

Carcinoma de pulmón de célula pequeña: reporte de un caso con respuesta clínica completa al tratamiento con quimioinmunoterapia

Small cell lung cancer: case report with complete clinical response to chemoimmunotherapy

»Handerson Rafael Osma Charris^{1,2}



»Daniel González Hurtado^{3,4}



»Susana Alzate⁵



»Miller Lasso Carlosama⁶



¹ Fundación Colombiana de Cancerología Clínica Vida, Medellín, Colombia.

² Hospital Alma Mater de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Clínica de Oncología Astorga, Medellín, Colombia.

⁴ Hospital Universitario San Vicente Fundación Rionegro, Rionegro, Colombia.

⁵ Universidad CES, Medellín, Colombia.

⁶ Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia.

Recibido el 12 de junio de 2024; aceptado el 14 de mayo de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.709>

Resumen

Introducción: el carcinoma de pulmón de célula pequeña (CPCP) corresponde al 15 % de los casos de cáncer de pulmón. Se clasifica como enfermedad extendida (CPCP-EE) si hay metástasis o si el volumen de enfermedad no puede ser abarcado en un campo único de radioterapia. Dos tercios de los casos debutan con enfermedad extendida y por ende con pobre pronóstico. A pesar de lograr altas tasas de respuesta objetiva (TRO) al tratamiento, las tasas de respuesta completa (RC) no superan el 3 % y la gran mayoría de pacientes recae tempranamente. Actualmente el bloqueo del eje PD-1 en combinación con quimioterapia a base de platinos es el estándar de cuidado. **Caso:** paciente de 57 años con CPCP-EE que tras cuatro ciclos con quimioinmunoterapia con durvalumab y carboplatino+etopósido logra RC, la cual mantiene luego veintidós meses de tratamiento. **Conclusión:** se ha encontrado relación entre la TRO y la supervivencia, pero se desconoce si la RC puede ser un subrogado de supervivencia global en CPCP en la era de la inmunoterapia. En este caso, la ausencia de factores de mal pronóstico como la enfermedad metastásica extratorácica, probablemente haya favorecido la RC. Biomarcadores como PD-L1 y TMB al día de hoy no permiten seleccionar el

* **Autor para correspondencia:** Handerson Osma. Especialista en Medicina Interna y en Oncología Clínica, Fundación Colombiana de Cancerología Clínica Vida y Hospital Alma Mater de Antioquia.

Correo electrónico: andersonosma@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.709>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

tratamiento. En estudios de transcriptómica el subtipo inflamado (CPCP-I) parece tener un mayor beneficio derivado de la inmunoterapia, sin embargo, se requieren estudios de validación prospectiva.

Palabras clave: carcinoma de pulmón de células pequeñas; inhibidores de puntos de control inmunológico; durvalumab; tasa de respuesta objetiva; sobrevida; biomarcadores.

Abstract

Introduction: Small cell lung carcinoma (SCLC) accounts for 15% of lung cancer cases. It is classified as extensive stage (ES-SCLC) when there is metastasis or if the volume of disease cannot be covered in a single radiotherapy field. Two-thirds of cases present with extensive disease and therefore with a poor prognosis. Despite achieving high objective response rates (ORR) to treatment, complete response (CR) rates do not exceed 3% and the vast majority of patients relapse early. Currently, immunotherapy, especially PD-1 axis blockade in combination with platinum-based chemotherapy is the standard of care. **Case:** 57-year-old patient with stage ES-SCLC who achieved CR after four cycles of chemoimmunotherapy with durvalumab and carboplatin + etoposide, which is maintained after twenty-two months of treatment. **Conclusion:** A relationship has been found between ORR and survival, but it is unknown whether CR can be a surrogate for overall survival in SCLC in the era of immunotherapy. In this case, the absence of poor prognostic factors such as extra-thoracic metastatic disease probably favored CR. Biomarkers such as PD-L1 and TMB currently do not allow for treatment selection. In transcriptomic studies, the inflamed subtype (SCLC-I) appears to have a greater benefit from immunotherapy, however it requires prospective validation studies.

Keywords: small cell lung carcinoma; immune checkpoint inhibitors; durvalumab; overall response rate; survival; biomarkers.

