



**Universidad**  
Zaragoza

---

## Trabajo de Fin De Grado

---

Revisión Actualizada del Carcinoma de Célula Pequeña de Pulmón.  
¿Por qué Difiere Tanto con otros Tumores?

Updated Review of Small Cell Lung Carcinoma. Why is it so  
Different from other Tumors?

Autora

Miryam Sanz Marco

Director

Joaquín Soria Navarro

Codirector

Carlo Bruno Marta Casanova

Facultad de Medicina/ Universidad de Zaragoza

Curso 2017-2018



## ÍNDICE

<b>Resumen</b>	Pág. 2
<b>Abstract</b>	Pág. 3
<b>Introducción</b>	Pág. 4-19
Características generales	Pág. 4-8
Criterios morfológicos y anatomopatológicos	Pág. 8-19
Histología	Pág. 9-11
Inmunohistoquímica	Pág. 11,12
Biología molecular	Pág. 12-19
<b>Objetivo e hipótesis</b>	Pág. 20
<b>Material y métodos</b>	Pág. 20,21
<b>Resultados</b>	Pág. 22-30
Biopsia líquida	Pág. 22-24
Inmunoterapia	Pág. 24-30
Vigilancia inmunológica	Pág. 26-28
Inhibición CTLA-4	Pág. 28-29
Bloqueo PD-1	Pág. 29
Vacunas CPCP	Pág. 30
CAR	Pág. 30
<b>Discusión</b>	Pág. 31,32
<b>Conclusiones</b>	Pág. 33
<b>Bibliografía</b>	Pág. 34-38
<b>Anexo</b>	Pág. 39,40

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** El carcinoma de célula pequeña o microcítico es un tumor neuroendocrino muy agresivo, siendo el tumor con mayor mortalidad. El tratamiento de este tumor apenas ha variado, presentando muy buena respuesta quimioterápica al inicio, pero haciéndose resistente al poco tiempo. Al diagnóstico, la mayor parte de los pacientes tiene la enfermedad diseminada. En otros tumores pulmonares los avances en el campo de la biología molecular han dado lugar a efectivas terapias como la inmunoterapia, que están empezando a ser aplicadas a este tumor en diversos estudios.

**OBJETIVO.** El objetivo principal es obtener una revisión actualizada de este tumor, incluyendo los nuevos campos como la inmunoterapia y una revisión de la biología molecular, buscando nuevas posibles terapias y diferenciando la evolución respecto al carcinoma de célula no pequeña en los últimos avances.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Se realizaron 3 búsquedas principales; la primera en diciembre del 2017 en cuatro bases de datos diferentes con un resultado total de 730 artículos. La segunda se realizó para acotar datos y añadir información, en febrero del 2018 con un total de 66 resultados. En abril de 2018 se realizó la última búsqueda para buscar novedades respecto al tema en cuestión y se obtuvieron un total de 241 artículos. Finalmente, se seleccionaron 33, 6 y 14 artículos de las respectivas búsquedas.

**RESULTADOS.** Diversos ensayos están aún en progresión para analizar si realmente la inmunoterapia es una vía factible en este tumor. El tratamiento actual sigue siendo la quimioterapia. La biopsia líquida ofrece una alternativa a la convencional, siendo las células tumorales circulantes una buena vía para ampliar la información que tenemos de este tumor mediante el estudio de la biología molecular de estas células.

**CONCLUSIONES.** A pesar del gran avance en la información que otorga la biología molecular, no se puede decir que actualmente este avance se aprecie en los campos de la terapéutica. A diferencia con otros tumores, en el CPCP la biología molecular y la inmunoterapia, de momento, no han avanzado lo suficiente como para obtener resultados respecto a la mortalidad, lo cual no implica que en un futuro no se puedan obtener nuevas dianas terapéuticas desde estos campos de investigación.

**PALABRAS CLAVE.** Carcinoma de célula pequeña (CPCP); inmunohistoquímica; progresión; biología molecular; inmunoterapia; perspectiva.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Small cell lung cancer or microcytic carcinoma is a very aggressive, neuroendocrine tumor, it is the cancer with the highest mortality rate. The treatment of this tumor has not changed in excess, presenting at the beginning a very good chemotherapeutic response, but becoming resistant after a short time. Most patients have disseminated disease at diagnosis. In other lung tumors advances in the field of molecular biology have led to new effective therapies, such as immunotherapy, that are being applied in this tumor through various studies.

**OBJECTIVE.** The main objective is to obtain an updated review of this tumor, including new fields such as immunotherapy and a review of molecular biology, seeking new therapeutic alternatives and differentiating the evolution between this tumor and non-small cell lung cancer in the latest advances.

**MATERIAL AND METHODS.** There were three main searches; the first one in December 2017 in four different databases with a total of 730 articles. The second one was performed to limit the information and add new information, in February 2018 with a total of 66 results. In April 2018, the last search was performed to check if there were news about the subject in question, and a total of 241 articles were obtained. Finally, 33, 6 and 14 results were selected.

**RESULTS.** Several clinical trials are still in progress to analyze whether immunotherapy is a real valid pathway which may be applicable in this tumor. The current treatment is still chemotherapy, with few results. Liquid biopsy offers an alternative for the detection of this tumor by studying the molecular biology of these cells.

**CONCLUSIONS.** Despite the great advance in the information provided by molecular biology, it can not be said that this advance is currently appreciated in the therapeutic field. Unlike other tumors, in the SCLC, there have not been enough advances in molecular biology and immunotherapy, for the time being, to obtain results to reduce mortality in this aggressive tumor, which does not imply that in the near future, new therapeutic targets can be achieved from these fields of research.

**KEYWORDS.** Small cell carcinoma (SCLC); immunohistochemistry; progression; molecular biology; immunotherapy; perspective.

## INTRODUCCIÓN

### CARACTERÍSTICAS GENERALES

El cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP) o cáncer microcítico pulmonar es una neoplasia de posible origen neuroendocrino con elevada malignidad y rápida evolución, siendo el cáncer con peor pronóstico de todos los tumores pulmonares.

#### Epidemiología del cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón se sitúa primero tanto en incidencia como en mortalidad en países desarrollados. Basados en datos del año 2012, a nivel mundial, se estiman 1.825.000 casos nuevos por año, con 1.590.000 defunciones anuales <sup>(1,2)</sup>.

En el año 2014 en España según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) fallecieron 21.251 personas por cáncer de pulmón, siendo el cáncer más mortal también en España <sup>(3)</sup>.

Se ve una clara diferencia por sexos en la incidencia, siendo más frecuente en los hombres que en las mujeres, aunque a lo largo de los años se ha observado un aumento en la mujer y un mayor estancamiento en el hombre, en posible relación con el inicio en el tabaquismo de la mujer.

Alrededor del 10-15% de las personas diagnosticadas con cáncer de pulmón, tienen la variante de células pequeñas, el cual es un tumor muy agresivo, con mala respuesta a los tratamientos actuales y una rápida evolución. Inicialmente presenta una muy buena respuesta al tratamiento quimioterápico, haciéndose rápidamente refractario a este en un corto periodo de tiempo, lo cual le confiere una elevada letalidad. Al ser un tumor tan agresivo, en un 70% de los casos, el tumor ya está extendido más allá del tórax en el momento del diagnóstico <sup>(4)</sup>.

La tasa de supervivencia varía en función del estadio, en estadios I-III la supervivencia a cinco años es del 10%, mientras que una vez extendido fuera del tórax en estadio IV, la tasa es del 4,6% a dos años. La tasa de supervivencia está ligeramente más elevada en mujeres y la supervivencia global media es de unos 6-10 meses. La edad más frecuente de aparición es en individuos de entre 60-80 años <sup>(2,4)</sup>.

#### Etiología

El 85% de los casos de cáncer de pulmón son diagnosticados en fumadores, siendo este el principal factor de riesgo. En el caso del cáncer de célula pequeña, este porcentaje es aún mayor, llegando al 98% en fumadores o exfumadores, haciendo rara su aparición en personas que nunca fumaron (menos de 100 cigarrillos a lo largo de la vida) y siendo muy importante el cese del hábito ya que se ha visto un aumento de la supervivencia en los diagnosticados con

este cáncer <sup>(5)</sup>. Esta relación se observa muy bien en el aumento de este tipo de cáncer en mujeres, coincidiendo con el aumento del consumo de tabaco en la mujer.

El riesgo es mayor según la cantidad y la duración del hábito tabáquico, con una latencia de unos 15-20 años. La prevención del cáncer de pulmón tiene su base en la prevención del tabaquismo, siendo este su mayor factor de riesgo <sup>(5)</sup>.

A parte del tabaquismo, hay otros factores de riesgo menos relevantes en el cáncer de pulmón de célula pequeña. Los factores de riesgo se pueden clasificar como no modificables o endógenos y exógenos o modificables <sup>(6)</sup>. Dentro de los no modificables se encuentran el sexo, la raza, antecedentes personales y antecedentes familiares de cáncer de pulmón.

Respecto a los modificables, indudablemente el más importante es el tabaco activo, el cual se mide mediante el Índice de Paquetes por Año (IPA), siendo  $\geq 20$  un aumento del riesgo considerable para contraer cáncer de pulmón <sup>(5,6)</sup>. El tabaco pasivo aumenta el riesgo de cáncer, pero menos que el activo, así como la contaminación atmosférica, la urbana y laboral <sup>(7)</sup>.

## Diagnóstico

Cuando se sospecha de carcinoma pulmonar o aparece un hallazgo casual en alguna prueba de imagen sospechoso de este tumor, se busca confirmar el diagnóstico y comprobar si existe diseminación tumoral (estadiaje). Para ello se utilizan diversas pruebas y procedimientos como son la anamnesis, el examen físico, evaluaciones rutinarias de laboratorio, pruebas de imagen como radiografías de tórax, tomografía computarizada de tórax con contraste y obtención de restos celulares y muestras mediante biopsia y otros métodos. El diagnóstico definitivo se da mediante la confirmación histológica <sup>(8)</sup>.

Las pruebas que se utilizan para poder llegar a obtener material para el procesamiento anatomopatológico son la citología de esputo, broncoscopia, punción transtorácica, toracocentesis y otros procedimientos <sup>(3,9)</sup>.

La citología de esputo es una prueba inocua en la cual el paciente expectora una muestra que es analizada al microscopio por el patólogo en busca de células cancerosas. La forma más adecuada de hacer este procedimiento es obteniendo esputos tres días seguidos a primera hora de la mañana <sup>(9)</sup>. Es una prueba con limitaciones para otros tipos de cáncer de pulmón que tienen distinta localización, pero útil en cánceres que comienzan en vías respiratorias mayores del pulmón, como es en el caso del cáncer de células pequeñas y en los de células escamosas <sup>(10)</sup>.

La broncoscopia permite al médico ver y extraer material del interior de las vías más grandes de los pulmones y consiste en introducir un tubo con una cámara por boca o nariz hasta las vías respiratorias. También es posible la recogida de muestras mediante un cepillado bronquial y un lavado bronquial, pasando suero <sup>(10)</sup>.

La toracocentesis es útil en caso de acumulación de líquido, ante un derrame pleural. Puede tener una función terapéutica ya que alivia la presión que produce el líquido y diagnóstica

si en la muestra obtenida aparecen células cancerosas. Se extrae el líquido a través de una aguja que se inserta entre las costillas <sup>(9,10)</sup>.

En la biopsia con aguja se introduce una aguja mediante la cual se extrae una pequeña muestra del área sospechosa. Es una prueba que evita los problemas de riesgos quirúrgicos que se tienen en las biopsias pulmonares que requieren una mayor preparación quirúrgica, pero tiene limitaciones ya que la muestra obtenida es muy reducida y no siempre se obtiene material representativo de la lesión.

Hay distintos tipos de biopsia con aguja, por un lado, se puede utilizar el método de biopsia por aspiración con aguja fina (PAAF), en la cual se utiliza una aguja fina con una jeringuilla mediante la cual se aspiran células y pequeños restos tisulares <sup>(10)</sup>. Este método tiene sus limitaciones ya que el material que se obtiene es muy reducido.

Por otro lado, se puede utilizar una aguja más grande con la biopsia con aguja gruesa (BAG), donde las muestras son mayores y por lo tanto pueden llegar a ser más representativas. También puede utilizarse una aguja transtorácica dirigida con radiografía si el tumor está situado más excéntricamente <sup>(10)</sup>.

Por último, las opciones más agresivas son la toracoscopia, la toracotomía y la mediastinoscopia, en las cuales la recogida de material es mayor, con el inconveniente del carácter tan invasivo de las mismas, y el aumento de riesgos para el paciente <sup>(3)</sup>.

## Clasificación histológica de la OMS y diferenciación de tumores neuroendocrinos pulmonares.

La clasificación de tumores de pulmón de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2015 (ver **Tabla 1** en **Anexo**) es muy amplia, en este caso se centrará en los tumores neuroendocrinos.

### *TUMORES NEUROENDOCRINOS*

En el caso de los tumores neuroendocrinos, se clasifican según su grado de malignidad, siendo los de bajo grado los carcinoides típicos, los de grado intermedio los carcinoides atípicos y los de alto grado el carcinoma neuroendocrino de célula grande (LCNEC por sus siglas en inglés) y el carcinoma de células pequeñas <sup>(11)</sup>.

En esta clasificación, estos tumores son enumerados según su frecuencia, siendo el CPCP el primero ya que es el más común entre ellos <sup>(11)</sup>.

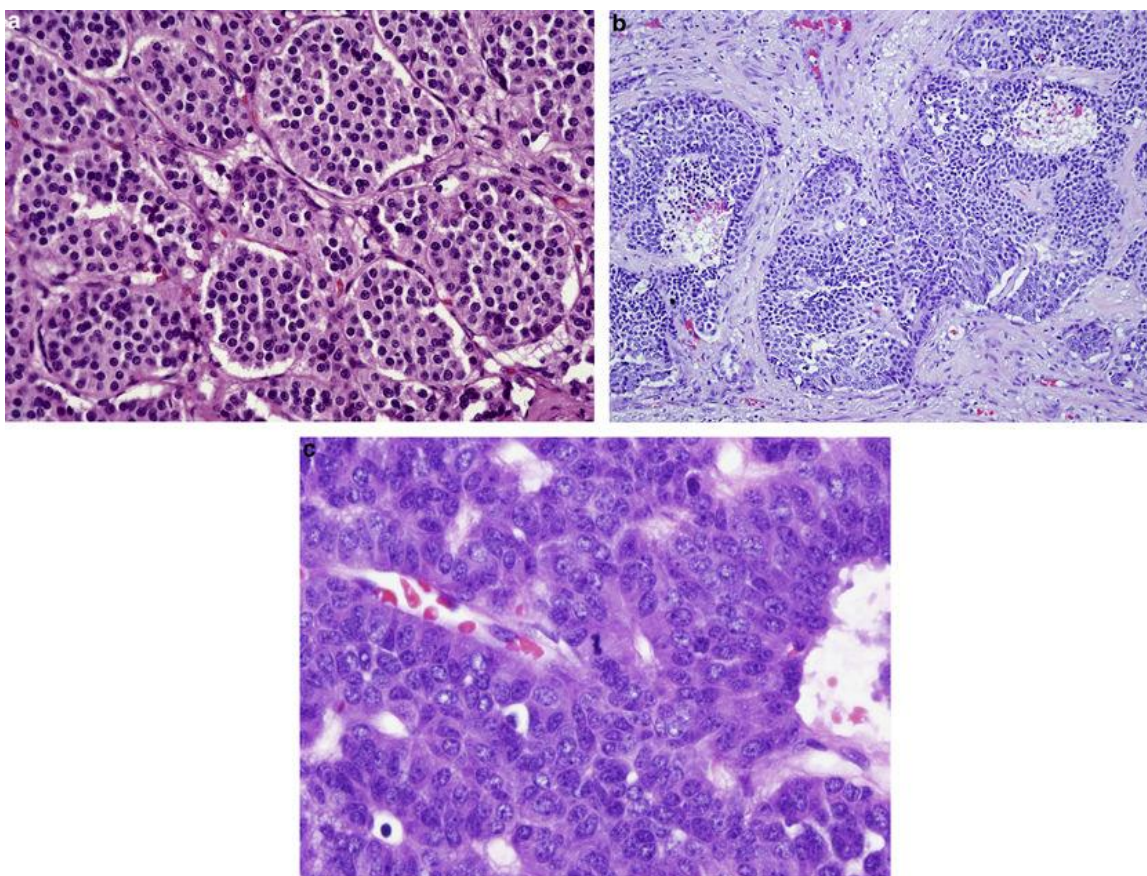
A pesar de que se ha sugerido unificar el sistema de clasificación de tumores neuroendocrinos a todo el cuerpo, sin separar el pulmón del resto, la organización *Neuroendocrine Tumor Society* ha respaldado la clasificación actual de la OMS de tumores



neuroendocrinos pulmonares <sup>(12)</sup>, viendo las diferencias de comportamiento del CPCP respecto a tumores neuroendocrinos de otras localizaciones.

