

## **Cáncer de pulmón microcítico. ¿Ha cambiado algo? Perspectivas futuras**

## **Small cell lung cancer. Has anything changed? Future perspectives**

10.20960/revcancer.00044

11/15/2023

## **Cáncer de pulmón microcítico. ¿Ha cambiado algo? Perspectivas futuras**

### ***Small cell lung cancer. Has anything changed? Future perspectives***

Manuel Dómine, Imanol Martínez Salas, Ángel Rodríguez Pérez, Jaime Rubio Pérez

Departamento de Oncología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD). Oncohealth Institute. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

Correspondencia: Manuel Dómine. Departamento de Oncología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Avda. De los Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid  
e-mail: manueldomine@gmail.com

## **RESUMEN**

El cáncer de pulmón microcítico (CPM) es el cáncer de pulmón más agresivo. Constituye aproximadamente el 15 % de los cánceres de pulmón. La mayoría de los casos se presenta como enfermedad metastásica y su pronóstico continúa siendo pobre. El tratamiento tanto en la enfermedad limitada (EL) como en la enfermedad extendida (EE) no ha cambiado en décadas. Recientemente, en los últimos cinco años, la introducción de la inmunoterapia con inhibidores de PD-L1/PD1 combinados con quimioterapia ha mejorado la supervivencia mediana en aproximadamente tres meses, con lo que se ha convertido en el tratamiento estándar de primera línea en la enfermedad extendida. Sin embargo, en la enfermedad limitada la inmunoterapia todavía no se ha incorporado al tratamiento. Muy recientemente se han obtenido resultados muy prometedores en ensayos de fase I-II con anticuerpos biespecíficos (BIPE) y anticuerpos conjugados (ADC). El conocimiento de la biología molecular con la subclasificación por subtipos transcripcionales, junto al uso de estos

nuevo fármacos, nos ayudaran a mejorar la supervivencia de los pacientes con CPM.

**Palabras claves:** CPM. Inmunoterapia. BIPE. ADC. Biomarcadores.

## **ABSTRACT**

The small-cell lung cancer (SCLC) is the most aggressive type, constituting approximately 15 % of lung cancers. The majority of cases present as metastatic disease, and the prognosis remains poor. Treatment for both limited and extensive disease has not changed for decades. In the last five years, the introduction of immunotherapy with PD-L1/PD1 inhibitors combined with chemotherapy has improved median survival by approximately 3 months, becoming the standard first-line treatment for extensive disease. However, immunotherapy has not yet been incorporated into the treatment for limited disease. Very recently, promising results have been obtained in phase I-II trials with bispecific antibodies (BIPE) and antibody-drug conjugates (ADC). The understanding of molecular biology, with the subtyping based on transcriptional subtypes, along with the use of these new drugs, will help improve the survival of patients with SCLC.

**Keywords:** SCLC. Immunotherapy. BIPE. ADC. Biomarkers.

## **INTRODUCCIÓN**

El CPM ha sido designado por la Agencia Europea del Medicamento (AEM) como una enfermedad huérfana. Es responsable de 40 000 muertes al año en Europa y 3500 en España. Se caracteriza por una rápida metastización, con un 10-20 % de metástasis cerebrales en el diagnóstico inicial. Aproximadamente el 70 % de los casos debuta como enfermedad extendida (EE), según la clasificación de la Veteran Administration Lung Study Group (VALSG). El tratamiento estándar del CPM no ha cambiado en las dos últimas décadas (1).

Actualmente no disponemos de terapias dirigidas y el mayor avance en el tratamiento en las últimas tres décadas ha sido la incorporación de la inmunoterapia (IO) combinada con quimioterapia cis-platino o carboplatino-etopósido (PE) en la enfermedad extendida.

Los datos históricos antes de la incorporación de la inmunoterapia (IO) mostraban unos resultados pobres para la EE, con una supervivencia mediana de 6-10 meses y una supervivencia a 5 años < 2 %. En la enfermedad limitada (EL), la supervivencia mediana era de 25-30 meses y la supervivencia a 5 años, del 20 % (2).

## **ENFERMEDAD LIMITADA**

En la EL no ha habido cambios significativos en los últimos años debido a que todavía no se ha incorporado la IO al tratamiento estándar.

El objetivo del tratamiento es la curación. El tratamiento estándar continúa siendo la quimiorradioterapia concurrente precoz. La irradiación profiláctica craneal está recomendada en pacientes que responden a la quimioterapia.

## **Inmunoterapia combinada con quimio-radioterapia**

En el momento actual están realizándose nuevas estrategias para incorporar la inmunoterapia al tratamiento estándar.

La primera estrategia desarrollada es el uso de la IO de consolidación tras concluir el tratamiento concurrente con quimiorradioterapia en pacientes que no habían progresado. Disponemos de los resultados publicados del estudio aleatorizado ETOP-STIMULI (3) en el que se comparaba nivolumab (1 mg/kg) - ipilimumab (3 mg/kg) cada 3 semanas durante 4 ciclos seguido de nivolumab de mantenimiento (240 mg cada 2 semanas) hasta un máximo de 12 meses. Este tratamiento se comparaba con observación. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el objetivo principal del estudio, que era la supervivencia libre de progresión (SLP); tampoco se encontraron diferencias significativas en supervivencia global (SG).

Se observó una toxicidad inmunorrelacionada severa secundaria al uso de nivolumab-ipilimumab que mostraba neumonitis, diarrea y astenia □ 3 en el 9 % de los pacientes, una interrupción del tratamiento en el 49 % de los pacientes y un 4 % de muertes tóxicas. El tiempo hasta la interrupción del tratamiento fue tan solo de 1,7 meses. Esta toxicidad tan severa podría haber influido en que no se encontraran diferencias significativas en SLP y SG. Otros estudios de fase II aleatorizados están explorando también esta estrategia de IO de consolidación. El único estudio de fase III es el estudio ADRIATIC, que compara durvalumab frente a durvalumab + tremelimumab frente a placebo. Este ensayo ha terminado el reclutamiento, pero en el momento actual no disponemos de los resultados. Estos estudios se describen en la tabla I.