Introducción

El cáncer de pulmón es la neoplasia maligna con mayor incidencia y mortalidad en el mundo.¹ En el año 2022 se presentaron 2.480.675 nuevos casos y 1.817.469 muertes, representando el tipo de cáncer más frecuente en hombres, seguido del cáncer de próstata, y el segundo más frecuente en mujeres, luego del cáncer de mama.^{1,2} El CPCP representa aproximadamente el 15 % de los carcinomas pulmonares.³ Se encuentra fuertemente asociado a la exposición al tabaco y clínicamente se caracteriza por un curso altamente agresivo con rápido cre-

imiento tumoral, diseminación metastásica temprana y frecuente compromiso de hígado y cerebro.^{3,4}

Se clasifica en enfermedad limitada (CPCP-EL) cuando el volumen de enfermedad se encuentra en un hemitórax y puede abarcarse dentro de un campo único de radioterapia tolerable, o en enfermedad extendida (CPCP-EE) si no cumple estos criterios o hay enfermedad metastásica según el TNM.^{5,6} El pronóstico del CPCP-EE es pobre, con medianas de supervivencia global (SG) a cinco años que históricamente han sido menores de 7 %.^{3,7}

Por más de tres décadas la combinación de quimioterapia a base de platinos (cisplatino o carboplatino) más etopósido fue la única alternativa terapéutica en primera línea para los pacientes con CPCP-EE.³ Recientemente, la combinación de inhibidores de los puntos de control inmune, en especial el bloqueo del eje PD-1 con la quimioterapia, ha demostrado mejorar la SG y se ha convertido en el nuevo estándar de cuidado.^{8,9}

(Tabla 1). Atezolizumab y durvalumab, ambos anticuerpos anti PD-L1, fueron los primeros inhibidores de punto de control inmune en ser aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) en combinación con quimioterapia como tratamiento de primera línea para pacientes con CPCP-EE y su uso en Colombia está autorizado por el INVIMA con base en los resultados de los ensayos IMpower133 y CASPIAN, respectivamente.⁸⁻¹⁰

Tabla 1.

Ensayos fase 3 de quimioinmunoterapia para CPCP-EE en primera línea *

Estudio	Brazos de tratamiento	N	TRO (%)	RP (%)	RC (%)	mDR, meses	mSLP, meses (HR; IC 95 %)	mSG, meses (HR; IC 95 %)	2 años (%)	3 años (%)	5 años (%)
Impower133	-CE+atezolizumab	403	60.2	57.7	2.5	4.2	5.2 (0.77; 0.62-0.96; p= 0.02)	12.3 (0.70; 0.54-0.91; p= 0.007)	22	16	12
	-CE+placebo		64.4	63.4	1.0	3.9	4.3	10.3	16	NR	NR
CASPIAN	-PE+durvalumab	805	68.0	65.0	3.0	5.1	5.1 (0.80; 0.66-0.96)	12.9 (0.75; 0.62-0.91; p= 0.0032)	22.9	17.6	NR
	-PE+durvalumab+ tremelimumab		58.0	55.0	3.0	5.2	4.9 (0.84; 0.70-1.01)	10.4 (0.82; 0.68-1.00; p= 0.045)	22.9	15.3	NR
	-PE		58.0	57.0	1.0	5.1	5.4	10.3	13.9	5.8	NR
KEYNOTE-604**	-PE+ pembrolizumab	453	70.6	68.9	1.8	4.2	4.5 (0.75; 0.61-0.91; p= 0.0023)	10.8 (0.80; 0.64-0.98; p= 0.0164)***	22.5	15.5	NR
	-PE+placebo		61.8	60.9	0.9	3.7	4.3	9.7	11.2	5.9	NR

Nota: CE= carboplatino+etoposido; IC= intervalo de confianza; HR= hazard ratio; mDR= mediana de duración de respuesta; mSG= mediana de supervivencia global; mSLP= mediana de supervivencia libre de progresión; N=número de pacientes aleatorizados; NR= no reportado; PE= platino (carboplatino o cisplatino)+etopósido; RC= respuesta completa; RP= respuesta parcial; SG= supervivencia global; TRO= tasa de respuesta objetiva.

* Solo moléculas disponibles en Colombia.