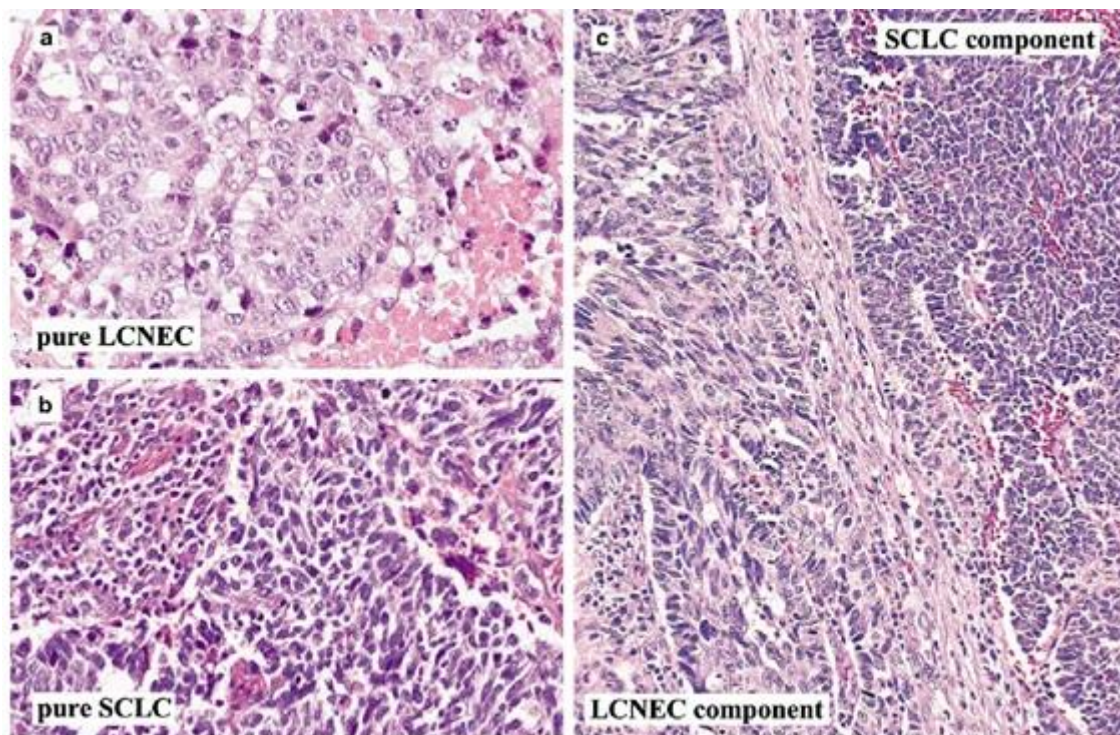
Aunque estos tumores se clasifican en un mismo grupo, son evidentes las grandes diferencias entre los carcinoides (ver **Imagen 1**) y los CPCP y LCNEC, tanto a nivel de características clínicas, como epidemiológicas, histológicas y genéticas. El CPCP es un tumor poco diferenciado, de alto grado de malignidad por lo que es muy importante distinguirlo de otros tumores neuroendocrinos, en especial de los carcinoides por las grandes diferencias en su abordaje y pronóstico <sup>(13,14,15)</sup>.

Los pacientes diagnosticados de carcinoide lo padecen a una edad más temprana, tienen mejor pronóstico y en estos no se ve tan clara la asociación con el tabaquismo. Una de las diferencias más importante es la tasa mitótica, la cual está mucho más elevada en CPCP y LCNEC que en los carcinoides, observándose también mayor necrosis en los primeros y presentando combinaciones con otros tipos de cáncer de pulmón como son los adenocarcinomas o los carcinomas escamosos, las cuales no se ven en el carcinoide <sup>(12)</sup>. Los tumores carcinoides tienen muy pocas anomalías genéticas en comparación con CPCP y LCNEC <sup>(16,17)</sup>.



**Imagen 1** <sup>(18)</sup>. Carcinoides. (a) Carcinoides típico: se ve un patrón de anidación organoide de células uniformes con una cantidad moderada de citoplasma eosinófilo y cromatina nuclear finamente granular. (b) Carcinoides atípico: se aprecia necrosis de foco punteado dentro de las hojas y nidos de células tumorales carcinoides. Las células tienen cromatina nuclear finamente granular. (c) Carcinoides atípico con mitosis única (centro) en una célula tumoral.

Para distinguir el CPCP del carcinoma neuroendocrino de células grandes (LCNEC) habrá que observar la alta relación núcleo-citoplasma y la escasez de nucléolos que se da en el CPCP y no en el LCNEC <sup>(11)</sup> (ver **Imagen 2**).



**Imagen 2** <sup>(19)</sup>. (a) LCNEC con células caracterizadas por abundante citoplasma y nucléolos prominentes (H & E, 200). (b) CPCP puro con células con citoplasma escaso y núcleos pequeños, redondos a ovales, con nucléolos discretos (H & E, 200). (c) Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas / células grandes combinado caracterizado por una separación nítida de los dos componentes de células tumorales (H & E, 150).

Debido a las similitudes morfológicas entre en carcinoma escamoso basaloide y el LCNEC, es importante confirmar la negatividad de marcadores escamosos (como el p40 y el p63) en tumores TTF1 negativos que de otra manera cumplirían criterios para el LCNEC <sup>(20,21)</sup>.

## CRITERIOS MORFOLÓGICOS Y ANATOMOPATOLÓGICOS DEL CPCP

El carcinoma microcítico es un tumor generalmente central, que aparece en localizaciones peribronquiales infiltrando la submucosa bronquial. Se sospecha que el origen de este tumor se da a partir de las células neuroendocrinas de Kulchitsky <sup>(22)</sup>, ya que hay gran asociación con síndromes paraneoplásicos endocrinos y neurológicos.

Se reconocen muchos de los polimorfismos genéticos que tienen lugar en estos tumores, sobre todo en los genes relacionados con el metabolismo de los carcinógenos del humo del tabaco. Los carcinógenos pueden formar una unión covalente con el DNA, provocando las mutaciones pertinentes si la célula no es capaz de solucionar a tiempo modificación química mediante reparación celular o apoptosis. La formación tumoral dependerá de si la mutación es capaz de activar la telomerasa o un protooncogén, o en caso contrario, de inactivar un gen supresor de tumores o uno encargado de reparar el DNA <sup>(23)</sup>.



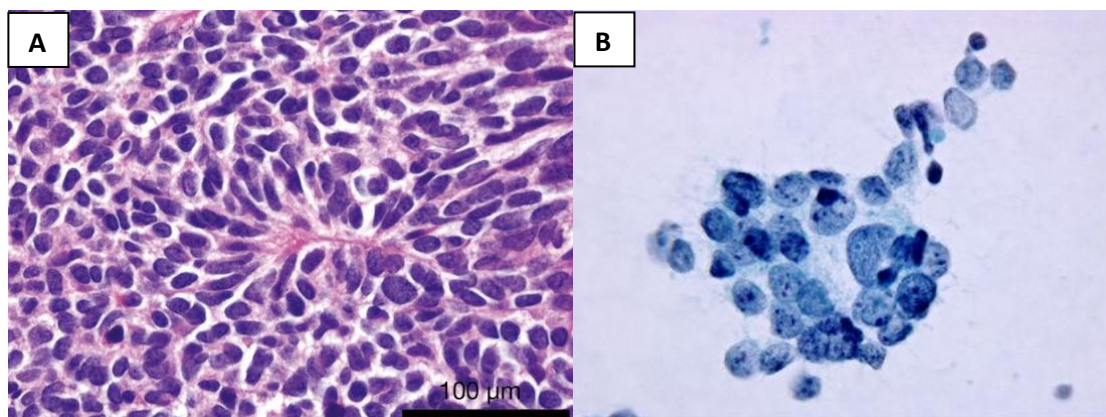
La agresividad de este tumor hace que la diseminación sea muy temprana, siendo muy común la afectación de ganglios linfáticos, cerebro, hígado, huesos y glándulas suprarrenales. En un elevado número de pacientes aparecen los llamados síndromes paraneoplásicos, debidos a la producción de distintas hormonas peptídicas. Los síndromes que más frecuentemente aparecen son el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) y el de producción de hormona adrenocorticotrófica ectópica (ACTH). También podemos ver síndromes neurológicos debidos a los fenómenos de autoinmunidad <sup>(22)</sup>.

La importancia de la evaluación anatomopatológica radica en la utilidad de esta para determinar la clasificación histológica de los tumores pulmonares y es la base para una buena estadificación tumoral.

### Histología

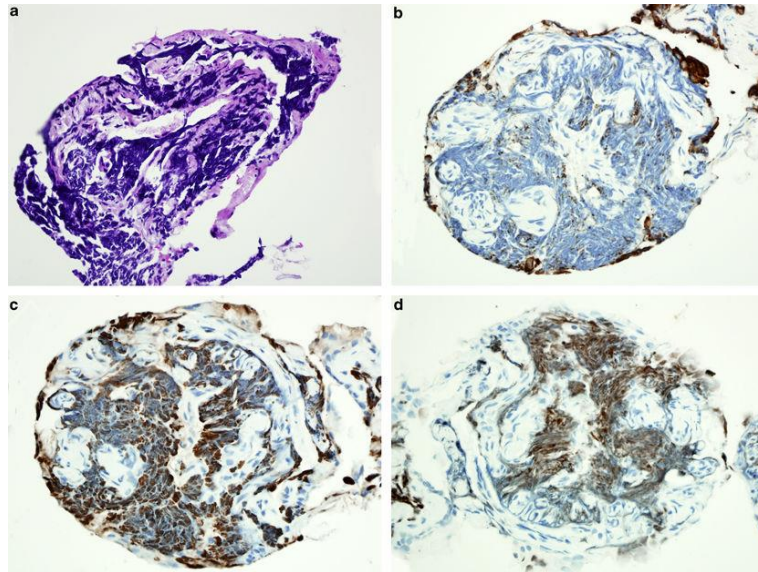
El diagnóstico se lleva a cabo mediante el análisis de los cortes de las muestras histológicas, que pueden ser obtenidas de diversas maneras, teñidas con hematoxilina-eosina o en muestras citológicas bien conservadas.

En las muestras tumorales se pueden apreciar láminas de células pequeñas azules, de formas redondeadas, ovaladas o fusiformes, con núcleos oscuros basófilos y grandes, escaso citoplasma que da lugar a una alta relación núcleo-citoplasma, y cromatina nuclear fina y granular, lo que se denomina en “sal y pimienta”, todo ello con nucléolos ausentes o inconspicuos <sup>(21,24,25)</sup> (ver **Imagen 3**).



**Imagen 3** <sup>(18,26)</sup>. (A) CPCP teñido con hematoxilina y eosina (H & E). Se ven nidos de células pequeñas con núcleos finos de cromatina granular, nucleolos discretos y citoplasma escaso. (B) Muestra obtenida por citología, células tumorales estrechamente empaquetadas con citoplasma escaso, cromatina nuclear finamente granular y nucléolos ausentes.

Las tasas mitóticas son muy elevadas y a veces aparece necrosis (ver **Imagen 4** en **Anexo**), que puede ser extensa. Frecuentemente se puede encontrar artefactada la muestra en biopsias pequeñas (ver **Imagen 5**), viéndose aplastamiento de células frágiles, lo cual no es un criterio diagnóstico.



**Imagen 5** <sup>(18)</sup>. CPCP con artefacto de aplastamiento. (a) Este tumor muestra artefactos de aplastamiento marcados. Una pequeña área de células tumorales preservadas y la correlación citológica permite un diagnóstico definitivo. Las siguientes tinciones de inmunohistoquímica (b) AE1 / AE3, (c) Ki-67 y (d) TTF-1 positivas junto con un CD45 negativo también son útiles para el diagnóstico.

La microscopía electrónica puede resultar útil a la hora de identificar los diferentes gránulos neurosecretorios.

Un porcentaje de los tumores de célula pequeña, en torno al 5%, tiene componentes mixtos de célula pequeña y no pequeña, lo cual hace sospechar de plasticidad fenotípica de estos tumores y apoya la hipótesis de la célula madre del cáncer <sup>(27)</sup>.

Respecto a la diferenciación entre carcinoides típicos y atípicos y el CPCP, hay que medir en la muestra la tasa de mitosis por campo, siendo en el CPCP mayor de 10 mitosis / campo 2 mm<sup>2</sup>, mientras que en el carcinoide atípico se sitúa en 2-10 mitosis / campo de 2 mm<sup>2</sup> y en el carcinoide típico el número es de 0-1 mitosis / campo de 2 mm<sup>2</sup> (ver **Tabla 2**) <sup>(20,28)</sup>. Para distinguir los tumores carcinoides del CPCP también será necesario incluir en el informe el estado de necrosis celular <sup>(11)</sup>.

**Tabla 2** <sup>(29)</sup>. Criterios diagnósticos y clasificación de tumores neuroendocrinos pulmonares

<u>Criterios</u>	Carcinoide típico	Carcinoide atípico	Carcinoma neuroendocrino de célula grande	CPCP
Grado	Bajo	Intermedio	Alto	Alto
Morfología	Bien diferenciado	Bien diferenciado	Pobrementemente diferenciado	Pobrementemente diferenciado
Mitosis por 10 campos de alta potencia (HPF)	<2	2-10	>10 (mediana 70)	>10 (mediana 80)
Necrosis	No	Sí (punteada)	Sí (extensa)	Sí (extensa)

Para el conteo de las mitosis debe tenerse en cuenta el área de mayor actividad y por campo de 2 mm<sup>2</sup>, en lugar de por 10 campos de alta potencia. En tumores cercanos a los límites entre las distintas variedades (2 o 10 mitosis por 2 mm<sup>2</sup>), se deberán contar al menos tres campos de 2mm<sup>2</sup> y hacer la media, la cual dará la tasa mitótica global, que se usará para el diagnóstico (20,28).

### Inmunohistoquímica (IHQ).

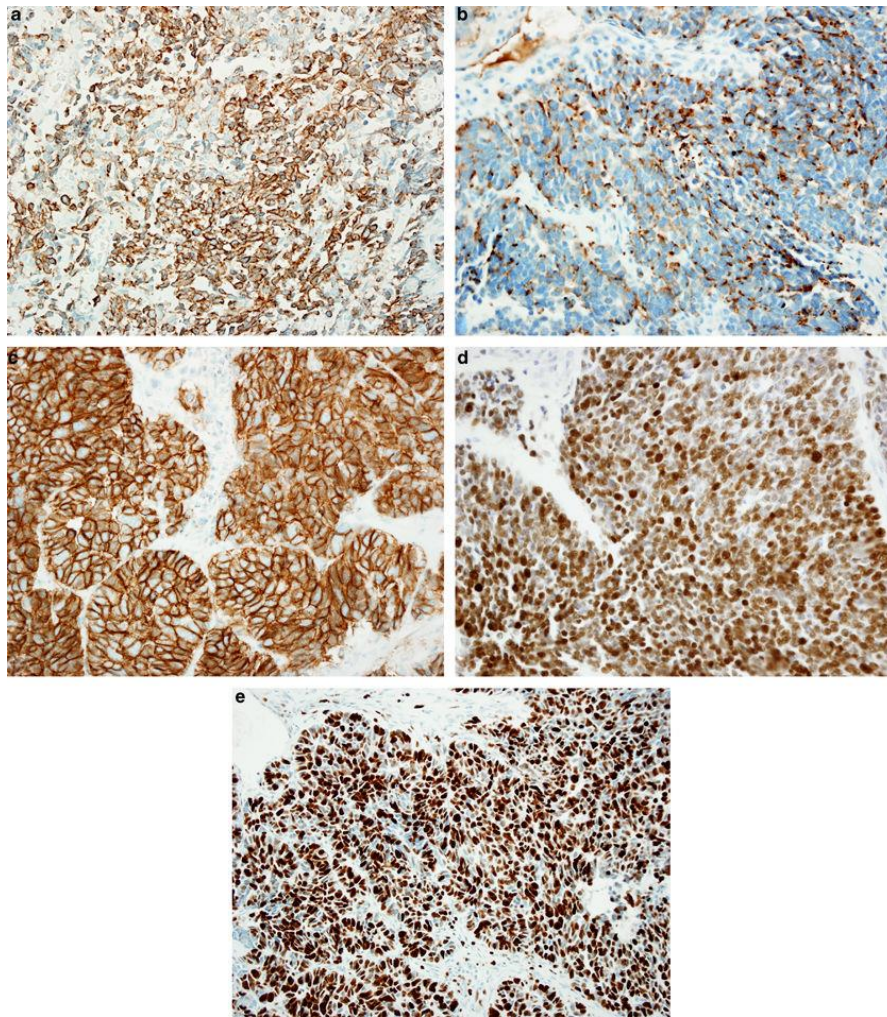
Un problema muy importante en el CPCP es la escasez de material que se puede encontrar en un gran número de casos, haciendo difícil la realización de la gran cantidad de pruebas con el mismo, como las secuenciaciones genéticas o microarray. En las ocasiones en las que el muestreo es limitado, como ocurre muchas veces cuando el material se obtiene por PAAF o cuando el tumor es más inaccesible, es más complicado poder realizar el estudio completo.

