las líneas celulares de CMP, mientras que el propio gen se encuentra metilado en casi el 20-30% del tejido tumoral [30]. Por otro lado, es importante hacer hincapié en las alteraciones epigenéticas que afectan a genes relacionados con metástasis o con la transición epitelio-mesénquima (EMT), ya que el CMP se caracteriza precisamente por la diseminación sistémica temprana. Entre estos genes destacan la inhibición de la expresión de *E-cadherina* (*CDH1*) y *H-cadherina* (*CDH13*), ya que ambos suelen presentar promotores hipermetilados en CMP.

Con relación a la modificación de histonas en CMP, el 8% de los tumores y el 17% de las líneas celulares albergan mutaciones en el gen que codifica la histona metiltransferasa *KMTD2* [32]. El eje de las HATs *CREBBP-EP300* también está frecuentemente mutado en CMP. Actúan como reguladores del crecimiento celular y la homeostasis mediante la modulación de la remodelación de la cromatina y, por ende, de la accesibilidad a otros factores de transcripción. Las histonas desmetilasas *KDM5A* y *LSD1* también se encuentran desreguladas en CMP. Promueven la proliferación y

la diferenciación NE induciendo la expresión de ASCL1 e inhibiendo NOTCH [168]. De hecho, en el caso de LSD1, se han utilizado inhibidores específicos que conllevan la reactivación de la ruta NOTCH, lo que resulta en la supresión de ASCL1 y la represión de la tumorigénesis en modelos PDX. También, se ha observado que la inhibición de LSD1 restablece la expresión de MHC-I y activa la transcripción de genes implicados en la vía de presentación antigénica. Esto, además, potencia la señalización de interferón y promueve la inmunogenicidad inherente del tumor, haciéndolo más susceptible a la acción de los linfocitos T citotóxicos [33].

Por último, se han propuesto al menos dos mecanismos epigenéticos que pueden regular la metástasis del CMP, la amplificación de *MYC* y el factor nuclear IB (*NFIB*). Ambas moléculas sirven como factores de transcripción y regulan ampliamente las modificaciones de la cromatina y, a su vez, están reguladas por cambios epigenéticos [34]. La amplificación de *NFIB* induce la relajación de la cromatina, lo que genera una reprogramación global de genes pro-metastásicos. Se estima que entre el 5 y el 15% de las células tumorales primarias invasivas del CMP presentan niveles elevados de *NFIB*, mientras que prácticamente todas las células metastásicas del CMP muestran amplificación de *NFIB* [35]. Por ejemplo, una de las dianas epigenéticas de *NFIB* es *EZH2*, mencionado anteriormente.

2.4 Subtipos moleculares de CMP según el perfil transcriptómico

Recientemente, análisis transcriptómicos realizados en líneas celulares, modelos de ratón y en muestras humanas de CMP, han sugerido la existencia de diferentes subtipos moleculares en base a

la expresión dominante de cuatro factores de transcripción. Estos cuatro factores son ASCL1 (*achaete-scute homologue 1*), NEUROD1 (*neurogenic differentiation factor 1*), POU2F3 (*POU class 2 homeobox 3*) y YAP1 (*yes-associated protein 1*), definiendo de este modo los distintos subtipos de CMP como CMP-A (CMP-ASCL1), CMP-N, CMP-P y CMP-Y, respectivamente [23, 36].

ASCL1 es un factor de transcripción esencial para la diferenciación NE en el CMP. Experimentos *in vivo* demuestran que la expresión de este factor NE es esencial para la tumorigénesis, no siendo el caso de NEUROD1 [23]. ASCL1, además, controla la expresión de otros genes como *MYCL*, *RET*, *SOX2*, *NFIB* y *DLL3*. Con relación a *SOX2*, se ha visto que existe una asociación entre su sobreexpresión y la resistencia al tratamiento con cisplatino en CMP.

NEUROD1 es otro factor NE que controla la expresión de genes como *MYC*, *INSM1* y *HESS*. De hecho, los subtipos CMP-A y CMP-N son considerados como subtipos neuroendocrinos de CMP y suponen alrededor del 80-90% de los pacientes en estadios tempranos. Algunos genes que comúnmente están sobre-expresados en los subtipos neuroendocrinos CMP-A y CMP-N son Cromogranina-A, Sinaptofisina, Péptido liberador de Gastrina (GRP, del inglés, *Gastrin Releasing Peptide*), DLK1, DLL3 e INSM1.

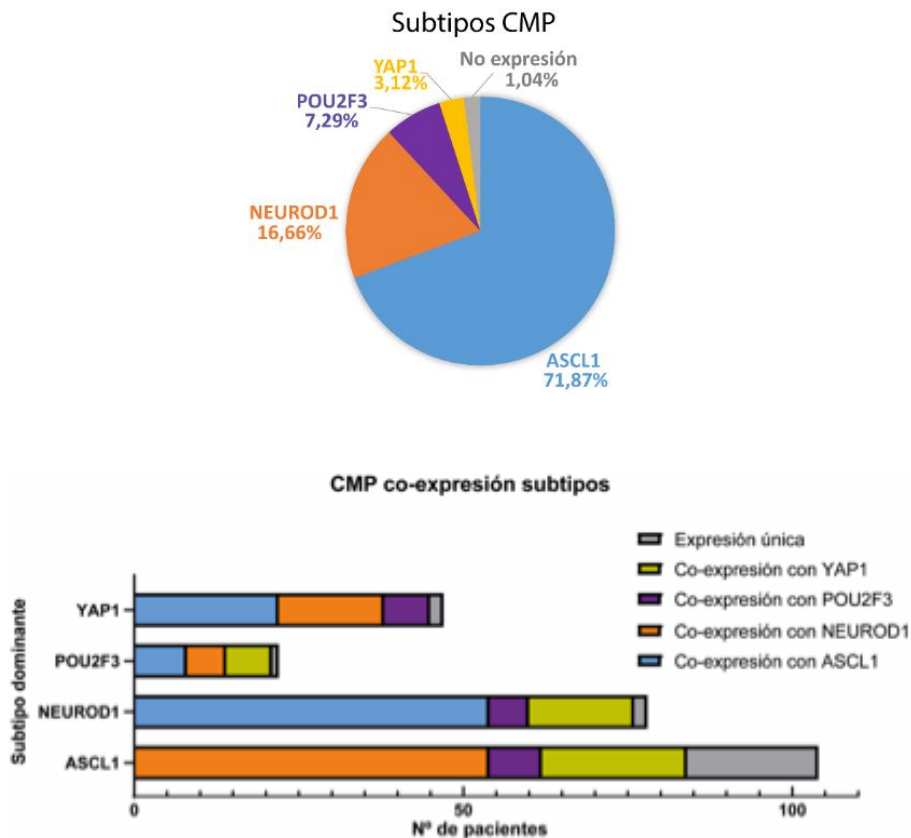


Figura 5. Subtipos de CMP. Diagrama circular donde se representa el porcentaje de pacientes para cada uno de los subtipos dominantes (panel izquierdo). Co-expresiones de los subtipos de CMP. En el diagrama de la derecha se determina el número de pacientes de cada uno de los subtipos dominantes que presenta co-expresión con el resto de factores. Se detalla igualmente el número de pacientes con expresión exclusiva de cada factor (en gris) [23].

CMP-P y CMP-Y se corresponden con el 10-20% restantes y son considerados como CMP no neuroendocrinos. Las líneas celulares de CMP que expresan POU2F3 carecen de los marcadores neuroendocrinos característicos y presentan un perfil de expresión similar al de las células *tuft*, un tipo de célula quimiosensorial del epitelio pulmonar, lo que sugiere la posibilidad de que estas sean las células de origen del CMP-P [175]. De hecho, las líneas celulares de CMP con un índice NE alto (CMP-A y CMP-N) crecen como esferoides, mientras que aquellas de los subtipos

no neuroendocrinos tienden a un crecimiento más adherente. Además, se ha asociado de manera positiva los subtipos no NE con una activación de genes pertenecientes a la vía NOTCH, aquellos implicados en la transición epitelio-mesénquima (EMT), la vía Hippo, la vía de TGF- β y los asociados con MYC [23, 37]. Inicialmente se propuso un cuarto subtipo, definido por el factor de transcripción YAP1 (CMP-Y) [36]. Sin embargo, análisis posteriores, no lograron confirmar su existencia, al expresarse tal factor de transcripción frecuentemente en los otros subtipos. El grupo del MD Anderson englobó a los tumores que no expresan significativamente ASCL1, NEUROD1 y POU2F3 en un cuarto subtipo, al cual se denominó CMP-I (*inflammed*), al resultar en su análisis que estos tumores parecían tener más infiltrado inmune [38]. Cabe destacar que se ha notado una mayor expresión de YAP1 y sus dianas transcripcionales tanto en CMP-P como en CMP-I en comparación con los otros dos subtipos. Sin embargo, esta observación no define de manera exclusiva un subtipo específico, lo cual concuerda con una caracterización inmunohistoquímica reciente. El subtipo CMP-I destaca por una mayor infiltración inmune de manera generalizada, particularmente de células T, células NK y macrófagos. Asimismo, se caracteriza por una mayor expresión de genes asociados con la inflamación, como los relacionados con el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) o la señalización de interferón. Además, se ha observado que estos tumores presentan una mayor expresión de inhibidores de puntos de control inmune, como PD-L1, CTLA-4, TIGIT y LAG3, así como de moléculas inmunomoduladoras como IDO, ICOS, CD80 y CD86, entre otras [39].

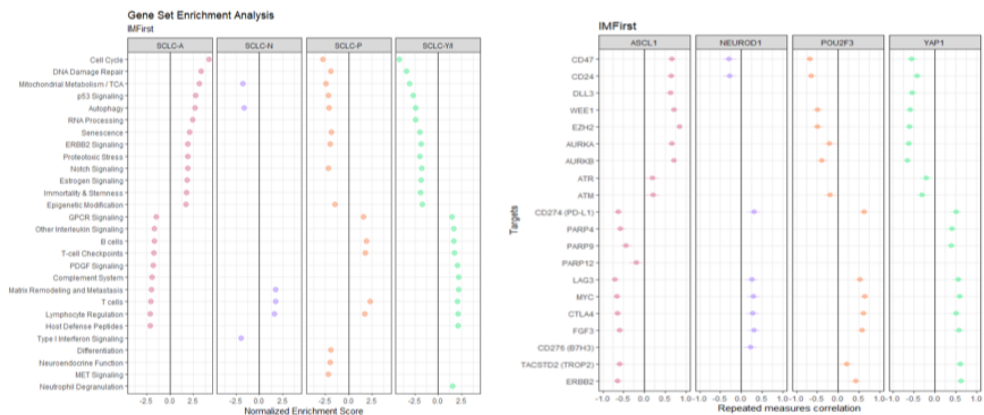


Figura 6. Caracterización transcricional de los diferentes subtipos moleculares de muestras de pacientes incluidos en el ensayo clínico Imfirst. ASCL1 se caracteriza por una sobre-regulación de rutas de ciclo celular y reparación del ADN y una infra-regulación de rutas de activación inmune. Se observó un perfil opuesto en los subtipos no neuro-endocrinos (POU2F3 y, especialmente, en el subtipo YAP1), con sobre-regulación de las rutas de activación inmune y a una infra-representación de rutas relacionadas con el ciclo celular y la reparación del ADN. En el panel de la derecha se representa la expresión de dianas de potencial interés por subtipo [38].

Por otro lado, es también importante destacar la gran heterogeneidad intratumoral en los subtipos, ya que se ha demostrado que múltiples subtipos transcripcionales puede existir dentro de un solo tumor, y no solo eso, sino que una misma célula puede expresar más de un factor [39]. Además, también se ha observado que existe una evolución de subtipos más NE en las etapas iniciales a subtipos menos NE en el avance de la enfermedad, a veces asociado al tratamiento recibido. El tratamiento con cisplatino de PDX derivados de pacientes con el subtipo CMP-A induce cambios intratumorales hacia el subtipo CMP-I, lo que respalda el cambio de subtipo como un mecanismo de resistencia adquirida al platino [36, 38].

