

Supervivencia en pacientes con carcinoma de células pequeñas de pulmón tratados en una única institución

Survival of patients with small cell lung carcinoma treated at a single institution

Diana Laura Páramo González^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1325-4849>

Yoanna Ivette Flores Vega¹ <https://orcid.org/0000-0002-1135-5451>

Sofía de la Caridad Alsina Sarmiento¹ <https://orcid.org/0000-0002-6859-3581>

Luis Enrique Alsina Tul¹ <https://orcid.org/0000-0003-2207-1793>

Dayana Rosa Pérez Mederos¹ <https://orcid.org/0000-0001-8289-0518>

Elpidio Flores Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0001-6266-7669>

Ángel Rene Elejalde Larrinaga¹ <https://orcid.org/0000-0003-2356-5365>

Iris Beatriz Inguanzo Valdés¹ <https://orcid.org/0000-0002-2189-0140>

Janet Lamadrid García¹ <https://orcid.org/0000-0002-3795-7960>

Aníbal Tabio Lage¹ <https://orcid.org/0000-0002-6032-6630>

Giselle Gómez Trueba¹ <https://orcid.org/0000-0003-2999-2763>

Danay Corrales Otero¹ <https://orcid.org/0000-0002-1522-2357>

Juan Carlos Collado Otero¹ <https://orcid.org/0000-0002-8069-4465>

Elías Antonio Gracia Medina¹ <https://orcid.org/0000-0002-9389-9291>

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: dianaparamo988@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El cáncer de pulmón de células pequeñas representa entre el 10-15 % de las neoplasias malignas en el pulmón. En el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología se atiende un promedio 10 casos nuevos cada año.

Objetivo: Caracterizar a los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas tratados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de enero de 2007 a diciembre de 2018.

Método: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo. Se describieron las características demográficas, clínicas, la terapéutica recibida y sus resultados. Se estimó la supervivencia y se relacionó con variables clínicas.

Resultados: Fueron analizados 106 pacientes. El 69,8 % tenía 60 años o más. El 95,3 % eran fumadores. La etapa extendida fue la más frecuente (83,01 %). La quimioterapia basada en carboplatino/etopósido fue la modalidad terapéutica más utilizada. Un 27,4 % de los pacientes presentaron respuesta completa al tratamiento. La mediana de supervivencia global fue de 8,4 meses (IC 95 %, 6,9 - 9,9). En aquellos pacientes que recibieron platino/etopósido la mediana de supervivencia global fue de 9,2 meses (IC 95 %, 6,3-12,0). La mediana de supervivencia global fue estadísticamente superior en pacientes con *Eastern Cooperative Oncology Group* =0 al diagnóstico; 16,2 meses (IC 95 % 5,0 - 27,5 meses) $p < 0,001$ y en los pacientes que recibieron radioterapia holocraneal, mediana de supervivencia global de 14,0 meses (IC 95 % 9,1 - 18,9 meses), $p = 0,002$. A los 5 años del diagnóstico todos los pacientes habían fallecido.

Conclusiones: La serie estudiada mostró resultados de la supervivencia inferiores a los reportados internacionalmente asociado al número elevado de pacientes en estadio extendido, esta estuvo significativamente determinada por el *Eastern Cooperative Oncology Group* al diagnóstico, el estadio clínico y el uso de radioterapia holocraneal.

Palabras clave: carcinoma de células pequeñas; cáncer de pulmón; quimioterapia.

ABSTRACT

Introduction: Small cell lung cancer represents 10%-15% of the lung malignant neoplasms. An average ten new cases per year are treated at the National Institute of Oncology and Radiobiology.

Objective: Characterize the patients with small cell lung cancer treated at the National Institute of Oncology and Radiobiology from January 2007 to December 2018.

Method: A retrospective descriptive study was conducted which included demographic and clinical characteristics, the treatment received and its results. Survival was estimated and related to clinical variables.

Results: A total 106 patients were analyzed, of whom 69.8% were aged 60 years or over and 95.3% were smokers. The extensive stage was the most common (83.01%). Chemotherapy based on carboplatin / etoposide was the most frequent treatment mode. 27.4% of the patients achieved complete response to treatment. Mean overall survival was 8.4 months (CI 95%, 6.9 - 9.9). In patients receiving platin / etoposide, mean overall survival was 9.2 months (CI 95%, 6.3-12.0). Mean overall survival was statistically higher in patients with Eastern Cooperative Oncology Group = 0 at diagnosis: 16.2 months (CI 95% 5.0 - 27.5 months) p 0.001, whereas in patients receiving holo-cranial radiotherapy, mean overall survival was 14.0 months (CI 95% 9.1 - 18.9 months) p = 0.002. Five years after diagnosis, all the patients had died.

Conclusions: The series studied showed lower survival results than those reported internationally, associated to the high number of patients at extensive stage. This was significantly determined by the Eastern Cooperative Oncology Group at diagnosis, the clinical stage and the use of holo-cranial radiotherapy.

Key words: small cell carcinoma, lung cancer, chemotherapy

Recibido: 13/03/2021

Aceptado: 22/06/2021

Introducción

El cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) es la forma más agresiva de cáncer de pulmón. Este representa entre un 10-15 % de las neoplasias malignas en el órgano. Presenta una estrecha asociación con el tabaquismo como factor de

riesgo principal.^(1,2,3) Esta enfermedad se caracteriza por una elevada tasa de proliferación celular y metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, dos tercios de los pacientes se diagnostican en enfermedad avanzada.^(4,5) El CPCP se incluye en el grupo de los carcinomas neuroendocrinos de pulmón y dentro de estos constituye el grupo de peor pronóstico y mayor agresividad. La enfermedad, a diferencia de los carcinomas de células no pequeñas, es comúnmente clasificada en enfermedad limitada y enfermedad extendida. Esta neoplasia muestra elevada sensibilidad a la quimioterapia y a la radioterapia. La quimioterapia con régimen basado en la combinación de sales de platino y etoposido ha sido el estándar terapéutico durante décadas. Si bien con el tratamiento se logran alcanzar elevadas tasa de respuesta objetiva, la duración es corta y la mayor parte de los pacientes, independientemente del estadio de la enfermedad al diagnóstico, progresan y fallecen por causa de la enfermedad. En la actualidad se investiga en busca de rasgos moleculares que lleven a identificar aberraciones genéticas que pudieran ser utilizadas como blanco de futuras terapias.^(6,7,8,9)

En el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) se diagnostican aproximadamente 10 casos anuales. Este estudio se realizó con el objetivo caracterizar a los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas tratados en el INOR de enero de 2007 a diciembre de 2018.