Por ello es útil la inmunohistoquímica (ver **Imagen 6**), ya que da un enfoque diagnóstico cuando las muestras son limitadas (14,21). En un gran número de casos, se puede ver positividad en distintas tinciones de inmunohistoquímica, como la cromogranina, la enolasa neuronal específica, el CD56 o la sinaptofisina, pero no es un requisito indispensable para el diagnóstico del CPCP (20).

La mayoría de los CPCP presentan alta reactividad para mezclas de anticuerpos de citoqueratina, como AE1/AE3 Y CAM5.2 (20,30). También se aprecia alta reactividad en un gran número de casos a marcadores de diferenciación neuroendocrina como el CD56/NCAM, sinaptofisina y cromogranina A. Un número inferior al 10% de estos tumores presenta negatividad a todos los marcadores neuroendocrinos. En un 85 a 90% de los casos se ve positividad en este tumor para el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF1) (31,32,33,34)

El papel del Ki-67 es esencial para diferenciar CPCP y LCNEC de tumores carcinoides cuando la muestra teñida con hematoxilina-eosina o la citología no es de buena calidad, especialmente cuando son biopsias pequeñas con células tumorales trituradas o necróticas. Esto es debido a lo comentado anteriormente, a la elevada tasa de crecimiento celular que se da en los CPCP, ya que el Ki-67 es una proteína celular que aumenta cuando la célula se va a dividir, con lo que cuando utilizamos la tinción específica para esta proteína podemos mirar el número de células que se van a dividir y con ello la tasa de proliferación, dato necesario para la diferenciación entre CPCP y carcinoides (12,13,14). En el caso del CPCP, el Ki-67 suele ser del 50 al 100% (20). A la hora de diferenciar entre carcinoides típicos y atípicos su uso no está recomendado, ya que los datos son conflictivos en este contexto (13,35).





**Imagen 6** <sup>(18)</sup>. Técnicas de inmunohistoquímica en CPCP. (a) AE1 / AE3 muestra tinción positiva de células tumorales. (b) La cromogranina muestra una tinción citoplásmica positiva. (c) CD56 es positivo con un patrón membranoso. (d) TTF-1 muestra tinción nuclear difusa positiva. (e) Ki-67. (Panel d) Ki-67 muestra una alta tasa de proliferación con casi 100% de tinción de células tumorales.

## Biología molecular

Gracias al gran avance en este campo a lo largo de los últimos años se ha comenzado a comprender mejor este tumor, dando lugar al estudio de posibles terapias dirigidas a las distintas zonas con funcionamiento anormal en este cáncer.

Este tumor tiene una biología única con moléculas específicas y cambios celulares propios que no se ven en otros tumores. Las alteraciones que conducen a la patogénesis del CPCP son los cambios cromosómicos, desregulación de genes supresores tumorales, oncogenes y vías de señalización, la alteración de receptores tirosina quinasa, factores de crecimiento y marcadores celulares y la persistencia de las vías de desarrollo.

## Anomalías cromosómicas

**Alteraciones cromosómicas.** En CPCP y otros tumores epiteliales podemos hallar múltiples aberraciones cromosómicas que muestran la inestabilidad del genoma <sup>(36)</sup>. La mayor parte de los casos presenta deleciones en diversos cromosomas, con pérdidas frecuentes en 3p, 5q, 13q y 17p, los loci con genes supresores de tumores (como p53). A menudo pierden su expresión por mecanismos epigenéticos. En muchos casos, también vemos ganancias de 1p, 2p, 3q, 5p, 8q y 19 p, regiones que codifican oncogenes conocidos, como MYC y KRAS. Las líneas celulares con amplificaciones de 1p, 2p y 3q y deleciones de 18q muestran un fenotipo más agresivo <sup>(36)</sup>. La pérdida de alelos en el cromosoma 3p ocurre en más del 90% de los casos <sup>(37)</sup>.

Los genes supresores de tumores 3p21 incluyen RASSF1A, FUS1, SEMA3B y SEMA3F. El gen RASSF1A es inactivado mediante una hipermetilación producida por el tumor <sup>(38)</sup>. Codifica una proteína similar a las proteínas efectoras RAS y se inactiva en más del 90% de los casos de CPCP <sup>(38)</sup>. RASSF1 está involucrado en las rutas del ciclo celular, apoptosis y estabilidad de microtúbulos <sup>(39)</sup>.

El gen FUS1 pierde la expresión de su proteína en el 100% de los CPCP <sup>(40)</sup>. El tipo FUS1 natural induce arresto y apoptosis en G1 del ciclo celular <sup>(37)</sup>.

La tríada de histidina frágil (FHIT), la cual regula genes del receptor de muerte es eliminada de manera homocigota en el 100% de CPCP <sup>(41)</sup>.

La región 3p24 contiene el gen RAR $\beta$ , que es metilado en el 72% de los casos de CPCP, lo que conduce a la pérdida de su expresión. Su función se relaciona con la regulación del crecimiento de células epiteliales y supresión de tumorigénesis <sup>(42)</sup>.

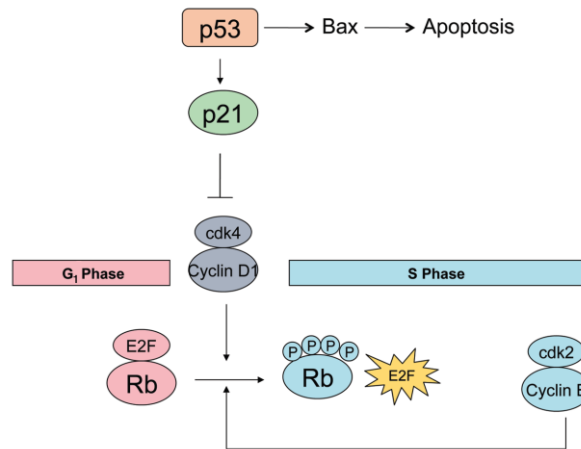
**Telomerasa.** Es una ADN-polimerasa dependiente de ARN que compensa la pérdida de las secuencias de ADN en el telómero, que se producen en cada división celular <sup>(43)</sup>, mediante la síntesis de repeticiones teloméricas en células replicantes. Los telómeros protegen al cromosoma de la degradación y muerte celular.

En células terminalmente diferenciadas, se silencia la actividad de la telomerasa. Las células en CPCP reactivan la telomerasa <sup>(43)</sup>, lo que da lugar a la división celular indefinida en más del 98% de los CPCP <sup>(43,44)</sup>.

## Genes supresores tumorales

**p53.** Se ubica en el cromosoma 17p13.1 <sup>(41)</sup>, protege la célula contra la inestabilidad genética mediante la regulación de la supervivencia celular y mediando en las vías de respuesta al daño. Actúa como un regulador negativo de la proliferación celular al dirigirse contra genes

implicados en el arresto del ciclo celular (G1 y G2), al ayudar en la reparación del ADN (GADD45) y mediante apoptosis (BAX) <sup>(41)</sup>. En el 90% de los casos de CPCP el gen p53 está alterado <sup>(37)</sup>.



**Figura 1.** Acción del p53.

En la **figura 1** se ve como el p53 actúa como un regulador negativo de proliferación celular, se dirige a p21, que se une al complejo Cyclin D1 / cdk4, provocando la detención del ciclo celular en G1. También puede causar apoptosis aumentando la síntesis de Bax, el cual bloquea Bcl-2, que es anti-apoptótico. El complejo Cyclin D1 / cdk4 fosforila Rb, lo cual activa E2F, lo que provocando la transición a la fase S. Durante la fase S, la ciclina E y cdk2 controlan la fosforilación de Rb.

En un gran número de casos, la proteína p53 es anormal por el carcinógeno benzo (a) pireno del humo tabaco, ya que provoca transversiones de GC a TA <sup>(45)</sup>.

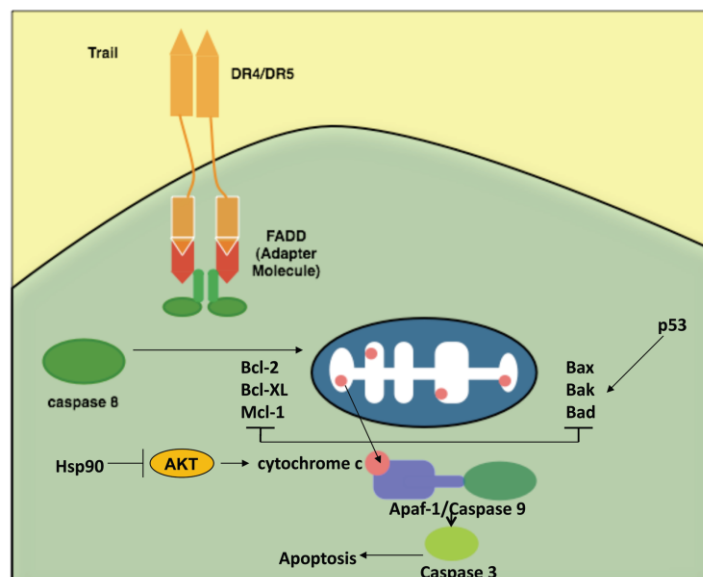
**Retinoblastoma.** La vía p16INK4-ciclina D1-CDK4-RB media la transición G1 / S del ciclo celular. En CPCP, la anomalía más comúnmente encontrada de esta vía es en el gen RB <sup>(46)</sup>. El RB hipofosforilado es la forma de supresión de crecimiento que controla los factores de transcripción E2F1, E2F2 y E2F3, necesarios para la transición de G1 a S <sup>(46)</sup>. Cuando E2F se une a RB hipofosforilado, está en su forma inactiva, causando el arresto celular en la fase G1. El complejo de ciclina D1 / CDK4 fosforila RB, que a su vez libera E2F, permitiendo su activación y transición de la célula a la fase S (**Figura 1**) <sup>(45)</sup>. Además, Rb fosforilada suprime la apoptosis reprimiendo otros genes diana proapoptóticos <sup>(47)</sup>. Durante la fase S, la ciclina E y cdk2 controlan la fosforilación de RB <sup>(45)</sup>. La alteración de Rb está presente en más del 90% de casos de CPCP <sup>(48)</sup>.

### Oncogenes no receptores

**Genes Bcl-2.** Es una familia de proteínas compuesta por proteínas antiapoptóticas (bcl-2, bcl-x y mcl-x) y pro-apoptóticas (bax, bak y bad), situadas en la mitocondria y en el retículo endoplasmático, encargados de regular la muerte celular y mecanismos como apoptosis, necrosis y autofagia <sup>(49,50,51,52)</sup>. La muerte celular programada tiene lugar por señalización



extrínseca cuando el ligando inductor de apoptosis del receptor del factor de necrosis tumoral (TRAIL) se une al receptor de muerte (DR4 o DR5) o por señalización intrínseca, inducida por agentes que dañan el ADN. El balance entre las proteínas pro-apoptóticas y las moléculas anti-apoptóticas regula la liberación de citocromo c de la mitocondria y, por lo tanto, controla la velocidad de activación de las caspasas y la muerte celular <sup>(53)</sup>. Bcl-2 promueve la supervivencia celular al inhibir las acciones pro-apoptóticas de bax y bak (**Fig. 2**).



**Figura 2** <sup>(43)</sup>. Mecanismos de apoptosis.

En la **Figura 2**, también se aprecia que Hsp90 es responsable del plegamiento de proteínas como AKT, MET, bcl-2, telomerasa y Apaf-1. La inactivación AKT por Hsp90 conduce a la activación del citocromo c que lleva a la apoptosis <sup>(53)</sup>.

Las proteínas antiapoptóticas bcl-2 suelen estar sobreexpresadas en muchos tumores <sup>(54,55)</sup> y su regulación positiva está presente en el 75-95% de CPCP <sup>(43)</sup>.

**Genes Myc.** Codifican proteínas de unión nuclear ADN que funcionan como factores de transcripción, regulando la proliferación celular, apoptosis y diferenciación <sup>(43)</sup>. La activación de MYC se da en el 18-31% de CPCP <sup>(43)</sup> y se correlaciona con menor supervivencia.

### Vías de señalización

**Vía fosfoinositida 3-quinasa / AKT / mTOR.** Las fosfoinositol 3-quinosas (PI3K) son una familia de proteínas quinasas lipídicas que regulan funciones celulares como la proliferación celular, la supervivencia, motilidad, adhesión y diferenciación <sup>(45)</sup>. Son estimuladas por receptores de tirosina quinasa y receptores acoplados a proteína G y traducen señales de múltiples factores de crecimiento y citocinas en mensajes intracelulares mediante la generación de fosfolípidos, que activan vías efectoras, incluyendo AKT, una proteína quinasa serina-treonina <sup>(45,56,57)</sup>. Uno de los principales mediadores de la vía PI3K / AKT es mTOR, que se dirige a la proteína

ribosómica S6 quinasa 1 (S6K1) y proteína de unión al factor 4E de iniciación de traducción eucariota 1 (4EBP1) <sup>(58)</sup>, que regula la síntesis de proteínas <sup>(56,57)</sup>. PTEN, un supresor tumoral, es el regulador negativo más importante de la vía de señalización PI3K <sup>(56,57,59)</sup>.

La vía de señalización PI3K / AKT / mTOR está alterada en CPCP, las células poseen una PI3K43 muy activa y mutaciones en PI3K y PTEN <sup>(60)</sup>. La AKT aparece fosforilada en el 70% de los CPCP y la expresión de proteínas de mTOR, S6K1 y 4EBP1 fosforilado son elevadas en CPCP en comparación con las células epiteliales tipo II <sup>(61,62)</sup>. Tales alteraciones conducen al crecimiento, la supervivencia y la resistencia a la quimioterapia del CPCP.

### **Receptor tirosina quinasas y factores de crecimiento**

En CPCP las tirosinas quinasas receptoras defectuosas y sus respectivos factores de crecimiento que incluyen VEGFR / VEGF, c-Kit / SCF, c-MET / HGF, FGFR / FGF e IGF-1R / IGF, son sobreexpresadas y mediante la activación de múltiples vías, incluida la vía PI3K / AKT / mTOR, también alterada en este tumor, median en la supervivencia, la apoptosis, la regulación del ciclo celular y la traducción <sup>(45)</sup>.

**c-Kit.** Miembro de la familia de receptores de la tirosina cinasa PDGF / c-Kit. Tras la unión con su ligando, el factor de células madre (SCF), se inicia el crecimiento celular y la diferenciación mediante la activación de las vías JAK-STAT, PI3K y MAP <sup>(61)</sup>, que contribuye a la patogénesis de CPCP <sup>(43)</sup>. A través de un circuito autocrino con SCF / receptor c-Kit y mediante una mayor sensibilidad a SCF endógeno, aumenta el crecimiento celular <sup>(63)</sup>. La expresión de c-Kit se ha observado en el 79-88% de CPCP, c-kit y SCF se han demostrado en el 57-76% <sup>(63)</sup>.