Otro mecanismo que sugiere estados de transición desde tumores NE a tumores no NE, es la expresión de la familia MYC. Los subtipos NE generalmente tienen una mayor expresión de MYCL, mientras que los no NE tienen mayor expresión de MYC.

Se ha demostrado que el aumento de la expresión de MYC impulsa la evolución temporal del CMP de estados NE a estados no NE en cultivo y en tumores *in vivo*. Asimismo, se ha visto que MYC aumenta la actividad de la vía NOTCH/REST y desestabiliza la identidad NE durante la evolución de CMP. De hecho, el bloqueo farmacológico de NOTCH incrementa y prolonga la expresión de factores NE como ASCL1, INSM1 o NEUROD1 [37]. Así, hay evidencias crecientes de que los distintos subgrupos presentan diferentes vulnerabilidades terapéuticas. Se ha visto que el subtipo CMP-I tiene un mayor beneficio de la adición de inmunoterapia a la quimioterapia. Los subtipos no NE (y especialmente CMP-I) tienden a expresar genes relacionados con EMT y ser más mesenquimales, facilitando los procesos metastásicos. Debido a las alteraciones epigenéticas que afectan a genes relacionados con la transición epitelio-mesénquima [30], se han probado tratamientos con inhibidores de histonas deacetilasas en modelos PDX del subtipo CMP-I, observando un incremento en la expresión de E-cadherina y un mejor control de la enfermedad [38]. Por otro lado, el subtipo CMP-P es el que presenta una mayor sensibilidad a inhibidores de PARP y antimetabolitos; mientras que el subtipo CMP-N la presenta frente a inhibidores de aurora quinasas. Finalmente, DLL3 presenta una elevada expresión en los subtipos NE, mientras que en los tumores no NE apenas se detecta su expresión. Al ser un marcador muy específico de CMP y de expresión en la membrana celular, hay mucho interés en el desarrollo de terapias dirigidas a DLL3 con células CAR-T, anticuerpos bi-específicos (BiTE, *bispecific T cell engager*), y ADCs [38], algunas de las cuales ya están en fase clínica.

En cuanto al tratamiento quimioterápico con cisplatino, se ha observado en líneas celulares que el modelo más sensible es CMP-P, mientras que CMP-N y CMP-I presentan resistencia y

CMP-A una sensibilidad variable [38]. De hecho, se ha demostrado que la evolución temporal de los CMP hacia fenotipos menos NE suele venir acompañada de un aumento de la expresión de YAP1, NOTCH, REST y otros genes. Asimismo, se ha demostrado que la activación de YAP1 mejora la resistencia a la quimioterapia en las células tumorales de CMP neuroendocrinas, mientras que la desactivación de YAP en las células tumorales de CMP no neuroendocrinas optimiza la sensibilidad a la quimioterapia [39].

2.5 Trans-diferenciación en CMP

Los CMP a veces pueden incluir componentes de CNMP, denominándose entonces tumores combinados. Aunque es un fenómeno poco común, se ha demostrado que el cambio de genotipo y la evolución histológica de CNMP (y más concretamente de adenocarcinoma) a CMP se presenta como mecanismo de resistencia adquirida a la terapia dirigida inhibidores de TK (EGFR, ALK, etc.). Los tumores trans-diferenciados resistentes, con características de CMP, conservan la mutación de EGFR original y adquieren la pérdida de RB1. En ciertos casos, no se detecta mutación RB1 sino inactivación epigenética, lo que resulta en su falta de expresión proteica. Algo también común es la pérdida del cromosoma 3p, que se observa en el 85% de los adenocarcinomas transformados a CMP [41]. En general, ocurre activación de rutas de diferenciación neural, progresión del ciclo celular, reparación del ADN, remodelación de la cromatina y reguladores epigenéticos. La ausencia de una adquisición significativa de mutaciones adicionales sugiere que la transformación neuroendocrina del CNMP no depende únicamente de la adquisición de mutaciones conductoras del CMP, como *TP53* y *RB1*, sino que depende en gran medida de cambios epigenéticos. Por otro lado, se ha comprobado que los pacientes

que experimentan trans-diferenciación de adenocarcinoma a CMP presentan un pronóstico similarmente de desfavorable al de los pacientes con CMP clásico [41].

2.6 Microambiente inmune en CMP

Los tumores microcíticos de pulmón se caracterizan por ser poco inmunogénicos, lo que implica una infiltración limitada de células inmunes, en particular linfocitos. Estos tumores se suelen clasificar como inmuno-excluidos y, sobre todo, inmuno-desérticos.

La alta carga mutacional y la presencia de síndromes paraneoplásicos podrían indicar un posible carácter inmunogénico en el CMP. A pesar de ello, los niveles de linfocitos infiltrantes, la proporción relativa de linfocitos CD8/CD3 y la expresión de moléculas de presentación antigénica como MHC-I y II en las células tumorales son considerablemente bajos. Los macrófagos asociados al tumor, las células T regs y los MDSCs también fomentan un microambiente inmunosupresor dentro de los tumores de CMP. Además, la expresión de proteínas inhibidoras de puntos de control inmunológico, como TIM3, LAG3, TIGIT, CD47, FOXP3 y muchas otras, pueden estar sobre-expresadas en subtipos de CMP [16, 17, 23, 42]. Otros mecanismos que fomentan la ausencia de infiltración inmune en el CMP son la presencia de una matriz extracelular compacta que funciona como barrera física, y un microambiente altamente hipóxico, lo que genera una privación de nutrientes y un ambiente ácido que reduce significativamente la capacidad citotóxica de los linfocitos T efectores [43].

En cuanto a los distintos subtipos de CMP, tumores de tipo NE, CMP-A y CMP-N, presentan un fenotipo pobremente inmunogénico y se caracterizan por una regulación negativa de múltiples conjuntos de genes relacionados con la inmunidad antitumoral [23, 38, 39]. Adicionalmente, el subtipo CMP-A se caracteriza por una regulación positiva de la progresión del ciclo celular y de las vías de respuesta al daño del ADN (DDR, *DNA Damage Response*). Esta rápida proliferación, combinada con una alta capacidad de reparación del ADN, probablemente sobrepasa la capacidad del sistema inmune para generar una respuesta efectiva. Por otro lado, los subtipos no neuroendocrinos, CMP-P y CMP-I, muestran una mayor abundancia de linfocitos T y una expresión algo mayor de perfiles genéticos vinculados a la respuesta inmune antitumoral, aunque no dejan de ser tumores relativamente “fríos” en comparación con el CNMP [38, 41].

3 Enfoques terapéuticos en CMP

3.1 Cirugía

La resección quirúrgica ha sido ampliamente excluida del tratamiento standard del CMP debido a los resultados de estudios clínicos aleatorios basados en cirugía en las décadas de 1970 y 1990 [44]. Además, el CMP se caracteriza por presentar metástasis muy tempranas, por lo que el tratamiento quirúrgico no aporta realmente un beneficio clínico. A pesar de esto, en pacientes en estadios muy limitados de la enfermedad (T1-T2N0M0), la lobectomía con disección mediastínica de ganglios linfáticos seguida de quimioterapia adyuvante ha demostrado tasas de supervivencia a 3 años superiores al 50%. [45]. En general, el papel de la cirugía en el CMP sigue siendo controvertido en muchos escenarios, y únicamente se recomienda, seguida de adyuvancia sistémica, en aquellos pacientes con estadios muy tempranos, sin afectación mediastínica (menos del 5% de los pacientes) [18, 45].

3.2 Quimioterapia y radioterapia

Hasta la fecha, la quimioterapia sistémica sigue siendo el enfoque principal en el tratamiento del CMP. De hecho, los regímenes quimioterapéuticos preferidos en pacientes con CMP incluyen combinaciones de agentes alquilantes del ADN, como cisplatino o carboplatino, asociados a inhibidores de la topoisomerasa, como etopósido o irinotecán (que induce cambios en la topología del ADN para permitir la replicación y transcripción [17]. Además de la quimioterapia sistémica, la radioterapia

desempeña un papel relevante en el tratamiento del CMP. Específicamente, la radio-quimioterapia, ya sea concurrente o secuencial, forma parte del tratamiento estándar para pacientes de CMP con enfermedad limitada. Para aquellos con CMP en estadio extendido, la radioterapia se concentra principalmente en la radioterapia torácica de consolidación o la irradiación craneal profiláctica (ICP) después del tratamiento de primera línea. Además, se recomienda la radioterapia, ya sea secuencial o simultáneamente con quimioterapia, en pacientes sometidos a cirugía y que presenten afectación ganglionar regional [46]. En relación a la ICP, el CMP se caracteriza por tener una franca avidez por metastatizar en el SNC desde etapas tempranas, por lo que la irradiación profiláctica disminuye el riesgo de desarrollo de metástasis cerebrales en aquellos que presentan respuestas favorables a la terapia inicial.

3.3 Inmunoterapia en CMP

La inmunoterapia surgió a partir del principio fundamental de que los tumores contienen antígenos reconocidos por el sistema inmunológico. La respuesta inmune a menudo no alcanza su máxima eficacia debido a las capacidades de evasión de las células tumorales. En términos generales, estas células pueden reducir su propia inmunogenicidad intrínseca o inducir tolerancia a través de sus interacciones con el sistema inmune. Esta compleja relación entre el sistema inmunológico del huésped y el tumor se comprende mejor a través de la hipótesis de immuno-edición del cáncer, que puede ser descrita en tres fases: eliminación, equilibrio y escape. Durante la fase de eliminación, las células tumorales son rápidamente reconocidas y destruidas por el sistema inmune. Los tumores que no son eliminados son moldeados por el entorno inmunológico en el que se desarrollan. Esta relación tumor-

huésped define el estado de equilibrio, hasta que el crecimiento tumoral y la regulación inmune favorecen la evasión del tumor. La presencia clínica de un tumor sugiere un fracaso en la eliminación y su progresión hacia la fase de equilibrio y escape. La inmunoterapia tiene como objetivo cambiar el curso del tumor, pasándolo de las fases de equilibrio y escape a la fase de eliminación [39, 47, 48].