**Tabla I.** Ensayos aleatorizados de quimiorradioterapia concurrente seguida de inmunoterapia de consolidación

Ensayo	Esquema de tratamiento	Fase	Pacientes n	Objetivos
STIMULI	Nivolumab-ipilimumab Observación	II	222	Primario: SLP Secundarios: SG y EA  Estudio negativo
ACHILLES	Atezolizumab Observación	II	212	Primario: SG a 2 años Secundarios: SG, RG, EA e IR Reclutando
ADRIATIC	Durvalumab Durvalumab + tremelimumab Placebo	III	728	Primario: SLP y SG Secundarios: RG y EA Reclutamiento completado
ML41257	Atezolizumab + tiragolumab hasta 17 ciclos Atezolizumab + placebo hasta 17 ciclos	II	150	Primario: SLP Secundarios: SG, RG, DoR y EA Reclutando
NCT04418648	Toripalimab (anti-PD-1) hasta 6 meses Observación	II	170	Primario: SLP Secundarios: SG, RG, DoR y EA Reclutando

SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; RG: respuestas globales; DoR: duración de las respuestas; EA: efectos adversos; EA IR: efectos adversos inmunorrelacionados.

La segunda estrategia es el uso de quimiorradioterapia + IO concurrente seguido de consolidación con IO. Estos estudios se muestran en la tabla II. Con esta estrategia disponemos de resultados muy iniciales. En un estudio de fase I (CLOVER) (4) que utiliza durvalumab + quimiorradioterapia concurrente, los resultados comunicados en ESMO 2020 mostraron una toxicidad 3-4 del 14,3 %, con una tasa de interrupción del tratamiento del 16,7 %. Otro estudio de fase II utilizando durvalumab + platino-etopósido y radioterapia concurrente iniciada en el tercer ciclo seguido de durvalumab durante 2 años ha mostrado toxicidad hematológica severa y unos resultados en términos de SLP y de SG que no mejoran los resultados históricos de la quimiorradioterapia concurrente (5). Varios estudios aleatorizados están reclutando pacientes, como el fase II (DOLPHIN), que compara durvalumab + quimiorradioterapia concurrente seguido de durvalumab hasta progresión frente a quimiorradioterapia seguido de observación. Otro estudio es el fase II/III aleatorizado (LU005), que compara atezolizumab + quimiorradioterapia concurrente seguido de atezolizumab hasta progresión frente a quimiorradioterapia seguido de observación. Con pembrolizumab tenemos el estudio de fase III (KEYLINK 013), que compara pembrolizumab + quimiorradioterapia concurrente seguido de pembrolizumab frente a pembrolizumab + quimiorradioterapia concurrente seguido de pembrolizumab + olaparib frente a quimiorradioterapia seguido de observación.

**Tabla II.** Ensayos de inmunoterapia concurrente con quimiorradioterapia seguida de inmunoterapia de consolidación

Ensayo	Esquema de tratamiento	Fase	Pacientes <i>n</i>	Objetivos	Observaciones	
CLOVER	Durvalumab + PE + RT concurrente T	I	76	Primario: seguridad	EA	EA G3/4

NCT03509012 Bauman JE ESMO 20	(CCRT)  Durvalumab + PE + RT concurrente hiperfraccionada			Secundarios: RG, SLP y SG	Interrupción 100 % 16,7 %  100 % 0	14,3 %  14,3 %
NCT03585998 Park S. Eur J Canc 22	Durvalumab + CCRT (cisplatino-etoposido, RT iniciada en ciclo 3 seguida de durvalumab hasta 2 años)	II	51	Primarios: SLP  Secundarios: OS y AE	MSLP 14,4 m, SLP a 2 años: 42 % mSG: NA, SG a 2 años: 67,8 % Np 3-4: 90 % Np febril 18 % 4 pacientes interrumpieron el tratamiento por EA IR	
DOLPHIN (NCT04602533)	Durvalumab 1500 mg cada 3 semanas, 3W 4-6 ciclos con CCRT, seguido de durvalumab 1500 mg cada 4 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable  CCRT 4 ciclos, seguido de observación	IIr	105	Primario: SLP a 18 m  Secundarios: SLP, SG, RG, DoR OS y EA	Reclutando	
LU005 (NCT03811002)	Atezolizumab + CCRT seguido de atezolizumab 1 año  CCRT seguido de observación	II/IIIr	506	Primario: SG  Secundarios: SLP, EA, RG, bTMB y tTMB	Reclutando	
NCI-2015-00598	Pembrolizumab + CE o PE cada 3 semanas durante 4 ciclos + radioterapia concurrente hiperfraccionada, seguido de pembrolizumab por 16 ciclos	I	80	Primario: seguridad Secundarios: SLP; RG y SG	Reclutando	
KEYLYNK-013 (NCT04624204)	Pembrolizumab 200 mg + CCRT, seguido de 9 ciclos de pembrolizumab 400 mg cada 6 semanas + placebo (PO) BID hasta 1 año  Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas + CCRT, seguido de 9 ciclos de pembrolizumab 400 mg cada 6 semanas + olaparib (PO) 300 mg BID hasta 1 año  CCRT + placebo, seguido de placebo IV cada 6 semanas + placebo (PO) BID hasta 1 año	III	672	Primarios: SLP y SG Secundarios: EA, RG y DoR	Reclutando	
AdvanTIG-204 (NCT04952597)	Ociperlimab + tislelizumab con CCRT durante 4 ciclos, seguido de ociperlimab + tislelizumab  Tislelizumab con CCRT X 4 ciclos, seguido por tislelizumab  CCRT durante 4 ciclos, seguido por observación	IIr	120	Primario: SLP Secundarios: RG, DoR, SG y seguridad	Reclutando	
NCT04189094	Sintilimab + cis o carboplatino + etopósido cada 3 semanas durante 2 ciclos seguidos de CCRT durante 2 ciclos. Después, PCI (25 Gy en 10 fracciones), sintilimab cada 3 semanas hasta un total de 13 ciclos  Cis o carboplatino + etopósido (IV) cada 3 semanas durante 2 ciclos	IIr	140	Primario: PFS Secundarios: OS y ORR	Reclutando	

seguido de CCRT durante 2 ciclos. Después, PCI (25 Gy en 10 fracciones) y observación				
---	--	--	--	--

PE: platino-etopósido; CE: carboplatino-etopósido; CCRT: quimiorradioterapia concurrente; SLP: supervivencia libre de progresión; mSLP: mediana de SLP; SG: supervivencia global; mSG: mediana de SG; RG: respuestas globales; DoR: duración de respuestas; EA: efectos adversos; EA IR: efectos adversos inmunorrelacionados; bTMB: TMB en biopsia líquida; tTMB: TMB en biopsia tumoral.

Otros estudios de fase II aleatorizados en marcha son el Advan-TIG 204, que compara ociperlimab (anti-TIGIT) + tislelizumab (anti-PD1) + quimiorradioterapia concurrente seguido de ociperlimab + tislelizumab frente a tislelizumab + quimiorradioterapia y el estudio NCT04189094, que compara sintilimab (antiPD1) + quimiorradioterapia frente a quimiorradioterapia.