Métodos

Se realizó un estudio longitudinal descriptivo, retrospectivo de todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de CPCP tratados en el INOR en el período comprendido de enero 2007 a diciembre 2018.

Los pacientes se identificaron a partir de las bases de datos de registros médicos de INOR, del departamento de Oncología Médica y del departamento de Anatomía Patológica. Los pacientes cumplieron con los criterios de ser mayores de 18 años, tener diagnóstico confirmatorio por histología de CPCP y de haber recibido el tratamiento completamente en el INOR. La muestra quedó integrada por un total de 106 pacientes. Los datos de la enfermedad fueron obtenidos a partir de las historias clínicas individuales de los pacientes. Los datos compilados en el modelo

de historia clínica oncológica fueron introducidos en base de datos de Access creada para este fin.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos mediante distribuciones de frecuencia y porcentajes para las variables cualitativas y medias aritméticas para las cuantitativas. Para determinar si existió asociación estadísticamente significativa entre algunas variables de interés, se utilizó el análisis de tablas cruzadas con la prueba estadística Chi cuadrado.

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento se utilizaron los criterios de respuesta en tumores sólido versión 1.1 (RECIST por sus siglas en inglés).⁽¹⁰⁾ Esta se realizó al final de la administración de la primera línea de quimioterapia.

El cálculo de la supervivencia global (SG), se estimó con la utilización del método Kaplan Meier. Para el análisis comparativo se empleó el test de Log-rank. En los casos donde se cruzaron las curvas de supervivencia, se utilizó la prueba de Breslow. La SG se estimó a partir del tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico de la enfermedad hasta la muerte del paciente o hasta la última fecha consignada en la historia clínica. Se estimaron las medianas de supervivencia global (mSG), y los IC 95 %, correspondientes. Se empleó un nivel de significación $\alpha = 0,05$ en todas las pruebas de hipótesis.

Los resultados son presentados en tablas, figuras y gráficos para su mejor interpretación. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 11.5 para Windows.

Se respetó la privacidad, confidencialidad e integridad de los datos obtenidos de las pacientes con la responsabilidad y obligación de no divulgar la identidad de estos.

Resultados

Desde enero de 2007 a diciembre de 2018 se identificaron 106 pacientes con diagnóstico de CPCP tratados completamente en el INOR. Las características demográficas y los factores de riesgo se presentan en la tabla 1. La mediana de edad al diagnóstico fue de 63 años (rango 37-82 años). Predominó el sexo

masculino, representado por el 64,2 % con una razón 2:1. El 89,6 % de los pacientes tenían color de la piel blanco y el 95,3 % eran fumadores.

Tabla 1- Características demográficas y distribución de hábito de fumar de los pacientes con CPCP. 2007-2018

Características	No	%
<i>Edad Mediana (rango)</i>	63 (37-82)	
< 60 años	32	30,2
≥ 60 años	74	69,8
<i>Sexo</i>		
Masculino	68	64,2
Femenino	38	35,8
<i>Color de la piel</i>		
Blanco	95	89,6
Negro	7	6,6
Mestizo	4	3,8
<i>Factores de Riesgo</i>		
Tabaquismo	101	95,3
Tuberculosis	1	0,9
No refiere	4	3,8
<i>Antecedentes personales</i>		
Enfermedad pulmonar	40	37,7
Neoplasias	4	3,8
<i>Antecedentes familiares</i>		
No	72	67,9
Cáncer de pulmón	25	23,6
Otro cáncer	14	13,2

Las características anatomoclínicas de los pacientes se presentan en la tabla 2. El 55,7 % de los pacientes tenían estado general según ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 1 al momento del diagnóstico. El 83,01 % de los pacientes se diagnosticaron en etapa extendida y el sitio metastásico más frecuente fue en pulmón-pleura representado por un 27,4 %.

Tabla 2- Características anatomoclínicas de los pacientes con CPCP

Características	No	%
<i>ECOG</i>		
ECOG 0	13	11,3
ECOG 1	58	55,7
ECOG 2	33	31,1
ECOG 3	2	1,9

<i>Etapa Clínica</i>		
Etapa Limitada	18	16,9
Etapa Extendida	88	83,01
<i>Sitio de Metástasis</i>		
Pulmón /Pleura	29	27,4
Hígado	18	17,0
Hueso	12	11,3
Ganglio Linfático a distancia	10	9,4
SNC	5	4,7

SNC: Sistema Nervioso Central.

En la tabla 3, se presentan las modalidades de tratamiento utilizado. La quimioterapia fue la modalidad terapéutica más utilizada y de ella, el 84 % de los pacientes recibió tratamiento con esquema basado en sales de platino asociado a etopósido. Un 30,2 % de los pacientes recibió tratamiento con radioterapia (RT) holocraneal y un 31,1 % con radioterapia torácica.

Tabla 3- Modalidades de tratamiento en pacientes con CPCP

Tratamiento	No	%
<i>Quimioterapia</i>		
NO	12	11,3
CDDP-VP16	11	10,4
Carboplatino-VP16	78	73,6
Otra	17	16,0
<i>Radioterapia</i>		
NO	57	53,8
RT Holocraneal	32	30,2
RT Tórax	33	31,1
Tratamiento de Soporte	11	10,4

CDDP Cisplatino, VP16 etoposide.

Los resultados de la evaluación de la respuesta al tratamiento de muestran en la tabla 4. Del total de los pacientes se encontró disponible el dato de la evaluación de la respuesta al tratamiento en el 72,6 %. Un 36,8 % de los casos alcanzó respuesta objetiva, 27,4 % respuesta completa (RC) y 9,4 % respuesta parcial (RP).

Un 18,9 % de los pacientes desarrollo progresión de la enfermedad durante el tratamiento. Los datos del 38,7 % de los pacientes no estaban disponibles por lo que el *estatus* de la respuesta no se pudo determinar.