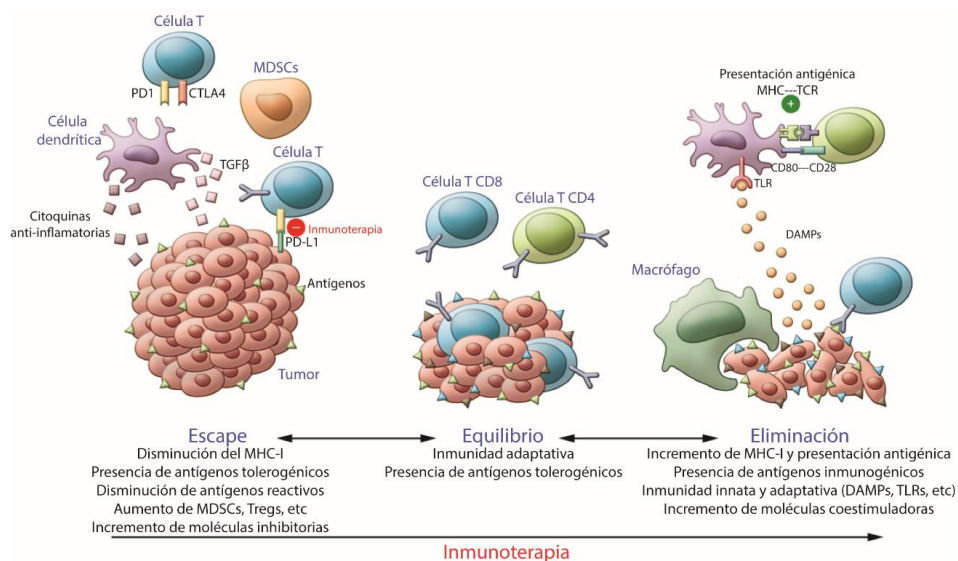
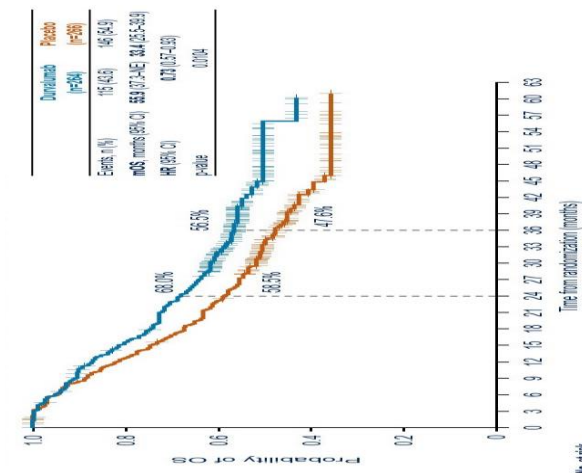


Figura 7. Ciclo de immuno-edición del cáncer e inmunoterapia. La fase de escape del tumor se presenta en casos con una baja expresión antigénica, presencia de citoquinas inmunosupresoras, acumulación de MDSC y sobreexpresión de reguladores negativos en los linfocitos T (que interactúan con ligandos específicos del tumor, como el eje PD-1/PD-L1). En la fase de equilibrio, el tumor coexiste con el sistema inmunológico adaptativo, que establece un control del crecimiento. Finalmente, en la fase de eliminación, que a menudo se produce en las etapas iniciales del desarrollo tumoral, los clones tumorales con antígenos son reconocidos y eliminados de manera eficiente tanto por el sistema innato como por el adaptativo. Diversas modalidades de inmunoterapia, como las vacunas, la transferencia celular adoptiva y la inmunoterapia dirigida, tienen como objetivo cambiar la dinámica del tumor, pasando de las fases de escape y equilibrio a la de eliminación. Adaptado de Kalbasi *et al.* [63].

Con relación a terapias dirigidas al bloqueo de puntos de control inmune, hay que destacar la eficacia del bloqueo del eje PD-1/PD-L1 en CMP. Después de décadas sin cambios significativos en el esquema de tratamiento sistémico del CMP, en

2019 la agencia del medicamento de los estados unidos, la FDA (*Food and Drug Administration*), aprobó el uso del inhibidor de PD-L1, atezolizumab, en combinación con la quimioterapia basada en platino en primera línea para pacientes con enfermedad extendida [47]. Este cambio en el esquema de tratamiento derivó de los resultados de diversos ensayos como el estudio aleatorizado IMpower133, un ensayo de fase III, en el que la adición de atezolizumab al tratamiento de primera línea demostró una mejora significativa de 0,9 meses en la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) y de 2 meses en la mediana de la supervivencia global (SG) [48]. Además, el estudio de fase III CASPIAN proporcionó resultados comparables a los observados en IMpower133, aunque utilizando durvalumab (otro inhibidor de PD-L1). En este estudio, se encontró que durvalumab en combinación con quimioterapia mejoró significativamente la mediana de SG en 2,7 meses en comparación con el grupo tratado únicamente con quimioterapia. Poco después, la FDA y EMA también aprobaron el uso de durvalumab en primera línea para el tratamiento del CMP en estadio extendido [49].

Enfermedad Localizada



Enfermedad Extendida

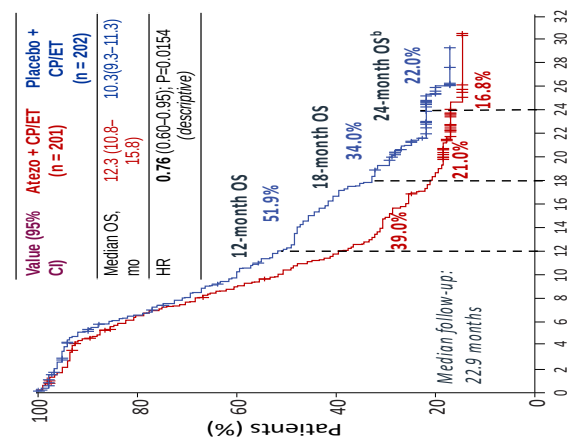
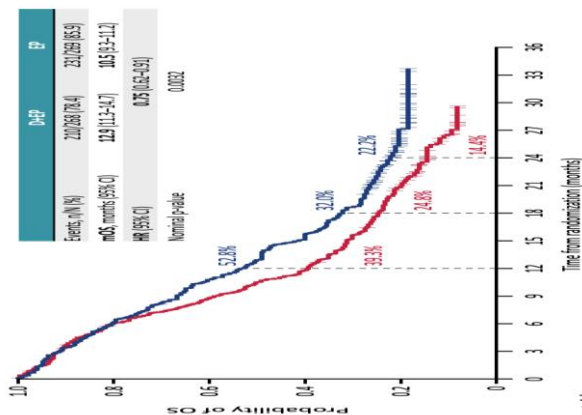


Figura 8. Los inhibidores de PD-L1 atezolizumab y durvalumab han impactado en el tratamiento del CMP tanto en la enfermedad extendida (estudios Impower 133 y Caspian [48, 49]) y enfermedad localizada (estudio Adriatic [50]).

Los estudios iniciales de fase I/II, donde se evaluaron la seguridad y eficacia de la monoterapia con nivolumab (anti PD-1), pembrolizumab (anti PD-1) o durvalumab (anti PD-L1) en pacientes CMP en estadio extendido y previamente tratados, revelaron que ciertos pacientes podían alcanzar un control tumoral duradero. En estos estudios, se observaron tasas de respuesta general que variaban entre el 9,5%-19,3%, junto con tasas de SG a los 24 meses que oscilaban entre el 17,9% y el 20,7% [47, 51, 52]. Nivolumab y pembrolizumab fueron entonces aprobados por la FDA como opciones de tercera línea, basándose en los resultados de estos estudios. No obstante, su eficacia no fue completamente confirmada en los ensayos de fase III, lo que llevó a la retirada de esta indicación a principios de 2021 [47, 53, 54].

Con relación al bloqueo de CTLA4, el estudio de fase III CA184-156 no demostró un beneficio clínico al combinar ipilimumab (anti CTLA4) a la terapia con platino-etopósido en comparación con el uso de platino-etopósido solo [55]. En el ensayo CASPIAN, se encontró que la combinación de tremelimumab (anti CTLA4) con durvalumab y quimioterapia no produjo una mejora significativa en la SG en comparación con el uso de quimioterapia sola. Además, esta combinación se asoció con una mayor toxicidad [49, 56]. Cabe mencionar también los estudios relacionados con el bloqueo de TIGIT. El ensayo de fase III SKYSCRAPER-02 no demostró ningún beneficio al agregar tiragolumab (bloqueante de TIGIT) a la combinación de atezolizumab y quimioterapia basada en platinos, en comparación con la quimioterapia sola [47, 57].

Actualmente, las guías clínicas recomiendan el tratamiento de quimioterapia basada en platinos y etopósido en combinación con atezolizumab o durvalumab como la opción preferida de tratamiento sistémico de primera línea en pacientes con enfermedad extendida.

Posteriormente, se sugiere continuar con atezolizumab o durvalumab como terapia de mantenimiento.

Con relación a la radioterapia, se ha observado que la combinación de radioterapia torácica e inmunoterapia presentan un efecto sinérgico. Se postula que la quimioterapia y la radioterapia producen una muerte celular inmunogénica, lo que conduce a la liberación de antígenos que pueden ser reactivos y a una regulación positiva de la expresión de MHC-I, lo que promueve la infiltración de linfocitos T citotóxicos. Además, el propio daño al ADN tumoral por el tratamiento origina la activación de la vía de cGAS-STING, lo que conlleva finalmente una mayor expresión de IFN de tipo I y de citoquinas proinflamatorias por parte de la célula tumoral, favoreciendo así un microambiente inmunológicamente más favorable que podría potenciar la eficacia del bloqueo de PD-L1. La señalización a través de cGAS-STING en las células presentadoras de antígenos, también promueve la expresión de moléculas co-estimuladoras, incrementando así su capacidad para presentar antígenos endógenos vía MHC [47, 48].

3.4 Estrategia de Tratamiento del CMP por estadios

3.4.1 Tratamiento en primera línea en el estadio limitado

Una proporción pequeña de pacientes es diagnosticada con CMP en estadio limitado. Actualmente, el tratamiento más utilizado es quimioterapia basada en platinos (cisplatino o carboplatino) junto con etopósido y radioterapia concurrente, y potencialmente ICP [16, 47]. Los pacientes con enfermedad muy limitada (T1-2, sin afectación en ganglios linfáticos loco-regionales) son susceptibles de cirugía (lobectomía y linfadenectomía mediastínica) seguida de quimioterapia adyuvante.

3.4.2 Tratamiento en primera línea en el estadio extendido

Actualmente, el habitual régimen de quimioterapia doble estándar (platino-etopósido) se combina con inmunoterapia, más concretamente atezolizumab y durvalumab (ambos anti PD-L1), como tratamiento de primera línea para CMP en estadio extendido [47-49]. La adición de cualquiera de los dos anticuerpos monoclonales anti-PDL1 al tratamiento estándar con platino-etopósido, seguido del mantenimiento con la inmunoterapia en monoterapia, ha demostrado mejorar tanto la supervivencia libre de progresión como la SG. Se observa que los beneficios son menos evidentes en la mediana de SG, con una extensión de aproximadamente 2-3 meses, en comparación con la cola de la curva de supervivencia. En conjunto, la inhibición de los puntos de control inmune resulta en un incremento de la supervivencia a 2 años del 11% al 22% de los pacientes, y un 12-18% de los pacientes permanecen vivos a los 3-5 años [47, 58]. Estas observaciones implican la existencia de un subconjunto de pacientes con CMP que experimentan beneficios duraderos de la inmunoterapia, aunque la mayoría de los pacientes no la tengan. A diferencia de otros tipos de tumores sólidos, en el caso del CMP la expresión de PD-L1 y la carga mutacional (TMB) no parecen ser indicadores del beneficio de la inmunoterapia, y no se emplean como criterio en la toma de decisiones sobre la terapia [59-61]. Por ello, la búsqueda de biomarcadores predictivos de respuesta a inmunoterapia es una necesidad urgente en el CMP [16]. En este sentido, el significado predictivo de la clasificación transcriptómica sigue siendo incierto. Aunque un análisis post-hoc que incluyó un subconjunto de muestras del ensayo IMpower133 sugirió que el subtipo CMP-I parecía mostrar el mayor beneficio en la supervivencia global de la quimioinmunoterapia, los cuatro subtipos obtuvieron un beneficio incremental al añadir atezolizumab a la quimioterapia basada en

platino [38]. Un análisis retrospectivo no planificado del ensayo CheckMate 032 no demostró ningún significado predictivo de la subtipificación transcripcional evaluada mediante la expresión relativa más alta de ASCL1, NEUROD1, POU2F3 y YAP1 [61]. Además, ninguno de los estudios realizados hasta ahora ha mostrado que algún subtipo transcripcional esté enriquecido en pacientes con ES-SCLC que obtengan beneficios a largo plazo de la inmunoterapia [60]. Como es el caso en otros tipos de tumores, niveles más altos de células T CD8 intratumorales y niveles más bajos de células supresoras mieloides se han asociado con la sensibilidad a la inhibición del eje PD-1 en ES-SCLC. En la misma línea, varias evidencias indican que los tumores de SCLC de respondedores a largo plazo a la inmunoterapia contienen perfiles transcripcionales caracterizados por altos niveles de expresión de interferón gamma (IFN γ) o genes relacionados con IFN γ , incluyendo la expresión de genes que codifican para la maquinaria de presentación de antígenos [47, 60, 61]. Colectivamente, estos resultados sugieren que la activación inmune antitumoral preexistente puede ser un requisito para obtener un beneficio significativo y sostenido de la inhibición del eje PD-1 también en el ES-SCLC.

