

# Cáncer de pulmón en tratamiento activo e infección COVID-19

J. DE CASTRO CARPEÑO, Ó. HIGUERA, D. SÁNCHEZ-CABRERO, D. VIÑAL, L. GUTIÉRREZ,  
J. VILLAMAYOR, P. CRUZ

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid*

## RESUMEN

El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró formalmente que el brote de la enfermedad del virus corona-19 (COVID-19) era una pandemia. Los pacientes con cáncer son más susceptibles a la infección, por lo que representan un subgrupo con alto riesgo de desarrollar COVID-19 y sus complicaciones graves, pero los datos reales no están bien definidos. Los pacientes con cáncer de pulmón podrían tener un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad por COVID-19. Por ello, una de las principales preocupaciones es su tratamiento durante la pandemia. La cirugía, la radiación torácica y la quimioterapia pueden tener un impacto negativo en el resultado del paciente con cáncer de pulmón. Por lo tanto, debe evaluarse la relación riesgo/beneficio individual de la exposición del paciente y el riesgo de infección y el beneficio del tratamiento.

Hay factores a considerar, como la edad, el consumo de tabaco, las comorbilidades y las variables, como el alcance de la epidemia, el riesgo de infección individual, la capacidad de atención médica local, la estadificación del cáncer y las opciones de tratamiento. Se necesita una evaluación multidisciplinaria para ofrecer a cada paciente la mejor opción de tratamiento durante la pandemia de COVID-19.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de pulmón. COVID-19. SARS-CoV-2.

## INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, se describió por primera vez en China un síndrome respiratorio agudo severo (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, SARS) atribuido a nuevo

## ABSTRACT

*On 11 March, the WHO formally declared the corona virus disease-19 (COVID-19) outbreak a pandemic. Patients with cancer are more susceptible to infection so they represent a subgroup at high risk of developing COVID-19 and its severe complications but real data are not well defined. Patients with lung cancer might be at increased risk of complications and mortality from COVID-19. Therefore, one of the main concerns is the lung cancer treatment during the pandemic. Surgery, thoracic radiation and chemotherapy might have a negative impact in lung cancer patient's outcome. So, the individual risk/benefit ratio of patient exposure and infection risk and treatment benefit has to be assessed.*

*There are factors such as age, tobacco consumption and comorbidities and variables to consider, including the extent of the epidemic, the individual infection risk, local health-care capacity, cancer staging and treatment options. A multidisciplinary assessment is needed to offer every patient the best treatment option during COVID-19 pandemic.*

**KEYWORDS:** Lung cancer. COVID-19. SARS-CoV-2.

RNA beta coronavirus, designado como “coronavirus 2 (SARS-CoV-2 o 2019-nCoV). Aunque de características similares a otros coronavirus que habían causado otros episodios similares pero limitados de SARS (SARS-CoV y MERS-CoV), cuya letalidad era elevada

(10 % y 34 %, respectivamente), el actual SARS-CoV-2 tiene como gran problema su altísima transmisibilidad: mientras que el SARS-CoV apenas superó el total de 8000 contagiados y el MERS no alcanzó los 3000, la enfermedad por este nuevo coronavirus, denominada con el acrónimo de COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019), se extendió rápidamente alrededor del mundo, hasta ser catalogada como pandemia mundial por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020.

Los pacientes que contraen la COVID-19 presentan manifestaciones clínicas que pueden oscilar desde estados asintomáticos, cuadros leves como escalofríos, fiebre, tos seca, diarrea u otros síntomas inespecíficos hasta neumonía que puede desencadenar un síndrome de *distress* respiratorio agudo (SDRA), en el 17-29 % de los pacientes (1). La mayoría de pacientes ingresados presenta neumonía bilateral como principal complicación, pero pronto se observó que los pacientes podían tener, además del SDRA, fenómenos de hiperinflamación sistémica, disfunción endotelial con sucesos tromboembólicos, afectación miocárdica y fracaso multiorgánico.