Tabla 4- Evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes con CPCP

Tratamiento	No	%
<i>Respuesta al tratamiento</i>		
Respuesta completa	29	27,4
Respuesta Parcial	10	9,4
Enfermedad Estable	6	5,7
Enfermedad en progresión	20	18,9
Datos no disponibles	41	38,7

La figura 1 representa la SG de los pacientes del estudio. La mSG de la serie fue de 8,4 meses (IC 95 % 6,9 - 9,9 meses). La supervivencia al año se estimó en un 37,5 % y a los tres años en tan solo un 6,9%, Todos los pacientes habían fallecido a los 5 años del diagnóstico.

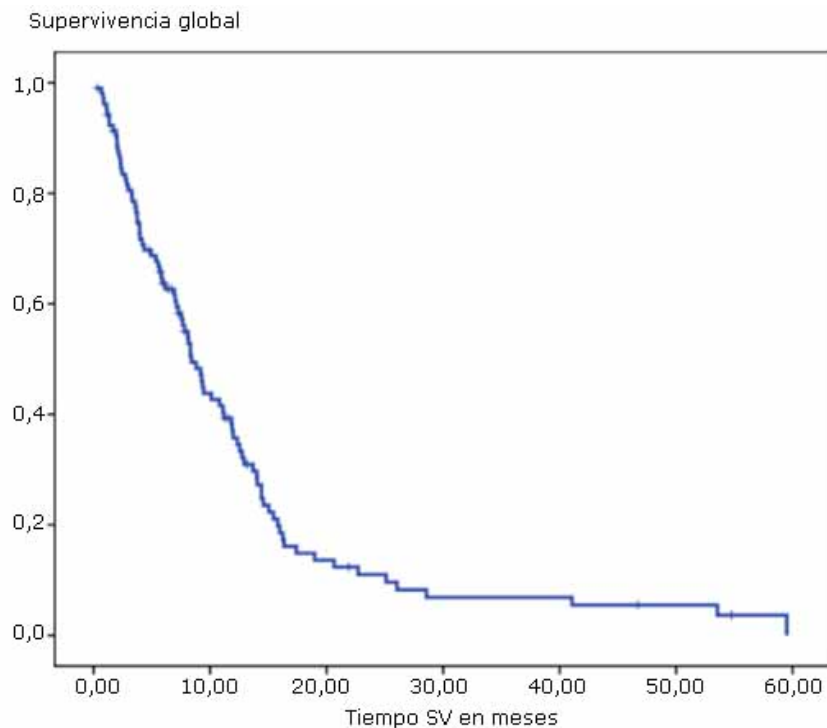


Fig. 1- Supervivencia global de los pacientes con CPCP.
N = 106.

En la figura 2 se representa la estimación de la SG según el estado general ECOG al diagnóstico. Los pacientes que presentaron ECOG = 0 al diagnóstico tuvieron una mSG estadísticamente significativa superior, 16,2 meses (IC 95 % 5,0 - 27,5 meses) comparada con los que presentaron ECOG = 1 y ECOG = 2, con 8,4 meses (IC 95% 6,9 - 9,9 meses) y 5,8 meses (IC 95 % 1,9 - 9,8 meses) respectivamente, $p < 0,001$.

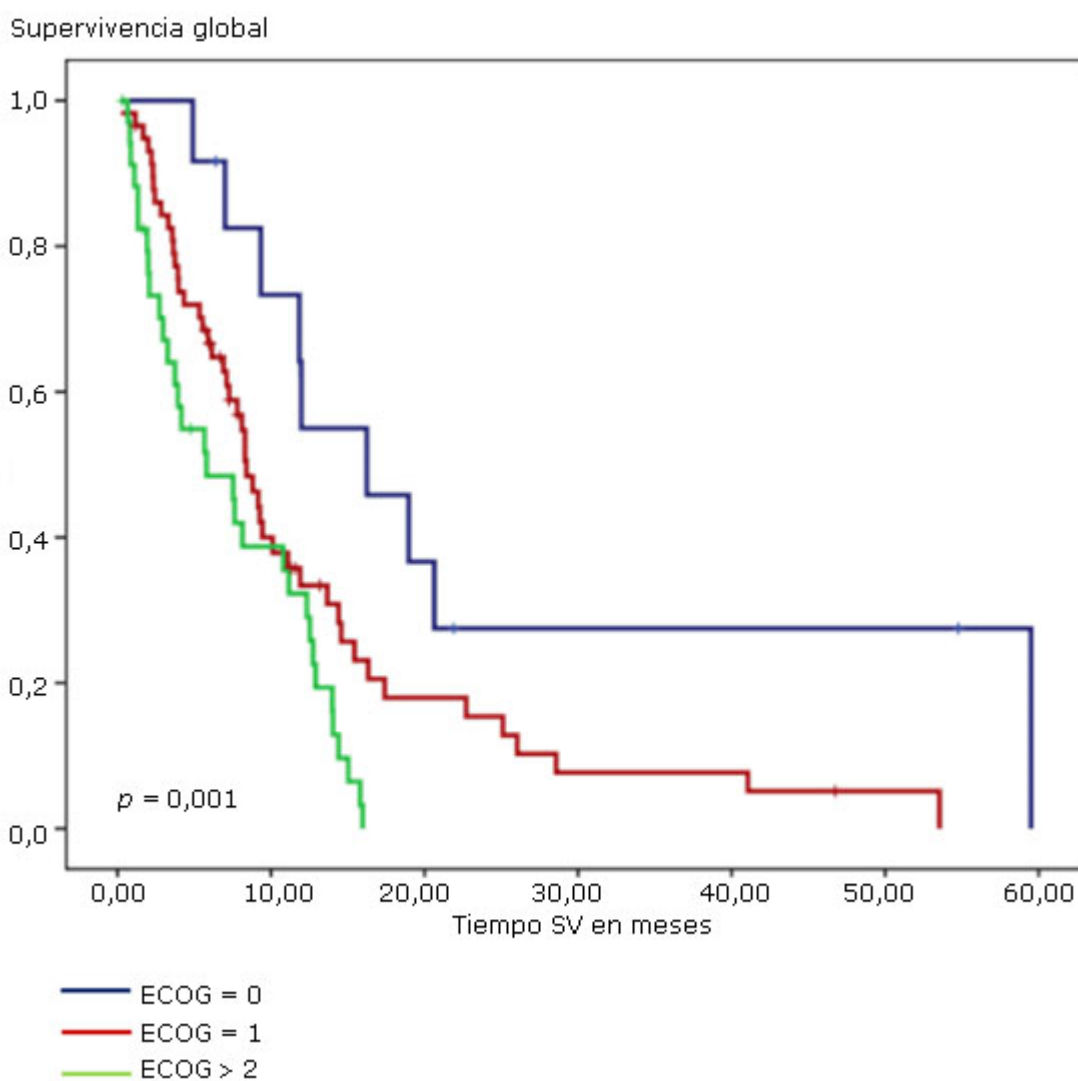


Fig. 2- Supervivencia global según estado general ECOG.
N = 106.