En la enfermedad en estadio extendido, el uso de la radioterapia puede estar indicado o no dependiendo del paciente. Generalmente se utiliza para la paliación de los síntomas en pacientes que tienen respuestas pobres a la quimioterapia, o para la ICP, ya que el mas de la mitad de los pacientes desarrollan metástasis cerebrales tras finalizar la quimioterapia [16].

3.4.3 Tratamiento de rescate

A pesar de observarse una buena respuesta inicial al tratamiento de primera línea, es frecuente una recaída temprana con

quimioresistencia a estos fármacos, probablemente debido a una rápida selección de un pequeño grupo de células residuales insensibles. Los pacientes que experimentan una recaída en un período inferior a 6 meses después del tratamiento de primera línea se consideran resistentes y generalmente no reciben el mismo régimen. Aquellos pacientes que recaen después de un período de más de 6 meses desde el tratamiento de primera línea se consideran sensibles y pueden ser tratados nuevamente con el mismo esquema terapéutico [17].

Hasta el año 2020, topotecan (inhibidor de la topoisomerasa I, generalmente muy expresada en CMP) representaba la segunda línea estándar para el CMP. Posteriormente la lurbinectidina, un agente alquilante que se une al surco menor del ADN y inhibe la transcripción, obtuvo una aprobación acelerada por parte de la FDA para su uso en segunda línea. Esta aprobación se basó en los resultados de un estudio de fase II, liderado por nuestro grupo, en el que la lurbinectidina demostró una tasa de respuesta del 35% en un grupo de 105 pacientes pretratados [62]. Un ensayo clínico posterior de fase III no mostró la superioridad de la combinación de lurbinectidina y adriamicina al tratamiento estándar de topotecan o el triplete CAV (ciclofosfamida adriamicina y vincristina). En la actualidad, las guías ESMO y NCCN enumera tanto el topotecán como la lurbinectidina como fármacos preferidos para el tratamiento en segunda línea del CMP con recaída en un período inferior a 6 meses. Asimismo, se recomienda el uso de lurbinectidina en casos de recaída en un período superior a 6 meses. Otros tratamientos sistémicos de potencial utilidad en pacientes pretratados incluyen irinotecán, paclitaxel, docetaxel, temozolomida, pembrolizumab, vinorelbina, etopósido oral, gemcitabina y CAV (ciclofosfamida, adriamicina, y vincristina) [17]. La radioterapia se contempla como tratamiento paliativo en este contexto.

4 Abordajes terapéuticos hacia el futuro en CMP

En los últimos años han ocurrido importantes avances en el conocimiento de las bases moleculares e inmunológicas que gobiernan el CMP que han redundado en el desarrollo de novedosas estrategias terapéuticas.

4.1 Terapias de corte molecular

La aurora quinasa A (AURKA) actúa como un regulador en la transición G2-M y desempeña un papel crucial en los CMP con amplificación de *MYC* (aproximadamente el 20%). La inhibición de AURKA resulta en la detención del ciclo celular y suprime de manera significativa el crecimiento tumoral en modelos de CMP. Alisertib, un inhibidor selectivo de AURKA, ha sido investigado en ensayos de fase II como fármaco único y en combinación con paclitaxel, mostrando resultados de interés en casos con amplificación de *MYC* [17, 63].

La poli-ADP ribosa polimerasa (PARP) suele estar muy sobre-expresada en CMP. PARP es un miembro de la maquinaria de reparación homóloga del ADN, y está regulada por SLFN11. Los inhibidores de PARP demuestran eficacia en modelos de CMP y actualmente se están llevando a cabo diferentes ensayos clínicos [64]. Un ensayo clínico evaluó veliparib en combinación con temozolomida en pacientes con CMP recurrente. Se observó que aquellos pacientes cuyos tumores sobre-expresaban SLFN11 experimentaron una mejora significativa en supervivencia libre de

progresión y SG, lo que sugiere que SLFN11 podría funcionar como marcador predictivo de respuesta [65]. El estudio prisma actualmente en curso estudia el papel de la terapia personalizada en con durvalumab en combinación o no con un inhibidor de PARP o de ATR en función del subtipo transcritoómico y la expresión de SLFN11 [66].

4.2 Estrategias de Optimización de quimioterapia

Tras el fracaso del ensayo clínico Atlantis, en la búsqueda de nuevos regímenes de quimioterapia basadas en lurbinectidina nuestro grupo estudió su combinación con irinotecán. En líneas celulares, y organoides y xenoinjertos derivados de pacientes el doblete mostró un efecto antitumoral sinérgico, implicando un bloqueo en la entrada y progresión de la fase S, un incremento en el daño al ADN y la inducción de apoptosis [66, 67].

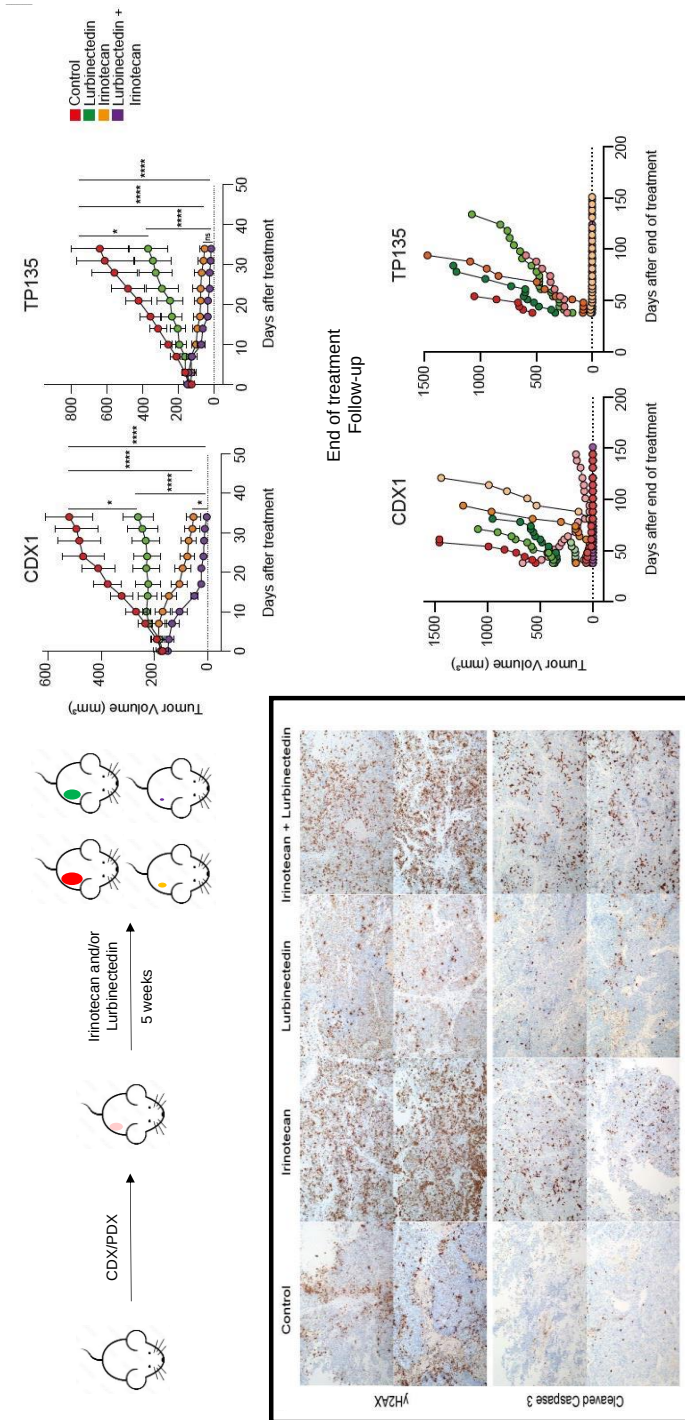


Figura 9. Incremento en el daño al ADN e inducción de apoptosis con la combinación de lurbinectedina e irinotecan en comparación con ambos fármacos en monoterapia (panel inferior izquierdo). El efecto de la combinación se confirma en modelos de PDX y CDX (paneles superior y derecho) [66, 68].

Además, se llevó a cabo un ensayo clínico de fase I/II para evaluar la eficacia y seguridad de esta combinación en pacientes con tumores sólidos avanzados. De los 47 pacientes con CMP en recaída, 21 tratados con la dosis recomendada mostraron una tasa de respuesta general del 61.9%, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 7.2 meses y una supervivencia global media de 12.3 meses. Los efectos tóxicos más comunes fueron la mielosupresión, la fatiga y los trastornos gastrointestinales [67]. Un estudio de fase II posterior incluyó 101 pacientes que recibieron lurbinectidina 2.0 mg/m² d1 e Irinotecan 75 mg/m² d1,8, cada 3 semanas, con GSCF profiláctico [68]. Se observaron respuestas en el 43% de los pacientes. En aquellos con un CTF>30 días la tasa de respuestas fue de 51%, y las medianas de SLP y de SG fueron de 5,6 y 12,7 meses, respectivamente. Los eventos adversos más relevantes de grado 3 fueron neutropenia (52.5%), anemia (27.7%), diarrea (19.8%), fatiga (18.8%) y neutropenia febril (9.9%). El tratamiento se interrumpió en el 5% de los casos debido a eventos adversos relacionados. No se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento. Estos resultados alentadores reforzaron la justificación para incluir esta combinación como un brazo experimental en el ensayo pivotal de fase 3 LAGOON (NCT05153239) en CMP en recaída con CTFI superior a 30 días, actualmente con el reclutamiento finalizado.

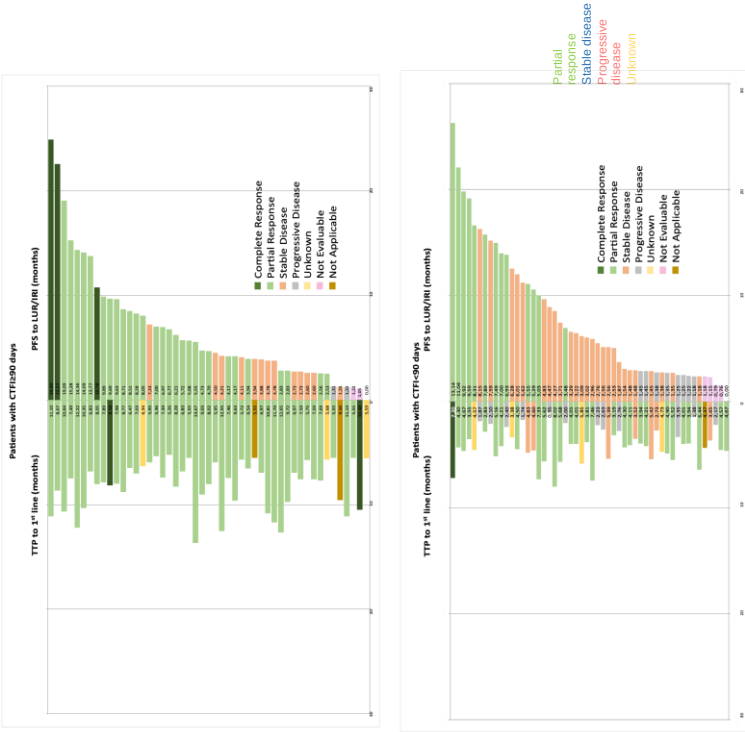
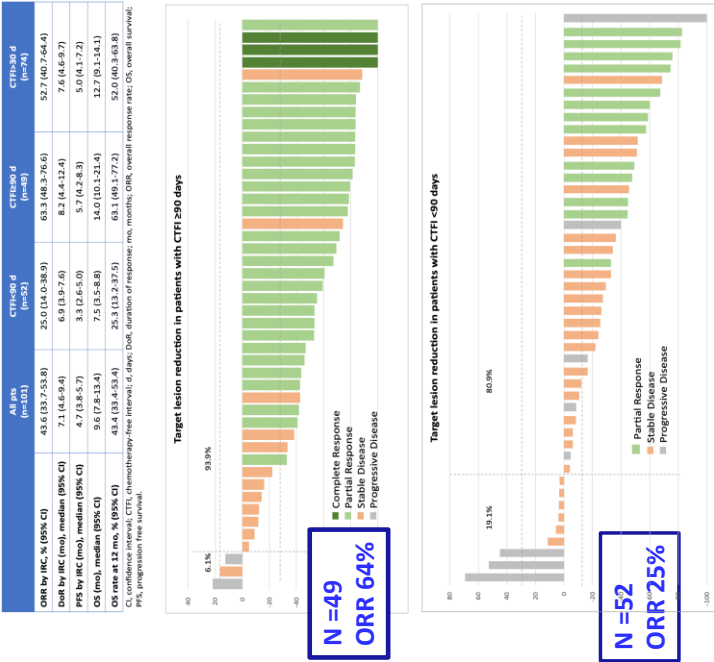


Figura 10. Resumen de los resultados del ensayo clínico de fase II de la combinación de lurbinectidina e irinotecan en pacientes con CMP previamente tratados [68].