Otras modalidades que estudian la integración de la inmunoterapia en la enfermedad limitada se describen en tabla III.

**Tabla III.** Otras modalidades de uso de inmunoterapia en enfermedad limitada

Ensayo	Esquema de tratamiento	Fase	Pacientes <i>n</i>	Objetivos/ Reclutamiento	IO Administración
NCT05 034133	Durvalumab + PE durante 6 ciclos seguido de RT	II	20	Primario: SLP Secundarios: SG y EA	Inducción
NCT04 647357	SHR-1316 (IV) Q3W	II	60	Primario: SLP Todavía no reclutando	Mantenimiento
NCT04 691063	SHR-1316 (IV) con CCRT  Placebo con CCRT	III	486	Primario: SG  Reclutando	Concurrente

SHR-1316 (adebrelimab): anti-PD-L1; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; RG: respuestas globales; DoR:



duración de respuestas; EA: efectos adversos; CCRT: quimiorradioterapia concurrente.

## **ENFERMEDAD EXTENDIDA**

### **Tratamiento de primera línea**

El tratamiento de primera línea en la EE durante décadas y hasta la introducción de la inmunoterapia consistía en el uso de 4-6 ciclos de la combinación de PE. Los resultados obtenidos con PE mostraban una mediana de SLP (mSLP) de aproximadamente 7 meses y una mediana de supervivencia (mSG) de 9,5 meses con una SG a 5 años  $< 2\%$  (6). La combinación de quimioterapia + IO mejoró de manera significativa la SG de estos pacientes.

El primer estudio que observó un aumento significativo en SG en la EE en décadas fue el estudio IMpower 133 (7), un estudio aleatorizado que comparó la combinación de 4 ciclos de carboplatino-etopósido con atezolizumab (anticuerpo anti-PD-L1) o placebo seguido de tratamiento de mantenimiento con atezolizumab o placebo hasta la progresión. La combinación de quimioterapia y atezolizumab mostró una disminución en el riesgo de muerte del 30 % y una mSG de 12,3 frente a 10,3 meses (HR: 0,70; IC 95 %, 0,54-0,91,  $p = 0,007$ ). La mSLP fue de 5,2 frente a 4,3 meses (HR: 0,77; IC 95 %, 0,62-0,96,  $p = 0,02$ ). La SG a 2 años fue del 22 % para atezolizumab comparado con el 16 % para placebo. Recientemente se han presentado los resultados de supervivencia a cinco años del estudio IMpower 133 y del estudio de continuación IMbrella A, en el que se recogían los datos de los pacientes que continuaban con atezolizumab. Se ha observado una SG a 5 años del 12 %. Por tanto, es el primer estudio que muestra largos supervivientes a 5 años, muy superior a los datos históricos de la quimioterapia con PE, que eran  $< 2\%$  (8). El estudio de fase IIIB Imfirst (9) de un solo brazo realizado en España en condiciones de vida real con carboplatino-etopósido-atezolizumab en primera línea en pacientes con CPM-EE mostró resultados similares al Impower133,

con una mSLP de 6,3 y una mSG de 10 meses. En este estudio se observó que la SG a 2 años era del 17,7 %. Se analizaron las características de los pacientes con supervivencia > 2 años, que fueron los que presentaron efectos inmunorrelacionados, bajo ratio neutrófilos/linfocitos (NLR), nivel bajo de neutrófilos y leucocitos antes del inicio del tratamiento, alta carga tumoral basal, radioterapia previa basal y que recibieron radioterapia de consolidación y los pacientes que alcanzaron una RG.

El estudio CASPIAN fue un estudio de fase III de tres ramas que comparaba PE + durvalumab (anti-PD-L1) ± tremelimumab (anti-CTLA 4) con PE hasta un máximo de 6 ciclos. Los objetivos principales del estudio fueron la SG de PE-durvalumab frente a PE y PE-durvalumab-tremelimumab frente a PE. La combinación de PE-durvalumab mejoró de manera significativa la SG comparada con PE: 12,9 frente a 10,5 meses (HR: 0,71; IC 95 %, 0,60-0,86;  $p = 0,0003$ ) (10). La supervivencia a 3 años fue del 17,6 % para la rama de durvalumab frente al 5,8 % para placebo. Sin embargo, la combinación PE-durvalumab-tremelimumab obtuvo una en mSG de 10,4 frente a 10,5, HR: 0,80; IC 95 %, 0,67-0,97). La SG a tres años para durvalumab-tremelimumab fue de 15,3 frente a 5,8 % (11).

El estudio Keynote-604 (12) comparaba PE + pembrolizumab seguido de pembrolizumab de mantenimiento con PE + placebo. El objetivo principal fue la SLP. Se observó una mejoría significativa en mSLP: 4,8 frente a 4,3 meses (HR: 0,75; IC 95 %, 0,61-0,91); sin embargo, aunque hubo un incremento en mSG (10,8 frente a 9,7 meses), no se alcanzó la significancia estadística especificada previamente (HR: 0,80; IC 95 %, 0,64-0,98;  $p = 0,0164$ ). La SG a 3 años fue del 15,5 % frente al 5,9 %. Este régimen no se ha aprobado para su uso.

Los resultados de estos tres primeros estudios de fase III son consistentes y muestran un beneficio de la supervivencia a largo plazo. Otras estrategias en primera línea utilizando inmunoterapia han sido negativas, como el estudio CA184-156 (13), que añadía ipilimumab a PE o el uso de tratamiento de mantenimiento con

nivolumab o nivolumab-ipilimumab (estudio Checkmate 451) (14) tras el tratamiento de inducción.

En un metaanálisis realizado sobre estos estudios de fase III de inmunoterapia + quimioterapia en primera línea se mostró un beneficio significativo del uso de inmunoterapia en primera línea en SG (HR 0,85; IC 95 %, 0,79-0,96) y en SLP (HR 0,78; IC 95 %, 0,72-0,83) (15).

Posteriormente se han realizado más estudios de fase III asiáticos que han confirmado el beneficio del uso de anti-PD1/PD-L1. Así, el estudio ASTRUM 005, que comparaba serplulimab (anti-PD1)+ PE frente a PE: mSG 15,4 frente a 10,9 meses (HR 0,63; IC 95 %, 0,49-0,82,  $p < 0,001$ ) (16), el estudio CAPSTONE- 1: adebrilimab (anti-PD-L1) + PE frente a PE: mSG 15,3 frente a 12,8 meses (HR 0,72; IC 95 %, 0,58-0,90,  $p = 0,0017$ ) (17), el estudio RATIONALE 312 (18): tislelizumab (anti-PD1) + PE frente a PE: mSG 15,5 frente a 13,5 meses (HR 0,75; IC 95 %, 0,61-0,92,  $p = 0,0035$ ) y el estudio EXTENTORCH (19): toripalimab (anti-PD-1) + PE frente a PE: mSG 14,6 frente a 13,3 0 meses (HR 0,798, IC 95 %, 0,648-0,982,  $p = 0,0327$ ).