En la figura 3 se representa el SG por etapas clínicas. En la etapa limitada, la mSG fue de 14,4 meses (IC 95 % 10,0 - 18,8 meses) vs 7,8 meses (IC 95 % 6,4 - 9,1 meses)

en la etapa extendida, diferencia que resultó ser estadísticamente significativa $p = 0,038$.

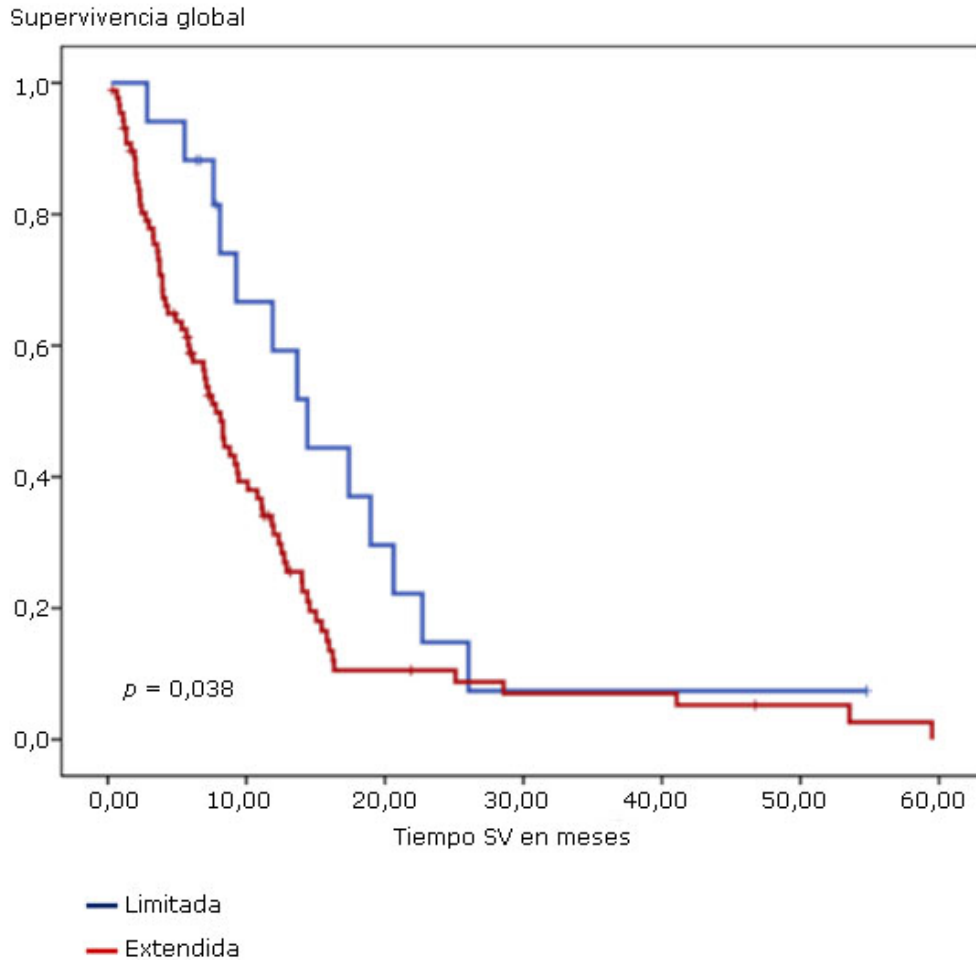


Fig. 3- Supervivencia global según etapa al diagnóstico. INOR 2007-2018.
N = 106.

En la figura 4 se muestra la estimación de la SG de los pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia basado en sales de platino/ etopósido. La mSG fue de 9,2 meses (IC 95 % 6,3 - 12 meses).

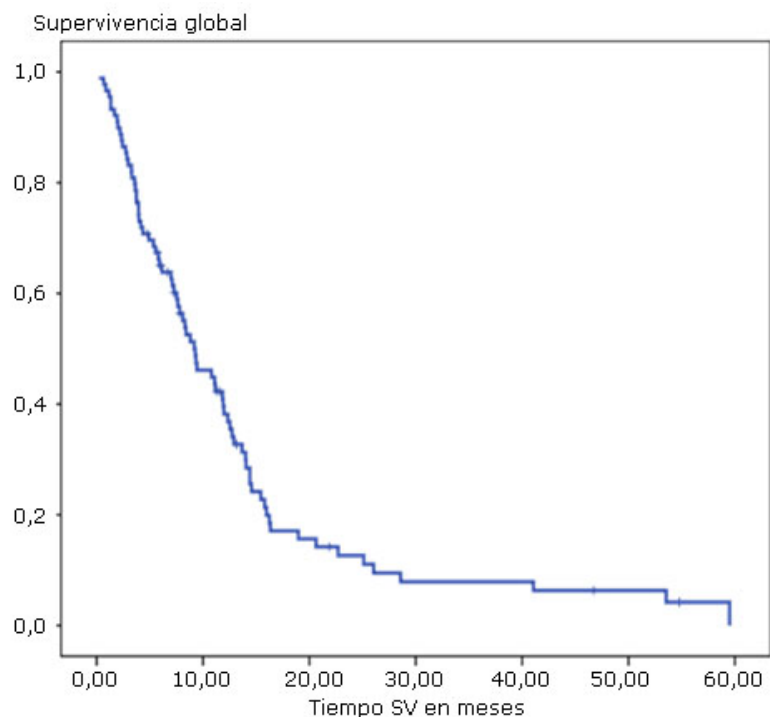


Fig. 4- Supervivencia global según quimioterapia basada en sales de platino y etopósido. N = 89.