Otras estrategias de optimización, como el desarrollo de derivados nanoconjugados, no ha mostrado eficacia en esta enfermedad [69]

4.3 Anticuerpos monoclonales conjugados

Durante los últimos años ha sido creciente el interés en el desarrollo de anticuerpos monoclonales conjugados (ADCs) en CMP. La mayoría de estos compuestos incorporan inhibidores de topoisomerasa I como citotóxico, y se dirigen a dianas específicas del CMP (DLL3) o más universales (TROP2, B7H3, etc.). Ifinatamab deruxtecan (DS-7300) es un ADC dirigido a B7-H3 que está siendo evaluado en un ensayo de fase I/II en múltiples tumores. En un análisis de subgrupos de pacientes con ES-SCLC en recaída/refractario (n=21 evaluables para respuesta), la tasa de respuestas objetiva fue del 52.4% [70]. Sin embargo, la mediana de duración de la respuesta fue más modesta (5.9 meses). Los eventos adversos más comunes en este subgrupo de pacientes fueron náuseas (59.1%), fatiga (50%) y anemia (27.3%). Los datos con otros ADCs en este contexto están alineados, incluyendo tasas de remisión de 40-70% y medianas de SLP y supervivencia en el rango de 4-5 meses y 11-13 meses, respectivamente [70-74]. Basado en estos datos, están en curso varios ensayos de III en pacientes con ES-SCLC en recaída/refractario (NCT05280470). Otro campo de particular interés en la actualidad es el desarrollo de anticuerpos radio-conjugados.

4.4 Nuevas propuestas de inmunoterapia

Con relación a la inmunoterapia, existen también numerosos abordajes, algunos en ensayos clínicos, relacionados con vacunas, citoquinas, inhibidores y agonistas de puntos de control inmune, activadores de células T y terapia celular adoptiva.

4.4.1 Nuevos inhibidores de puntos de control inmune y combinaciones

Tras la aprobación de atezolizumab y durvalumab, al menos otros 4 inhibidores de PD-1/PDL1 han demostrado eficacia y perfiles de seguridad comparables, en combinación con dobletes de platino-etopósido como tratamiento de primera línea. Cabe destacar que dos anticuerpos monoclonales bi-específicos inhibidores duales de VEGF y PD-1 (ivonescimab) o PD-L1 (BNT 327) han mostrado preliminarmente potencial de incrementar la eficacia añadido a regímenes de quimioterapia de primera línea o posterior, y están siendo actualmente estudiados en ensayos de fase III [75-76].

La inhibición de CTLA4 no parece tener un papel relevante en el cáncer microcítico de pulmón en combinación con quimioterapia únicamente o quimioterapia y bloqueo PD-L1 [49, 58]. El bloqueo de TIGIT ha sido explorado activamente como otra estrategia para incrementar aún más la curva de supervivencia en el cáncer de pulmón de células pequeñas, enfermedad asociada frecuentemente a alta expresión de PVR (CD155), ligando de este receptor. Desafortunadamente, el ensayo fase III SKYSCRAPER-02 no alcanzó sus objetivos primarios, al no mostrar beneficios con la adición de tiragolumab a atezolizumab y quimioterapia basada en platino en comparación con la quimioterapia basada en platino más placebo en términos de SLP (HR 1.11; $p=0.3504$) o supervivencia global (SG) (HR 1.04; $p=0.7963$) [57]. Otros anticuerpos bloqueantes de TIGIT investigados en estudios aleatorizados fase III en pacientes con ES-SCLC, incluyendo MK-7684A y ociperlimab tampoco han aportado beneficio terapéutico en este contexto.

4.4.2 Optimización de la Eficacia de los Inhibidores de PD-1/PD-L1

Se están probando varias modalidades terapéuticas para potenciar las vías inmunitarias antitumorales y/o revertir los mecanismos que inducen o contribuyen a la resistencia a los bloqueadores del eje PD-1/PD-L1. Revisaremos dos estrategias de particular interés en el CMP basadas en características biológicas previamente indicadas. La primera de ellas se ha focalizado en las deficiencias en la presentación antigénica. La pérdida de MHC-clase I en el CMP, que ocurre principalmente a través de mecanismos epigenéticos, ha incitado a testar moduladores epigenómicos. Varios estudios han demostrado de manera reproducible que en modelos preclínicos de CMP, *in vitro* e *in vivo*, los inhibidores de EZH2 o LSD1 pueden inducir la expresión de MHC-clase I, promover la infiltración y destrucción tumoral por células T CD8 antígeno-específicas, y potenciar la eficacia de bloqueadores del eje PD-1 [77]. Sin embargo, aún queda por demostrar si la deficiencia de MHC-clase I puede revertirse farmacológicamente en humanos. En la clínica, algunos fármacos epigenéticos como los inhibidores de LSD1 o HDAC1 han mostrado toxicidades hematológicas relevantes que limitan la dosis en pacientes con tumores sólidos, lo que ha llevado a la interrupción temprana de algunos de estos estudios. Bomedemstat, un inhibidor irreversible de LSD1, se está evaluando clínicamente en el contexto de mantenimiento de primera línea en combinación con atezolizumab (NCT05191797). Finalmente, es necesario considerar que la pérdida de MHC-clase I podría estar mediada por mecanismos alternativos, no epigenéticos, como la ubiquitinación de MHC-I y la degradación lisosomal, tal como se ha descrito recientemente. Si esto se valida en el CMP, podría abrir nuevas vías terapéuticas con el objetivo de restaurar la expresión de MHC-clase I [78].

La segunda estrategia se dirige a los componentes de la respuesta al daño del ADN (DDR), incluidos PARP, WEE1, CHK1, ATR o ATM, que están altamente expresados en el CMP [79]. Hay evidencia sustancial en modelos preclínicos de que los inhibidores de PARP, CHK1 o WEE1 pueden inducir respuestas tumorales mediadas por el sistema inmunitario y mostrar sinergia con la inhibición del eje PD-1 [80]. La interferencia con componentes de DDR lleva a una acumulación de ADN citosólico que activa la vía cGAS/STING. Esto resulta en la expresión de interferones tipo I ($\text{IFN}\alpha/\beta$) y tipo II ($\text{IFN}\gamma$), con el subsiguiente reclutamiento de células T citotóxicas y la regulación al alza de PD-L1. Sin embargo, un estudio de fase II de brazo único, la combinación de olaparib más durvalumab resultó en una tasa de respuestas del 10.5%, lo cual no es significativamente diferente de las respuestas observadas en inhibidores de PD-1 en monoterapia [81]. Análisis correlativos en un conjunto limitado de muestras pre y post-tratamiento (n=10) no revelaron de manera concluyente una regulación al alza de PD-L1 o una inducción "de novo" de una respuesta inmunitaria resultante de la combinación. En otro ensayo aleatorizado de fase II, la terapia de mantenimiento con talazoparib más atezolizumab mostró un aumento modesto en la Supervivencia SLP en comparación con el mantenimiento con atezolizumab solo en pacientes con CMP avanzado [82].

En líneas celulares y modelos inmunocompetentes de CMP, la lurbinectidina mostró potencial para aumentar la efectividad del bloqueo de PD-L1 al inducir estrés transcripcional en las células tumorales, lo que indujo la respuesta de interferón tipo I y la expresión de MHC-I y otros genes involucrados en la presentación antigénica. Todo ello redundó en una mayor infiltración de células T y menor presencia de células mieloides, facilitando así la respuesta inmunitaria [66, 83].

Rechallenge

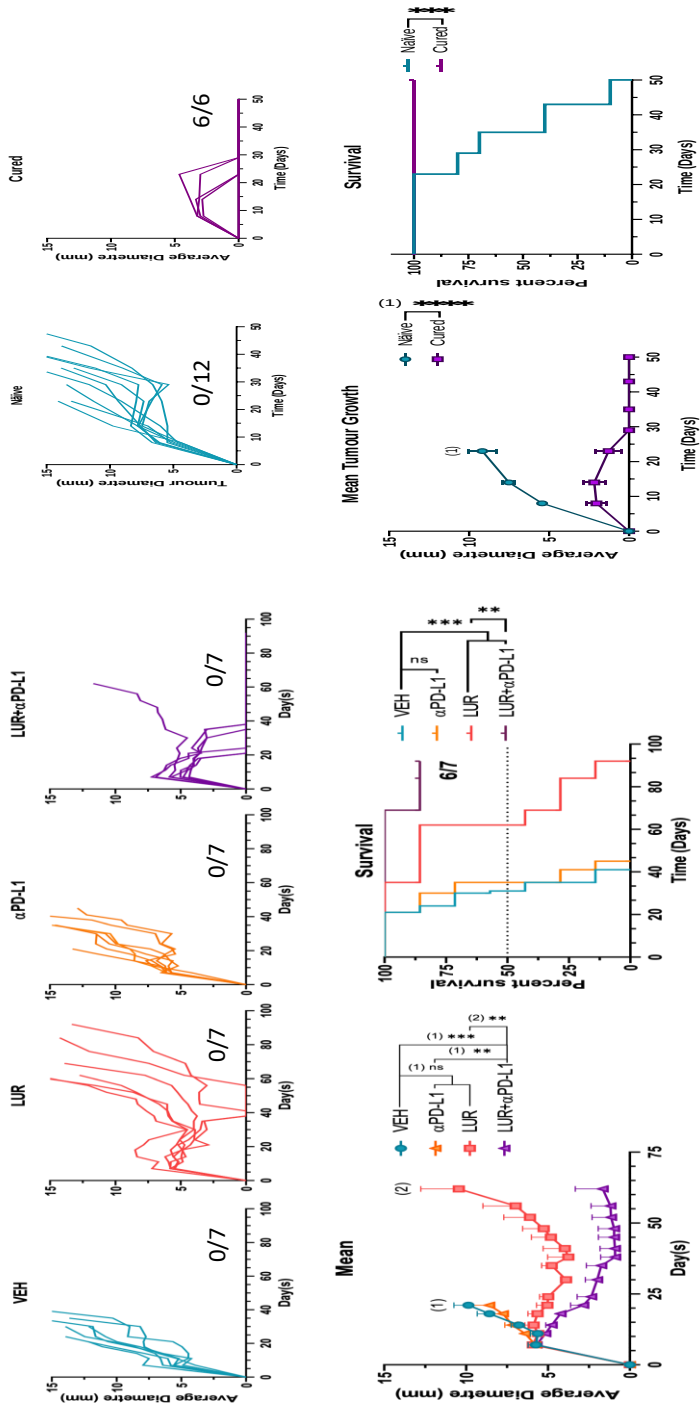


Figura 11. El tratamiento con vehículo, lurbinectidina o inhibidor de PD-L1 apenas afecta el crecimiento de los tumores RP1, esencialmente resistentes a la inmunoterapia. Sin embargo, la combinación induce respuestas duraderas en 6 de 7 ratones (durante más de 100 días). Esta combinación mostró mejoras significativas tanto control del crecimiento tumoral como en la supervivencia [66, 83].