** No aprobado para el tratamiento de CPCP-EE.

*** Límite de eficacia preespecificado no alcanzado (0.0128).

El CPCP es un tumor quimiosensible, con tasas de respuesta objetiva (TRO) entre 60 y 80 % en la enfermedad extendida en primera línea de tratamiento.^{8,9} Las respuestas completas, no obstante, son raras y no superan el 3 %^{8,9} (Tabla 1). Adicionalmente, la mediana de duración de la respuesta es corta, inferior a seis meses.^{8,9,11} Sin embargo, el bloqueo del eje PD-1 ha demostrado aumentar la supervivencia a cinco años hasta el 12 %.¹² Se han estudiado algunas características clínicas y moleculares para intentar identificar

aquellos pacientes que derivarán un mayor beneficio de la adición de la inmunoterapia y, por lo tanto, una mayor SG en CPCP-EE; entre estas, el número de órganos comprometidos por metástasis, la presencia de metástasis cerebrales o hepáticas, los niveles de LDH, el estado funcional y el subtipo molecular inflamado (CPCP-I).^{4,13-15} También se ha encontrado una asociación modesta entre la TRO y la supervivencia en pacientes con CPCP-EE tratados con quimioinmunoterapia.^{16,17}

A continuación, se presenta el reporte de caso de una paciente con CPCP-EE tratado en una institución oncológica de la ciudad de Medellín, Colombia, que ha logrado respuesta completa (RC) al tratamiento con quimioinmunoterapia con durvalumab.