En general, la evolución de la COVID-19 es favorable en un 80 % de casos, mientras que en el resto se precisa hospitalización y en un 5-10 % pueden requerir ingreso en unidades de cuidados intensivos. Aunque los datos epidemiológicos actualmente son incompletos y están en continua evolución, la letalidad atribuida a esta enfermedad oscila del 1 al 5 % en la mayoría de países, aunque llega casi al 15 % en personas mayores de 80 años y al 50 % en los pacientes críticos.

#### COVID-19 Y CÁNCER DE PULMÓN: ¿EXISTE UN RIESGO MAYOR?

Los primeros datos de la COVID-19 apuntaron hacia una serie de factores de riesgo que podían asociarse a una peor evolución y a la aparición de complicaciones asociadas a la COVID-19, como edad avanzada o presencia de comorbilidades como diabetes, problemas cardiovasculares y obesidad (2).

El paciente con cáncer se clasifica como de mayor riesgo ante cualquier infección, al considerarse inmunodeprimido por múltiples circunstancias, como la propia enfermedad oncológica o los tratamientos antitumorales empleados. Algunos de ellos, como la quimioterapia o la radioterapia, producen claramente una inmunosupresión que hace más susceptible al paciente de contraer infecciones y de tener una respuesta inmunológica ineficiente que facilite el desarrollo de complicaciones (3). Además, a medida que ha ido conociéndose más de la COVID-19, se han observado una serie de alteraciones cutáneas, neurológicas o las relacionadas con la coagulación, así como la función de ciertos órganos vitales,

como el corazón, el cerebro o los riñones. Si se tiene en cuenta que los estados de hipercoagulabilidad son frecuentes en los pacientes de cáncer o que las disfunciones de órganos pueden estar presentes por la existencia de metástasis o las secuelas y toxicidades asociadas a los tratamientos oncológicos, lo lógico sería pensar que el enfermo de cáncer podría tener un mayor riesgo de contagio y de peor evolución en caso de contraer la COVID-19.

Si nos centramos en el paciente de cáncer de pulmón (CP), a todos los factores previamente descritos habría que sumar la alta incidencia de patología cardiorrespiratoria en muchos de los enfermos, la mediana de edad de presentación de esta neoplasia alrededor de los 70 años y las comorbilidades asociadas a la edad o al tabaquismo, con lo que estaríamos ante un paciente teóricamente muy vulnerable ante la COVID-19. Además, si tenemos en cuenta que la mayoría de la clínica respiratoria, como tos, disnea o hipoxemia, de las imágenes radiológicas o de algunas complicaciones como el tromboembolismo pulmonar pueden aparecer en la COVID-19 y también en el CP, otro problema añadido sería el diagnóstico diferencial entre estas dos enfermedades, que incluso podrían coexistir en algunos pacientes. Por tanto, el escenario del enfermo con un CP que pueda contraer la COVID-19 es tremendamente complejo y la combinación de estos dos procesos puede empeorar el pronóstico de este tipo de pacientes (4).

Al tratarse de una enfermedad muy desconocida todavía, hay muchos aspectos aún por definir, como la incidencia auténtica de la COVID-19 en pacientes con cáncer, y en especial en CP.

En el primer artículo presentado, Liang y cols. encontraron en 1590 casos de 575 hospitales de China solo 18 pacientes con cáncer (25 % con CP) (5). Se describió un riesgo potencialmente mayor de la COVID-19 en pacientes con cáncer, además de que podrían empeorar más rápidamente y sufrir mayores complicaciones, con una mortalidad del 5,6 %. Adicionalmente, los pacientes oncológicos presentaron con mayor frecuencia manifestaciones severas (39 %) que la población general (8 %), especialmente si habían recibido tratamiento antitumoral el mes previo. Como es evidente, se trataba de un análisis de solo 18 pacientes, con muchas limitaciones, como la heterogeneidad de los estadios del cáncer, pero, a pesar de ello, se concluyó que el uso de la quimioterapia podría aumentar los riesgos y las complicaciones. No obstante, la edad fue el único factor que se asoció al riesgo de complicaciones en pacientes con cáncer.