En la fase I del ensayo clínico 2SMALL, se evaluó la combinación en 24 pacientes con SCLC recurrente. Se definió una dosis recomendada de lurbinectidina a 3.2 mg/m² asociada a atezolizumab a 1200 mg, cada 3 semanas, que mostró una tolerancia adecuada. Los efectos adversos más comunes fueron anemia, astenia y neutropenia. El régimen mostró una tasa de respuesta del 66.7%, una supervivencia media sin progresión de 4.7 meses y una mediana supervivencia de 16.3 meses [66, 84]. Estudios recientemente finalizados han comparado la combinación de lurbinectidina con el bloqueo del eje PD-1 en el contexto de recaída (NCT04358237, NCT04610658), y un ensayo de fase III han evaluado lurbinectidina más atezolizumab en comparación con atezolizumab solo en la fase de mantenimiento de primera línea (NCT05091567). Ambos ensayos se comunicarán en junio de 2025 en el congreso de ASCO [85, 86], y una nota de prensa ha informado que la combinación impacta de modo clínicamente significativo en la SG y SLP de los pacientes en el estudio aleatorizado [87].

Phase I Lurbinectidina + Atezolizumab		
	2SMALL (NCT02454972)	Lurbinectidin as second-line treatment in SCLC (NCT02454972)
Best response		
Complete Response	3 (12.5)	0 (0.0)
Partial Response	13 (54.17)	38 (36.2)
Stable Disease	5 (20.83)	34 (32.4)
Progression Disease	3 (12.5)	28 (26.7)
Total	24 (100)	105 (100)
Overall		
Response Rate		
ORR	16 (66.67%)	38 (36.2%)
Progression Free Survival		
PFS	4.7 (3.37 - 7.4)	3.7 (2.6 to 4.3)
Overall Survival		
OS	14.5 (9.5 - 23.4)	8.1 (6.5 to 10.9)

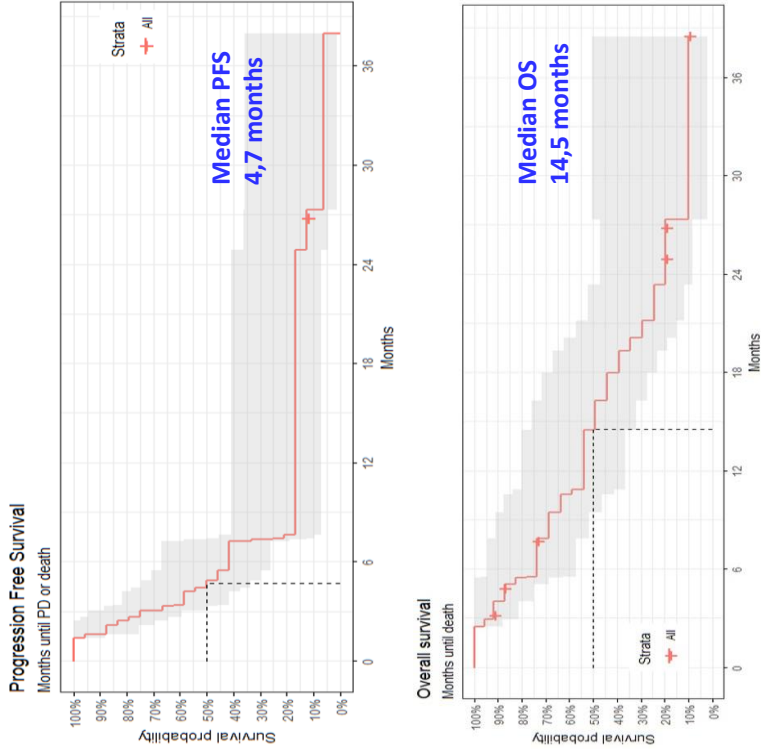


Figura 12. Ensayo clínico 2small de fase I de la combinación de lurbinectidina y atezolizumab. En los 24 pacientes incluidos con CMP pre-tratado se observó una tasa de respuesta de 67% (panel izquierdo) y una mediana de SLP y SG de 4,7 y 16,3 meses (panel derecho) [66, 84].

4.4.3 Activadores de células T

Los activadores de células T (del inglés “T cell engagers”, TCEs) y los CAR pueden llevar a la eliminación de células cancerosas independiente del estatus de MHC (células T citotóxicas o NK son redirigidas contra antígenos de membrana independientemente de su unión al MHC). Por lo tanto, podrían sortear los frecuentes defectos en la vía de procesamiento y presentación de antígenos de MHC-clase I observados en CMP [39, 47, 66]. Las dos estrategias terapéuticas, TCEs y CARs dirigidos a DLL3, han demostrado robustamente eficacia preclínica “in vitro and in vivo” en modelos de CMP con expresión de DLL3 [88, 89].

Tarlatamab fue el primer activador de células T bi-específico (BiTE) dirigido a DLL3 que ingresó en la clínica, y su programa inicial fue liderado en gran medida por nuestro grupo. En un primer ensayo en humanos, tarlatamab logró una tasa de respuestas objetivas del 23.4%, incluyendo dos (1.9%) respuestas completas, y una mediana de SLP de 3.7 meses como monoterapia en una población de CMP con ≥ 1 tratamientos previos (n=107) [90]. La actividad en SNC fué similar a la apreciada en lesiones sistémicas [91]. Quizás el hallazgo más notable y distintivo del estudio fue la durabilidad de las respuestas observadas, 12.3 meses, y particularmente el impacto en supervivencia cuya mediana superó los 13 meses. De hecho, una comunicación posterior con mayor seguimiento mostró una mediana de supervivencia de 18,5 meses en todos los pacientes estudiados, y excedía los 20 meses en aquellos tratados a la dosis de 10 mg cada dos semanas [91]. En términos de toxicidad, el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) (52.3%; grado ≥ 3 : 1%) y los eventos neurológicos (50%; grado ≥ 3 : 7%) fueron los eventos adversos más comunes

relacionados con el tratamiento, que típicamente ocurrieron durante el primer ciclo [90]. Estos resultados se han reproducido en el recientemente presentado ensayo de fase II DeLLphi-301 [92]. Aquellos pacientes que recibieron una dosis de 10 mg de tarlatamab (dosis seleccionada para un desarrollo clínico posterior) lograron una tasa de respuestas confirmadas del 40%, con una mediana de duración de la respuesta que no se había alcanzado en el momento de la publicación del estudio (al menos 6 meses en el 59% de los pacientes). La mediana de SLP fue de 4.9 meses, y la mediana de SG fue de 14.3 meses en estos pacientes [92]. El evento adverso más común relacionado con el tratamiento fue el CRS (51%; grado ≥ 3 : 1%). El síndrome neurológico asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS) ocurrieron en el 8% de los pacientes tratados con una dosis de 10 mg. Entre los estudios confirmatorios en curso se incluye un ensayo de fase III (NCT05740566) evaluando tarlatamab como agente único en pacientes con CMP en recaída/refractario (a comunicar en el congreso de ASCO 2025) [93], o un ensayo de fase Ib que tiene como objetivo evaluar la seguridad y eficacia de tarlatamab, ya sea en combinación o como terapia de mantenimiento después de la quimio-inmunoterapia en el contexto de primera línea (NCT05361395), con resultados iniciales prometedores [94]. BI 764532 y HPN 328 son TCEs bi-específico y tri-específico, respectivamente, que también están dirigidos a DLL3. Ambos han mostrado actividad antitumoral y perfil de seguridad preliminares consistente con tarlatamab, y también están siendo evaluados en programas de fase III en enfermedad avanzada y precoz [94, 95]. Otros activadores de células T dirigidos a DLL3, como RO7616789 o QLS31904, han ingresado en estudios de fase I y están siendo evaluados en pacientes con CMP [96].

Las terapias celulares con células CAR T o células NK diseñadas para dirigirse a neoplasias neuroendocrinas que expresan DLL3 están en fases de desarrollo más tempranas que los TCEs. Se han presentado datos preliminares de seguridad y eficacia con AMG 119, una construcción de células CAR-T [97]. Según lo informado en 2022, entre cinco pacientes con CMP en recaída/refractarios tratados con AMG 119, uno logró una respuesta parcial confirmada, y otro mostró una reducción del 16% en las lesiones objetivo y la desaparición de metástasis hepáticas. No se reportaron toxicidades limitantes de dosis ni eventos adversos de tratamiento de grado 4. Otras terapias CAR dirigidas a DLL3, incluyendo un producto de células CAR-NK, han iniciado el desarrollo clínico de fase I (NCT05507593), pero aún no se han comunicado datos.

4.4.4 Dianas en glicoma de superficie: FucGM1, GD2 y CD47

BMS-986012 es un anticuerpo monoclonal completamente humano y no fucosilado contra FucGM1, frecuentemente expresado en el CMP y no en otros tejidos adultos. Fue diseñado para optimizar su actividad ADCC (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos) [98] (figura 1). La evidencia preclínica indica que BMS-986012 puede mediar la eliminación de células tumorales que expresan FucGM1, y se han reportado efectos sinérgicos con agentes inmunomoduladores y quimioterapia. En la clínica, BMS-986012 fue evaluado como monoterapia y combinado con nivolumab con o sin quimioterapia. El prurito fue el evento adverso más frecuente relacionado con BMS-986012 (88.3%) [99]. En base a los datos obtenidos como tratamiento de primera línea, particularmente en términos de supervivencia, se está llevando a cabo un estudio de fase III con el cuadruplete versus platino-

etopósido-atezolizumab en pacientes vírgenes de tratamiento (IP: L Paz-Ares).

Dinutuximab es un anticuerpo quimérico ratón/humano anti-GD2 que está aprobado para el tratamiento del neuroblastoma pediátrico. In vitro, se ha demostrado que disminuye el crecimiento e induce apoptosis en líneas celulares de CMP que expresan GD2. Sin embargo, en un ensayo aleatorizado de fase III, dinutuximab combinado con irinotecán no mejoró los resultados en comparación con la monoterapia con irinotecán o topotecán en pacientes con CMP en recaída/refractario [100]. A pesar de este resultado negativo, evidencia preclínica reciente ha mostrado un potente sinergismo entre el anti-GD2 y el bloqueo de CD47, incrementando significativamente la fagocitosis, reduciendo la carga tumoral y prolongando la supervivencia en un modelo de xenoinjerto de CMP [101]. Esta combinación ahora está siendo probada en niños y adultos jóvenes con neuroblastoma y osteosarcoma (NCT04751383). Si se valida clínicamente, constituiría una base sólida para evaluar esta combinación en pacientes con CMP.

Varias otras estrategias basadas en el sistema inmunitario dirigidas a GD2 están siendo evaluadas en CMP y otros tumores sólidos, incluidas aquellas de redirección de células T o células NK [102, 103]. Las terapias CAR redirigidas contra GD2 han mostrado actividad antitumoral dependiente de antígeno en modelos de xenoinjertos de CMP. En la clínica, estas terapias han demostrado ser efectivas en niños con neuroblastoma [103], pero no hay datos disponibles en pacientes con CMP.