Durante muchos años se ha estudiado el papel de los antiangiogénicos en el tratamiento del CPM sin que se hayan obtenido resultados consistentes. Un estudio de fase III muy reciente realizado en China ha estudiado añadir un inhibidor oral de VEGFR, como el anlotinib, al tratamiento con quimioinmunoterapia. El estudio ETER701 (20) asignaba aleatoriamente a recibir benmeltobart (anti-PD-1) + anlotinib (12 mg, días 1-14) + carboplatino-etopósido seguido de mantenimiento con benmeltobart + anlotinib frente a anlotinib-carboplatino-etopósido seguido de mantenimiento con anlotinib frente a la rama estándar placebo + placebo + carboplatino-etopósido seguido de mantenimiento con placebo + placebo. El estudio fue positivo en sus objetivos primarios. Se observó un aumento significativo en la SLP cuando se comparaba la rama de anti-PD1 + anlotinib + quimioterapia frente a quimioterapia + placebo en mSLP: 6,9 frente a 4,2 (HR = 0,32; IC 95 %, 0,26-0,41,  $p = 0,0001$ ) y

en mSG: 19 frente a 11,89 meses (HR = 0,61; IC 95 %, 0,46-0,79,  $p = 0,0002$ ). Este estudio es el primero en primera línea que muestra una mSG muy alta, de 19 meses. Tendremos que esperar a un mayor seguimiento, ya que los datos de SG son inmaduros.

En la tabla IV se muestran todos los estudios de fase III realizados en primera línea con inhibidores anti-PD1/PD-L1.

**Tabla IV.** Ensayos fase de III de anti-PD-L1/PD1 + platino-etopósido en primera línea de enfermedad extendida

revisiones en  
CÁNCER

	<b>Impower 133 Atezolizumab (PD-L1)</b>	<b>CASPIAN Durvalumab (PD-L1)</b>	<b>Capston e-1 Adebrelimab (PD-L1)</b>	<b>KN604 Pembrolizumab (PD-1)</b>	<b>ASTRUM-005 Serplulimab (PD-1)</b>	<b>RATIONAL E -312 Tislelizumab (PD-1)</b>	<b>EXTENTOR CH Toripalimab (PD-1)</b>	<b>ETER 701 Benmelstobart (PD-L1) + Anlotinib</b>
<i>n</i>	403	805	462	453	585	457	442	738
mSG QT-IO/QT-Pcb HR (IC 95 %) 36 meses 60 meses	12,3 / 10,3 meses 0,76 (0,60-0,95) 16 % / NE 12 % / NE	12,9 / 10,5 meses 0,71 M (0,60-0,86) 17,6 % / 5,8 % NE	15,3 / 12,8 meses 0,72 (0,58-0,90) NE NE	10,8 / 9,7 meses 0,76 (0,63-0,93) 15,5 % / 5,9 % NE	15,4 / 10,9 meses 0,63 (0,49-0,82) NE NE	15,5 / 13,5 m 0,75 (0,61-0,92) NE NE	14,6 / 13,3 meses 0,798 (0,648-0,982) NE NE	19,32 / 11,89 meses 0,61 (0,46 - 0,79) NE NE
mSLP HR (IC 95 %)	5,2 / 4,3 meses 0,77 (0,62-0,93)	5,1 / 5,4 meses 0,80 (0,66-0,96)	5,8 / 5,6 meses 0,67 (0,54-0,83)	4,5 / 4,3 meses 0,75 (0,61-0,91)	5,7 / 4,3 meses 0,48 (0,38-0,59)	4,8 / 4,3 meses 0,63 (0,51-0,78)	5,9 / 5,6 meses 0,667 (0,539 - 0,824)	6,9 / 4,2 meses 0,32 (0,26-0,42)
RG mDR,	60,2 / 64,4 % 4,2 / 3,9 m	68 / 58 % 5,1 / 5,1 m	70,4 / 65,9 % 5,6 / 4,6 m	70,6 % / 61,8 % 4,2 / 3,7 m	80,2 % / 70,4 % 5,6 / 3,2 m	68,3 % / 61,7 % 4,3 / 4,7 m	NR NR	81,3 / 66,8 % 5,8 / 3,1 m

SLP: supervivencia libre de progresión; mSLP: mediana de SLP; SG: Supervivencia global; mSG: mediana de SG; RG: respuestas globales; NE: no evaluado; NR: no reportado.

Otras estrategias para intentar mejorar los resultados han sido el uso de atezolizumab + tiragolumab (anti-TIGIT), como el estudio SKYSCRAPER-O2 (21), que comparaba carboplatino-etopósido-atezolizumab-tiragolumab frente a carboplatino-etopósido-atezolizumab. El estudio fue negativo en sus dos objetivos primarios: SG y SLP.

### Tratamiento de segunda línea y sucesivas

El tratamiento de segunda línea se basa en el intervalo libre de platino. Se considera una enfermedad resistente la que progresa en los tres primeros meses de la última dosis de platino y sensible la que progresa después de los tres meses.

En nuestro medio el topotecán es el tratamiento estándar en ambas situaciones (22). En la enfermedad sensible la recomendación es usar reinducción con platino-etopósido (23).

Otra opción eficaz y muy utilizada es la combinación vincristina-adriamicina-ciclofosfamida (VAC). Otro fármaco eficaz en este contexto es la amrubicina, que está aprobada en Japón (24).

Los resultados de la inmunoterapia han mostrado resultados peores a la expectativas que se esperaban, con unas RG de 10-15 % en estudios de fase I-II en ensayos de monoterapia (25-28). El único estudio de fase III (CheckMate 331) (29) en segunda línea que comparaba nivolumab frente a topotecán o amrubicina ha mostrado resultados negativos. No se han encontrado diferencias significativas en SG, SLP ni en RG. Los datos de los ensayos realizados con inmunoterapia en monoterapia se muestran en tabla V. Asimismo, los estudios realizados con doble inmunoterapia, como nivolumab-ipilimumab (30) o durvalumab-tremelimumab (31), no han mostrado resultados mejores y sí más toxicidad inmunorrelacionada. Los estudios de doble inmunoterapia se muestran en tabla VI.