Otro estudio retrospectivo procedente de tres hospitales de Wuhan (6), con datos clínicos recogidos del 13 de enero al 26 de febrero, describió 28 pacientes oncológicos de los 1276 pacientes que sufrieron la COVID-19: 17 eran varones (60,7 %), la mediana de edad era de 65 años, el 70 % tenían enfermedad en estadio IV y el CP fue el tipo más frecuente (25 %). En 8 casos (28,6 %)

existía una sospecha de que el contagio había sido nosocomial. La clínica de los pacientes fue similar a la descrita en la población general, quizá con un mayor porcentaje de disnea (50 %), pero los datos analíticos evidenciaron parámetros relacionados con mal pronóstico, como linfopenia (82,1 %), elevación de la proteína C reactiva (82,1 %), hipoproteinemia (89,3 %) o anemia (75 %). Además, el 53,6 % de los pacientes desarrolló complicaciones graves, un 21,4 % ingresó en unidades de cuidados intensivos, un 35,7 %, problemas que pusieron en peligro sus vidas y el 28,6 % falleció, cifras superiores a las descritas en la población no oncológica. En caso de que el último tratamiento antitumoral hubiera sido administrado en los 14 días previos, se observó una elevación de las complicaciones asociadas a la COVID-19 (HR = 4,079, IC 95 %, 1,086-15,322,  $p = 0,037$ ). De igual modo, la presencia de un patrón de consolidación pulmonar en la imagen de la tomografía computarizada (TAC) al momento del ingreso también se asoció con el desarrollo de efectos más severos por la COVID-19 (HR = 5,438, IC 95 %, 1,498-19,748,  $p = 0,010$ ).

Un dato interesante de otra pequeña serie de 138 casos es el análisis que puede sustraerse de los pacientes con CP (7). Así, la disnea se observó de forma más precoz en los pacientes con tumores pulmonares que en los datos observados en otros estudios en la población general (1,0 [0,0-3,5] frente a 8,0 [5,0-13,0] días) y que en el resto de los pacientes oncológicos (1,0 [0,0-3,5] frente a 5,0 [4,0-7,0] días). De hecho, los enfermos con CP con peor función respiratoria basal tenían mayor probabilidad de desarrollo de anoxia y un empeoramiento más rápido de la COVID-19. Por ello, se recomendaba una especial atención en este tipo de enfermo.

También en marzo de 2020, Yu y cols. (8) estimaron el riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 en 1524 pacientes con cáncer en tratamiento en un hospital terciario de Wuhan: el 0,79 % de las personas con cáncer se infectaron frente al 0,37 % del resto de la población. En los 228 enfermos que tenían CP, se observó que aquellos mayores de 60 años tenían una mayor incidencia de COVID-19 que los menores (4,3 % frente a 1,8 %).

La comparación entre 105 casos de pacientes con cáncer frente a 536 pacientes sin cáncer de 14 hospitales en la provincia de Hubei, en China, concluyó que los pacientes con cáncer tenían mayor probabilidad de ingresar en UCI, de sufrir manifestaciones severas y de fallecer que los no oncológicos (9). Entre los tipos de cáncer que se asociaron a mayor gravedad y letalidad estaban los hematológicos, los de pulmón y los que estaban en estadio metastásico.

En uno de los primeros estudios occidentales, se compararon 334 pacientes con cáncer con los 5688 casos COVID-19 recogidos por un sistema sanitario de Nueva York (10). En esta serie, los tumores más frecuentes fueron los de mama (17,07 %) y próstata (16,7 %).

En el estudio se vio un riesgo elevado de los pacientes con cáncer, ya que en la banda de edad de 60 a 80 años el riesgo de tener que ser intubados fue muy superior al de su población de control y, entre los menores de 50 años, tenían cinco veces más riesgo de muerte que los de su misma edad sin cáncer.