Finalmente, el bloqueo de CD47 basado en anticuerpos está siendo evaluado de cerca en múltiples tipos de tumores. Específicamente en CMP, el bloqueo de CD47 ha mostrado

eficacia in vivo contra xenoinjertos derivados de pacientes y modelos de ratones inmunocompetentes mediante la mejora de la eliminación tumoral mediada por macrófagos [105]. Varias terapias dirigidas a CD47 están siendo clínicamente probadas en pacientes con CMP, incluidas magrolimab (anticuerpo bloqueador de CD47: NCT04827576), IMM2520 (anticuerpo bi-específico PD-L1xCD47: NCT05780307) o PT217 (anticuerpo bi-específico DLL3xCD47: NCT05652686), pero aún no se han reportado datos clínicos. En tumores distintos del CMP, magrolimab ha mostrado una eficacia robusta en linfomas [105, 106]. En tumores sólidos, evorpacept, otro anticuerpo bloqueador de CD47, ha mostrado una actividad clínica más modesta cuando se combina con pembrolizumab o trastuzumab [106].

5 Bibliografía

- 1.- F Bray, M Laversanne, H Sung et al. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. Cancer J. Clin.* 2022; 71:229–263.
- 2.- RL Siegel, KD Miller, HE Fuchs, and A Jemal. “Cancer statistics, 2022,” *CA. Cancer J. Clin.* 22; 72: 7–33.
- 3.- HY Park, D Kang, SH Shin et al.. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer incidence in never smokers: A cohort study. *Thorax* 2020; 75: 506–509.
- 4.- D Dockery, CA Pope, X Xu, et al. An Association between Air Pollution and Mortality in Six U.S. Cities. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329:1753–1759
- 5.- CA Pope, RT Burnett, MT Thun, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002; 287: 1132–1141.
- 6.- CD Araujo LH, L Horn, RE Merritt, K Shilo, M Xu-Welliver. Cancer of the Lung: Non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. in Abeloff’s Clinical Oncology, 6th ed. Elsevier, 2020.
- 7.- IARC on Cancer, WHO Classification of Tumours, Thoracic tumours, 5th ed. Lyon (France), 2021. [Online]. Available: <https://publications.iarc.fr/595>
- 8.- R Govindan, N Page, D Mongensztern 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.
- 9.- A. F. Gazdar, P. A. Bunn, and J. D. Minna, “Small-cell lung cancer: What we know, what we need to know and the path forward,” *Nat. Rev. Cancer*, vol. 17, no. 12, pp. 725–737, 2017, doi: 10.1038/nrc.2017.87.

- 10.- WD Travis, E Brambilla, A Bueke et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances since the 2004 Classification. *J. Thorac. Oncol.* 2015; 10:1243–1260.
- 11.- AF Gazdar, P Bunn PA, JD Minna. Small-cell lung cancer: What we know, what we need to know and the path forward. *Nature Rev. Cancer* 2017; 17: 725–37.
- 12.- F. Tanaka, K Yoneda, N Kondo et al. Circulating tumor cell as a diagnostic marker in primary lung cancer. *Clin. Cancer* 2009; Res: 15: 6980–6986.
- 13.- A De Luca, M Gallo, C Esposito, A Morabito, and N Normanno. Promising role of circulating tumor cells in the management of sclc. *Cancers* 2021; 131–16, 2021.
- 14.- L. Fernandez-Cuesta, S Perdomo, PH Avogbe et al. Identification of Circulating Tumor DNA for the Early Detection of Small-cell Lung Cancer. *EBioMedicine* 2016; 10: 117–123.
- 15.- A. Lallo, M. W. Schenk, K. K. Frese, F. Blackhall, and C. Dive. Circulating tumor cells and CDX models as a tool for preclinical drug development. *Transl. Lung Cancer Res.* 2017; 6: 397–408.
- 16.- CM Rudin, E Brambilla, C Faivre-Finn and J. Sage. Small-cell lung cancer. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2021; 7: 3.
- 17.- WJ Petty and L. Paz-Ares. Emerging Strategies for the Treatment of Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2023; 9: 419
- 18.- Z. Megyesfalvi, CM Gay, H Popper et al. Clinical insights into small cell lung cancer: Tumor heterogeneity, diagnosis, therapy, and future directions. *CA. Cancer J. Clin.* 2023; 73: 620-652.
- 19.- E Jimenez. Microambiente tum oral en el carcinoma de pulmón de células pequeñas. Tesis Doctoral. UCM 2019.
- 20.- J Sainz de Aja, AF Dost, and CF Kim. Alveolar progenitor cells and the origin of lung cancer. *J. Intern. Med.* 2021; 289: 629–635.
- 21.- BR Balsara and JR Testa. Chromosomal imbalances in human lung cancer. *Oncogene* 2002; 21:6877–6883

- 22.- J George, JS Lim, SJ Jang *et al.* Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 2015; 524: 47–53.
- 23.- A Nuñez. Caracterización multiparamétrica de los perfiles inmuno-moleculares en el cáncer microcítico de pulmón. Tesis Doctoral. UCM 2024.
- 24.- KW Yip and JC Reed. Bcl-2 family proteins and cancer. *Oncogene* 2008; 27: 6398–6406.
- 25.- A López-Martin, C Ballestín, R Garcia-Carbonero, et al. Prognostic value of KIT expression in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 56:405-13.
- 26.- B Fischer, M Marinov, and A. Arcaro. Targeting receptor tyrosine kinase signalling in small cell lung cancer (SCLC): What have we learned so far? *Cancer Treat Rev.* 2007; 3:391–406, 2007.
- 27.- A. Rodina, M Vilenchick, K Moulick, et al. Selective compounds define Hsp90 as a major inhibitor of apoptosis in small-cell lung cancer. *Nat. Chem. Biol.* 2007; 3: 498–507
- 28.- N. Roper, MJ Velez, A Chiappori *et al.* Notch signaling and efficacy of PD-1/PD-L1 blockade in relapsed small cell lung cancer. *Nat. Commun.* 2021; 12:3880.
- 29.- MC Pietanza, AM Litvak, AM Varghese *et al.* A phase I trial of the Hedgehog inhibitor, sonidegib (LDE225), in combination with etoposide and cisplatin for the initial treatment of extensive stage small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2016; 99: 23–30.
- 30.- P Khan, JA Siddiqui, SH Mauria et al. Epigenetic landscape of small cell lung cancer: small image of a giant recalcitrant disease. *Semin. Cancer Biol.* 2022; 83: 57–76.
- 31.- EE Gardner, B Lok, V Schneeberger *et al.* Chemosensitive Relapse in Small Cell Lung Cancer Proceeds through an EZH2-SLFN11 Axis. *Cancer Cell* 2017; 31: 286–299.
- 32.- A Augert , Q Zhang, B Bates, et al. Small Cell Lung Cancer Exhibits Frequent Inactivating Mutations in the Histone Methyltransferase KMT2D/MLL2: CALGB 151111 (Alliance). *J. Thorac. Oncol.* 2017; 12: 704–713.

- 33.- EM Nguyen, H Taniguchio, JM Chan *et al.* Targeting Lysine-Specific Demethylase 1 Rescues Major Histocompatibility Complex Class I Antigen Presentation and Overcomes Programmed Death-Ligand 1 Blockade Resistance in SCLC. *J. Thorac. Oncol.* 2022; 17:1014–1031
- 34.- RC Adam, H Yang, Y Ge *et al.* NFI transcription factors provide chromatin access to maintain stem cell identity while preventing unintended lineage fate choices. *Nature Cell Biology* 2020; 22: 640–650.
- 35.- SK Denny, D Yang, CH Chuang *et al.* Nfib Promotes Metastasis through a Widespread Increase in Chromatin Accessibility. *Cell* 2016; 166: 328–342.
- 36.- CM Rudin, JT Poirier, LA Byers *et al.* Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat. Rev. Cancer* 2019; 19: 289–297
- 37.- AS Ireland, AM Micinski, DW Kastner *et al.* MYC Drives Temporal Evolution of Small Cell Lung Cancer Subtypes by Reprogramming Neuroendocrine Fate. *Cancer Cell* 2020; 38: 60-78.
- 38.- CM Gay, CA Steward, EM Park *et al.* Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities. *Cancer Cell* 2021; 39: 346-360.
- 39.- Peressini M, Garcia-Campelo R, Massuti B, *et al.* Spatially Preserved Multi-Region Transcriptomic Subtyping and Biomarkers of Chemoimmunotherapy Outcome in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2024; 30:3036-3049.
- 40.- LV Sequist, BA Waltman, D Dias-Santagata, *et al.* Genotypic and Histological Evolution of Lung Cancers Acquiring Resistance to EGFR Inhibitors. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3: 75ra26.
- 41.- A Quintanal-Villalonga, H Taniguchi, YA Zhan, *et al.* Multiomic Analysis of Lung Tumors Defines Pathways Activated in Neuroendocrine Transformation. *Cancer Discov.* 2011; 1:3028–3047.

- 42.- K Weiskopf, NS Jahchan, PJ Schnorr, et al. CD47-blocking immunotherapies stimulate macrophage-mediated destruction of small-cell lung cancer. *J. Clin. Invest.* 2016; 126: 2610–2620.
- 43.- Y Chen, H Li, and Y Fan, et al. Shaping the tumor immune microenvironment of SCLC: Mechanisms, and opportunities for immunotherapy. *Cancer Treat Rev.* 2023; 120: 102606.
- 44.- Lad, S Piantadosi, P Thomas, D Payne, J Ruckdeschel, and G Giaccone. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 1994; 106: 320S-323S.
- 45.- CFJ Yang, DY Chan, PJ Speicher et al. Role of adjuvant therapy in a population-based cohort of patients with early-stage small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 1057–1064, 2016,
- 46.- M. E. Daly, N Ismaila, RH Decker et al. Radiation Therapy for Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Endorsement of an ASTRO Guideline. *J. Clin. Oncol.* 2021; 39: 931–939.
- 47.- J Zugazagoitia, H Osma, J Baena, AC Ucero, L Paz-Ares . Facts and Hopes on Cancer Immunotherapy for Small Cell Lung Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2024; 15: 2872-2883.
- 48.- L Horn, AS Mansfield, A Szczesna, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379: 2220–2229.
- 49.- L Paz-Ares, M Dvorkin, Y Chen et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394: 1929–1939.
- 50.- Y Cheng, DR Spigel, BC Cho BC, et al. ADRIATIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2024; 391: 1313-1327.
- 51.- SJ Antonia, A Lopez-Martin, J Bendell et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer

- (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial, *Lancet Oncol.* 2016; 17: 883–895.
- 52.- HC Chung, SA Piha-Paul, JA Lopez-Martin, et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J. Thorac. Oncol.* 2020; 15: 618–627.
 - 53.- TW Owonikoko, K Park, R Govindan et al. Nivolumab and Ipilimumab as Maintenance Therapy in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 451. *J. Clin. Oncol.* 2021; 39: 1349–1359.
 - 54.- SM Gadgeel, NA Pennell, MJ Fidler et al. Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab in Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC). *J. Thorac. Oncol.* 2018; 13: 1393–1399.
 - 55.- M Reck, A Luft, A Szczesna, et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 3740–3748.
 - 56.- J W Goldman, M Dvorkin, Y Chen, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22: 2021.
 - 57.- CM Rudin, SV Liu, RA Soo, et al. SKYSCRAPER-02: Tiragolumab in Combination with Atezolizumab Plus Chemotherapy in Untreated Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2024; 42:324-335.
 - 58.- L Paz-Ares, Y Chen, N Reinmuth, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. *ESMO Open* 2022; 7:100408.
 - 59.- L Paz-Ares, MC Garassino, Y Chen, et al. Durvalumab ± Tremelimumab + Platinum-Etoposide in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (CASPIAN): Outcomes by PD-L1 Expression and Tissue Tumor Mutational Burden. *Clin. Cancer Res.* 2024; 30:824-835.