**Tabla V.** Inmunoterapia en monoterapia en pacientes pretratados

Ensayo Autor	Esquema de tratamiento	Fase	Pacientes n	RG %	MSLP / SLP 1 año	MSG / SG 1 año
CheckMate 331	Nivolumab	III	284	14	1,4 meses / 11 %	7,5 meses / 37 %
Spigel Ann Oncol 2021	Topotecan o amrubicina		285	16	1,8 meses / 10 %	8,4 meses / 34 %
Keynote 028 <i>Ott PA, et al.</i> J Clin Oncol 2017	Pembrolizumab	Ib	24	33,3	1,9 meses	9,7 meses / 37,7 %
Keynote 158 Chung HC, <i>et al.</i> J Clin Oncol 2018	Pembrolizumab	II	107	18,75 PD-L1+: 36 PD-L1: 6 %	2 meses / 16,8 % 2,1 meses / 28,5 % 2,9 meses / 8,2 %	14,9 meses / 53,1 % 5,9 meses / 30,7 %
Keynote 028/158 Chung HC, <i>et al.</i> J Thorac Oncol 2020	Pembrolizumab	<i>Pooled analysis</i>	83	19.3	2 meses	7,7 meses

IFCT-1603 Pujol JL, <i>et al.</i> J Thor Oncol 2019	Atezolizumab  Topotecan o carboplatino- etoposido	II	43	2,3  10	1,4 meses  4,3 meses	9,5 meses  8,7
CheckMate 331  Spigel DR, <i>et al.</i> Ann Oncol 2021	Nivolumab  Topotecan o amrubicina	III	284  285	14  16	1,4 meses / 11 %  1,8 meses / 10 %	7,5 meses / 37 %  8,4 meses / 34 %

SLP: supervivencia libre de progresión; mSLP: mediana de SLP; SG: supervivencia global; mSG: mediana de SG; RG: respuestas globales.

**Tabla VI.** Ensayos con doble inmunoterapia en pacientes pretratados

Ensayo	Esquema de tratamiento	Fase	Pacientes <i>n</i>	RG (%)	mSLP (meses)	mSG (meses) / SG 1 año
CheckMate 032 Antonia SJ, <i>et al.</i> Lancet Oncol 2016	Nivolumab  Nivolumab + ipilimumab	I/II	98	11 %  22 %	1,4  2,76	4,4 / 27 %  7,7 / 40 %
BALTIC Bodarenko I, <i>et al.</i> ESMO 2018, Ann Oncol 2018	Durvalumab + tremelimumab	I/II	21	9,5	1,9	6 / NE

SLP: supervivencia libre de progresión; mSLP: mediana de SLP; SG: supervivencia global; mSG: mediana de SG; RG: respuestas globales; NE: no evaluado.

Estos estudios iniciales hicieron que la FDA concediera una aprobación acelerada de nivolumab en agosto de 2018 y de pembrolizumab en junio de 2019 en pacientes con progresión a quimioterapia basada en platino y al menos otra línea de tratamiento; es decir, en tercera línea y sucesivas. Posteriormente dichas aprobaciones se retiraron.

## **LURBINECTEDINA**

Uno de los fármacos más estudiado en los últimos años es la lurbinectedina, un fármaco que actúa como un inhibidor selectivo de la transcripción oncogénica y como modulador del microambiente tumoral. El fármaco en monoterapia a dosis de 3,2 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas ha mostrado unas RG de 35,2 % (45 % en sensibles y 22,2 % en resistentes), con una mSLP de 3,5 meses y una mSG de 9,3 meses en un estudio de fase II (32). La combinación lurbinectedina + doxorubicina en un estudio de fase I (33) mostró unas RG de 36 % (50 % en sensibles y 10 % en resistentes). En el estudio de fase III ATLANTIS (34), que comparó lurbinectedina + doxorubicina frente a topotecán, no se observaron diferencias significativas en SG (mSG: 7,6 frente a 6,6 meses), SLP (mSLP 4 frente a 4 meses) ni RG (32 % frente a 29 %). Sí se mostró una menor toxicidad hematológica en la rama de lurbinectedina-doxorubicina.

Recientemente se han comunicado los resultados del estudio de fase I-II LUPER (35) con la combinación lurbinectedina + pembrolizumab en segunda línea en pacientes que no habían recibido previamente inmunoterapia. Las RG fueron del 46,4 % (53,9 % en sensibles y 35,7 % resistentes, con una mSLP de 5,3 meses (10 en sensibles, 3 meses en resistentes). Por tanto, la lurbinectedina es una buena opción de tratamiento en segunda línea, particularmente en pacientes sensibles: es mejor tolerado que otras opciones y muestra menos toxicidad hematológica, con un ahorro de costes, ya que se necesitan menos fármacos para reducir la mielotoxicidad producida por la quimioterapia, como G-CSF o trilaciclib (36). En pacientes que no hayan recibido inmunoterapia previamente en primera línea la combinación lurbinectedina + pembrolizumab puede ser una opción potencial por su alta eficacia. Desde el punto de vista regulatorio, la lurbinectedina está aprobada por la FDA, tiene concedida la designación de medicamento huérfano por la EMA, pero no está autorizada en España.



### **ANTICUERPOS ANTI-DLL3-CD3**

Otra estrategia utilizada en pacientes pretratados ha sido el uso de anticuerpos biespecíficos (BIPE) dirigidos contra el receptor DLL3, presente en aproximadamente el 80 % de las células de CPM, y el receptor de CD3, presente en los linfocitos T, de tal manera que el receptor se une a las células del CPM y dirige a los linfocitos T a las células tumorales, destruyéndolas. El BIPE mas estudiado es el tarlatamab, que en un primer estudio de fase I (37) mostró unas RG del 23 %, con una mSLP de 3,7 meses y una excelente mSG, de 13,2 meses. El estudio de fase II (38) acaba de publicarse. Ha obtenido unas RG del 40 %, con una mSLP de 4,9 meses y una excelente mSG, de 14,3 meses, usando la dosis de 10 mg de tarlatamab. El síndrome de secreción de citoquinas fue el efecto adverso mas frecuente y apareció mayoritariamente en los ciclos 1 y 2 y mayoritariamente de grado 1-2. Otro BIPE contra DLL3-CD3 es el BI-764532, que en el estudio de fase I (39) mostró unas RG del 26 %. HPN328 (40) es un anticuerpo que se une a DLL3, CD3 y albúmina, aumentando su vida media. Los resultados del estudio de fase I han mostrado unas RG del 40 %.