Otro estudio también procedente de Nueva York, realizado en 218 pacientes oncológicos (11), observó que los que tenían un tumor de órgano sólido tuvieron una mejor evolución que los hematológicos en relación con la mortalidad (25 % frente al 37 %), necesidad de ingreso en UCI (19 % frente a 26 %) y manifestaciones severas (10 % frente a 11 %). De hecho, solo se asociaban con una mayor mortalidad los carcinomas de páncreas (67 %<sup>9</sup> y de pulmón (55 %).

En España, el Hospital Universitario La Paz, de Madrid, ha publicado la mayor serie registrada por un hospital en Europa hasta el momento, con 2226 casos de pacientes con COVID-19 (12). De ellos, había 252 con diagnóstico de cáncer de órgano sólido y 133 de cáncer hematológico. 75 pacientes (3,37 %) precisaron ingreso en UCI, de los que 9 tenían una neoplasia de órgano sólido y 6 fallecieron. La mortalidad general fue del 20,7 %, y los pacientes con antecedentes oncológicos suponían el 20,3 % de todos los fallecimientos. De hecho, el 36 % de pacientes con cáncer de órgano sólido y el 34,58 % de los de cáncer hematológico fallecieron, si bien no se analizó si los pacientes estaban en tratamiento oncológico activo o en estadio metastásico.

Actualmente están en marcha varios registros prospectivos de pacientes con cáncer de pulmón y COVID-19. El Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) está llevando a cabo el estudio GRAVID. A nivel internacional se ha iniciado un registro multinacional TERAVOLT (Thoracic Cancer International COVID-19 Collaboration) (13,14), con datos de pacientes con tumores torácicos procedentes de más de 20 países. Los primeros resultados de 200 pacientes de 8 países fueron presentados en abril en el último congreso virtual de la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer (AACR). El tumor más frecuente fue el CP no microcítico (75,5 %), la mayoría de enfermos estaba en estadio metastásico (73,5 %) y en tratamiento activo (73,9 %) y el 80 % eran o habían sido fumadores y presentaban alguna comorbilidad. Del total de pacientes, el 76 % había sido ingresado, el 8,8 % precisó UCI y el 34,6 % falleció. Este perfil apunta a un paciente con enfermedad avanzada y con comorbilidad importante como posible explicación de esta elevada mortalidad. En el congreso virtual de ASCO-20 se presentaron datos actualizados procedentes de 400 pacientes de 9 países, y se destacó que los factores de riesgo asociados con la mortalidad fueron la edad, el estado general y la presencia de comorbilidades, mientras que no se encontró relación ni con el género,

la masa corporal, el tabaquismo, el estadio o el tipo de cáncer (15).

Recientemente han sido publicados datos de 1035 pacientes con COVID-19 procedentes de Norteamérica, Canadá y España y el Consorcio de Cáncer (CCC19) recogidos entre el 17 de marzo y el 16 de abril (16). Entre los 758 tumores sólidos recogidos, el más frecuente fue el de mama (21 %), mientras que el de pulmón representó solo el 10 %. La mortalidad en los primeros 30 días fue del 13 %, superior a la de la población global, y los factores de riesgo identificados de mala evolución a la COVID-19 en los pacientes con cáncer fueron la edad, el género masculino, el tabaquismo, el número de comorbilidades  $\geq 2$ , mal estado general (ECOG 2) y la existencia de progresión tumoral. Sin embargo, no se asociaron con mortalidad ni la raza, la obesidad, el tipo de tumor o el tratamiento oncológico empleado o los antecedentes de cirugía reciente.