**c-Met.** El receptor c-Met tirosina quinasa se activa por su ligando, factor de crecimiento de hepatocitos / factor de dispersión (HGF / SF), y por señales de otras moléculas <sup>(45)</sup>. La activación conduce a la proliferación, supervivencia, motilidad, invasión de la matriz extracelular y formación de túbulos <sup>(45)</sup>. La sobreexpresión y la amplificación de c-Met han sido demostradas en CPCP y niveles más altos de HGF están asociados con un peor pronóstico <sup>(45,61)</sup>. HGF / c-Met se asocia a un tumor más invasivo y la modulación de la vía c-Met / HGF lleva a cambios en la movilidad y migración celular <sup>(64,65)</sup>.

**Receptores del factor de crecimiento insulínico-1 (IGF-1R).** Miembro de la subclase del receptor de insulina de los receptores de las tirosinas quinasas, se activa por los ligandos IGF-1 e IGF-2 y por señales mitogénicas, antiapoptóticas y actividades transformadoras <sup>(61)</sup>. IGF-1R e IGF-1 se expresan de manera más elevada en CPCP, encontrando proteína IGF-1 en más del 95% de CPCP <sup>(45,61,66)</sup>. El IGF-1R activa la vía PI3K-AKT en CPCP, jugando un papel en el desarrollo y crecimiento de la enfermedad, así como resistencia a quimioterapia <sup>(61)</sup>.

**Receptor del factor de crecimiento fibroblástico.** Forma parte de la familia de receptores de tirosinas quinasas y comprende cuatro isoformas diferentes (FGFR 1-4). Tras la

unión de los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) al FGFR, el receptor interactúa con numerosas proteínas de señalización y activa Ras / Raf / MEK / Erk1,2 y las vías de señalización PI3K-AKT <sup>(43)</sup>.

El factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF o FGF-2) tiene un efecto biológico en el CPCP <sup>(61)</sup>. Niveles elevados de FGF-2 en el suero de pacientes con CPCP se correlaciona con resultados pobres y activa la angiogénesis <sup>(67)</sup>. FGF-2 estimula el crecimiento de CPCP y conduce a la resistencia de la quimioterapia <sup>(68,69)</sup>.

**Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).** Familia compuesta por VEGF-A, distintos factores de crecimiento y sus tres receptores (VEGFR 1-3) <sup>(70)</sup>. La vía de señalización de VEGF conduce a una mayor proliferación, migración e invasión de células endoteliales, lo que media la angiogénesis tumoral <sup>(70,71)</sup>. En CPCP los niveles están elevados y se asocian con el estadio tumoral, progresión de la enfermedad, resistencia a la quimioterapia y resultados más pobres <sup>(61)</sup>. VEGFR1-3, y VEGFR-2 participa activamente en el crecimiento del tumor e invasión <sup>(70)</sup>. La vía de señalización autocrina VEGF / VEGFR media en la proliferación y metástasis.

### **Chaperonas moleculares intracelulares**

**La proteína de choque térmico (HSP) -90.** Forma parte de una familia altamente conservada de chaperonas moleculares, y es responsable del plegamiento de proteínas de novo ("client") durante la síntesis de la cadena del polipéptido <sup>(72)</sup>. Las chaperonas moleculares están involucradas en la maduración conformacional de proteínas, translocación de proteínas a través de membranas, control de calidad en el retículo endoplásmico, y rotación normal de proteínas <sup>(43)</sup>. También son responsables de la regulación postraduccional de las moléculas de señalización, montaje y desmontaje de complejos transcripcionales <sup>(43,73)</sup> y procesamiento de péptidos inmunogénicos <sup>(74,75)</sup>. Hsp90 es una proteína celular constitutivamente expresada, pero en células tumorales está aumentada debido al elevado estrés secundario a la presencia de proteínas mutadas y desreguladas, daño oxidativo, hipoxia o bajo contenido de nutrientes <sup>(76,77)</sup>. Las proteínas Hsp90 client incluyen muchas proteínas oncogénicas, como AKT, MET, bcl-2, telomerasa, survivina y Apaf-1, que promueven la supervivencia celular del tumor, crecimiento y metástasis ya que permiten la continuación de la traducción de proteínas y la proliferación celular <sup>(47,77)</sup>. Hsp90 es un importante inhibidor de la apoptosis en CPCP <sup>(47)</sup>. La inhibición de Hsp90 en CPCP libera Apaf-1 que conduce a un complejo de apoptosoma Apaf-1-caspasa-9.

Este complejo provoca una apoptosis significativa tras la activación por el citocromo c liberado por la mitocondria, que se desencadena por inactivación concomitante de AKT por inhibición de Hsp90 (ver **Figura 2**). Una vez que AKT se degrada, Bad se defosforila y se heterodimeriza con miembros de la familia Bcl-2 antiapoptóticos o activa las proteínas proapoptóticas Bax y Bak, causando despolarización mitocondrial <sup>(47,78)</sup>. Por lo tanto, Hsp90 regula la apoptosis en CPCP como un regulador negativo de Apaf-1 y controlando la vía de

supervivencia PI (3) K-AKT <sup>(47)</sup>. Los inhibidores de Hsp90 causan un arresto de G1 dependiente de Rb <sup>(79)</sup>.

### **Marcadores de superficie celular**

**CD56 (molécula de adhesión de células neurales o NCAM).** Está asociada con la familia de inmunoglobulinas y modula el crecimiento de células neuroendocrinas, la migración y diferenciación <sup>(80)</sup>. CD56 es una isoforma codificada por el gen NCAM, el cual se encuentra en casi el 100% de CPCP <sup>(80)</sup>. También se expresa en células asesinas, glándulas neuroendocrinas, sistema nervioso central y periférico y cardiomiocitos <sup>(80)</sup>.

**Gangliósidos.** Subgrupo de glucolípidos, parte de la membrana celular, que se encuentran en todas las células eucariotas, particularmente en el sistema nervioso central <sup>(81)</sup>. Se cree que afectan a los receptores de la membrana celular y moléculas de adhesión <sup>(81)</sup>. Se encuentran aumentados en CPCP <sup>(81)</sup>. Fucosyl GM-1 está en el 75% de CPCP, y raramente en tejido normal o CPCNP y otros tumores <sup>(43)</sup>. El ácido polisiálico, un componente de NCAM embrionario, es un polímero implicado en la motilidad y desarrollo celular, que se expresa abundantemente en CPCP y no en tejidos normales <sup>(43)</sup>.

### **Vías de señalización**

Las vías de señalización Hedgehog, Notch y Wnt, que regulan la autorrenovación de las células madre, cuando se activan de forma anormal, puede causar proliferación neoplásica <sup>(43)</sup>. CPCP exhibe un fenotipo característico neuroendocrino <sup>(43)</sup>, expresando marcadores neurales y endocrinos, como sinaptofisina, cromogranina A y CD-56.

Las células neuroendocrinas son el primer tipo de célula diferenciada identificable en el epitelio de la vía aérea en el pulmón en desarrollo. Tal diferenciación de células neuroendocrinas del endodermo subyacente está regulada por la señalización Notch. La evidencia indica que CPCP es el tumor más indiferenciado del epitelio de las vías respiratorias, el que más se asemeja al pulmón en desarrollo en etapa temprana <sup>(43)</sup>.

**La vía Hedgehog (Hh).** Es esencial en la formación temprana del pulmón y el desarrollo mediante interacciones epitelio-mesenquimales <sup>(43)</sup>. La cascada de señalización es iniciada por Hh, vinculándose al receptor Patched-1 (Ptch-1, supresor tumoral), una proteína transmembrana. En ausencia de Hh, Ptch-1 inhibe de forma constitutiva la proteína transmembrana Smoothed (Smo), y deja inactiva la vía. Sin embargo, la unión del ligando de Hh a Ptch-1 deshace la inhibición de Smo, que activa un complejo de proteínas y una transcripción en el núcleo y esto es lo que ocurre en CPCP. En la capa basal del epitelio bronquial del adulto, esta vía de señalización aparece a niveles bajos, pero se activa por lesiones como por el naftaleno del tabaco <sup>(43)</sup>. La activación de la vía Hedgehog en esta población de células intraepiteliales precede directamente al desarrollo de células neuroendocrinas alteradas de las vías respiratorias <sup>(43)</sup>.

**Vía de señalización Notch.** Regula la diferenciación, el desarrollo y destino y preserva las células no comprometidas multi-potenciales en tejido en desarrollo y en el del adulto <sup>(43)</sup>. Hay cuatro receptores Notch transmembrana (Notch 1-4) activados por tres ligandos de Notch (Delta1, Jagged 1 y Jagged 2) <sup>(43)</sup>. Esta vía es fundamental para regular el desarrollo epitelial de las vías respiratorias, está específicamente involucrada en la diferenciación o no celular neuroendocrina.

La señalización de Notch conduce a la activación de la transcripción en objetivos, como Hairy enhancer de split 1 (Hes1), que son principalmente factores inhibidores <sup>(43)</sup>. A su vez, Hes-1 bloquea la transcripción de achaete-scute homolog-1 humano (h-ASH-1), que se requiere para el desarrollo de células neuroendocrinas en los pulmones. En CPCP, h-ASH-1 está altamente expresado mientras que Notch-1 no está activo <sup>(43)</sup>. La sobreexpresión de los receptores Notch causa la detención del ciclo celular en células neuroendocrinas y la inhibición del crecimiento de CPCP.

**WNT.** Las proteínas Wnt comprenden una familia con patrones de expresión variables y una gama de funciones, incluidas la proliferación, la diferenciación, la supervivencia, apoptosis y motilidad celular. Durante la morfogénesis pulmonar, la señalización Wnt específica es requerida para las interacciones epitelio-mesenquimales normales. Cuando las vías Wnt están desreguladas, aparecen eventos nocivos <sup>(43)</sup>. En el pulmón adulto, los componentes de señalización Wnt están presentes. Las células madre broncoalveolares, que coexpresan Clara y marcadores proteicos de células epiteliales, se mantienen y activan por señalización Wnt. Cuando las células bronquiales están expuestas al humo del tabaco, la vía de señalización Wnt se activa, lo que lleva a proliferación y crecimiento tumoral <sup>(43)</sup>. En muestras de CPCNP, las moléculas Wnt se expresan diferencialmente, con Wnt regulado positivamente proteínas (como, Wnt1 y Wnt 2) y se ve disminución de la expresión de reguladores Wnt (como WIF) <sup>(43)</sup>. Dirigirse a esta vía puede ser un medio efectivo de control tumoral. Varios métodos han sido efectivos en CPCNP.

### **Cambios epigenéticos y proteómicos en CPCP: la reparación del ADN.**

La metilación del ADN es un mecanismo de regulación epigenética de la expresión génica. El CPCP tiene una alta capacidad de clonación y plasticidad <sup>(82)</sup>. Se han observado subgrupos epigenéticamente distintos en varios CPCP que son similares tanto genéticamente como histológicamente.

## OBJETIVO E HIPÓTESIS

El objetivo principal es obtener una revisión actualizada de este tumor, apreciando las diferencias principales con otros tumores pulmonares, remarcando la importancia de la inmunohistoquímica, incluyendo nuevos campos como la inmunoterapia y una revisión de la biología molecular, actualizando las nuevas posibles terapias y diferenciando la evolución respecto al carcinoma de célula no pequeña en las últimas investigaciones. Revisar nuevos artículos e investigaciones para ampliar el conocimiento respecto a este desconocido, pero tan importante cáncer.

- ¿Ha habido nuevos avances terapéuticos en los últimos años gracias a la biología molecular? ¿son avances que marcan diferencia respecto al pasado?
- ¿Por qué responde tan mal este tumor respecto a otros tumores?
- ¿Es la inmunoterapia la solución en el estancamiento de la terapéutica como en el CPCNP?
- ¿Es la falta de material una de las limitaciones para los estudios de este tumor? Si es así, ¿los nuevos métodos de recogida pueden ser una solución?
- ¿Son tan significativas las diferencias de este tumor respecto al adenocarcinoma como para no ver los mismos avances con la inmunoterapia?

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizaron 3 búsquedas principales y se revisaron distintos artículos y libros entre cada búsqueda. La primera de las tres búsquedas principales se realizó en diciembre del 2017 en cuatro bases de datos diferentes, que son Pubmed, Biblioteca Cochrane Plus, Google Académico y Dialnet; la segunda se realizó en Pubmed en febrero del 2018 para acotar datos y añadir información acerca de la biología molecular. La tercera búsqueda, realizada en abril del 2018 para buscar novedades y añadir los resultados de la inmunoterapia, se realizó en Pubmed y Google Académico, así como en la revista Genesdev.

### **Diciembre 2017**

En Pubmed se hizo una búsqueda muy general para la introducción al tema de estudio, se buscó SCLC con un total de 6713 resultados. Para reducir este número y centrar la búsqueda se añadieron dos filtros, que las publicaciones fueran a menos de cinco años y que estuviese el texto completo gratis. Con estos filtros la búsqueda se redujo a 1052 artículos. Finalmente, se modificó la búsqueda de SCLC, haciendo la búsqueda por título (SCLC), a cinco años y Full free text, que dio un total de 61 resultados. Búsqueda final: SCLC[Title] AND ("loattrfree full text"[sb] AND "2012/12/30"[PDat] : "2017/12/27"[PDat]).

En la biblioteca Cochrane Plus, se hizo la misma búsqueda con SCLC en título, con un total de 754 resultados que fueron reducidos a 95 al añadir el filtro de tiempo desde 2013. Búsqueda final: (SCLC)

En Google Académico se hizo una búsqueda inicial de "SCLC histology" con un total de 24.900 resultados. Al haber demasiados artículos que incluían el NSCLC se eliminó la palabra "Non" de la búsqueda y se le añadió el filtro de tiempo desde 2013, reduciendo la búsqueda a 542 resultados. Búsqueda final: SCLC histology -non. Intervalo 2012-.

En Dialnet, se introdujo SCLC con un total de 32 resultados.

Esta primera búsqueda dio un total de 730 artículos.

### **Febrero 2018**

Se hizo una búsqueda en Pubmed incluyendo "SCLC molecular biology", que dio un total de 218 resultados. Se añadieron los filtros a cinco años y Free Full Text, dejando un total de 66 resultados. Búsqueda final: (SCLC[All Fields] AND ("molecular biology"[MeSH Terms] OR ("molecular"[All Fields] AND "biology"[All Fields]) OR "molecular biology"[All Fields])) AND ("loattrfree full text"[sb] AND "2013/02/15"[PDat] : "2018/02/12"[PDat]).

En esta segunda búsqueda, hubo un total de 66 artículos finales.

### **Abril 2018**

En Pubmed se hizo una búsqueda inicial con las palabras "SCLC immunotherapy" que dio un total de 179 resultados, a esto se le añadieron los filtros de tiempo a 5 años y free full text, dejando un total de 47 artículos. Búsqueda final: (SCLC[All Fields] AND ("immunotherapy"[MeSH Terms] OR "immunotherapy"[All Fields])) AND ("loattrfree full text"[sb] AND "2013/04/08"[PDat] : "2018/04/05"[PDat]).

En la revista de Genesdev se realizó una búsqueda con las palabras "SCLC immunotherapy" con un resultado inicial de 60 artículos, que fueron rebajados a 1 añadiendo el filtro a cinco años. Búsqueda: SCLC immunotherapy (all words)in full text, from Jan 2013 through latest publication date.

En Google Académico se realizó una búsqueda con el mismo título a buscar, "SCLC immunotherapy", con un total de 30.100 resultados. Como en la búsqueda anterior en esta base de datos, aparecieron demasiados artículos relacionados con el NSCLC, por lo que se eliminó la palabra "Non" y se le añadió el filtro de tiempo desde 2013, reduciendo la búsqueda a 193 resultados. Búsqueda: SCLC IMMUNOTHERAPY -non; intervalo desde 2013.

Finalmente, se repitieron todas las búsquedas anteriores para ver si había alguna novedad desde la primera búsqueda, aparecieron dos artículos distintos en Pubmed y uno en Chocrane. Entre todas las bases de datos, se obtuvieron en esta búsqueda un total de 241 artículos.

## RESULTADOS

El CPCP es un cáncer que supone una gran incógnita para la ciencia ya que, a pesar de las novedades en otros cánceres de esta misma localización y otros que derivan de la que se cree la célula progenitora de este tumor, en este se obtienen resultados muy pobres con la terapéutica y no se ven avances con nuevas terapias. Durante las últimas décadas el único avance ha sido conocer mejor su funcionamiento mediante la biología molecular, pero al ser un tumor complejo, esto no ha quedado plasmado en resultados a nivel de los pacientes.