En la figura 5 se presenta la SG de aquellos pacientes que recibieron radioterapia holocraneal (n = 36), La mSG para este grupo de pacientes fue de 14 meses (IC 95% 9,1 - 18,9 meses).

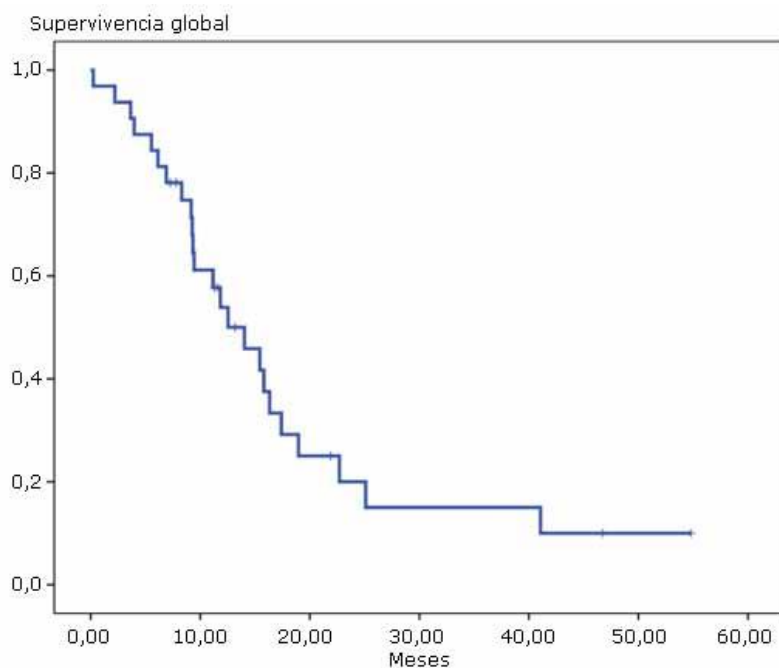


Fig. 5- Supervivencia global según Radioterapia Holocraneal. INOR 2007-2018. N = 106.

Discusión

La mediana de edad al diagnóstico de los pacientes del estudio fue de 63 años, similar a la reportada en la literatura.^(11,12,13) El 69,8 % de los pacientes tenían 60 años o más, resultados que se corresponden a los reportados a los reportados por Paz-Ares en el estudio CASPIAN y *Qian* y otros.^(13,14)

En el estudio predominaron los pacientes de sexo masculino (69 %), resultado consistente con lo reportado en la literatura, pero inferior a lo reportado por *Qian* y otros, y superior a los publicados por *Nasser* y otros y *Unlamis* y otros.^(11,14,15) La enfermedad fue más frecuente en pacientes de color de piel blanca resultado similar a lo descrito en la literatura.^(11,13)

El 95 % de los pacientes del estudio eran fumadores y esta enfermedad se ha asociado consistentemente al tabaquismo.⁽¹³⁾ Se aprecia que estos resultados son superiores a los publicados por *Julka* y otros, quienes reportan un 68 % y, *Qian* y otros quienes reportan un 52 % en su serie de casos, pero similares a los publicados por *Ahalli* y otros, con un 96,7 % de pacientes fumadores.^(14,16,17)

En el momento del diagnóstico un 11,3 % y el 55,7 % de los pacientes tenían ECOG 0 y 1 respectivamente. Estos resultados son inferiores a los descritos por *Minnami* y otros quienes reportan un 72,03 % de pacientes con ECOG 0 y *Benna* y otros quienes publicaron que un 63,3 % de los pacientes del estudio presentaban ECOG 1, pero superiores comparados con los reportados por *Julka* y otros, y similares a los resultados publicados por *Komatsu* y otros.^(16,18,19,20)

Predominó la etapa extendida al diagnóstico (83,01 %), dato superior a lo reportado en la literatura, que atribuye que entre 60-70 % de los pacientes se diagnostican en este estadio.^(21,22) El sitio metastásico al diagnóstico más frecuente fue pulmón /pleura (27 %), similar a lo que reporta *Benna* y otros, aunque la incidencia de metástasis cerebrales fue inferior a los datos históricos publicados.^(19,23) La modalidad terapéutica más utilizada, fue la quimioterapia y de ella la combinación de carboplatino/etopósido (73,6 %), datos similares a los reportados en la literatura.^(15,18,20)

A pesar de que los datos de aproximadamente el 39 % de los pacientes no estaban disponibles, de los pacientes evaluables la tasa de respuesta objetiva fue similar

a lo reportado en la literatura.^(24,25) Predominaron los pacientes con respuesta completa, tasa superior a la reportada por *Igawa* y otros y *Reck* y otros, quienes describieron en sus estudios tasas de respuesta completa de 2,4 % y 15,3 % respectivamente, pero a su vez la tasa de respuestas parciales fueron inferiores a la reportada en la literatura.^(26,27)

La mSG de la serie fue de 8,4 meses (IC 95 % 6,9 - 9,9 meses), a los tres años solo un 6,9 % de los pacientes estaban vivos y a los cinco años todos los pacientes habían fallecido. Estos datos son inferiores a los reportados por la literatura, pero puede estar en correspondencia a que la mayoría de los pacientes presentaban enfermedad extendida, en la literatura se expone que la supervivencia a los 5 años varía entre un 6 - 10 %.^(16,24,28,29,30,31,32,33,34,35)

La SG relacionada con el estado general según ECOG fue significativamente superior en los pacientes con ECOG=0 (mSG 16,2 meses), seguido de PS=1 (mSG 8,4 meses) en contraste con los pacientes que tenían PS=2 (mSG 5,8 meses) estos resultados son consistentes con los reportados en la literatura, los pacientes con estado funcional adecuado tienen mejores resultados al tratamiento y por consiguiente mayor tasa de supervivencia que los que no lo presentan.^(36,37)

La mSG en el en la etapa limitada fue de 14,4 meses (IC 95 % 10,0 - 18,0 meses), cifra similar a las reportadas por *Chute* y otros, pero inferiores a los reportados por *Kalemkerian* y otros así como *Koinis* y otros, que reportan una tasa de supervivencia a los 5 años entre un 20 %-25 %.^(28,38,39) La mSG en la etapa extendida fue de 7,8 meses (IC 95 % 6,1-9,1 meses), se comportan estos datos a los reportes históricos donde las medianas de supervivencia global en este estadio varían entre 8-10 meses.^(15,38,40,41,42,43)