A pesar de las discrepancias entre unos y otros estudios, con muchos sesgos lógicos y la escasa evidencia acumulada entre la relación de la COVID-19 con el cáncer, todos los datos preliminares apuntan a que los pacientes con CP pueden tener un mayor riesgo de complicaciones si contraen la COVID-19. Para explicar las causas que originan este aumento de riesgo, pueden atribuirse a factores asociados, como edad avanzada al diagnóstico de la enfermedad tumoral, mayor porcentaje de casos en estadio metastásico, comorbilidades asociadas como patología cardiovascular, EPOC, diabetes o los antecedentes de tabaquismo. Además, posiblemente los criterios de inclusión en unidades de críticos se hacen complejos ante un paciente pluripatológico (17).

El papel del tabaquismo y de la EPOC como factor de riesgo de contraer COVID-19 y de presentar más complicaciones ha sido analizado en varias publicaciones, con resultados contradictorios (18,19). Un metaanálisis con datos de 15 estudios y 2473 pacientes con COVID-19 ha confirmado que los pacientes con EPOC tenían un mayor riesgo de enfermedad más grave (riesgo de gravedad = 63 %) en comparación con los pacientes sin EPOC (33,4 %) (RR calculado, 1,88 [IC 95 %, 1,4-2,4]) y también se asoció con una mayor mortalidad (60 %) (20). En relación a la historia de tabaquismo, el RR calculado mostró que los fumadores actuales tenían 1,45 veces más probabilidades (IC 95 %, 1,03-2,04) de tener complicaciones graves en comparación con los exfumadores y nunca fumadores, además de tener mortalidad más alta (38,5 %). Por tanto, la COVID-19 se asoció con un mayor riesgo de gravedad y mortalidad en la EPOC y en el tabaquismo activo. Por todo ello, estas dos comorbilidades, muchas veces presentes en la mayoría de pacientes con CP, deberían contribuir a un aumento de riesgo de la severidad de la COVID-19.

#### ¿MAYOR SUSCEPTIBILIDAD BIOLÓGICA DE COVID-19 EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN?

Como se ha comentado previamente, los pacientes con CP parecen tener un riesgo mayor ante la COVID-19 no solo si se comparan con la población general, sino probablemente frente a otras neoplasias sólidas. La edad al diagnóstico, las frecuentes comorbilidades, especialmente cardiorrespiratorias, o la alta incidencia de enfermedad metastásica son factores que pueden tener un peso relevante para aumentar este riesgo. Sin embargo, surge la pregunta de si existe, además, una posible susceptibilidad biológica de este tipo de cáncer ante el SARS-CoV-2 que implicaría un mayor riesgo de contraer y sufrir una COVID-19 más agresiva.

La mayor diferencia del SARS-CoV-2 con los dos coronavirus anteriores que habían causado SARS radica en su alta transmisibilidad. Entre las hipótesis planteadas para explicar este fenómeno, se ha especulado con una mutación en la subunidad S2 de su proteína S (*spike*), fundamental para la entrada del virus en las células humanas mediante la unión de la proteína S del virus a la enzima ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*) de la célula humana, presente esencialmente en el pulmón, pero también en los riñones, el intestino o el endotelio. Esta proteína S tiene dos subunidades: la S1, que se une a la ACE2, y la S2, que necesita ser procesada por proteasas de la célula que invade para que el virus pueda entrar en ella y, tras replicarse, salir al exterior celular. La S2 del SARS-CoV-2 es susceptible a la acción de las proteasas TMPRSS2 y a la cathepsina, como ocurría en el SARS-CoV, pero, además, este nuevo virus puede verse modificado por la furina, lo que facilita la entrada del virus en la célula.

Así, por ejemplo, la expresión de TMPRSS2 está regulada por un receptor androgénico en la próstata, por lo que la regulación de esta proteasa en el tejido pulmonar podría explicar la mayor mortalidad de la COVID-19 en varones.

Con respecto al CP, se ha descrito que los pacientes con adenocarcinoma de pulmón podrían tener un riesgo mayor de infección en relación con una expresión elevada de ACE2 y de la proteasa TMPRSS2, lo que no se vería en la histología escamosa (21). También se sugiere que la furina podría ser un factor de riesgo relevante, ya que puede sobreexpresarse de forma aberrante en varios tipos de cáncer, incluyendo el de pulmón (22).