Las células de este tumor presentan marcadores neuroendocrinos y por ello se sospecha su origen en células neuroendocrinas, a pesar de su gran diferencia con otros tumores neuroendocrinos, o progenitores neuroendocrinos del pulmón. Sin embargo, la célula de origen aún no ha sido identificada con seguridad. En los modelos de ratón las mutaciones observadas apuntan como células de origen del CPCP a células neuroendocrinas o precursores multipotenciales de dan lugar a células neuroendocrinas pulmonares <sup>(82)</sup>.

A pesar de todos los estudios, esto no está confirmado, por lo que aún queda mucho camino para conocer este tumor y una de las posibles vías para hacerlo es la biopsia líquida, que se presenta como una posible solución a la escasez de muestras. También nuevas terapias, con buenos resultados en otros cánceres están siendo estudiadas para aplicarlas a este tumor, como la inmunoterapia.

## BIOPSIA LÍQUIDA

Recientemente se ha visto un importante hallazgo en el CPCP, que puede ser muy importante a la hora de comprender los mecanismos que existen en la resistencia adquirida a la quimioterapia. Este hallazgo consiste en la obtención de células tumorales circulantes en sangre. Estas células pueden aislarse en sangre, sin la necesidad de procedimientos agresivos para la obtención de material tumoral (biopsias), y también tiene la ventaja de la posibilidad de aislar estas células a lo largo del tiempo, lo que permite comparar la evolución celular a lo largo del tratamiento, y ver así la progresión tumoral <sup>(83)</sup>.

Las células tumorales circulantes (CTC) son células del CPCP que ingresan en el torrente sanguíneo y están dotadas de la capacidad de sobrevivir en el mismo gracias a la transición endotelial-mesenquimal (EndoMT por sus siglas en inglés) <sup>(84,85,86,87)</sup>, en la cual se produce una deslaminación de una de las capas celulares endoteliales organizadas y adquieren un fenotipo mesenquimal, que se caracteriza por la pérdida de uniones intercelulares, pérdida de biomarcadores endoteliales y ganancia de los mesenquimatosos, así como la adquisición de propiedades invasivas y migratorias. Estos cambios no son patognomónicos del cáncer, se ven también en procesos de fibrosis. En tumores, es una importante fuente de fibroblastos asociados a cáncer (CAF), los cuales facilitan el avance tumoral.



En general, se cree que las CTC reflejan la heterogeneidad tumoral del tumor primario y de las metástasis, lo cual implica que puede reflejar el comportamiento del tumor.

Para poder ser una prueba útil, debe cumplir un requisito importante, que es el detectar el suficiente material de CTC en sangre, que en el CPCP es entre 20 a 20.000 CTC en 7,5mL de sangre <sup>(88)</sup>.

Se ha demostrado que, en el CPCP, las CTC son pronósticas de supervivencia y también se ve una disminución de los mismos tras el tratamiento cuando hay buena respuesta. De hecho, la disminución de las CTC tras un ciclo de terapia predice la respuesta tumoral <sup>(89,90,91,92)</sup>.

A la hora de clasificar, se podría realizar la subtipificación tumoral tanto en el adenocarcinoma como en el CPCP mediante la variación del número de copias (CNV) en base a CTC. El problema es que la prueba de CNV no es lo suficientemente sensible, por lo que no puede considerarse una prueba adecuada para detectar los diversos mecanismos de resistencia para quimioterápicos como el platino y el etopósido a nivel del ADN.

Al ser un hallazgo tan novedoso, no hay un sistema de búsqueda universal para el CTC y se están desarrollando diversas técnicas para ello. Para la obtención de las CTC y la discriminación de estas con las células normales, estos métodos se basan en las distintas propiedades físicas y biológicas de estas células.

Actualmente, el método de búsqueda más utilizado, ya que es el único aprobado de momento por la FDA es el sistema que se basa en la expresión de la molécula de adhesión de las células epiteliales (EpCAM). Hay otros, como el ISET (RareCells Inc.) que utiliza el tamaño para la diferenciación o el Clear Cell (Clearbridge, BioMedics, Singapur) el cual se basa en separar las células por peso, los cuales empiezan a ser más utilizados <sup>(93)</sup>. Otra forma de aislar los CTC es la filtración microsieve donde las células individualmente se depositan en micropocillos <sup>(93)</sup>, y a partir de ellos se pueden aislar las células tumorales vivas para la inmunocitoquímica o el cultivo. El sistema ISET y el sistema Clear Cell ofrecen una mayor caracterización de los CTC mediante análisis molecular, FISH, inmunofluorescencia o cultivo <sup>(88)</sup>.

El CTC no es el único tipo de biopsia líquida, hay otros biomarcadores como son el ADN tumoral circulante (ctDNA) y el ARN tumoral derivado de las plaquetas, que también son útiles a la hora de evaluar la respuesta tumoral y en el seguimiento. En fluidos corporales se encuentra el ADN libre de células (cfDNA), que es un conjunto de ácido nucleicos y en pacientes oncológicos podemos encontrar ctDNA, el cual se cree que se origina a partir de células tumorales muy dañadas.

El ARN tumoral también se encuentra en sangre, el cual se puede transferir a plaquetas dando lugar a las denominadas plaquetas tumor-educadas (TEP) <sup>(94)</sup>.

Aunque ambos métodos apenas se han estudiado en CPCP, el mRNA y el ctDNA se pueden detectar en plasma y usar para detectar mutaciones o translocaciones específicas, pero los CTC pueden proporcionar más información.

Se pueden teñir diferentes marcadores de superficie celular como PD-L1, una diana para inhibidores de punto de control en cáncer de pulmón o como delta-like 3 (DLL3), un ligando en la vía de señalización NOTCH que aparece aumentado en biopsias del CPCP y quizás también en CTC <sup>(88)</sup>.

## INMUNOTERAPIA

El CPCP es diagnosticado la mayor parte de las veces en un estadio avanzado, lo cual limita el tratamiento y elimina la posibilidad quirúrgica en estos casos. Tiene una alta tasa mitótica, por lo que inicialmente se aprecia una muy buena respuesta a la quimioterapia y a la radioterapia, pero desafortunadamente, la mayor parte de los pacientes muestran resistencia a estas terapias al poco tiempo, lo cual disminuye la tasa de supervivencia y da lugar a la elevada tasa de mortalidad <sup>(95)</sup>.

A lo largo de los últimos años ha habido un gran avance con nuevos agentes quimioterápicos en muchos tumores, sin embargo, en el CPCP siguen sin apreciarse nuevos cambios en este campo, por la gran resistencia que muestra a estos agentes, siendo los tratamientos insuficientes y con elevada toxicidad, que muchas veces compromete la calidad de vida de estos pacientes. Estas terapias se centran en los mecanismos de crecimiento celular por la elevada tasa mitótica en este tumor, el problema es que no discriminan con células sanas, por lo que la toxicidad es un gran problema en muchos casos. Eventualmente, las células tumorales se adaptan a estas terapias utilizando vías alternativas lo cual provoca resistencia <sup>(96)</sup>.

A pesar de los distintos ensayos clínicos cuya finalidad buscaba mejorar la terapia en el CPCP, los resultados a lo largo de los años han sido decepcionantes, con lo que prácticamente no ha habido cambio en la vía terapéutica durante las últimas tres décadas. La mayoría de los ensayos clínicos con otras terapias dirigidas en el CPCP no han demostrado un beneficio clínico significativo sobre las opciones ya existentes <sup>(83)</sup>, lo cual ha provocado la búsqueda de nuevas alternativas al tratamiento con quimioterapia, como es el caso de la inmunoterapia.

La inmunoterapia o terapia biológica, puede ser utilizada como tratamiento anticancerígeno y consiste en la estimulación de las propias defensas naturales del cuerpo para combatir las células tumorales. Hay distintos tipos de inmunoterapia, como son los inhibidores de control, vacunas, anticuerpos monoclonales y la terapia de células T con receptor de antígenos quiméricos (chimeric antigen receptor, CAR). Se utilizan sustancias producidas por el propio cuerpo o fabricadas artificialmente que pueden detener o retrasar el crecimiento tumoral, impedir su diseminación o simplemente ayudar al propio sistema inmune a destruir las células cancerosas.

Anticuerpos monoclonales. Es un tipo de terapia específica fabricada en un laboratorio. Pueden utilizarse de diversas maneras, como terapia dirigida bloqueando una proteína anormal en una célula cancerosa, atacando directamente proteínas específicas de las células cancerosas mediante la señalización de estas para que el sistema inmunitario sea capaz de reconocerlas y

también pueden utilizarse haciendo que el sistema inmunitario no se restrinja y pueda destruir las células cancerosas (inmunoterapia). Unas de las vías más importantes son el PD-1/PD-L1 y CTLA-4, las cuales han dado muy buenos resultados en el CPCNP y son muy importantes ya que median en la capacidad del sistema inmunitario de contener el crecimiento tumoral. Estos últimos son los denominados puntos de control inmunitario o inmune checkpoints. Su relevancia radica en que muchos tipos de cáncer utilizan estas vías para evadir al sistema inmune. El sistema inmunitario responde al cáncer bloqueando estas vías con anticuerpos específicos (inhibidores de los puntos de control inmunitarios). Una vez que el sistema inmunitario es capaz de encontrar y responder al cáncer, puede detener o frenar el crecimiento tumoral. Los pacientes con un tumor en el pulmón con mutaciones del gen *EGFR* o *ALK* deben ser tratados con una terapia dirigida.

Inmunoterapias no específicas. También se basan en ayudar a que el sistema inmune destruya las células tumorales. Las más frecuentes son los interferones y las Interleuquinas.

Terapia con virus oncolíticos. Se modifican genéticamente virus para eliminar las células cancerosas, ya que este se introduce únicamente en la célula diana y se reproduce, provocando la muerte de la célula y con ello la liberación de antígenos, que despiertan al sistema inmune que hace que reconozca a las demás células cancerosas. Esta terapia todavía no se utiliza en tumores como el CPCP.

Terapias con células T (CAR). Se extraen células T del paciente, las cuales son modificadas en el laboratorio para incluir en ellas receptores que hacen que reconozcan células cancerosas. De momento esta terapia sólo está disponible en ensayos clínicos.

Vacuna contra el cáncer. Expone al sistema inmune a un antígeno. No se han visto resultados en el CPCP.

Varios estudios han demostrado que en el CPCP hay una regulación autoinmune anormal, por lo que muchos autores centran la búsqueda de nuevos tratamientos mediante la vía de la inmunoterapia. Numerosos ensayos de inmunoterapia se centran en el tratamiento del cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP), pero se han realizado pocos estudios (ver **Tabla 3 en Anexo**) en comparación con el anterior para examinar la eficacia de la inmunoterapia para el tratamiento de CPCP.

A pesar de que hay algunos estudios para el CPCP, los resultados clínicos de nuevos fármacos no son tan alentadores como en otros tumores debido a la heterogeneidad genética del tumor. En el cáncer de pulmón de célula no pequeña las terapias moleculares dirigidas como erlotinib y crizotinib han aportado avances significativos en el tratamiento y pronóstico <sup>(95)</sup>. Los recientes éxitos en el campo de la inmunoterapia para otros tumores hacen pensar si los pacientes con CPCP podrían beneficiarse de algún tipo de tratamiento similar <sup>(97)</sup>.

Se ha visto que cuando aparecen síndromes paraneoplásicos se produce la respuesta de células T y estos pacientes parece que viven más tiempo que los pacientes sin estos

síndromes <sup>(98,99)</sup>. En los pacientes con este tumor que sobreviven más tiempo se aprecia una alta proporción de células T efectoras a células T reguladoras <sup>(100)</sup>. Por todo ello, se podría esperar una respuesta de estos tumores ante la activación de puntos de control de células T.

Parece haber un aumento significativo de la supervivencia en aquellos pacientes con un elevado número de linfocitos en sangre <sup>(101)</sup>. Al haber esta relación entre activación del sistema inmune y mayor longevidad, así como mayor longevidad cuando el paciente tiene síndromes paraneoplásicos, se sugiere que esta activación inmunitaria puede ser beneficiosa a largo plazo y una probable diana terapéutica.

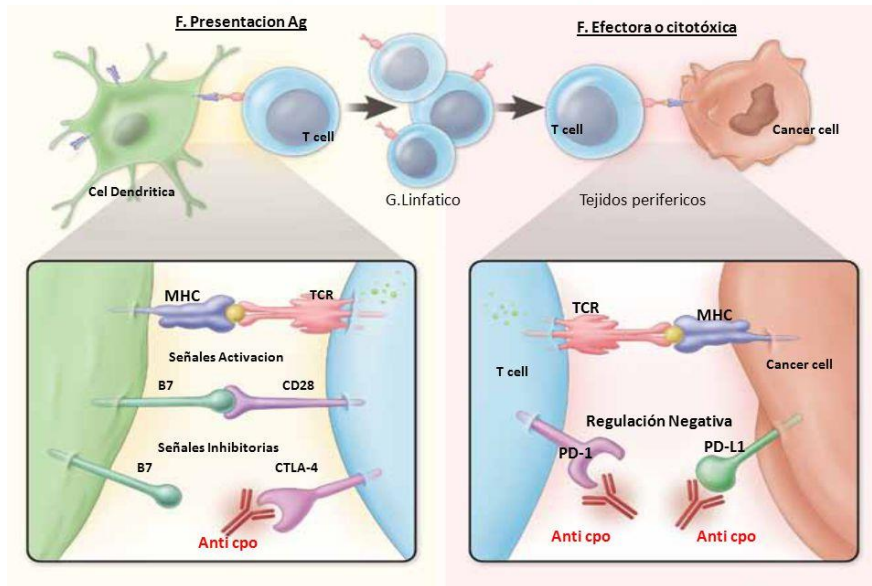
Para encontrar una correlación clínica se están haciendo ensayos mediante la manipulación de los puntos de control inmunológico de células T, en especial la del antígeno 4 asociado a linfocitos citotóxicos (CTLA-4), la muerte programada 1 (PD-1) y la muerte programada ligando-1 (PD-L1). Con esta teoría, se buscan agentes que superan las señales inmunes inhibitorias para obtener una mayor respuesta inmune contra las células cancerosas <sup>(102)</sup>.

Como en otros cánceres, el bloqueo de puntos de control inmunológico se piensa que puede ser una estrategia prometedora. Por ejemplo (ver **Figura 3 en Anexo**), el bloqueo con anticuerpos específicos (Acs) del antígeno asociado a linfocitos T citotóxicos 4 o a las interacciones entre la muerte programada 1 (PD-1 en la superficie de las células T) y la muerte programada ligando-1 (PD-L1) expresado en células tumorales o en el microambiente tumoral, puede mejorar el efecto anticancerígeno de las células T. También el bloqueo de los puntos de control mieloides como el receptor CD47, podría mejorar la actividad de los macrófagos contra las células tumorales. Algunos epítomos en CSCP pueden ser específicos para células neuroendocrinas, como CD56 / molécula de adhesión de células neuronales (NCAM) o el gangliósido antígeno fucosil-monosialotetrahexosilgangliósido (Fuc- GM1) y esto podría ser la diana del receptor de antígeno quimérico (CAR), células T o anticuerpos monoclonales, que podrían conducir a la activación de la toxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos a través de células natural killer (NK) <sup>(103)</sup>. Estas estrategias se pueden usar en combinación entre sí o con quimioterapia.

## Vigilancia inmunológica y desarrollo tumoral

Cuando tiene lugar la transformación neoplásica de una célula, se pueden presentar los antígenos asociados al tumor pertinente a través del complejo de histocompatibilidad principal (MHC) I en células presentadoras de antígeno (APC) al receptor de células T (TCR), en células T citotóxicas CD8. La célula T necesita para su activación otra señal coestimuladora secundaria que se da con la unión de APC/B7 a CD28 en las células T citotóxicas, lo cual activa la eliminación vía sistema inmune de las células alteradas. Si se da un aumento de la expresión de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) tiene lugar una retroalimentación inhibitoria negativa sobre las células T activadas mediante su unión a B7 con una mayor afinidad que CD28 <sup>(104)</sup>.