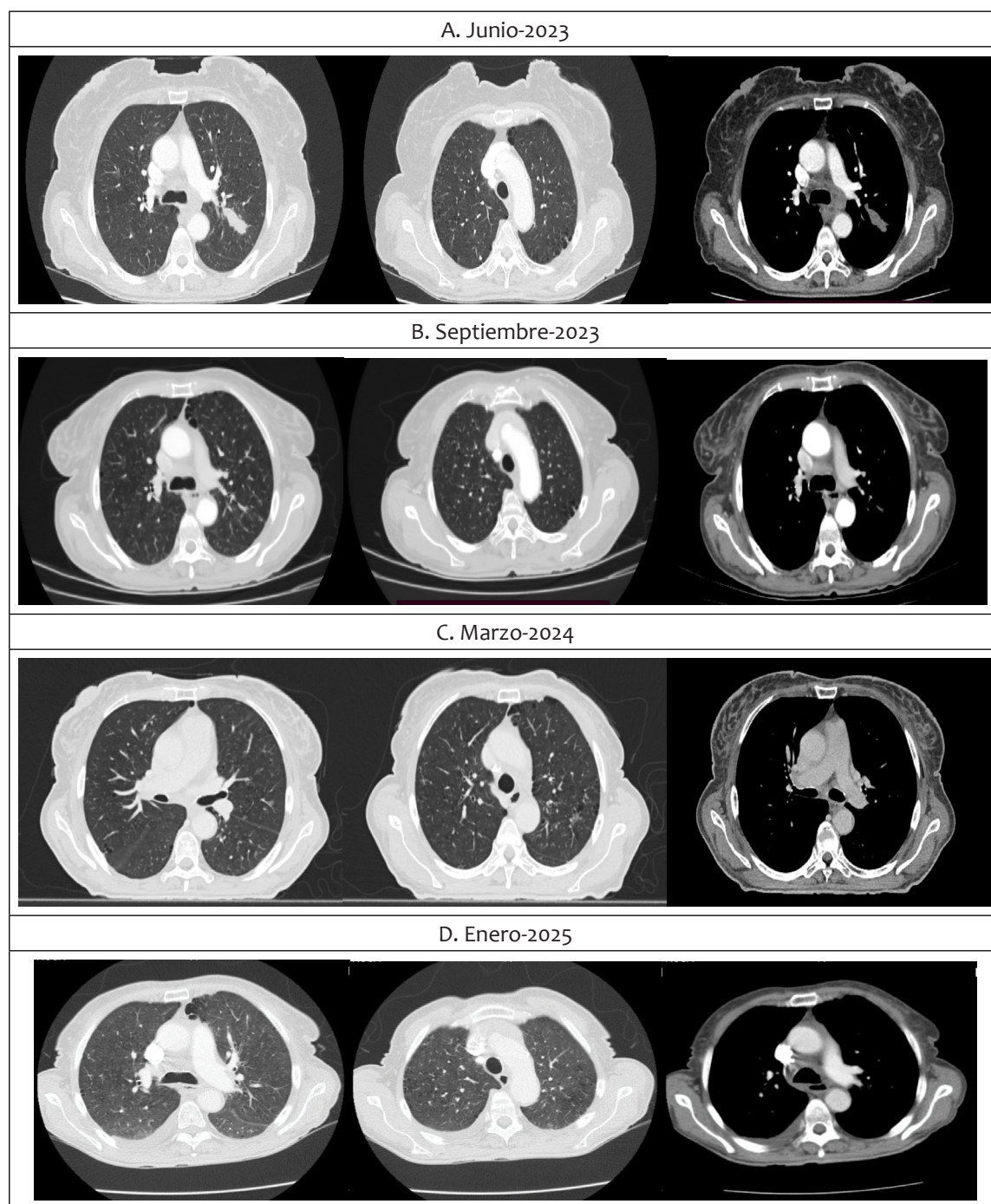
Caso clínico

Paciente femenina de 57 años de edad, con antecedente personal de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tabaquismo activo (índice paquete-año de 40) y estridor laríngeo, secuela de una intubación orotraqueal prolongada por falla respiratoria en diciembre de 2022. En junio de 2023 fue hospitalizada por empeoramiento de su disnea. Se realizó una TAC de tórax que reveló una lesión ovalada de contornos irregulares con densidad de tejido blando asociada a infiltrados en vidrio esmerilado de alrededor de 21x34x20 mm, localizada en el segmento posterior del lóbulo superior izquierdo y múltiples

lesiones de aspecto micronodular con densidad intermedia, de contornos irregulares en ambos lóbulos superiores de predominio en el izquierdo y en el segmento posteromedial del lóbulo inferior derecho de aspecto infiltrativo tumoral. Adicionalmente se reportaron adenopatías para-traqueales izquierdas y en la ventana aortopulmonar. La TAC de abdomen descartó metástasis a este nivel y la resonancia magnética nuclear de cerebro demostró ausencia de enfermedad metastásica en el sistema nervioso central. Su valor de LDH era de 253 U/L (valor normal hasta 246 U/L). Una biopsia percutánea confirmó el diagnóstico de un carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, con marcadores de inmunohistoquímica positivos para cromogranina y sinaptofisina, TTF-1 negativo y Ki67 del 80 %. Dada la presentación clínica y los hallazgos en las tomografías, se concluyó que se trataba de un CPCP y se clasificó como estadio extendido IVa por compromiso metastásico pulmón-pulmón (cT4N2M1a) (Figura 1A). Fue dada de alta y regresó en julio de 2023 por empeoramiento del estridor con una obstrucción vía aérea superior por parálisis vocal bilateral, requiriendo traqueostomía.

Figura 1.

Evolución radiológica de la tomografía de tórax de la paciente.



A) Al momento del diagnóstico se ilustra la masa pulmonar en el segmento posterior del lóbulo superior izquierdo asociado a nódulos metastásicos en pulmón contralateral y adenopatías en la ventana aortopulmonar. B) Tras cuatro ciclos de inducción con carboplatino+etopósido +durvalumab, se evidencia la práctica desaparición de la masa pulmonar, los nódulos contralaterales y las adenopatías mediastinales, hallazgos consistentes con respuesta completa al tratamiento. C) Tras completar once ciclos de tratamiento con durvalumab, se observa la respuesta completa mantenida. D) Última tomografía de revaloración realizada, donde mantiene la respuesta completa en la masa pulmonar y se evidencia el derrame pleural bilateral escaso.

En la primera evaluación por oncología presentaba un ECOG 1. Recibió cuatro ciclos de quimioterapia con carboplatino+etopósido+durvalumab entre julio y septiembre de 2023 con buena tolerancia a los dos primeros, presentando mejoría clínica dada por resolución de la disnea y disminución en los requerimientos de oxígeno suplementario. En el ciclo 4 experimentó toxicidad hematológica grave por anemia grado 3 que requirió transfusión de glóbulos rojos empacados. Las tomografías de revaloración de septiembre de 2023 mostraron RC al tratamiento y continuó en terapia de mantenimiento con durvalumab (Figura 1B). En enero de 2024 tuvo un episodio de broncoaspiración y neumonía posterior al retiro de la traqueostomía, por lo cual requirió nuevamente estancia en UCI. Durante ese proceso se descartó recaída y continuó con durvalumab (Figura 1C). En diciembre de 2024 estuvo hospitalizada por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); se realizó una TAC de tórax en enero de 2025 en la que se mantiene la RC, evidenciando un pequeño derrame pleural bilateral cuyo estudio reportó un trasudado y se interpretó secundario a la ICC (Figura 1D). Luego de este evento continuó con durvalumab sin nuevos síntomas sugestivos de progresión ni eventos adversos inmuno-relacionados en su última consulta en mayo de 2025.