Por otra parte, una de las razones para explicar esta susceptibilidad mayor de los pacientes con historia de tabaquismo activo podría basarse en la alta expresión de ACE2 descrita en algunos estudios en la población asiática fumadora. Sin embargo, esta característica no se observa en la población occidental (23). Por eso, estudios experimentales proponen como alternativa el papel de la nicotina, que podría ser clave, ya que promovería la absorción celular del virus a través de la señalización

del receptor nicotínico  $\alpha 7$ -nAChR y así favorecer su entrada en las células pulmonares (24).

Además, hay que tener en cuenta que los diversos mecanismos de respuesta inmunológica que se desencadenan con la invasión del SARS-CoV-2 en las células del tracto respiratorio lo hacen sobre un tejido pulmonar y un microambiente ya alterado por la EPOC previa y por el propio CP (25). Esto ha podido observarse en estudios sobre tejido pulmonar de pacientes con CP sometidos a cirugía que habían sufrido también neumonía COVID-19 (26).

En algunos enfermos se ha observado cómo las complicaciones de la COVID-19 se producen por un mecanismo anómalo de respuesta inmunológica producido por la denominada “tormenta de citoquinas”. En este proceso se ha involucrado a la interleuquina 17 (IL-17), cuyos mecanismos de acción conectan también con una citoquina clave, la interleuquina 6. En modelos experimentales se ha demostrado cómo los pacientes con CP podrían tener niveles elevados de la IL-17, y este fenómeno podría ser responsable de un riesgo mayor de desarrollo de una COVID-19 grave (27).

Por lo tanto, si existe una mayor susceptibilidad clínica y biológica para el paciente con CP de contraer y sufrir una COVID-19 más grave, nuestro objetivo debe ser preservar al máximo el contagio durante su diagnóstico y tratamiento.

#### ACTITUD DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA ANTE UN PACIENTE CON CÁNCER DE PULMÓN EN LA ERA DE LA COVID-19

Ante un paciente con alta sospecha de padecer un CP tenemos que valorar la relación entre el beneficio de llegar a un diagnóstico y las opciones de iniciar o mantener un tratamiento frente a los riesgos que puede suponer que el paciente contraiga una COVID-19.

Como punto de partida para hacer este análisis de toma de decisión habría que considerar dos aspectos: por una parte, la situación en la que se encuentre la expansión de la pandemia por el SARS-CoV-2 y, por otra, la situación individual del paciente y del CP que padece.

Es evidente que, en los momentos de máxima expansión del virus, se ha producido una serie de problemas, como el incremento de la probabilidad de riesgo de contagio si tiene que someterse al paciente a múltiples visitas o pruebas en el hospital y la ausencia de disponibilidad de ingresos en camas convencionales o de intensivos y de quirófanos en caso de precisarlos. Por ello, en esos momentos en los que el sistema de salud estaba en su máxima tensión por la sobrecarga asistencial de pacientes con COVID-19, el objetivo principal fue evitar el riesgo de contagio del paciente e individualizar al máximo las opciones de diagnóstico y tratamiento. Sirva de ejemplo una de las primeras publicaciones

sobre este tema, procedente de los oncólogos italianos que recomendaban poner por encima de todo el principio de *primum non nocere* (28).