## Blocking CTLA-4 and PD-1 pathways



**Figura 4** <sup>(105)</sup>. Bloqueo de las vías CTLA-4 Y PD-1.

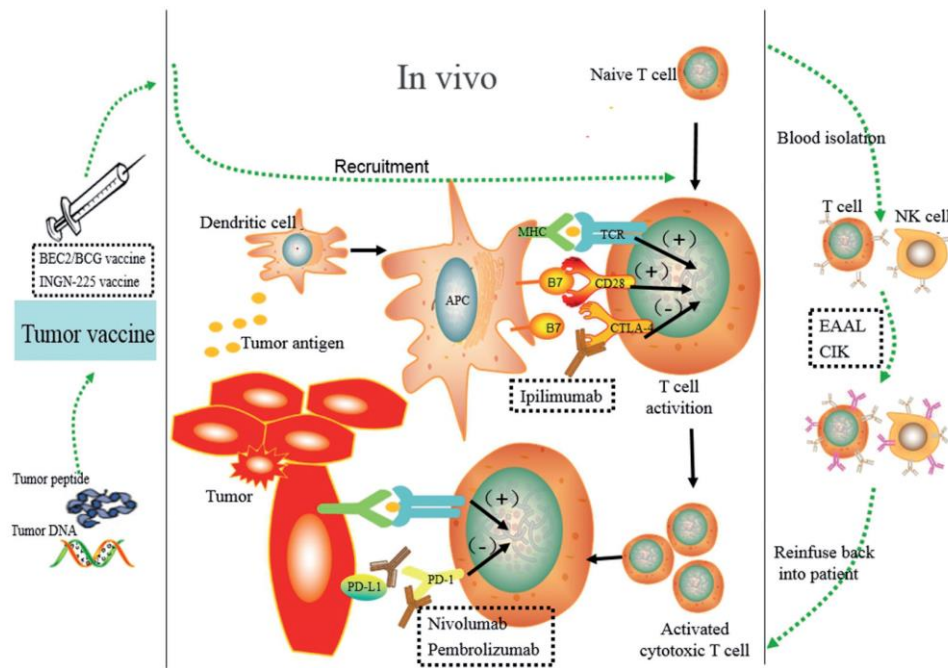
Las células T reguladoras (Tregs) expresan CTLA-4 y restringen aún más la respuesta inmune activada, suprimiendo en última instancia la autorreactividad. De forma similar a CTLA-4, la expresión de la proteína 1 de la muerte celular programada (PD-1) en células T activadas, células B periféricas y células mieloides también actúa como inhibidor de puntos de control inmunológicos. A diferencia de CTLA-4, la unión con su ligando (PD-L1) suprime las células T activadas principalmente en los órganos inmunes periféricos en lugar de en los órganos linfoides centrales <sup>(106,107)</sup>.

Por todo ello, para que se produzca una progresión del tumor, este debe evadir el mecanismo de vigilancia del sistema inmune.

CTLA-4 y PD-1 son vías inhibitorias bien definidas y caracterizadas que contribuyen a la capacidad del cáncer de evadir la vigilancia inmune, por ello han sido muy estudiadas y son muy útiles en un gran número de tumores. Las respuestas tumorales objetivas a los inhibidores del punto de control inmune ocurren en cánceres con una alta carga mutacional y carga antigénica.

Una proporción alta de células T efectoras (Teff) a Tregs, que se sabe que inhibe las respuestas antitumorales en CPCP, se ha asociado con una mejor supervivencia, mientras que aquellos con enfermedad recurrente tienen una baja relación <sup>(100)</sup>.

Por lo tanto, la mejora terapéutica de la inmunoterapia es un enfoque razonable y actualmente es un área activa de investigación clínica para establecer nuevas opciones de tratamiento para pacientes con CPCP.



**Figura 5** <sup>(83)</sup>. Estrategias inmunoterapéuticas actuales para el cáncer de pulmón de células pequeñas.

En la **Figura 5**, vemos como el receptor de células T (TCR) reconoce los péptidos antigénicos en el contexto de las moléculas del MHC en la superficie de las APC, luego la célula T completa se activa con una señal coestimuladora como B7 / CD28. El bloqueo de los puntos de control inmunológico con anticuerpos monoclonales (Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab) puede beneficiar la activación de las células T. Diversas células efectoras proliferadas, como TIL, DC, NK y CIK, se pueden aislar de pacientes con cáncer y seguir la modificación del antígeno para mediar en la activación específica de antígeno de las células T efectoras. Las vacunas contra el cáncer buscan un antígeno tumoral alogénico único, que incluye células tumorales limitadas, estimulando así la respuesta inmune humoral contra el antígeno específico <sup>(83)</sup>.

#### Inhibición de CTLA-4

Ipilimumab, un anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4, fue el primer agente de control inmune estudiado de forma prospectiva en CACP, donde se combinó con quimioterapia en enfermedad diseminada.

La proteína CTLA-4 se encuentra en la superficie de las células T y se encarga de tener bajo control las respuestas inmunitarias mediante la inhibición de los linfocitos T citotóxicos y la activación de los T reguladores. Cuando CTLA-4 se une a otra proteína (B7) de una célula presentadora, esta unión activa CTLA-4 que impide la destrucción de la célula cancerosa por la célula T <sup>(96)</sup>. Por todo ello, en estas terapias se buscan anticuerpos anti CTLA-4 que se unen a esta proteína evitando la inhibición que produce y permitiendo a los linfocitos T la destrucción de las células tumorales.

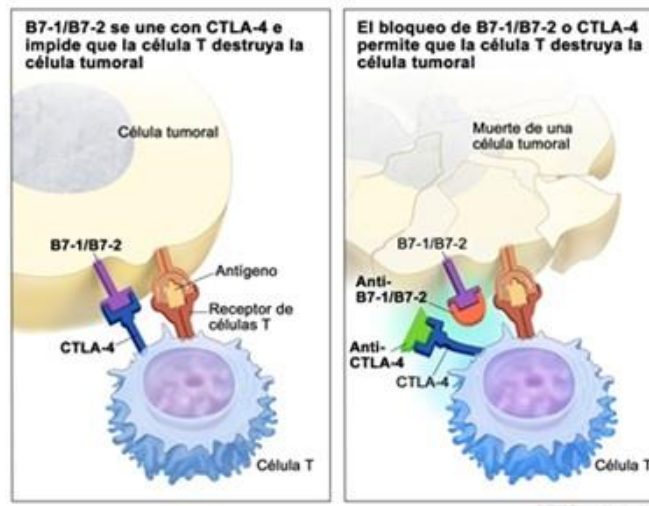


Figura 6. Inhibición CTLA-4.

### Bloqueo PD-1

Consiste en la utilización de determinados agentes anti PD-1, como son el pembrolizumab o el nivolumab, que lo que hacen es evitar que esta proteína, la PD-1 de la célula T, se una con el ligando PD-L1 de las células tumorales, ocupando estas sustancias el lugar que le correspondería al PD-L1 y evitando así la inhibición por parte de tumor de una respuesta inmunitaria. Por lo tanto, la proteína PD-1 que está en las células T es una proteína de punto de control capaz de inhibir la respuesta inmunitaria a través de su unión a PD-L1, el cual la activa. Se busca evitar esta unión para no reprimir la actuación del sistema inmune contra el tumor <sup>(96)</sup>.

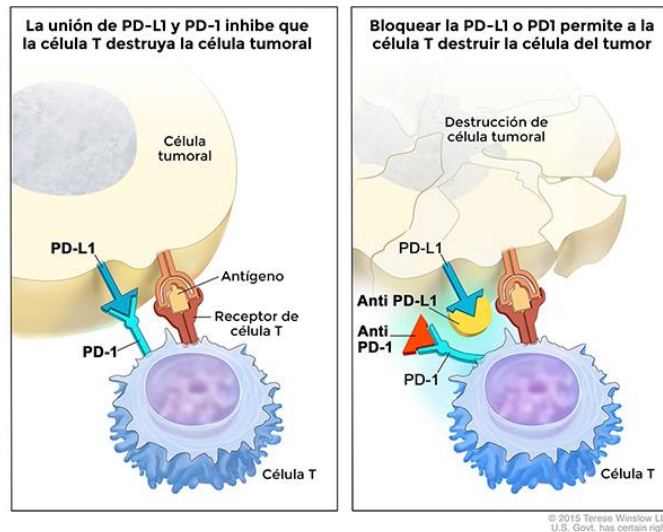


Figura 7 <sup>(108)</sup>. Bloqueo PD-1.

Inicialmente, se comenzó a dar estos medicamentos únicamente a personas que expresaban PD-L1 en un alto número de células tumorales, pero diversos estudios vieron resultados en tumores con poca expresión del PD-L1 <sup>(109)</sup>.



## Terapias de vacunas para CPCP

Lo más importante es encontrar un antígeno fiable asociado a este tumor, expresado en un número importante de pacientes y del cual dependa la supervivencia del tumor. Desafortunadamente, los estudios que hay actualmente no demuestran respuesta mediante este proceso. Uno de los ensayos en cuestión utiliza una vacuna contra el CPCP que consiste en la transducción de células dendríticas con el gen p53 de tipo salvaje, el cual no logró mostrar beneficio <sup>(110)</sup>.

Otros de los posibles objetivos son los gangliósidos, que son glicolípidos complejos de la membrana plasmática celular implicados en numerosas funciones biológicas (reconocimiento de células y células, unión y diferenciación de la matriz celular), predominantes en el sistema nervioso, pero también identificadas en la superficie de células CPCP. GD3 es un antígeno glicosfingolípido altamente expresado en CPCP y raramente en tejido normal <sup>(82)</sup>. Una vacuna combinatoria compuesta de BEC2 (anticuerpo monoclonal que imita a GD3) y Bacillus Calmette-Guerin (BCG) se estudió, pero no se pudieron demostrar diferencias estadísticamente significativas en la mediana de supervivencia global <sup>(111)</sup>. Fucosyl-GM1 (Fuc-GM1) representa otro objetivo prometedor expresado en la mayoría de los tumores de CPCP. Los objetivos finales de la terapia de la vacuna son producir memoria activa y duradera, que en consecuencia daría respuestas más rápidas y sólidas a la reexposición.

## Enfoque del receptor de antígeno quimérico (CAR) para la terapia de CPCP

Se ha demostrado que el estado inmune en CPCP tiene relevancia pronóstica <sup>(112)</sup>. Otra vía es hacer un cultivo de células T ex vivo, es decir, extraer células T de pacientes, y hacer transfección con un gen para CAR, el cual reconozca antígenos específicos del cáncer y una vez obtenidas estas células reintroducirlas en el paciente. Una vez dentro serán capaces de reconocer los antígenos tumorales y así destruir las células alteradas. Las ventajas son que no dependen del HLA, no requieren estimulación por el sistema inmune del huésped y que pueden modificarse ante los distintos antígenos del CPCP selectivamente específicos <sup>(113,114)</sup>.

Un objetivo potencial de esta terapia podría ser el NCAM / CD56, el cual tiene una alta expresión en la superficie de las células del CPCP, así como en tejido neuronal <sup>(80)</sup>. Los datos preliminares preclínicos in vitro e in vivo sugieren potentes efectos antitumorales de las células T CD56 CAR en este tumor. La expresión de CD56 en otras células, incluido el tejido neural y las células asesinas naturales (NK), podría limitar el objetivo de este antígeno, pero la estrategia podría desarrollarse con otros biomarcadores de superficie celular específicos del tumor como terapia combinatoria.

Hay otros marcadores prometedores, como son el CD47 que interactúa con macrófagos, SIRPalpha, para inhibir la fagocitosis de las células sanas normales. Los datos preclínicos sugieren que el bloqueo de CD47 promueve fuertemente la fagocitosis de células de CPCP por los macrófagos e inhibe el crecimiento tumoral <sup>(115)</sup>.



## DISCUSIÓN

A pesar de que el CPCP y el CPCNP son ambos tumores pulmonares, son muy diferentes tanto en apariencia, comportamiento, tratamiento y pronóstico. Esto causa un gran dilema a la comunidad científica, ya que, aunque se están intentando aplicar los buenos resultados del CPCNP al CPCP, actualmente no se ven los resultados que cabría esperar.

El CPCP se disemina con mayor rapidez, y sus células son más pequeñas. El diagnóstico de ambos tumores se hace de la misma manera. Los factores de riesgo son muy similares en ambos, aunque en el CPCP el tabaco tiene más relevancia que en el CPCNP. Una gran diferencia entre estos tumores que hace que el CPCP sea más agresivo es la alta tasa de crecimiento de este que los convierte en uno de los tumores sólidos de crecimiento más rápido, con la elevación del Ki-67. En algunos CPCNP también se puede encontrar esta proteína, pero no tan elevada como en CPCP. También, se ve una gran respuesta inicial en el CPCP a la quimioterapia, seguida de una rápida resistencia lo cual no se tiende a ver en el CPCNP.

El número de estudios que hay para ambos no es equitativo, lo cual también puede limitar los resultados. El CPCP es mucho menos frecuente, representa el 15-20% de los casos de cáncer de pulmón, mientras que el CPCNP es el más frecuente con un 80-85% de los casos, pero el CPCP tiene la tasa de mortalidad mucho más elevada, lo cual hace que sea urgente un cambio en la forma de tratar este tumor <sup>(116)</sup>. Los estudios son mucho más limitados respecto al CPCNP ya que, además de ser menos frecuente, los resultados son más desalentadores y la obtención de muestras en paciente vivo a veces es limitada para tantos estudios. La biopsia líquida puede ser un punto de partida importante en esta línea <sup>(116)</sup>.

Gracias a los hallazgos relacionados con el CPCNP en los últimos años, que han probado efectividad de nuevos tratamientos en estos tumores, se ha abierto una nueva puerta en el estudio de la biología molecular del CPCP, ampliando el conocimiento respecto a los controladores de supervivencia y proliferación celular en este tumor. Con ello se han podido buscar nuevas dianas terapéuticas que aportan esperanza para un futuro nuevo tratamiento de este tumor. A pesar de ello, inicialmente no se ha demostrado una mejoría significativa en la supervivencia, pero se prevé que la próxima década verá una revolución en el tratamiento de pacientes con CPCP gracias a la aplicación de estrategias de medicina de precisión e inmunoterapia, como se ha visto en el CPCNP.

A lo largo de la última década, se ha visto un cambio radical en el tratamiento del CPCNP, con muy buenos resultados. Los importantes avances en una detección más temprana y en las nuevas terapias han llevado a mejoras clínicamente significativas en la supervivencia. En el ámbito de la medicina se esperaba que gracias a estos avances se diese también un avance paralelo y con buenos resultados en el CPCP, pero esto no ha sido así. A pesar de ello, estos avances pueden servir como directriz para el enfoque del CPCP.

El nuevo enfoque del tratamiento del CPCNP ha llevado a un gran progreso en la lucha contra este tumor. Este nuevo enfoque tiene como base la aclaración mediante la biología molecular de las distintas rutas moleculares aberrantes implicadas en la patogénesis y la progresión del tumor.

Por lo tanto, la identificación de ciertas mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o reordenamientos del gen del linfoma quinasa anaplásico (ALK) que actúan como controladores moleculares del CPCNP han proporcionado nuevos objetivos para el tratamiento del cáncer de pulmón <sup>(116)</sup>.

Hay una gran heterogeneidad en esta neoplasia, que ha podido ser estudiada gracias a la biología molecular y con ello se han podido desarrollar terapias dirigidas a estas alteraciones, cambiando por completo el concepto del tratamiento que se tenía en muchos de estos tumores, así como el pronóstico <sup>(117)</sup>.

Por lo tanto, CPCNP ha entrado en la era del tratamiento personalizado del cáncer y las pruebas moleculares se han convertido en un componente esencial del proceso de toma de decisiones. Sin embargo, esto no se puede aplicar al CPCP de momento, ya que nuestro conocimiento de la biología molecular de este tumor es mucho más reducido y esto hace que el tratamiento se base únicamente en la identificación inmunohistológica del tumor, y sigue una misma línea en todos los pacientes. Este tumor tiene características intrínsecas que están limitando los estudios para demostrar su heterogeneidad biológica.

## CONCLUSIONES

A pesar del gran avance en la información que otorga la biología molecular, en el CPCP no se puede decir que actualmente este avance se aprecie en el campo de la terapéutica ya que el tratamiento de elección sigue siendo la quimioterapia, la cual no aporta buenos resultados finales. A diferencia con otros tumores como el adenocarcinoma, en el CPCP la biología molecular y la inmunoterapia, de momento, no han avanzado lo suficiente como para obtener grandes resultados para disminuir la mortalidad debido a la gran variabilidad de mutaciones que tienen lugar en este agresivo tumor, lo cual no implica que en un futuro se puedan obtener nuevas dianas terapéuticas desde estos campos de investigación. De hecho, los resultados iniciales son prometedores en algunos de los estudios, pero sobre todo el avance más importante se está haciendo con la información obtenida mediante la biología molecular.