Discusión

Si bien la mortalidad por cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) ha disminuido notablemente en los últimos años coincidiendo con la introducción de las terapias dirigidas y la inmunoterapia en el armamento terapéutico, la mortalidad por CPCP ha disminuido de forma más modesta, sin mejoría notable en la supervivencia a través del tiempo.¹⁸

Dos ensayos de fase 3 demostraron la eficacia de la inhibición del eje PD-1 como terapia de

primera línea en pacientes con CPCP-EE. En el IMpower133, 403 pacientes fueron aleatorizados a cuatro ciclos de atezolizumab o placebo más carboplatino y etopósido (CE), seguido de mantenimiento con atezolizumab o placebo. Una mejora significativa en la SG fue demostrada a favor del brazo de atezolizumab (HR, 0.70; IC 95 %: 0.54-0.91; p= 0.007).⁸ Por su parte, en el estudio CASPIAN, 805 pacientes fueron asignados aleatoriamente a cuatro ciclos de inducción con durvalumab más platino-etopósido (PE), durvalumab más tremelimumab más PE o PE. Se permitió el uso de cisplatino o carboplatino en todos los grupos y se continuó con durvalumab en los brazos de inmunoterapia en la fase de mantenimiento. Se permitía irradiación profiláctica cerebral (PCI) sólo en el brazo de PE. Durvalumab más PE demostró una mejoría significativa en la SG frente a PE (HR 0.73; IC 95 %: 0.59-0.91; p= 0.0047), mientras que la combinación de PE con durvalumab y tremelimumab no demostró mejoría en la SG frente a PE (HR 0.82; IC 95 %: 0.68-1.00; p= 0.045).^{9,19} Un tercer ensayo, el KEYNOTE-604, falló en demostrar beneficio en SG con pembrolizumab y por lo tanto su uso no está aprobado para esta indicación¹¹ (Tabla 1).

Tanto atezolizumab como durvalumab están aprobados en Colombia para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCP-EE.¹⁰ En este caso particular, la paciente recibió durvalumab con carboplatino y etopósido, logrando respuesta completa tras finalizar los cuatro ciclos de quimioinmunoterapia y la respuesta se mantiene en las últimas tomografías de enero de 2025. Se escogió este esquema con base en la evidencia del ensayo CASPIAN y a la disponibilidad de datos de seguimiento a largo plazo, con SG a tres años de 17.6 % con durvalumab+PE, en comparación con 5.8 % para PE.²⁰ Recientemente se publicaron los resultados del IMbrella A, un estudio fase IV observacional de brazo único como extensión del IMpower133 de los pacientes tratados en este ensayo con atezolizumab. En

este se reportó una SG a 5 años de 12 %¹² (Tabla 1). Adicionalmente, un estudio de vida real comparó la eficacia y seguridad de durvalumab y atezolizumab en combinación con quimioterapia en primera línea de tratamiento para pacientes con CPCP-EE, encontrando una mayor SG (mediana de SG 14.7 vs. 11.6 meses [HR 0.59; IC 95 %: 0.38-0.92; p= 0.020]) y una menor tasa de eventos inmuno-relacionados (32.7 % vs. 47.8 % vs. p= 0.157) en los que recibieron durvalumab.²¹ Sin embargo, estos resultados están limitados por la naturaleza retrospectiva del estudio en una muestra relativamente pequeña (n= 101). La paciente presentada superó la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) y de SG de los ensayos CASPIAN e IMpower133 y no ha presentado eventos inmuno-relacionados durante su tratamiento (Tabla 1).

Lo más llamativo del caso es la TRO alcanzada. Las respuestas completas al tratamiento son escasas y en general no superan el 3 % en ensayos clínicos contemporáneos.^{8,9,11} Uno de los factores que puede explicar esta TRO es la localización de las metástasis. Se ha documentado que los pacientes con compromiso metastásico en sistema nervioso central o en hígado, pobre estado funcional, pérdida significativa de peso y elevación de la LDH, tienen pronóstico adverso.^{8,9,22} En un análisis *post hoc* del ensayo CASPIAN, los pacientes con metástasis hepáticas tuvieron un menor beneficio del tratamiento con durvalumab vs. placebo (HR 0.87; IC 95 % 0.66-1.16) que aquellos sin estas (HR 0.68; IC 95 % (0.53-0.88)).¹⁹ También, los largos supervivientes tuvieron menos probabilidad de tener factores pronóstico adversos, como ECOG 1 (vs, ECOG 0) y presencia de metástasis hepáticas y cerebrales que la población global del estudio; la mayoría de largos supervivientes completó la fase de quimioterapia y tuvieron una mayor exposición global al tratamiento y una mayor TRO y SLP en comparación con la población con intención a tratar.¹³