### **ANTICUERPOS CONJUGADOS (ADC)**

Los anticuerpos conjugados (anticuerpo unido por un enlazador a un quimioterápico) son anticuerpos que se dirigen contra un receptor tumoral y eliminan la quimioterapia en el interior de la célula tumoral. En el CPM disponemos de los resultados de dos ADC. El ifinatamab deruxtecán (I-DXd; DS-7300) es un ADC anti-B7-H3, un anticuerpo unido con un inhibidor de la topoisomerasa I, como el deruxtecán. En el estudio de fase I/II (41) se obtuvieron unas RG del 52,4 %, una mSLP de 5,9 meses y una mSG de 12 meses. Otro ADC es sacizutumab-govitecán, un ADC anti-TROP2. Los resultados del estudio de fase II han mostrado unas RG del 37 % y una duración de

respuestas de 6,3 meses. Ambos fármacos han mostrado un perfil de toxicidad tolerable.

### **Biomarcadores y otras estrategias terapéuticas**

Hasta el momento actual en CPM no se ha encontrado ningún biomarcador que pueda predecir claramente la respuesta al tratamiento y en el momento actual no disponemos de una terapia dirigida contra una diana molecular que modifique el curso de la enfermedad como existe en el carcinoma no microcítico de pulmón.

Con respecto a la inmunoterapia, los biomarcadores clásicos como PD-L1 y TMB no han mostrado ser predictivos de RG, SLP, ni OS.

Se ha realizado una clasificación basada en subtipos de CPM definidos por un regulador transcripcional dominante como ASCL1, NeuroD1, YAP1, POU2F3 (42). Se han definido 4 subgrupos: SCL-A, que correspondería al CMP clásico, que correspondería al 73 % de los casos dominado por ASCL1 y que sería más susceptible de beneficiarse de terapias anti DLL3, BCL2, LSD1 y MYC. El subgrupo SCLC-N, dominado por neuroD1, que correspondería al CMP variante. Podría beneficiarse de tratamientos dirigidos contra MYC. El subgrupo SCLC-P, dominado por POU2F3. Podría beneficiarse de inhibidores de CDK4/CDK6 y de IGF1R, y el subtipo SCLC-Y, dominado por YAP1, que podría beneficiarse más de inhibidores CDK4/6 e inmunoterapia. Posteriormente se definió el subgrupo SCLC-I (inflamado) (43), caracterizado por alta expresión de genes HLA y genes de respuestas a interferón con baja expresión de ASCL1, NeuroD1 y POU2F3. Este subgrupo sería el que más se beneficiaría del tratamiento con inmunoterapia. En dos estudios retrospectivos de los estudios Impower-133 (44) y CASPIAN (45) se ha observado que el subtipo SCLC-I presentaba una supervivencia mayor que el resto de los subtipos. La clasificación por subtipos moleculares actualmente no se aplica para diseñar el tratamiento de los pacientes con CMP, pero es un importante avance para poder diseñar en el futuro ensayos clínicos prospectivos.

Se ha explorado una gran cantidad de nuevas estrategias para el tratamiento del CPM, como los inhibidores de ciclinas CD4/CD6, como trilaciclib combinado con platino-etopósido, y se ha observado un pequeño beneficio en SLP, pero sin impacto en SG (46). Sí se observó una disminución significativa de la mielosupresión de toda la serie hematológica (47). Este fármaco está autorizado por la FDA como fármaco mieloprotector en pacientes con enfermedad extendida que reciben quimioterapia.

Muchas otras estrategias, como el uso inhibidores de PARP, CHECK-1, WEE-1, NOCT, inhibidores de la auroraquinasa y *hedgehog*, así como los modificadores epigenéticos (EZH2), no han mostrado beneficios significativos ni en primera ni en líneas sucesivas. Existe mucha investigación con estos y otros fármacos prometedores, como los inhibidores de la galectina-1 (48), pero estamos pendientes de los resultados de los estudios aleatorizados.

**Tabla VII.** Ensayos en pacientes pretratados que no usan inmunoterapia

Fármaco Autor	Fase	Línea	n	RG %	DoR meses	mSL P mes es	mSG meses
Lurbinectedina Trigo J, <i>et al.</i> Lancet Oncol 2020	II	2. <sup>a</sup>	10 5	35,2 S 45 R 22,2	5,3 6,5 4,7	3,5 S 4,6 R 2,6	9,3 11,9 5
Lurbinectedina - doxorubicina Olmedo ME, <i>et al.</i> Invest New Drugs 2021	I	2. <sup>a</sup>	28	36 S 50 R 10	5,2 S 5,5 R 1,8	3,3 5,5 1,8	7,9 S 11,5 R 4,6
<b>ATLANTIS</b> Lurbinectidina- doxorubicina Topotecán o VAC Ponce Aix, <i>et al.</i> Lancet Resp Med 2023	III	2. <sup>a</sup>	30 7 30 6	32 29	5,7 3,8	4 4	8,6 7,6
<b>LUPER</b> Lurbinectidina - pembroluzimab Calles, <i>et al.</i> ESMO 2023	II	2. <sup>a</sup>	28	46,4 S 56,4 R 35,7	2,99	5,3 S 10 R 3	NR
<b>Dellphi- 300</b>							

Tarlatamab Paz Ares L, <i>et al.</i> J Clin Oncol 2023	I	30 % □ 3. <sup>a</sup>	10 7	23	12,3	3,7	13,2
<b>Dellphi- 301</b> Tarlatamab 10 mg 100 mg Paz Ares L, <i>et al.</i> N Eng J Med 2023	II	33 % □ 3. <sup>a</sup> 43 % □ 3. <sup>a</sup>	10 0 88	40 32	NA 58 □ 6 m 61 □ 6 m	4,9 3,9	14,3 NA (12,4-NA)
BI764532 Wermke M, <i>et al.</i> WCLC23	I	31 % □ 3. <sup>a</sup>	39	26	NR	NR	NR
HPN 328 Johnson M. ASCO 2022	I/IIA	Mediana 3. <sup>a</sup>	10	40	NR	NR	NR
I – Dxd DS7300 Ifinatamab- deruxtecán Johnson M, WCLC 23	I/II	Mediana 2. <sup>a</sup>	22	52,4	5,9	5,6	12,2
<b>TROPIC</b> Sacizutumab- govitecán Dowlati A, <i>et al.</i> ESMO 2022	II	2. <sup>a</sup>	30	37	6,3	NR	NR
Topotecán  VAC Von Pawell J, <i>et al.</i> J Clin Oncol 1999	III	2. <sup>a</sup>	21 1 10 7 10 4	24,3  18,3	4,8  3,82	3,32  3,07	6,25  6,17
Amrubicina  Topotecán Von Pawell J, <i>et al.</i> J Clin Oncol 2014	III	2. <sup>a</sup>	63 7 42 4  21 3	31,1 S 40,9 R 20,1  16,9 S 23,1 R 9,4	    3,5 S 4,3 R 2,6	4,1 S 5,5 R 2,8  7,8 S 9,9 RN 5,7	7,51 S 9,2 R 6,2
Carboplatino- etopósido  Topotecán  Baize N, <i>et al.</i>	III	2. <sup>a</sup> / Sensibles	16 2  81  81	  S 39  S 19	5,4  4,1	4,7  2,7	NR

## CONCLUSIONES

En la enfermedad limitada el tratamiento estándar continúa siendo la combinación de platino-etopósido + radioterapia torácica concurrente y precoz seguido de PCI en pacientes respondedores. Estamos

pendientes de los resultados de los ensayos con inmunoterapia para conocer la mejor estrategia para integrarla con la quimioterapia y la radioterapia torácica con la menor toxicidad posible.