La mSG, en los pacientes tratados con sales de platino/etopósido, fue de 9.2 meses (IC 95 % 6,3 -12,0 m), similar a los resultados publicados por *Rossi* y otros y *Noda* y otros. La supervivencia a los doce meses, de los pacientes tratados con este esquema terapéutico fue de 36,8 %, tasa similar a los resultados obtenidos en el brazo control del estudio Impower 133 en el cual la tasa de supervivencia al año de tratamiento en lo pacientes tratados con sales de platino plus etopósido plus placebo fue de 38,2 %.^(44,45,46)

La mSG de los 36 pacientes que recibieron radioterapia holocraneal fue de 14 meses (IC 95 % 9,1 - 18,9m). A pesar de que no se diferenció aquellos pacientes que recibieron el tratamiento radiante profiláctico o terapéutico, hubo un beneficio en términos de supervivencia para este grupo. Si bien la mayoría de los pacientes del estudio se encontraban en etapa extendida con una muestra pequeña de pacientes que recibieron la terapia, estos resultados son superiores a los publicados por *Salama* y otros y *Rule* y otros, quienes reportan que a los dos años no hay diferencias estadísticamente significativas en la indicación o no de radioterapia holocraneal profiláctica (RTP) en los estadios extendido, (Hazard ratio(HR)=1,48 IC 95 % 0,97 - 2,26; $p = 0,07$).^(47,48,49) Sin embargo, este beneficio es consistente con los datos aportados por *Slotman* y otros, quienes refieren que hay un beneficio de 6,7 meses en los pacientes que reciben la RTP.⁽⁵⁰⁾ Lo cierto es que después de décadas de ensayos clínicos y meta-análisis, la indicación de este tratamiento continúa siendo controversial, pues existe heterogeneidad en los resultados publicados, debido a que la mayoría de los estudios tienen diseños, dosis terapéuticas y métodos de estimación estadísticos diferentes, pero independientemente de ello está establecido como una terapia estándar en la práctica clínica habitual.^(50,51)

A pesar de la naturaleza retrospectiva del estudio, lo cual consideramos la principal limitante de la investigación, al ser los pacientes tratados en diferentes periodos con protocolos de tratamiento diferentes, el estudio brinda datos importantes para conocer los resultados y servir de referencia para análisis futuros

En el estudio predominaron los pacientes clasificados en etapa extendida, lo que pudo influir en los resultados de supervivencia mostrados por la serie, algo inferiores a lo reportado internacionalmente. La mayor parte de los pacientes se trataron con quimioterapia basada en sales de platino y etopósido. En el análisis se determinó que pacientes con ECOG 0 al diagnóstico, enfermedad limitada y que fueron tratados con RT holocraneal tuvieron una supervivencia significativamente superior.

Referencias bibliográficas

1. Byers LA, Rudin CM. Small cell lung cancer: where do we go from here? *Cancer*. 2015;121(5):664-72. DOI: [10.1002/cncr.29098](https://doi.org/10.1002/cncr.29098)
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M. SEER Cancer Statistic Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD. National Cancer Institute; 2017.
3. Siegel RL, Miller KD, Jamal A. Cancer statistic, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:7-30 DOI: [10.3322/caac.21442](https://doi.org/10.3322/caac.21442)
4. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalamkerian GP. Treatment of small cell lung cancer. *Diagnosis and management of lung cancer*, 3rd ed: American College of the Chest Physicians evidence - based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143:e400S-419S. DOI: [10.1378/chest.12-2363](https://doi.org/10.1378/chest.12-2363)
5. Taylor JM, Rusthoven CG, Moghanaki D. Prophylactic cranial irradiation or MRI surveillance for extensive stage small cell lung cancer. *J Thorac Disease*. 2020;12(10):6225-33. DOI: [10.21037/jtd.2020.03.80](https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.80)
6. Stinchcombe TE, Gore EM. Limited -stage small cell lung cancer: current chemoradiotherapy treatment paradigms. *Oncologist*. 2010;15:187-95. DOI: [10.1634/theoncologist.2009-0298](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0298)
7. Demedts IK, Varmaelen KY, van Meerbeeck JP. Treatment of extensive stage small cell lung cancer: current status and future prospects. *Eur Respir J*. 2010;35:202-25. DOI: [10.1183/09031936.00105009](https://doi.org/10.1183/09031936.00105009)
8. von Eiff D, Bozorgmehr F, Chung I, Bernhardt D, Rieken S, Liersch S, et al. Paclitaxel for treatment of advanced small cell lung cancer (SCLC): a retrospective study of 185 patients. *J Thorac Disease*. 2020;12(3):782-93. DOI: [10.21037/jtd.2019.12.74](https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.74)
9. Semenova EA, Nagel R, Berns A. Origins genetic landscape and emerging therapies of small cell lung cancer. *Genes and Development*. 2015;29:1447-462. DOI: [10.1101/gad.263145.115](https://doi.org/10.1101/gad.263145.115)
10. Eisenhauer EA, Therasse O, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) *Eur J Cancer*. 2009;45:228-47. DOI: [10.1016/j.ejca.2008.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026)