Por otro lado, en el IMpower133 los pacientes

con metástasis hepáticas tuvieron una menor SG tanto en la rama de atezolizumab (9.3 vs. 16.8 meses) como en la rama de placebo (7.8 vs. 11.2 meses). Resultados similares se observaron en los pacientes con metástasis cerebrales (8.5 vs. 12.6 meses y 9.7 vs. 10.4 meses).⁸ Es de aclarar que estos resultados son netamente exploratorios y que la presencia de estos factores pronósticos no excluye el beneficio de la inmunoterapia. En el caso reportado, la paciente carecía de metástasis cerebrales y hepáticas y presentaba enfermedad metastásica exclusivamente a nivel pulmonar, lo cual pudo haber favorecido la RC. Resultados en estudios de validación retrospectiva o con un pequeño número de pacientes con CPCP también sugieren un pronóstico más favorable en quienes no tienen enfermedad metastásica extratorácica.^{22,23}

Se ha encontrado una posible asociación entre la TRO y la SG. Un estudio retrospectivo de más de 8.700 pacientes aleatorizados en ensayos clínicos fase III de primera línea en CPCP-EE en la era preinmunoterapia demostró una asociación favorable entre la TRO y la SG ($R^2= 0.3314$), siendo mayor cuando se analizaron estudios en los que la irradiación craneal profiláctica se daba a quienes tenían una TRO al tratamiento ($R^2= 0.6279$).¹⁶ De forma similar, en un análisis del ensayo CASPIAN se encontró que los pacientes respondedores a PE+durvalumab tuvieron menor posibilidad de tener eventos de SG a las seis semanas (HR: 0.77 [IC 95%: 0.63-0.95]) y veinte semanas (HR: 0.47 [IC 95 %: 0.28-0.79]) respecto a los no respondedores.¹⁷ Resultados equivalentes han sido evidenciados en ensayos de inmunoterapia en pacientes con CPCNP.^{24,25} Estos resultados pudieran explicar que la RC que logró la paciente con la quimioinmunoterapia puede ser un factor que esté favoreciendo una mayor probabilidad de supervivencia a largo plazo. Sin embargo, a la fecha no hay evidencia de que la TRO sea un subrogado de SG en CPCP.

En contraste con el CPCNP, en donde hay dianas terapéuticas específicas y biomarca-

dores predictivos de respuesta, en el CPCP se carece de estos. La expresión de PD-L1 y la carga mutacional tumoral (TMB) han sido los biomarcadores más estudiados, sin embargo, no han logrado demostrar utilidad sólida en ensayos clínicos contemporáneos.^{26,27} PD-L1 tiene baja reproducibilidad, y en el CPCP, su expresión es frecuentemente baja en comparación con otros tumores.²⁸ Por otro lado, un umbral de TMB por encima del cual se pueda predecir un mayor beneficio de la inmunoterapia no se ha podido confirmar en ensayos de quimioinmunoterapia de primera línea.²⁹

En línea con hallazgos previos de tres factores de transcripción clave (ASCL1, NEUROD1, POU2F3) que definieron tres subtipos moleculares predominantes de CPCP (CPCP-A, CPCP-N y CPCP-P, respectivamente), un análisis transcripcional ha revelado un cuarto subtipo biológicamente distinto con menor expresión de estos factores.¹⁵ Este subtipo inflamado (CPCP-I) representa aproximadamente el 18 % de las muestras de CPCP-EE humano, generalmente tiene una mayor expresión de moléculas de punto de control inmunitario, de genes que codifican HLA y presenta infiltrados inmunes y puntuaciones de actividad citolítica más altos en comparación con los otros subtipos. La validación posterior con secuenciación de ARN de muestras del ensayo IMpower133 reveló una SG significativamente mayor en CPCP-I en comparación con todos los demás subtipos (HR= 0.566, IC 95 % 0.321-0.998) en pacientes tratados con quimioinmunoterapia, y un beneficio relativo numéricamente mayor en la SG de atezolizumab más CE versus placebo más CE en este subtipo (18.2 vs. 10.4 meses), aunque todos los subtipos tuvieron algún grado de beneficio.¹⁵ Estos resultados, aunque ciertamente limitados por la naturaleza retrospectiva y no planificada del análisis, son prometedores y requieren validación prospectiva, preferiblemente en el marco de ensayos clínicos aleatorios.