Una vez la demanda asistencial y el nivel de contagio y mortalidad estuvieron más controlados, se planteó la posibilidad de analizar siempre de forma individual la situación clínica del paciente y el estadio del tumor. Está claro que las dificultades en ordenar los recursos (29) son todavía más complicadas en pacientes con cáncer en los que hay que tomar decisiones sobre las terapias oncológicas a aplicar (30). De esta forma, se han publicado en tiempo récord múltiples artículos, cartas y guías, más basados en la recomendación de expertos que en la propia evidencia científica, que, como es de suponer, todavía no ha podido establecerse. Algunas de estas guías se han desarrollado por organismos oficiales, como la OMS, los centros de control y prevención de enfermedades (CDC) norteamericanos y chinos o sociedades médicas quirúrgicas, neumológicas y oncológicas como ASCO (31), ESMO (32) o SEOM. Recientemente se ha publicado la guía de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) que, por estar especialmente dedicada a los tumores torácicos, ofrece las mejores recomendaciones tanto para el diagnóstico como para el tratamiento en sus distintas etapas (33).

#### DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN DURANTE LA COVID-19

A diferencia de otras neoplasias, el diagnóstico del CP siempre supone un reto adicional por la dificultad de acceso a un tumor localizado en el tórax, cuya confirmación histológica implica técnicas invasivas, como las diferentes formas de broncoscopia, la punción guiada por control de TAC e incluso la cirugía. Por ello, en la era de la COVID-19 este riesgo aumenta de forma significativa. Dadas las múltiples visitas al hospital o la necesidad de estadificación mediastínica, la realización de broncoscopia, ecobroncoscopia o mediastinoscopia debería ser valorada en la situación de la pandemia por el riesgo de aerosolización y contagio durante estos procedimientos (34,35).

La Asociación Americana de Broncología y Pulmonología Intervencionista ha planteado algunas recomendaciones en estos tiempos de pandemia (36). En caso de que el paciente presente COVID-19, la broncoscopia debería diferirse hasta la resolución de la infección. En caso de situación vital, como hemoptisis masiva, estenosis importante de la vía aérea, tumoración rápidamente progresiva o infección secundaria, podría plantearse hacer la prueba tomando todas las medidas adecuadas de protección.

En la misma línea, la Sociedad de Radiología Intervencionista ha establecido tres categorías para la realización de la punción transtorácica (electiva, urgente

o de emergencia), recomendando su demora en caso de incidencia por COVID-19 muy elevada (37).

Además, la necesidad de quirófanos o de procedimientos anestésicos que habían sido priorizados para el tratamiento de los pacientes infectados dificultaba la realización de estas pruebas. Teniendo en cuenta la fiabilidad de los procedimientos de imagen, estos podían sustituir la estadificación en momentos de emergencia sanitaria como los vividos. Especialmente la PET-TAC sería el procedimiento de elección, si bien pudiera llevar más tiempo que una TAC convencional (38). En caso de realizar solo la TAC, ante una adenopatía superior a 1 cm en su eje menor podría considerarse altamente sospechosa de malignidad y, por tanto, considerarse para tratamiento con radiación. Sin embargo, el paciente debería ser informado de que la TAC no sería el mejor procedimiento diagnóstico. Si se ha realizado PET como método de estadificación en ausencia de confirmación histológica, las captaciones hipermetabólicas deberían considerarse como positivas y planificar el tratamiento en función de esa extensión.

#### TRATAMIENTO EN LOS ESTADIOS PRECOCES DEL CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

El tratamiento de los estadios iniciales del cáncer de pulmón no microcítico suele realizarse mediante la cirugía y, en ciertas situaciones en las que esta no es posible, mediante la radioterapia ablativa (Fig. 1). En el periodo de máxima virulencia de la pandemia, la recomendación sería demorar la cirugía hasta que la situación fuera más favorable. Los CDC (39), el Colegio Americano de Ci-