En la enfermedad extendida el tratamiento concurrente de la combinación de platino-etopósido + inmunoterapia seguido de mantenimiento con inmunoterapia constituyen el tratamiento estándar y el mayor avance en décadas (7 estudios de fase III lo demuestran) y los resultados son consistentes. A pesar de estos avances, los resultados son pobres y por eso se necesitan nuevas estrategias, como el estudio en el que se añade un inhibidor de la angiogénesis (anlotinib) al tratamiento con platino-etopósido + anti-PD1/PD-L1, en el que por primera vez se ha obtenido una mSG superior a 19 meses.

El tratamiento de mantenimiento con inmunoterapia tras quimioterapia de inducción ha mostrado resultados negativos, así como los estudios de inmunoterapia en pacientes pretratados. En estos últimos, el tratamiento estándar sigue siendo el topotecán, pero han surgido nuevos fármacos, como la lurbinectedina, los anticuerpos biespecíficos contra DLL3 y CD3 y los anticuerpos conjugados anti-TROP2 y anti-B7-H3, que muestran resultados muy prometedores con un perfil de toxicidad tolerable.

El CPM es una enfermedad muy heterogénea y, por tanto, son necesarios biomarcadores que nos ayuden a seleccionar a los pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento específico.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Dómine Gómez M, Morán Bueno T, Artal Cortés A, Remon Masip J, Lianes Barragán P. SEOM clinical guidelines for the treatment of small-cell lung cancer 2013. Clin Transl Oncol 2013;15:985-90.
2. García Campelo R, Sullivan I, Arriola E, Insa A, Juan O, La Cruz P, et al. SEOM-GECP Clinical guidelines for diagnosis, treatment

- and follow-up of small-cell lung cancer (SCLC) (2022). Clin Trans Oncol 2023;25:2679-91.
3. Peters S, Pujol JL, Dafni U , Dómine M , Popat S , Reck M , et al. Consolidation nivolumab and ipilimumab versus observation in limited-disease small-cell lung cancer after chemo-radiotherapy - results from the randomised phase II ETOP/IFCT 4-12 STIMULI trial. Ann Oncol 2022; 33:67-79.
  4. Bauman JE, Karam SD, Nishio M, Ahn M, Kim D, Kim S, et al. Durvalumab (D) in combination with chemoradiotherapy (CRT) in solid tumours: Phase I CLOVER study. ESMO 2020. Abstract: 1056P.
  5. Park S, Noh JM, Choi YL, Chi SA, Kim K, Jung HA, et al. Durvalumab with chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. Eur J Cancer 2022;169:42-53.
  6. De Castro Carpeño J, Cobo Dols M, Dómine Gómez M, Ruiz Gracia P, Crama L, Pérez Parente D, et al. Survival outcomes in stage IV small-cell lung cancer (IV-SCLV). Analysis from SEER data base. ESMO IO 2019. Abstract: 84P.
  7. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;379:2220-9.
  8. Liu SV, Dziadziuszko R, Sugawara S, Kao S, Hochmair M, Huemer F, et al. Five year survival in patients with ES-SCLC patients treated with atezolizumab in IM-Power 133: Imbrella A extension study results. J Thor Oncol 2023;18:S44-5. WCLC 2023: Abstract OA01.04.
  9. García Campelo R, Dómine Gómez M, de Castro J, Moreno Vega, Ponce Aix S, Arriola E, et al. Long-Term Benefit of atezolizumab plus chemotherapy in extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC): exploratory analysis from the IMfirst study. Ann Oncol 2023;34(Suppl.2):S1062-79. ESMO 2023. Abstract 1985P.

10. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, 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;394:1929-39.
11. 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* 2022;7:100408.
12. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, Gottfried M, Peters S, Csősz T, et al. 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* 2020;38:2369-79.
13. Reck M, Luft A, Szczesna A, Havel L, Kim SW, Akerley W, 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;34:3740-8.
14. Owonikoko TK, Park K, Govindan R, Ready N, Reck M, Peters S, et al. Nivolumab and Ipilimumab as Maintenance Therapy in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 451. *J Clin Oncol* 2021;39:1349-59.
15. Arriola E, González-Cao M, Domine M, de Castro J, Cobo M, Bernabé R, et al. Addition of Immune Checkpoint Inhibitors to Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First-Line Treatment in Extensive-Stage Small-Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncol Ther* 2022;10:167-84.
16. Cheng Y, Han L, Wu L, Chen J, Sun H, Wen G, et al. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung

- Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. JAMA 2022;328:1223-32.
17. Wang J, Zhou C, Yao W, Wang Q, Min X, Chen G, et al; CAPSTONE-1 Study Group. Adebrelimab or placebo plus carboplatin and etoposide as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (CAPSTONE-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022;23:739-47.
  18. Cheng Y, Fan Y, Zhao Y, Huang D, Li X, Zhang P, et al. OA01.06 First-Line Chemotherapy With or Without Tislelizumab for Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: RATIONALE-312 Phase 3 Study. J Thor Oncol 2023;18:11(Suppl.S46).
  19. Cheng Y, Liu Y, Zhang W, Wu L, Zhou C, Wang D, et al. EXTENTORCH: A randomized, phase III trial of toripalimab versus placebo, in combination with chemotherapy as a first-line therapy for patients with extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC). Ann Oncol 2023;34(Suppl.2):S1254-S335. ESMO 2023: Abstract LBA 93.
  20. Cheng Y, Yang R, Chen J, Zhang, Xie C, Hu Q, N. et al. Benmerstolbat (PD- L1 inhibitor) with anlotinib (VEGFR TKI) + chemo as 1st line for ES -SCLC. WCLC 2023. Abstract: OA01.03.
  21. Rudin CM, Liu SV, Lu S, Soo RA, Hong ME, Lee JS, et al. SKYSCRAPER-02: Primary results of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide (CE) with or without tiragolumab (tira) in patients (pts) with untreated extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). J Clin Oncol 2022;40(17):LBA8507. ASCO2022. Abstract LBA8507.
  22. Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysos NG, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999;17:658-67.