Conclusiones

En conclusión, las tasas de respuesta completa al tratamiento con quimioinmunoterapia en primera línea en pacientes con CPCP-EE son escasas. Nuestro caso ilustra un beneficio mayor en la SG en los respondedores a quimioinmunoterapia en comparación con los no respondedores. Se ha encontrado una mayor proporción de pacientes con TRO en los largos supervivientes tratados con durvalumab+PE, usualmente en ausencia de factores de mal pronóstico. Sin embargo, esta evidencia se sustenta en análisis retrospectivos y no preplaneados de los ensayos pivotaes. Se han estudiado biomarcadores para intentar determinar aquellos pacientes que pueden derivar un mayor beneficio de la adición de la inmunoterapia, sin embargo, no se ha encontrado un marcador confiable.

Aspectos éticos

De acuerdo a las disposiciones de la legislación colombiana y amparados en el artículo 11 de la Resolución 008430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, “Investigación sin riesgo: son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”. De acuerdo con este enunciado y por tratarse de un reporte de caso en el cual no se realizan intervenciones sobre los pacientes, este estudio es considerado como investigación sin riesgo y sin potencial de causar daño biológico, psicológico o social. Los autores aportaron el consentimiento informado mediante el cual la paciente acepta la publicación del caso.

Agradecimientos

A nuestros pacientes.

Conflictos de interés

Los autores no tenemos conflictos de interés.

Fuente de financiación

Recursos propios.

Colaboraciones

Todos los autores colaboraron en la concepción y diseño del estudio, la adquisición y el análisis de los resultados, y en la escritura del manuscrito y su revisión crítica.

Biografía de autores

Handerson Rafael Osma. Médico Especialista en Medicina Interna, Especialista en Oncología Clínica.

Daniel González. Médico Especialista en Medicina Interna, Especialista en Oncología Clínica.

Susana Alzate. Médica General.

Miller Lasso. Médico Especialista en Medicina Interna, Especialista en Oncología Clínica.

Int Agency Res Cancer, World Health Organization; 2022. Consultado el 18 abril de 2024. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>

3. Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2017 Dec;17(12):725-737. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2020.03.002>
4. Zugazagoitia J, Paz-Ares L. Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: First-Line and Second-Line Treatment Options. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022 Feb 20;40(6):671-680. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jco.21.01881>
5. Micke P, Faldum A, Metz T, Beeh KM, Bittinger F, Hengstler JG, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer--what limits limited disease? *Lung Cancer* [Internet]. 2002 Sep;37(3):271-6. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0169-5002\(02\)00072-7](https://doi.org/10.1016/s0169-5002(02)00072-7)
6. Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, Shaikh Z, Goldstraw P; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2009 Sep;4(9):1049-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181b27799>
7. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA. Cancer J Clin* [Internet]. 2022;72(1):7-33. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21708>

Referencias

1. Globocan. Lung Cancer Fact Sheet. [Internet] Int Agency Res Cancer, World Health Organization; 2022. Consultado el 18 abril de 2024. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/15-trachea-bronchus-and-lung-fact-sheet.pdf>
2. Globocan. World Fact Sheet. [Internet].

8. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Dec 6;379(23):2220-2229. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809064>
9. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. CASPIAN investigators. 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* [Internet]. 2019 Nov 23;394(10212):1929-1939. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6)
10. Invima.gov.co [Internet]. Consulta datos de producto. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Consultado el 20 de abril de 2024. Disponible en: https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
11. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, Gottfried M, Peters S, Csösz T, et al. KEYNOTE-604 Investigators. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Jul 20;38(21):2369-2379. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00793>
12. Liu SV, Dziadziuszko R, Sugawara S, Kao S, Hochmair M, Huemer F, et al. Five-Year Survival in Patients with ES-SCLC Treated with Atezolizumab in IMpower133: Imbrella a Extension Study Results. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2023;18(11):S44-S45. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.025>
13. Reinmuth N, Goldman JW, Garassino MC, Chen Y, Hotta K, Poltoratskiy A et al. Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + platinum-etoposide (EP) in 1L extensive-stage (ES) SCLC: Characteristics of long-term survivors in the CASPIAN study. *Ann Oncol* [Internet]. 2022;33(suppl 2):S97-S98 (abstr 1410). Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)00288-5/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)00288-5/fulltext)
14. Liu SV, Mok TSK, Nabet BY, Mansfield AS, De Boer R, Losonczy G, et al. Clinical and molecular characterization of long-term survivors with extensive-stage small cell lung cancer treated with first-line atezolizumab plus carboplatin and etoposide. *Lung Cancer* [Internet]. 2023 Dec;186:107418. Disponible en: <https://doi.org/j.lungcan.2023.107418>
15. Gay CM, Stewart CA, Park EM, Diao L, Groves SM, Heeke S, et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities. *Cancer Cell* [Internet]. 2021 Mar 8;39(3):346-360.e7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.12.014>
16. Hotta K, Kiura K, Fujiwara Y, Takigawa N, Oze I, Ochi N, et al. Association between incremental gains in the objective response rate and survival improvement in phase III trials of first-line chemotherapy for extensive disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2009 May;20(5):829-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp020>
17. Johal S, Fischer C, Cawston H, Jiang H, Brannman L. (EP14.04-002). The Impact of Response on Survival in Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer in the CASPIAN Study. ePoster. Presented at the IASLC 2022 World Conference of Lung Cancer (WCLC); Viena, Austria. 6-9 Aug 2022. Disponible en: <https://education.iaslc.org/Users/ChromelessAssetSingleViewer.aspx?LearningActivityAssetID=YykVoKhUw1A-055kXJRASYQ%3d%3d&FromLearningActivi->

tyAssetItemForList=1

18. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med*. 2020 Aug 13;383(7):640-649. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916623>
19. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. CASPIAN investigators. 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* [Internet]. 2021 Jan;22(1):51-65. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30539-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30539-8)
20. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, 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* [Internet]. 2022 Apr;7(2):100408. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100408>
21. Vince M, Naqvi SMH, Pellini B, Verbosky M, Melzer D. Real-world comparison of the efficacy and safety of atezolizumab versus durvalumab in extensive-stage small cell lung cancer. *Lung Cancer* [Internet]. 2024 Dec;198:107999. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.107999>
22. Tendler S, Grozman V, Lewensohn R, Tsakonas G, Viktorsson K, De Petris L. Validation of the 8th TNM classification for small-cell lung cancer in a retrospective material from Sweden. *Lung Cancer* [Internet]. 2018 Jun;120:75-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.03.026>
23. Shirasawa M, Fukui T, Kusuhaara S, Hiyoshi Y, Ishihara M, Kasajima M, et al. Prognostic significance of the 8th edition of the TNM classification for patients with extensive disease small cell lung cancer. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2018 Nov 21;10:6039-6047. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S181789>
24. Solomon BJ, Loong HH, Summers Y, Thomas ZM, French P, Lin BK, et al. Correlation between treatment effects on response rate and progression-free survival and overall survival in trials of targeted therapies in molecularly enriched populations. *ESMO Open* [Internet]. 2022 Apr;7(2):100398. Disponible en: <https://doi.org/j.esmoop.2022.100398>
25. Goulart BHL, Mushti SL, Chatterjee S, Larkins E, Mishra-Kalyani PS, Pazdur R, et al. Correlations of response rate and progression-free survival with overall survival in immunotherapy trials for metastatic non-small-cell lung cancer: an FDA pooled analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2024 Apr;25(4):455-462. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00040-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00040-8)
26. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A, Reinmuth N, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol* [Internet]. 2021 Feb 20;39(6):619-630. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01055>
27. Paz-Ares L, Garassino MC, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Poltoratskiy A, 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* [Internet]. 2024 Feb 16;30(4):824-835. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-1689>

28. Lantuejoul S, Sound-Tsao M, Cooper WA, Girard N, Hirsch FR, Roden AC, et al. PD-L1 Testing for Lung Cancer in 2019: Perspective From the IASLC Pathology Committee. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2020 Apr;15(4):499-519. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.12.107>
29. Poirier JT, George J, Owonikoko TK, Berns A, Brambilla E, Byers LA, et al. New Approaches to SCLC Therapy: From the Laboratory to the Clinic. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2020 Apr;15(4):520-540. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.01.016>