11. Nasser H, Paul A, Corey L, Lawrence E, et al. Randomized phase III trial comparing Irinotecan/ Cisplatin with Etoposide/ Cisplatin in patients with previously untreated extensive stage disease small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:2038-43. DOI: [10.1200/JCO.2005.04.8595](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.8595)
12. Pan Z, Zhang L, Liu Chen, Huang X, Shen S, Lin X, et al. Cisplatin or carboplatin? Neutrophil to lymphocyte ratio may serve as a useful factor in small cell lung cancer therapy selection. *Oncol Letters*. 2019;18:1513-20. DOI: [10.3892/ol.2019.10459](https://doi.org/10.3892/ol.2019.10459)
13. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum - etoposide vs platinum etoposide in first line of extensive - stage small cell lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled open label, phase 3. *Lancet*. 2019;394:1929-39. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6)
14. Cai Q, Luo H, Gao X, Xiong C, Tong F, Zhang R, et al. Clinical features and prognostic factor of small cell lung cancer: A retrospective Study in 148 patients. *J Hazhong Univ Sci Techol*. 2016;36:916-22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11596-016-1684-6>
15. Unlamis D, Yassar Z, Buyuksirin M, PolatG. Clinical feature and Outcome of patients with small cell lung carcinoma; retrospective analysis. *Act Med Anatol*. 2015;3:47-50.
16. Julka PK, Sharma DN, Medan R, Mallick S, Benson R, Kunhi H, et al. Patterns of care and survival among small cell lung cancer patients. Experience from a tertiary center in India. *J Eryp Nat Canc Institute*. 2017;29:47-51. DOI: [10.1016/j.jnci.2016.10.001](https://doi.org/10.1016/j.jnci.2016.10.001)
17. Ahalli I, Messoudi K, Boujarnija R, Darif K, Amaadour L, Oualla K, et al. Small cell lung cancer: a Moroccan retrospective study of 70 cases. *J Canc Prevt & Current Resch*. 2020;11(2):48-50. DOI: [10.15406/jcpcr.2020.11.00425](https://doi.org/10.15406/jcpcr.2020.11.00425)
18. Minnami S, Ogata Y, Ihara S, Yamamoto S, Komuta. Retrospective analysis of outcomes and prognostic factor of chemotherapy for small cell lung cancer. *Lung Can Targ Therapy*. 2016;7:35-44 DOI: [10.2147/LCTT.S100184](https://doi.org/10.2147/LCTT.S100184)
19. Benna H, Gabsi A, Mejri N, Labidi S, Daoud N, Afrit M, et al. Small cell lung cancer in good performance status. A mono-center Tunisian study. *Int J Cancer Manag*. 2018;11(2):e9355. DOI: [10.5812/ijcm.9355](https://doi.org/10.5812/ijcm.9355)

20. Komatsu T, Ozumi Y, Kunieda E, Tamai Y, Akiba T, Kogawa A, et al. Definitive chemoradiotherapy of limited disease small cell lung cancer. Retrospective analysis of new predictive factor affecting treatment results. *Oncol Letters*. 2011;2:855-60. DOI: [10.3892/ol.2011.361](https://doi.org/10.3892/ol.2011.361)
21. Gu L, Zhong D, Yu T, Tang P, Meng F, Qin Q, et al. Retrospective study of the efficacy and toxicity of loboplatin -etoposide chemotherapy in small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2019;10:226-233. DOI: [10.1111/1759-7714.12936](https://doi.org/10.1111/1759-7714.12936)
22. Wang S, Zimmermann S, Parikh K, Mansfield AS, Adjei AA. Current Diagnosis and Management of small-cell lung cancer. *Mayo Clin*. 2019;94(8):1599-622. DOI: [10.1016/j.mayocp.2019.01.034](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.034)
23. Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI). *Cancer*. 2008;112(8):1827-34. DOI: [10.1002/cncr.23361](https://doi.org/10.1002/cncr.23361)
24. Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *Lancet*. 2005;366:1385-96. DOI: [10.1016/S0140-6736\(05\)67569-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67569-1)
- 25 Subbiah S, Nam A, Garg N, Behal A, Kulkarni P, Salgia R, et al. Small Cell Lung Cancer from Traditional to Innovative Therapeutics: Building a Comprehensive Network to Optimize Clinical and Translational Research. *J Clin Medicine*. 2020;9:2433-51. DOI: [10.3390/jcm9082433](https://doi.org/10.3390/jcm9082433)
26. Igawa S, Shirasawa M, Ozawa T, Nishinarita N, Okuma Y, Ono T, et al. Comparison of carboplatin plus etoposide with amrubicin monotherapy for extensive-disease small cell lung cancer in the elderly and patients with poor performance status. *Thorac Cancer*. 2018;9:967-3. DOI: [10.1111/1759-7714.12772](https://doi.org/10.1111/1759-7714.12772)
27. Reck M, Pawel JV, Macha HN, Kaukel E, Deppermann KM, Bonnet R, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel, Etoposide, and Carboplatin Versus Carboplatin, Etoposide, and Vincristine in Patients with Small-Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1118-27 DOI: [10.1093/jnci/djg017](https://doi.org/10.1093/jnci/djg017)
28. Chute JP, Chen T, Feigal E, Simon R, Johnson BE. Twenty years of fase III trials for patients with extensive - stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol*. 1999;17:1794-801. DOI: [10.1200/JCO.1999.17.6.1794](https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.6.1794)
29. Foster NR, Mandrekar SJ, Schild SE, Nelson GD, Rowland Jr KM, Deming RL, et al. Prognostic factors differ by tumor stage for small cell lung cancer: a pooled

- analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer*. 2009;115(12):2721-31. DOI: [10.1002/cncr.24314](https://doi.org/10.1002/cncr.24314)
30. Osterlind K, Hansen HH, Hansen M, Dombernowsky P, Andersen PK. Long-term disease-free survival in small-cell carcinoma of the lung: a study of clinical determinants. *J Clin Oncol*. 1986;4(9):1307. DOI: [10.1200/JCO.1986.4.9.1307](https://doi.org/10.1200/JCO.1986.4.9.1307)
31. Verma V, Sharma G, Singh A. Immunotherapy in extensive small cell lung cancer. *Exp Hematol Oncol*. 2019;8:5 DOI: [10.1186/s40164-019-0129-x](https://doi.org/10.1186/s40164-019-0129-x)
32. Tsoukalas N, Aravantinou-Fatorou E, Baxevanos P, Tolia M, Tsapakidis K, Galanopoulos M, et al. Advanced small cell lung cancer (SCLC): new challenges and new expectations. *Ann Transl Med*. 2018;(8):145-52. DOI: [10.21037/atm.2018.03.31](https://doi.org/10.21037/atm.2018.03.31)
33. Pietanza MC, Byers LA, Minna JD, Rudin CM. Small Cell Lung Cancer: Will Recent Progress Lead to Improved Outcomes? *Clin Cancer Res*. 2016;21(10):2244-55. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-14-2958](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2958)
34. Alvarado LG, Morales-Espinosa D. Treatment for small cell lung cancer, where are we now? a review. *Transl Lung Cancer Res*. 2016;5:26-38. DOI: [10.3978/j.issn.2218-6751.2016.01.13](https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2016.01.13)
35. Zhang X, Yu J, Zhu H, Meng X, Li M, Jiang L, et al. Consolidative thoracic radiotherapy for extensive stage small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8(13):22251-61. DOI: [10.18632/oncotarget.14759](https://doi.org/10.18632/oncotarget.14759)
36. Van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DKM. Small- cell lung cancer. *The Lancet*. 2011;378:1741-55. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)60165-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60165-7)
37. Friedlaender A, Liu SV, Passaro A, Metro G, Banna G, Addeo A, et al. The role of performance status in small-cell lung cancer in the era of immune checkpoint inhibitor. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(6):e 539-e43. DOI: [10.1016/j.clcc.2020.04.006](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.04.006)
38. Kalemkerian GP, Schneider BJ. Advances in Small Cell Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin*. 2017;31:143-56. DOI: [10.1016/j.hoc.2016.08.005](https://doi.org/10.1016/j.hoc.2016.08.005)
39. Koinis F, Kotsakis A, Georgoulas V. Small cell lung cancer (SCLC): no treatment in recent years. *Trans Lung Canc Res*. 2016;5:39-50. DOI: [10.3978/j.issn.2218-6751.2016.01.03](https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2016.01.03)