- 60.- M Xie, M Vuko, J Rodriguez-Canales, et al. Molecular classification and biomarkers of outcome with immunotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: analyses of the CASPIAN phase 3 study. *Mol. Cancer* 2024; 23:115.
- 61.- CM Rudin, D Balli, WV Lai, et al. Clinical Benefit From Immunotherapy in Patients with SCLC Is Associated With Tumor Capacity for Antigen Presentation. *J. Thorac. Oncol.* 2023; 18:1222-1232.
- 62.- J Trigo, V Subbiah, B Besse, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 645–654, 2020.
- 63.- Owonikoko TK, Niu H, Nackaerts K, et al. C14018 study investigators. Randomized Phase II Study of Paclitaxel plus Alisertib versus Paclitaxel plus Placebo as Second-Line Therapy for SCLC: Primary and Correlative Biomarker Analyses. *J. Thorac. Oncol.* 2020; 15:274-287.
- 64.- L. A. Byers *et al.* Proteomic profiling identifies dysregulated pathways in small cell lung cancer and novel therapeutic targets including PARP1, *Cancer Discov.*, vol. 2, no. 9, pp. 798–811, 2012, doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0112.
- 65.- M. C. Pietanza *et al.* “Randomized, double-blind, phase II study of temozolomide in combination with either veliparib or placebo in patients with relapsed-sensitive or refractory small-cell lung cancer,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 36, no. 23, pp. 2386–2394, 2018, doi: 10.1200/JCO.2018.77.7672.
- 66.- L Paz-Ares. H Hansen lectureship award. AACR 2024.
- 67.- Ponce S, Flor MJ, Falcon A, et al. Lurbinectedin in combination with irinotecan in patients with advanced solid tumors. *Ann. Oncol.* 2019; 30: Abstract 471P.
- 68.- L Paz-Ares, A Falcon, A Navarro et al. Lurbinectidin (LUR) in combination with irinotecan (IRI)= in patients with advanced solid tumors: updated results from a phase Ib-II trial. *J. Clin. Oncol.* 2024; 42: Abstract 8094P.

- 69.- L Paz-Ares, DR Spigel, Y Chen, et al. RESILIENT part 1: a phase 2 dose-exploration and dose-expansion study of second-line liposomal irinotecan in adults with small cell lung cancer. *Cancer* 2022; 128:1801-1811.
- 70.- CM Rudin, M-J Ahn, M Johnson, et al. Ifinatamab deruxtecan (I-DXd) in extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC): interim analysis of Ideate-Lung01. *J. Thorac. Oncol.* 2024; 19: S15-S16.
- 71.- A Dowlati A, AC Chiang, A Cervantes A, et al. Phase 2 Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan as Second-Line Therapy in Patients With Extensive-Stage SCLC: Results from TROPiCS-03. *J. Thorac. Oncol.* 2025; S1556-0864(24)02549-8. doi: 10.1016/j.jtho.2024.12.028.
- 72.- Y Ma, Y Yang, Y Huang, et al. A B7H3-targeting antibody-drug conjugate in advanced solid tumors: a phase 1/1b trial. *Nat Med.* 2025; doi: 10.1038/s41591-025-03600-2. Epub ahead of print. PMID:40082695.
- 73.- SR Pandana, NJ Chouhury, A Dowlati et al. First-in-human study of ABBV-706, a seizure-related homolog protein 6 (SEZ6)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in patients (pts) with advanced solid tumors. *Clin. Oncol.* 2024; 42: Abstract 8094P.
- 74.- A Ajay, H Wang, A Rezvani, et al. Assessment of targets of antibody drug conjugates in SCLC. *NPJ. Precis. Oncol.* 2025; 9:1. doi: 10.1038/s41698-024-00784-7. PMID: 39748112; PMCID: PMC11696236.
- 75.- Z Chen, L Wu, Q Wang, et al. Brief Report: Ivonescimab Combined With Etoposide Plus Carboplatin as First-Line Treatment for Extensive-Stage SCLC: Results of a Phase 1b Clinical Trial. *J. Thorac. Oncol.* 2025 Feb;20(2):233-239.
- 76.- Y Cheng, J Shi, SX Meng, et al. Phase 2 study of the efficacy and safety of BNT327/PM8002 plus systemic chemotherapy as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC). *J. Thorac. Oncol.* (2025) 20 (3): S181-S207.
- 77.- EM Nguyen, H Taniguchi, JM Chan, et al. Targeting Lysine-Specific Demethylase 1 Rescues Major Histocompatibility Complex Class I

- Antigen Presentation and Overcomes Programmed Death-Ligand 1 Blockade Resistance in SCLC. *J. Thorac Oncol.* 2022; 17:1014–31.
- 78.- X Chen, Q Lu, H Zhou, et al. A membrane-associated MHC-I inhibitory axis for cancer immune evasion. *Cell* 2023; 186: 3903–3920.e21.
 - 79.- LA Byers, J Wang, MB Nilsson, et al. Proteomic profiling identifies dysregulated pathways in small cell lung cancer and novel therapeutic targets including PARP1. *Cancer Discov.* 2012; 2: 798–811.
 - 80.- T Sen, BL Rodriguez, L Chen et al. Targeting DNA damage response promotes antitumor immunity through STING-mediated T-cell activation in small cell lung cancer. *Cancer Discov.* 2019; 9: 646–61.
 - 81.- A Thomas, R Vilimas, C Trindade, et al. Durvalumab in Combination with Olaparib in Patients with Relapsed SCLC: Results from a Phase II Study. *J. Thorac. Oncol.* 2019; 14: 1447–57.
 - 82.- NF Abdel Karim, J Miao, KL Reckamp, et al. SWOG S1929: Phase II randomized study of maintenance atezolizumab (A) versus atezolizumab + talazoparib (AT) in patients with SLFN11 positive extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC). *J. Clin. Oncol.* 2023; 41(16_suppl):8504–8504.
 - 83.- K Kundu, RJ Cardnell, B Zhang, et al. SLFN11 biomarker status predicts response to lurbinectedin as a single agent and in combination with ATR inhibition in small cell lung cancer. *Transl. Lung Cancer Res.* 2021; 10:4095–105.
 - 84.- S Ponce-Aix, A Navarro, R Bernabe, et al. 2SMALL (NCT04253145) phase I part: lurbinectedin (LUR) in combination with atezolizumab (ATZ) for second line extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) patients (pts). *J. Immunother. Cancer* 2021 Nov;9(Suppl 2):A493–A493.
 - 85.- S Ponce-Aix, A Navarro, ME Olmedo. Safety and Efficacy of Lurbinectedin Plus Atezolizumab as Second-Line Treatment for Advanced Small-Cell Lung Cancer: Results of the 2SMALL Phase 1/2 Study (NCT04253145). *ASCO* 2025.

- 86.- L Paz-Ares, H Borghaei, SV Liu, et al. IMforte: results from a Phase III study of first-line (1L) maintenance treatment (tx) with lurbinectedin (lurbi) + atezolizumab (atezo) vs atezo in patients (pts) with ES-SCLC. *ASCO* 2025.
- 87.- <https://www.thepharmaletter.com/pharmamar-releases-top-line-data-on-zepzelca-and-tecentriq-combo-in-lung-cancer>
- 88.- MJ Giffin, K Cooke, EK Lobenhofer, et al. AMG 757, a half-life extended, DLL3-targeted bispecific T-cell engager, shows high potency and sensitivity in preclinical models of small-cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2021; 27:1526–37.
- 89.- M Giffin, K Cooke, E Lobenhofer, et al. Targeting DLL3 with AMG 757, a BiTE® Antibody Construct, and AMG 119, a CAR-T, for the Treatment of SCLC. *J. Thorac. Oncol.* 2018; 3: S971.
- 90.- L Paz-Ares, S Champiat, WV Lai, et al. Tarlatamab, a First-in-Class DLL3-Targeted Bispecific T-Cell Engager, in Recurrent Small-Cell Lung Cancer: An Open-Label, Phase I Study. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41: 2893-2903.
- 91.- Dowlati A, Hummel HD, Champiat S, et al. Sustained Clinical Benefit and Intracranial Activity of Tarlatamab in Previously Treated Small Cell Lung Cancer: DeLLphi-300 Trial Update. *J. Clin. Oncol.* 2024; 42: 3392-3399.
- 92.- MJ Ahn, BC Cho, E Felip, et al.; DeLLphi-301 Investigators. Tarlatamab for Patients with Previously Treated Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2023; 389: 2063-2075.
- 93.- CM Rudin, G Mountzios, L Sun et al. Tarlatamab versus chemotherapy (CTx) as second-line (2L) treatment for small cell lung cancer (SCLC): Primary Analysis of Ph3 DeLLphi-304. *ASCO* 2025.
- 94.- M. Wermke, V. Gambardella, Y. Kuboki et al. Phase I trial of the delta-like ligand-3 (DLL3)/CD3 IgG-Like T cell engager BI 764532 in patients (pts) with DLL3-positive tumors: Updated data. *Annals of Oncology* 2024; 35 (suppl_2): S482-S535.

- 95.- M Beltran, ML Johnson, P Jain, et al. Updated results from a phase 1/2 study of HPN328, a tri-specific, half-life ext, ended DLL3-targeting T-cell engager in patients with small cell lung cancer (SCLC) and other neuroendocrine cancers (NEC). *J. Clin. Oncol.* 2024; 42S: 361P
- 96.- CM Rudin, M Reck M, ML Johnson ML, et al. Emerging therapies targeting the delta like ligand 3 (DLL3) in small cell lung cancer. *J. Hematology and Oncol.* 2023; 16:66.
- 97.- LA Byers, A Chiappori, MAD Smit, et al. Phase 1 study of AMG 119, a chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy targeting DLL3, in patients with relapsed/refractory small cell lung cancer (SCLC). *J. Clin. Oncol.* 2019;37(15_suppl):TPS8576–TPS8576.
- 98.- P Ponath, D Menezes, C Pan, et al. A Novel, Fully Human Anti-fucosyl-GM1 Antibody Demonstrates Potent In Vitro and In Vivo Antitumor Activity in Preclinical Models of Small Cell Lung Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24: 5178–89.
- 99.- Q Chu, NB Leighl, V Surmont, et al. BMS-986012, an Anti-Fucosyl-GM1 Monoclonal Antibody as Monotherapy or in Combination with Nivolumab in Relapsed/Refractory SCLC: Results from a First-in-Human Phase 1/2 Study. *JTO. Clin. Res. Rep.* 2022; 3:100400.
- 100.- MJ Edelman, M Dvorkin, K Laktionov, et al. Randomized phase 3 study of the anti-disialoganglioside antibody dinutuximab and irinotecan vs irinotecan or topotecan for second-line treatment of small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2022; 166:135–42.
- 101.- J Theruvath, M Menard, BAH Smith, et al. Anti-GD2 synergizes with CD47 blockade to mediate tumor eradication. *Nat. Med.* 2022; 28333-344.
- 102.- L Reppel, O Tsahouridis, J Akulian, et al. Targeting disialoganglioside GD2 with chimeric antigen receptor-redirected T cells in lung cancer. *J. Immunother. Cancer* 2022; 12:10(1).
- 103.- F Del Bufalo, B De Angelis, I Caruana I, et al. GD2-CART01 for Relapsed or Refractory High-Risk Neuroblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388:1284–95.

- 104.- Y Nishiga, AP Drainas, M Baron, et al. Radiotherapy in combination with CD47 blockade elicits a macrophage-mediated abscopal effect. *Nat. Cancer* 2022; 3:1351-1366.
- 105.- R Advani, I Flinn, L Popplewell, et al. CD47 Blockade by Hu5F9-G4 and Rituximab in Non-Hodgkin's Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379: 1711-1721.
- 106.- NJ Lakhani, LQM Chow, JF Gainor, et al. Evorpacept alone and in combination with pembrolizumab or trastuzumab in patients with advanced solid tumours (ASPEN-01): a first-in-human, open-label, multicentre, phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol.* 2021; 22:1740-1751.