23. Baize N, Monnet I, Greillier L, Geier M, Lena H, Janicot H, et al. Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1224-33.
24. Von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, O'Brien ME, Socinski MA, Mezger J, et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer *J Clin Oncol* 2014;32:4012-9.
25. Ott PA, Elez E, Hirt S, Kim DW, Morosky A, Saraf S, et al. Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol* 2017;35:3823-9.
26. Chung HC, López-Martín JA, Kao SCH, Miller WH, Ros W, Gao B, et al. Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer (SCLC): KEYNOTE-158. *J Clin Oncol* 2018;36:8506. ASCO 2018. Abstract: 8506.
27. Chung HC, Piha-Paul SA, López-Martín J, Schellens JH, Kao S, Miller WH, 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;15:618-27.
28. Pujol JL, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, Uwer L, Hureauux J, et al. A Randomized Non-Comparative Phase II Study of Anti-Programmed Cell Death-Ligand 1 Atezolizumab or Chemotherapy as Second-Line Therapy in Patients with Small Cell Lung Cancer: Results From the IFCT-1603 Trial. *J Thorac Oncol* 2019;14:903-13.
29. Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE, Gettinger S, Peters S, Horn L, et al. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331. *Ann Oncol* 2021;32:631-41.
30. Antonia SJ, López-Martín JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, 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;17:883-95.
31. Bondarenko I, Juan-Vidal O, Pajkos G, Kryzhanivska A, Székely ZP, Vicente DA, et al. Preliminary efficacy of durvalumab plus tremelimumab in platinum-refractory/resistant ED-SCLC from arm A of the phase II BALTIC study. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl.8):viii596-viii602. DOI: 10.1093/annonc/mdy298
  32. Trigo J, Subbiah V, Besse B, Moreno V, López R, Sala MA, P 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;21:645-54.
  33. Olmedo ME, Forster M, Moreno V, López-Criado MP, Braña I, Flynn M, et al. Efficacy and safety of lurbinectedin and doxorubicin in relapsed small cell lung cancer. Results from an expansion cohort of a phase I study. *Invest New Drugs* 2021;39:1275-83.
  34. Aix SP, Ciuleanu TE, Navarro A, Cousin S, Bonanno L, Smit EF, et al. Combination lurbinectedin and doxorubicin versus physician's choice of chemotherapy in patients with relapsed small-cell lung cancer (ATLANTIS): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2023;11:74-86.
  35. Calles Blanco A, Navarro Mendivil A, Doger de Spéville B, Álvarez Colomé E, de Miguel Luken MJ, Álvarez RM, et al. Lurbinectedin in combination with pembrolizumab in relapsed SCLC. The phase I/II LUPER Study. *ESMO 2023 Abstract 1989MO* *Ann Oncol* 2023;34(Suppl.2):S1062-79.
  36. Dómine M, Gómez J, Iglesias J, Citoler B, Prades M, García B. Supportive treatments to control myelosuppression and related costs with lurbinectedin, CAV and iv topotecan with or without trilaciclib in relapsed SCLC: a review on the basis of clinical trials. *Ann Oncol* 2023;34(Suppl.2):S1062-79. *ESMO 2023. Abstract: P 6328.*

37. Paz-Ares L, Champiat S, Lai WV, Izumi H, Govindan R, Boyer M, 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;41:2893-903.
38. Ahn MJ, Cho BC, Felip E, Korantzis I, Ohashi K, Majem M, et al. Tarlatamab for Patients with Previously Treated Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2307980
39. Wemke M, Kuboki Y, Felip E, Alese OB, Morgensztern D, Sayehli C, et al. Phase I Dose escalation trial of the DLL3/CD3 IgG-like T cell engager BI 764532 in patients with DLL3+ tumors: Focus on SCLC & LCNEC. *J Thor Oncol* 2023;18:S 45-6. WCLC 2023. Abstract: 0A1.05.
40. Johnson M, Dy GC, Mamdani H, Dowlati A, Schoenfeld AJ, Pacheco JM, et al. Interim results of an ongoing phase 1/2a study of HPN328, a tri-specific, half-life extended, DLL3-targeting, T-cell engager, in patients with small cell lung cancer and other neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2022 40:16(Suppl.8566). ASCO 2022. Abstract 8566.
41. Johnson M, Awad M, Koyama T, Gutiérrez M, Falchook GS, Piha-Paul SA, et al. Ifinatumab- deruxtecan (I-DXd; DS-7300): B7-H3-directed ADC, in patients with refractory SCLC: A subgroup analysis of a phase 1/2 study. *J Thor Oncol* 2023;18:S 54-45. WCLC 2023. Abstract 0A5.05.
42. Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, Dive C, Dowlati A, George J, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat Rev Cancer* 2019;19:289-97.
43. 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* 2021;39:346-60.
44. 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 Lung Cancer 2023;186:107418. DOI: 10.1016/j.lungcan.2023.107418
45. Xie M, Chugh P, Broadhurst H, Lai Z, Whitston D, Paz-Ares L, et al. Durvalumab (D) + platinum-etoposide (EP) in 1L extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC): Exploratory analysis of SCLC molecular subtypes in CASPIAN. Cancer Res 2022;82(Suppl.12):AACR 2022. Abstract: CT024.
46. Weiss JM, Csoszi T, Maglakelidze M, Hoyer RJ, Beck JT, Dómine Gómez M, et al. Myelopreservation with the CDK4/6 inhibitor trilaciclib in patients with small-cell lung cancer receiving first-line chemotherapy: a phase Ib/randomized phase II trial. Ann Oncol 2019;30:1613-21.
47. Dómine Gómez M, Csoszi T, Jaal J, Kudaba I, Nikolov K, Radosavljevic D, et al. Exploratory composite endpoint demonstrates benefit of trilaciclib across multiple clinically meaningful components of myeloprotection in patients with small cell lung cancer. Clinical Trial Int J Cancer 2021;149:1463-72.
48. Corral JM, Puerto-Nevado LD, Cedeño M, Río-Vilariño A, Mahillo-Fernández I, Galeano C, et al. Galectin-1, a novel promising target for outcome prediction and treatment in SCLC. Biomed Pharmacother 2022;156:113987. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113987