40. Jones GS, McKeever TM, Hubbard RB, Khakwani A, Baldwin DR. Factors influencing treatment selection and 30-day mortality after chemotherapy for people with small-cell lung cancer: an analysis of national audit data. *Eur J Cancer*. 2018;103:176-83. DOI: [10.1016/j.ejca.2018.07.133](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.133)
41. Tendler S, Zhan Y, Pettersson A, Lewensohn R, Viktorsson K, Fang F, et al. Treatment patterns and survival outcomes for small-cell lung cancer patients - a Swedish single center cohort study. *Acta Oncológica*. 2020;59:388-294. DOI: [10.1080/0284186X.2019.1711165](https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1711165)
42. Oze I, Hotta K, Kiura K, Ochi N, Takigawa Y, Fujiwara Y, et al. Twenty-seven years of phase III trial for patients with extensive disease small-cell lung cancer: Disappointing result. *PLoS One*. 2009;4(11):e7835. DOI: [10.1371/journal.pone.0007835](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007835)
43. Farago AF, Keane FK. Current standards for clinical management of small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7:69-79. DOI: [10.21037/tlcr.2018.01.16](https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.01.16)
44. Rossi A, Di Maio, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin -or- cisplatin -base chemotherapy in first line treatment of small - cell lung cancer the COCIS meta -analysis of individual patient data. *J Clin Oncol*. 2012;30:1962-698. DOI: [10.1200/JCO.2011.40.4905](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.4905)
45. Noda KJr, Natale R, Crowley J. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide/ cisplatin in extensive -stege small -cell lung cancer: clinical pharmacogenomic result from SWOG S0124. *J Clin Oncol*. 2009;27:2530-5.
46. Horn L, Mansfield A, Szczesna L, Havel M, Krzakowski M.J, Hochmair F, et al. First line Atezolizumab plus chemotherapy in extensive -stage small lung cancer. *N Engl J Med*, 2018;379:2220-9. DOI: [10.1056/NEJMoa1809064](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809064)
47. Salama JK, Gu L, Wang X, Pang HH, Bogart JA, Crawford J, et al. Positive inter-action between prophylactic cranial irradiation and maintenance sunitinibfor untreated extensive-stage small-cell lung cancer patients after standardchemotherapy: a secondary analysis of CALGB 30504 (ALLIANCE). *J Thorac Oncol*. 2016;11:361-9. DOI: [10.1016/j.jtho.2015.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.11.001)
48. Sharma S, McMillan MT, Doucette A, Cohen RB, Berman A, Levin W, et al. Effect of prophylactic cranial irradiation on overall survival in metastatic small-

- cell lung cancer: a propensity score-matched analysis. Clin Lung Cancer. 2018;19:260e3-9e3. DOI: [10.1016/j.clcc.2017.12.003](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.12.003)
49. Rule WG, Foster NR, Meyers JP, Ashman JB, Vora SA, Kozelsky TF, et al. Prophylactic cranial irradiation in elderly patients with small-cell lung cancer: findings from a North Central Cancer Treatment Group pooled analysis. J Geriatr Oncol. 2015;6:119-26. DOI: [10.1016/j.jgo.2014.11.002](https://doi.org/10.1016/j.jgo.2014.11.002)
50. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2007;357:664-72. DOI: [10.1056/NEJMoa071780](https://doi.org/10.1056/NEJMoa071780)
51. Wen P, Wang TF, Li M, Yu Y, Zhou YL, Wu CL, et al. Meta-analysis of prophylactic cranial irradiation or not in treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: The dilemma remains. Cancer Radiotherapie. 2020 24:44-52. DOI: [10.1016/j.canrad.2019.10.001](https://doi.org/10.1016/j.canrad.2019.10.001)

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Diana Laura Páramo González: Diseño y conceptualización del estudio, compilación de los datos, análisis y discusión de los resultados, redacción del borrador original, revisión del manuscrito.

Yoanna Ivette Flores Vega: Diseño y conceptualización del estudio, análisis de los resultados, revisión del manuscrito

Sofía de la Caridad Alsina Sarmiento: Revisión del manuscrito y aprobación del manuscrito

Luis Enrique Alsina Tul: Investigación, curación de los datos y aprobación del

Dayana Rosa Pérez Mederos: Investigación curación de los datos y aprobación del

Elpidio Flores Rodríguez: Investigación, revisión del manuscrito, aprobación del manuscrito

Ángel Rene Elejalde Larrinaga: Investigación, revisión del manuscrito, aprobación del manuscrito

Iris Beatriz Inguanzo Valdés: Investigación, revisión del manuscrito, aprobación del manuscrito

Yelena Cuervo Muñoz: Investigación, revisión del manuscrito, aprobación del manuscrito

Yanet Lamadrid García: Investigación, revisión del manuscrito, aprobación del manuscrito

Danay Corrales Otero: Investigación, revisión del manuscrito, aprobación del manuscrito

Anibal Tabía Lage: Investigación, revisión del manuscrito, aprobación del manuscrito

Gisselle Gómez Trueba: Investigación, revisión del manuscrito, aprobación del manuscrito

Juan Carlos Collado Otero: Revisión del manuscrito, aprobación del manuscrito

Elías Antonio Gracia Medina: Diseño y conceptualización del estudio, análisis estadístico, análisis de los resultados, revisión final del manuscrito.