- Los principales avances en este tumor se han dado al ampliar nuestro conocimiento del comportamiento de este tumor, mediante la biología molecular. Esto, aunque importante y prometedor, aún no ha dado resultados en las vías terapéuticas, pero abre una puerta hacia nuevas terapias.
- El estudio y la aclaración de las vías moleculares aberrantes que sigue este tumor no ha solucionado el importante problema de salud que supone. Estos estudios nos dejan ver la heterogeneidad de este tumor, y la variabilidad mutacional que tiene marca la diferencia respecto a otros tumores. La amplia gama de mutaciones dentro de este tipo tumor se refleja en su mal pronóstico.
- La inmunoterapia sigue siendo una vía en estudio, por lo que aún no hay resultados que puedan asegurar su utilización futura como tratamiento de elección, a pesar de ello es una vía prometedora, a la espera de ver el resultado de los ensayos clínicos.
- La falta de un mayor número de ensayos respecto a este tumor es una limitación, así como la escasez de muestras que muchas veces se pueden obtener con los métodos tradicionales. En este sentido, la biopsia líquida puede aportar muchas ventajas y permitir un mayor estudio de este tumor, mediante métodos mucho menos invasivos para el paciente.
- En el CPCNP gracias a la biología molecular se han recogido y analizado las distintas mutaciones que se dan, por lo que ha sido reconocida y registrada su heterogeneidad. Sin embargo, el CPCP tiene una mayor variabilidad entre las mutaciones. Dentro del mismo tipo de tumor, las mutaciones varían, por lo que se dificulta seguir un mismo camino.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* [Internet]. 2016;25(1):16-27. Disponible en: <http://cebp.aacrjournals.org/content/25/1/16.abstract>
2. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* [Internet]. 2013;24(suppl\_6):vi99-vi105. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt178>
3. Cáncer de pulmón [Internet]. [citado 27 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon?start=4#content>
4. Rodríguez-Martínez Á, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Vidal-García I, Leiro-Fernández V, Hernández-Hernández J, et al. Small Cell Lung Cancer. Methodology and Preliminary Results of the SMALL CELL Study. *Arch Bronconeumol (English Ed)*. 2017;53(12):675–81.
5. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* [Internet]. BMJ Publishing Group; 2010;340:b5569. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20093278>
6. Matilla González J. Cáncer de pulmón. Barcelona: Respira-Fundación Española del Pulmón-SEPAR; 2016.
7. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jockel KH, Johnen G, et al. Cigarette smoking and lung cancer-related risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer*. 2012 Sep 1. 131(5):1210-9.
8. The diagnosis and treatment of lung cancer (update). Cardiff, UK: National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2011. [citado 12 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99038/>
9. Horn L, Eisenberg R, Gius D, et al. Cancer of the lung: non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014:chap 72.
10. National Cancer Institute website. Small cell lung cancer treatment (PDQ) - health professional version Updated January 20, 2017. [Citado 5 de abril de 2018]. Disponible en: [www.cancer.org/cancer/small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html](http://www.cancer.org/cancer/small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html)
11. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, 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* [Internet]. International Association for the Study of Lung Cancer; 2015;10(9):1243–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>
12. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European neuroendocrine tumor society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoid. *Ann Oncol* 2015;26:1604–1620.
13. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol*; 2014;9:273-284.
14. Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol* 2005;29:179-187.
15. Rindi G, Klersy C, Inzani F, et al. Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. *Endocr Relat Cancer*; 2014;21:1-16.
16. (NGM) CLCGPCNGM. A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med* 2013;5:209ra153.
17. Fernandez-Cuesta L, Peifer M, Lu X, et al. Frequent mutations in chromatin-remodelling genes in pulmonary carcinoids. *Nat Commun* 2014;5:3518.
18. Travis WD. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. *Mod Pathol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2012 Jan 3 [citado 27 de diciembre de 2017];25(S1):S18–30. Available from: <http://www.nature.com/articles/modpathol2011150>
19. D'Adda T, Pelosi G, Lagrasta C, Azzoni C, Bottarelli L, Pizzi S, et al. Genetic alterations in combined neuroendocrine neoplasms of the lung. *Mod Pathol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2008 Apr 18 [citado 27 de diciembre de 2017];21(4):414–22. Available from: <http://www.nature.com/articles/3801014>
20. Travis WD, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press. 2015.
21. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol* 2010;21:vii65-71.
22. Dasanu C, Clark B, Lahiri B, Ichim T, Alexandrescu D. Small Cell Lung Cancer with Paraneoplastic Lipase Production. *Southern Medical Journal*. 2010;103(8):819-822.

23. Marín MS, Tardón A, Martínez B. Susceptibilidad genética individual y alteraciones moleculares en el cáncer de pulmón. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2001;3(3):121–9. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-clinical-translational-oncology-57-articulo-susceptibilidad-genetica-individual-alteraciones-moleculares-13015610>
24. Zakowski MF. Pathology of small cell carcinoma of the lung. *Semin Oncol* 2003;30:3-8.
25. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1184–1197.
26. Dorantes-Heredia R, Ruiz-Morales JM, Cano-García F. Histopathological transformation to small-cell lung carcinoma in non-small cell lung carcinoma tumors. *Transl lung cancer Res* [Internet]. AME Publications; 2016 Aug [citado 27 de diciembre de 2017];5(4):401–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27652204>
27. [Guideline] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small Cell Lung Cancer. National Comprehensive Cancer Network. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sclc.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf). Version 2.2018 — January 17, 2018 [citado 14 de marzo de 2018].
28. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol*; 2015;10:1240-1242.
29. Rekhtman N. Neuroendocrine Tumors of the Lung An Update. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2010 [citado 27 de diciembre de 2017];134:1628–38. Available from: <http://www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.1043/2009-0583-RAR.1?code=coap-site>
30. Masai K, Tsuta K, Kawago M, et al. Expression of squamous cell carcinoma markers and adenocarcinoma markers in primary pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2013;21:292-297.
31. Ordonez NG. Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in distinguishing small cell lung carcinomas from other small cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1217-1223.
32. Kaufmann O, Dietel M. Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. *Histopathology* 2000;36:415-420.
33. Lantuejoul S, Moro D, Michalides RJ, et al. Neural cell adhesion molecules (NCAM) and NCAM-PSA expression in neuroendocrine lung tumors. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1267-1276.
34. Wick MR. Immunohistology of neuroendocrine and neuroectodermal tumors. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:194-203.
35. Walts AE, Ines D, Marchevsky AM. Limited role of Ki-67 proliferative index in predicting overall short-term survival in patients with typical and atypical pulmonary carcinoid tumors. *Mod Pathol* 2012;25:1258–1264.
36. Balsara BR, Testa JR. Chromosomal imbalances in human lung cancer. *Oncogene* 2002; 21:6877-83.
37. Sato M, Shames DS, Gazdar AF, Minna JD. A translational view of the molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2:327-43.
38. Burbee DG, Forgacs E, Zochbauer-Muller S, Shivakumar L, Fong K, Gao B, et al. Epigenetic inactivation of RASSF1A in lung and breast cancers and malignant phenotype suppression. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:691-9.
39. Agathangelou A, Cooper WN, Latif F. Role of the Ras-association domain family 1 tumor suppressor gene in human cancers. *Cancer Res* 2005; 65:3497-508.
40. Ji L, Roth JA. Tumor suppressor FUS1 signaling pathway. *J Thorac Oncol* 2008; 3:327-30.
41. Wistuba II, Gazdar AF, Minna JD. Molecular genetics of small cell lung carcinoma. *Semin Oncol* 2001; 28:3-13.
42. Virmani AK, Rathi A, Zochbauer-Muller S, Sacchi N, Fukuyama Y, Bryant D, et al. Promoter methylation and silencing of the retinoic acid receptor-beta gene in lung carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1303-7.
43. D'Angelo SP, Pietanza MC. The molecular pathogenesis of small cell lung cancer. *Cancer Biol Ther* [Internet]. 2010;10(1):1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21361067>
44. Hyer JD, Silvestri G. Diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2000; 21:95–106.
45. Sattler M, Salgia R. Molecular and cellular biology of small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2003; 30:57-71.
46. Sekido Y, Fong KM, Minna JD. Molecular genetics of lung cancer. *Annu Rev Med* 2003; 54:73-87.
47. Rodina A, Vilenchik M, Moullick K, Aguirre J, Kim J, Chiang A, et al. Selective compounds define Hsp90 as a major inhibitor of apoptosis in small-cell lung cancer. *Nat Chem Biol* 2007; 3:498-507.
48. Modi S, Kubo A, Oie H, Coxon AB, Rehmatulla A, Kaye FJ. Protein expression of the RB-related gene family and SV40 large T antigen in mesothelioma and lung cancer. *Oncogene* 2000; 19:4632-9.
49. Cory S, Huang DC, Adams JM. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis. *Oncogene* 2003; 22:8590-607.

50. Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell* 2008; 132:27-42.
51. Reed JC. Bcl-2-family proteins and hematologic malignancies: history and future prospects. *Blood* 2008; 111:3322-30.
52. Zeitlin BD, Zeitlin IJ, Nor JE. Expanding circle of inhibition: small-molecule inhibitors of Bcl-2 as anticancer cell and antiangiogenic agents. *J Clin Oncol* 2008; 26:4180-8.
53. Haura EB, Cress WD, Chellappan S, Zheng Z, Bepler G. Antiapoptotic signaling pathways in non-small-cell lung cancer: biology and therapeutic strategies. *Clin Lung Cancer* 2004; 6:113-22.
54. Adams JM, Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene* 2007; 26:1324-37.
55. Amundson SA, Myers TG, Scudiero D, Kitada S, Reed JC, Fornace AJ Jr. An informatics approach identifying markers of chemosensitivity in human cancer cell lines. *Cancer Res* 2000; 60:6101-10.
56. Engelman JA. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations. *Nat Rev Cancer* 2009; 9:550-62.
57. Liu P, Cheng H, Roberts TM, Zhao JJ. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8:627-44.
58. Pal SK, Figlin RA, Reckamp KL. The role of targeting mammalian target of rapamycin in lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2008; 9:340-5.
59. Shibata T, Kokubu A, Tsuta K, Hirohashi S. Oncogenic mutation of PIK3CA in small cell lung carcinoma: a potential therapeutic target pathway for chemotherapyresistant lung cancer. *Cancer Lett* 2009; 283:203-11.
60. Krystal GW, Sulanke G, Litz J. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase-Akt signaling blocks growth, promotes apoptosis and enhances sensitivity of small cell lung cancer cells to chemotherapy. *Mol Cancer Ther* 2002; 1:913-22.
61. Fischer B, Marinov M, Arcaro A. Targeting receptor tyrosine kinase signalling in small cell lung cancer (SCLC): what have we learned so far? *Cancer Treat Rev* 2007; 33:391-406.
62. Marinov M, Ziogas A, Pardo OE, Tan LT, Dhillon T, Mauri FA, et al. AKT/mTOR pathway activation and BCL-2 family proteins modulate the sensitivity of human small cell lung cancer cells to RAD001. *Clin Cancer Res* 2009; 15:1277-87.
63. Murray N, Salgia R, Fossella FV. Targeted molecules in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2004; 31:106-11.
64. Ma PC, Kijima T, Maulik G, Fox EA, Sattler M, Griffin JD, et al. c-MET mutational analysis in small cell lung cancer: novel juxtamembrane domain mutations regulating cytoskeletal functions. *Cancer Res* 2003; 63:6272-81.
65. Maulik G, Kijima T, Ma PC, Ghosh SK, Lin J, Shapiro GI, et al. Modulation of the c Met/hepatocyte growth factor pathway in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8:620-7.
66. Izycki T, Chyczewska E, Naumnik W, Ossolinska M. Serum levels of IGF-I and IGFBP-3 in patients with lung cancer during chemotherapy. *Oncol Res* 2006; 16:49-54.
67. Ruotsalainen T, Joensuu H, Mattson K, Salven P. High pretreatment serum concentration of basic fibroblast growth factor is a predictor of poor prognosis in small cell lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:1492-5.
68. Pardo OE, Arcaro A, Salerno G, Tetley TD, Valovka T, Gout I, et al. Novel cross talk between MEK and S6K2 in FGF-2 induced proliferation of SCLC cells. *Oncogene* 2001; 20:7658-67.
69. Pardo OE, Wellbrock C, Khanzada UK, Aubert M, Arozarena I, Davidson S, et al. FGF-2 protects small cell lung cancer cells from apoptosis through a complex involving PKCepsilon, B Raf and S6K2. *EMBO J* 2006; 25:3078-88.
70. Tanno S, Ohsaki Y, Nakanishi K, Toyoshima E, Kikuchi K. Human small cell lung cancer cells express functional VEGF receptors, VEGFR-2 and VEGFR-3. *Lung Cancer* 2004; 46:11-9.
71. Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med* 2005; 9:777-94.
72. Wegele H, Muller L, Buchner J. Hsp70 and Hsp90—a relay team for protein folding. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2004; 151:1-44.
73. Freeman BC, Yamamoto KR. Disassembly of transcriptional regulatory complexes by molecular chaperones. *Science* 2002; 296:2232-5.
74. Zeng Y, Feng H, Graner MW, Katsanis E. Tumorderived, chaperone-rich cell lysate activates dendritic cells and elicits potent antitumor immunity. *Blood* 2003; 101:4485-91.
75. Parmiani G, Testori A, Maio M, Castelli C, Rivoltini L, Pilla L, et al. Heat shock proteins and their use as anticancer vaccines. *Clin Cancer Res* 2004; 10:8142-6.
76. Chiosis G, Vilenchik M, Kim J, Solit D. Hsp90: the vulnerable chaperone. *Drug Discov Today* 2004; 9:881-8.
77. Mahalingam D, Keane M, Pirianov G, Mehmet H, Samali A, Szegezdi E. Differential activation of JNK1 isoforms by TRAIL receptors modulate apoptosis of colon cancer cell lines. *Br J Cancer* 2009; 100:1415-24.
78. Shimamura T, Shapiro GI. Heat shock protein 90 inhibition in lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3:152-9.

79. Srethapakdi M, Liu F, Tavorath R, Rosen N. Inhibition of Hsp90 function by ansamycins causes retinoblastoma gene product-dependent G1 arrest. *Cancer Res* 2000; 60:3940-6.
80. Jensen M, Berthold F. Targeting the neural cell adhesion molecule in cancer. *Cancer Lett* 2007; 258:9-21.
81. Brezicka T, Bergman B, Olling S, Fredman P. Reactivity of monoclonal antibodies with ganglioside antigens in human small cell lung cancer tissues. *Lung Cancer* 2000; 28:29-36.
82. Karachaliou N, Pilotto S, Lazzari C, Bria E, de Marinis F, Rosell R. Cellular and molecular biology of small cell lung cancer: an overview. *Transl lung cancer Res [Internet]*. AME Publications; 2016 Feb [citado 12 de febrero de 2018];5(1):2–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26958489>
83. Semenova EA, Nagel R, Berns A. Origins, genetic landscape, and emerging therapies of small cell lung cancer. *Genes Dev [Internet]*. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015 Jul 15 [Citado 5 de abril de 2018];29(14):1447–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26220992>
84. Kallergi G, Papadaki MA, Politaki E, et al. Epithelial to mesenchymal transition markers expressed in circulating tumour cells of early and metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2011;13:R59.
85. Krebs MG, Metcalf RL, Carter L, et al. Molecular analysis of circulating tumour cells biology and biomarkers. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:129-44.
86. Coumans FAW, Ligthart ST, Uhr JW, et al. Challenges in the enumeration and phenotyping of CTC. *Clin Cancer Res* 2012;18:5711-8.
87. Zhang C, Guan Y, Sun Y, et al. Tumor heterogeneity and circulating tumor cells. *Cancer Lett* 2016;374:216-23.
88. Tamminga M, Groen HJM, Hiltermann TJN. Circulating tumor cells as a liquid biopsy in small cell lung cancer, a future editorial. *Transl Cancer Res [Internet]*. 2017 [Citado 5 de abril de 2018];6(2):S353–6. Available from: <http://tcr.amegroups.com/article/view/12681/html#B4>
89. Hiltermann TJ, Pore MM, van den Berg A, et al. Circulating tumor cells in small-cell lung cancer: A predictive and prognostic factor. *Ann Oncol* 2012;23:2937-42.
90. Fu L, Liu F, Fu H, et al. Circulating tumor cells correlate with recurrence in stage III small-cell lung cancer after systemic chemoradiotherapy and prophylactic cranial irradiation. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44:948-55.
91. Belani CP, Dahlberg SE, Rudin CM, et al. Vismodegib or cixutumumab in combination with standard chemotherapy for patients with extensive-stage small cell lung cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1508). *Cancer* 2016;122:2371-8.
92. Zhang J, Wang H, Li BG. Prognostic significance of circulating tumor cells in small--cell lung cancer patients: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:8429-33.
93. Swennenhuis JF, Tibbe AGJ, Stevens M, et al. Self-seeding microwell chip for the isolation and characterization of single cells. *Lab Chip* 2015;15:3039-46.
94. Nilsson RJ, Balaj L, Hulleman E, et al. Blood platelets contain tumor-derived RNA biomarkers. *Blood* 2011;118:3680-3.
95. Li MQ, Yuan D, Ma C, Liu Y, Ma L, Lv T, et al. A new hope: the immunotherapy in small cell lung cancer. *Neoplasma [Internet]*. 2016 [Citado 5 de abril de 2018];63(3). Available from: [http://www.elis.sk/download\\_file.php?product\\_id=4702&session\\_id=d6c1541745346895a3fda5492ae16213](http://www.elis.sk/download_file.php?product_id=4702&session_id=d6c1541745346895a3fda5492ae16213)
96. Pakkala S, Owonikoko TK. Immune checkpoint inhibitors in small cell lung cancer. *J Thorac Dis [Internet]*. 2018 Feb [Citado 5 de abril de 2018];10(S3):S460–7. Available from: <http://jtd.amegroups.com/article/view/18277/14851>
97. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science*. 2015;348:56–61.
98. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med*. 2003;349: 1543–1554.
99. Roberts WK, Deluca IJ, Thomas A, et al. Patients with lung cancer and paraneoplastic Hu syndrome harbor HuD-specific type 2 CD8 $\beta$  T cells. *J Clin Invest*. 2009;119:2042–2051.
100. Koyama K, Kagamu H, Miura S, et al. Reciprocal CD4 $^{+}$  T-cell balance of effector CD62L $^{low}$  CD4 $^{+}$  and CD62L $^{high}$ CD25 $^{+}$  CD4 $^{+}$  regulatory T cells in small cell lung cancer reflects disease stage. *Clin Cancer Res* 2008;14:6770-9.
101. Horta ES, Lennon VA, Lachance DH, et al. Neural autoantibody clusters aid diagnosis of cancer. *Clin Cancer Res*. 2014;20:3862–3869.
102. Brahmer JR, Pardoll DM. Immune checkpoint inhibitors: making immunotherapy a reality for the treatment of lung cancer. *Cancer Immunol Res*. 2013;1:85–91.
103. Bunn PA, Minna JD, Augustyn A, Gazdar AF, Ouadah Y, Krasnow MA, et al. Small Cell Lung Cancer: Can Recent Advances in Biology and Molecular Biology Be Translated into Improved Outcomes? *J Thorac Oncol [Internet]*. 2016 [Citado 5 de abril de 2018];11(4):453–74. Available from: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(16\)00335-X/pdf](https://www.jto.org/article/S1556-0864(16)00335-X/pdf)
104. Spigel DR, Socinski MA. Rationale for Chemotherapy, Immunotherapy, and Checkpoint Blockade in SCLC: Beyond Traditional Treatment Approaches. *J Thorac Oncol* 2013;8:587-98.

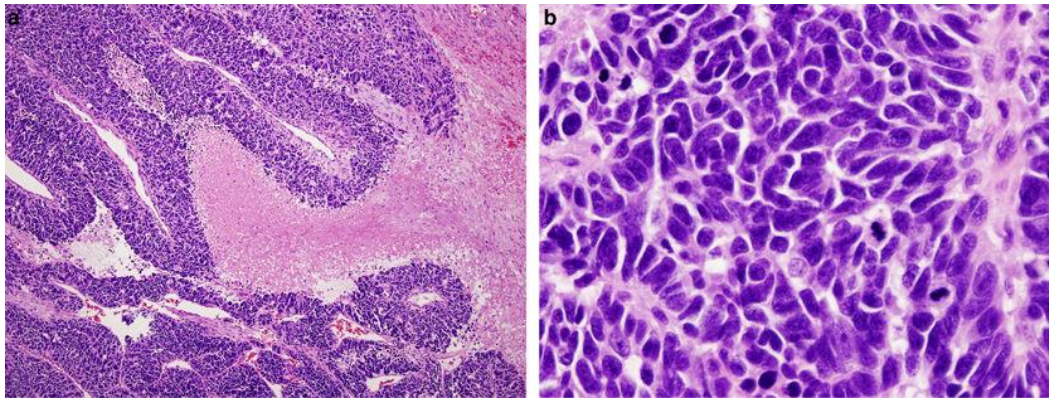
105. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2517–2519.
106. Iwai Y, Hamanishi J, Chamoto K, et al. Cancer immunotherapies targeting the PD-1 signaling pathway. *J Biomed Sci* 2017;24:26.
107. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol* 2016;39:98-106.
108. Rich RR. Clinical immunology : principles and practice [Internet]. [Citado 5 de abril de 2018]. 1295 p. Available from: <https://gtbinf.wordpress.com/2017/10/31/gene-expression-of-immune-cells-treated-with-pd-1-inhibitors/>
109. Pravin Patel S, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. [Citado 5 de abril de 2018]; Available from: <http://mct.aacrjournals.org/content/molcanther/early/2015/03/25/1535-7163.MCT-14-0983.full.pdf>
110. Antonia SJ, Mirza N, Fricke I, et al. Combination of p53 cancer vaccine with chemotherapy in patients with extensive stage small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:878-87.
111. Giaccone G, Debruyne C, Felip E, et al. Phase III study of adjuvant vaccination with Bec2/bacille Calmette-Guerin in responding patients with limited-disease small-cell lung cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08971-08971B; Silva Study). *J Clin Oncol* 2005;23:6854-64.
112. Ishii H, Azuma K, Kawahara A, et al. Significance of programmed cell death-ligand 1 expression and its association with survival in patients with small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:426-30.
113. Levine BL. Performance-enhancing drugs: design and production of redirected chimeric antigen receptor (CAR) T cells. *Cancer Gene Ther* 2015;22:79-84.
114. Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science* 2015;348:62-8.
115. Willingham SB, Volkmer JP, Gentles AJ, et al. The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPα) interaction is a therapeutic target for human solid tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:6662-7.
116. Koinis F, Kotsakis A, Georgoulas V. Small cell lung cancer (SCLC): no treatment advances in recent years. *Transl lung cancer Res* [Internet]. AME Publications; 2016 Feb [Citado 5 de abril de 2018];5(1):39–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26958492>
117. What's the difference? Small cell and non-small cell lung cancer | CTCA [Internet]. [Citado 5 de abril de 2018]. Available from: <https://www.cancercenter.com/discussions/blog/whats-the-difference-small-cell-and-non-small-cell-lung-cancer/>



## ANEXO

Tabla 1. Clasificación histológica OMS 2015<sup>(11)</sup>

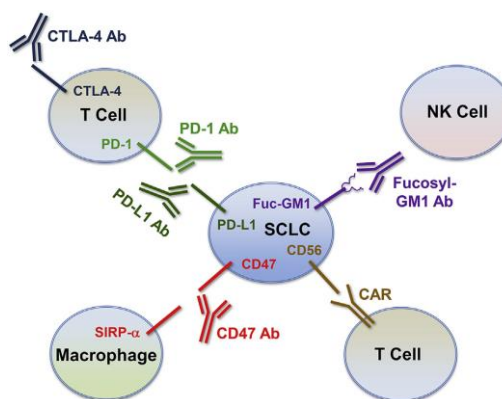
<p><b>1. Adenocarcinoma</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>1.1. Lepídico</li><li>1.2. Acinar</li><li>1.3. Papilar</li><li>1.4. Micropapilar</li><li>1.5. Sólido</li><li>1.6. Invasivo<ul style="list-style-type: none"><li>1.6.1. Mucinoso</li><li>1.6.2. Mixto, mucinoso-no mucinoso</li></ul></li><li>1.8. Coloide</li><li>1.9. Fetal</li><li>1.10. Entérico</li><li>1.11. Mínimamente invasivo<ul style="list-style-type: none"><li>1.11.1. No mucinoso</li><li>1.11.2. Mucinoso</li></ul></li><li>1.12. Lesiones preinvasivas<ul style="list-style-type: none"><li>1.12.1. Hiperplasia adenomatosa atípica</li><li>1.12.2. Adenocarcinoma <i>in situ</i><ul style="list-style-type: none"><li>1.12.2.1. No mucinoso</li><li>1.12.2.2. Mucinoso</li></ul></li></ul></li></ul> <p><b>2. Carcinoma escamoso</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>2.1. Queratinizante</li><li>2.2. No queratinizante</li><li>2.3. Basaloide</li><li>2.4. Lesión preinvasiva<ul style="list-style-type: none"><li>2.4.1. Carcinoma escamoso <i>in situ</i></li></ul></li></ul> <p><b>3. Tumores neuroendocrinos</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>3.1. Carcinoma de célula pequeña<ul style="list-style-type: none"><li>3.1.1. Carcinoma de célula pequeña combinado</li></ul></li><li>3.2. Carcinoma neuroendocrino de célula grande<ul style="list-style-type: none"><li>3.2.1. Carcinoma neuroendocrino de célula grande combinado</li></ul></li><li>3.3. Tumor carcinoide<ul style="list-style-type: none"><li>3.3.1. Típico</li><li>3.3.2. Atípico</li></ul></li><li>3.4. Lesión pre-invasiva<ul style="list-style-type: none"><li>3.4.1. Hiperplasia idiopática pulmonar difusa de células neuroendocrinas</li></ul></li></ul> <p><b>4. Carcinoma de célula grande</b></p> <p><b>5. Carcinoma adenoescamoso</b></p> <p><b>6. Carcinoma pleomórfico</b></p> <p><b>7. Carcinoma de células fusiformes</b></p> <p><b>8. Carcinomas de células gigantes</b></p> <p><b>9. Carcinosarcoma</b></p> <p><b>10. Blastoma pulmonar</b></p> <p><b>11. Carcinomas inclasificables y otros</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>11.1. Carcinoma linfopitelioma-<i>like</i></li><li>11.2. Carcinoma NUT</li></ul>	<p><b>12. Tumor tipo glándula salival</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>12.1. Carcinoma mucoepidermoide</li><li>12.2. Carcinoma adenoide quístico</li><li>12.3. Carcinoma epitelial-mioepitelial</li><li>12.4. Adenoma pleomórfico</li></ul> <p><b>13. Papilomas</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>13.1. De células escamosas<ul style="list-style-type: none"><li>13.1.1. Exofítico</li><li>13.1.2. Invertido</li></ul></li></ul> <p><b>14. Adenomas</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>14.1. Neumocitoma esclerosante</li><li>14.2. Adenoma alveolar</li><li>14.3. Adenoma papilar</li><li>14.4. Cistoadenoma mucinoso</li><li>14.5. Adenoma de glándula mucosa</li></ul> <p><b>15. Tumores mesenquimales</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>15.1. Hamartoma pulmonar</li><li>15.2. Condroma</li><li>15.3. Tumores PEComatosos<ul style="list-style-type: none"><li>15.3.1. Linfangioleiomiomatosis</li><li>15.3.2. PEComa benigno<ul style="list-style-type: none"><li>15.3.2.1. Tumor de células claras</li></ul></li><li>15.3.3. PEComa maligno</li></ul></li><li>15.4. Tumor congénito peribronquial miofibroblástico.</li><li>15.5. Linfangiomatosis difusa pulmonar</li><li>15.6. Tumor miofibroblástico inflamatorio</li><li>15.7. Hemangioendotelioma epitelioide</li><li>15.8. Blastoma pleuropulmonar</li><li>15.9. Sarcoma sinovial</li><li>15.10. Sarcoma intimal de la arteria pulmonar</li><li>15.11. Sarcoma pulmonar mixoide con translocación de EWSR1-CREB1</li><li>15.12. Tumores mioepiteliales<ul style="list-style-type: none"><li>15.12.1. Mioepitelioma</li><li>15.12.2. Carcinoma mioepitelial</li></ul></li></ul> <p><b>16. Tumores linfohistiocíticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>16.1. Linfoma extranodal de la zona marginal asociado a mucosas (MALT)</li><li>16.2. Linfoma B difuso de células grandes</li><li>16.3. Granulomatosis linfomatoide</li><li>16.4. Linfoma B de células grandes intravascular</li><li>16.5. Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar</li><li>16.6. Enfermedad de Erdheim-Chester</li></ul> <p><b>17. Tumores de origen ectópico</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>17.1. Tumores de células germinales<ul style="list-style-type: none"><li>17.1.1. Teratoma maduro</li><li>17.1.2. Teratoma inmaduro</li></ul></li><li>17.2. Timoma intrapulmonar</li><li>17.3. Melanoma</li><li>17.4. Meningioma, NOS</li></ul> <p><b>18. Tumores metastáticos</b></p>
--	---



**Imagen 4** <sup>(18)</sup>. CPCP (a) Extensa necrosis. (b) El tumor consiste en láminas densas de células pequeñas con escaso citoplasma, cromatina nuclear finamente granular, mitosis frecuentes y los nucléolos son poco visibles o están ausentes.

Target	Ref	Immunotherapy	Stage	Phase	No.	Results
<b>Immune checkpoint inhibitor</b>						
PD-1	[24]	nivolumab vs nivolumab+ipilimumab	I/II	Recurrent SCLC	75	ORR (15% vs 25%)
	[25]	pembrolizumab	Ib	ED-SCLC	135	DCR 31%
CTLA-4	[28]	paclitaxel /carboplatin with placebo (control) or ipilimumab (concurrent ipilimumab or phased ipilimumab)	II	ED-SCLC	130	mPFS of 5.2, 3.9 and 5.2 months; mOS of 9.9, 9.1 and 12.9 months.
<b>Adoptive cellular immunotherapy</b>						
T lymphocyte	[30]	EAAL	-	SCLC	32	OS (17.6 vs 10 months, P=0.060, HR=0.487, 95%CI 0.228~1.037)
CIT	[31]	NK, $\gamma\delta$ T, and CIK cell	-	SCLC	58	LD-SCLC:OS (26.5 vs. 11.8 months, P = 0.033; HR, 0.405, 95 % CI, 0.169~0.972, P = 0.043)
<b>Tumor vaccine</b>						
BEC2/BCG vaccine	[34]	BEC2 plus BCG	-	SCLC	15	mRRS for patients with ED-SCLC was 11 months and LD-SCLC was >47 months.
	[35]	BEC2 plus BSC	III	LD-SCLC	515	OS (16.4 vs 14.3 months)
INGN-225	[37]	Ad.p53-DC	-	ED-SCLC	29	ORR to chemotherapy 61.9%.
	[38]	Ad.p53-DC	I/II	ED-SCLC	54	Specific anti-p53 immune response was 18/43 (41.8%), overall post-INGN-225 response was 17/33 (51.5%)

**Tabla 3** <sup>(83)</sup>. Resumen de ensayos de inmunoterapia para el CPCP. Abreviaturas: Ad - adenovirales; IC - intervalo de confianza; CIK - células citotóxicas inducidas por citoquinas; CIT - inmunoterapia celular; CTLA-4 - antígeno-4 asociado a linfocitos citotóxicos; DCR - tasa de control de la enfermedad; DC - células dendríticas; ED-SCLC - cáncer de pulmón de células pequeñas diseminado; EAAL - linfocito autólogo expandido activado; LD-SCLC - cáncer de pulmón de células pequeñas con enfermedad limitada; SCLC - cáncer de pulmón de células pequeñas; mRFS, mediana de supervivencia libre de recaída; NK - células asesinas naturales; No. - número de pacientes; ORR - tasa de respuesta objetiva; OS: supervivencia global; PD-1 - muerte programada-1; PFS - supervivencia libre de progresión, Ref - referencia.



**Figura 3** <sup>(103)</sup>. Vías de actuación inmunes CPCP.