rujanos (40) y numerosos organismos gubernamentales han recomendado suspender las cirugías durante la pandemia o buscar procedimientos alternativos. De hecho, la cirugía del CP se consideró como uno de los procedimientos médicos necesarios a definir (*Medically Necessary Time Sensitive*, MeNTS) (41). Se recomendaba una cirugía relativamente urgente para aquellos casos en los que podría comprometerse la supervivencia de no hacer la cirugía en los siguientes 3 meses. De este modo, en tumores sólidos o con un componente sólido mayor del 50 %, en nódulos mayores de 2 cm o cuando hay posible afectación ganglionar debería considerarse su cirugía inmediata. En caso de haber finalizado la neoadyuvancia, podría considerarse también la cirugía en un intervalo de 4 a 12 semanas como máximo. Por el contrario, en casos de nódulos inferiores a 2 cm, imágenes en vidrio deslustrado o histologías que son sugestivas de carcinomas indolentes en los que no parece comprometerse el pronóstico, podría considerarse su retraso (Fig. 2). Dados los riesgos y la necesidad de recursos en la época de la pandemia, cada centro debería valorar las opciones de la cirugía de forma personalizada. La Sociedad Americana de Oncología (ASCO) recomendaba individualizar los riesgos de la cirugía o de su demora (42), ya que una infección por COVID-19 de forma perioperatoria podría ser fatal, como así se han publicado complicaciones asociadas (43), mientras que la sociedad europea (ESMO) proponía priorizar en lo posible la intervención quirúrgica (44). Cuando se considere la cirugía, deberían emplearse las máximas medidas de seguridad. Para ello, se recomienda realizar el estudio de RT-PCR para excluir la presencia del SARS-CoV-2 y tener una TAC previa para identificar infiltrados potenciales de infec-

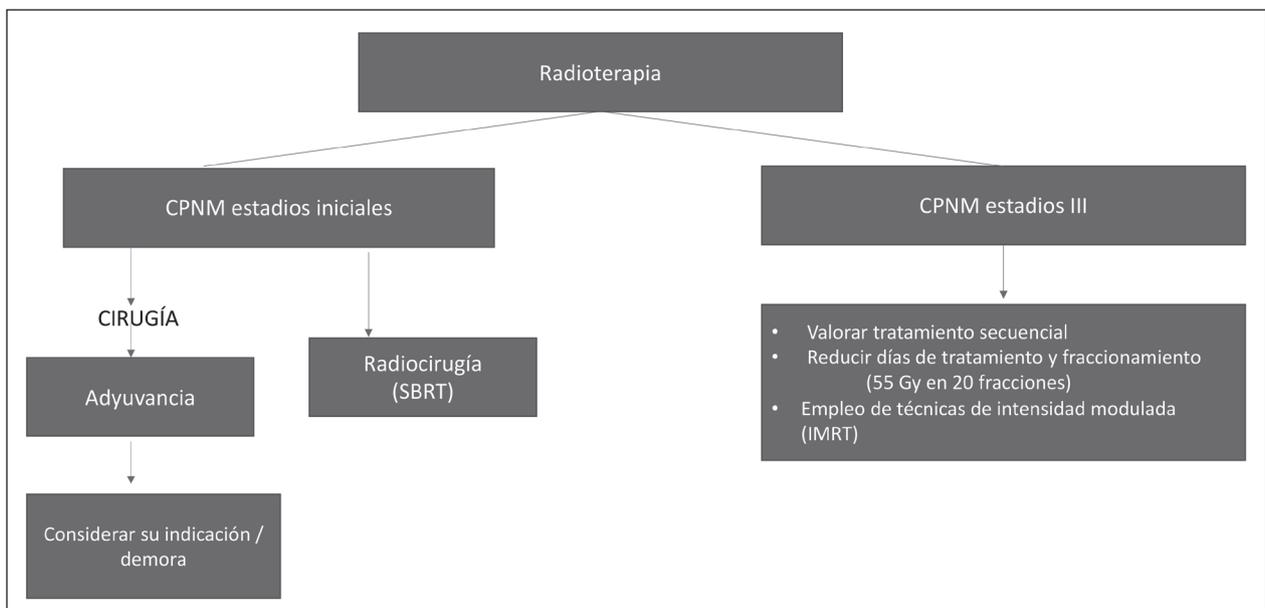


Fig. 1. Recomendaciones de radioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón ante la pandemia por la COVID-19.

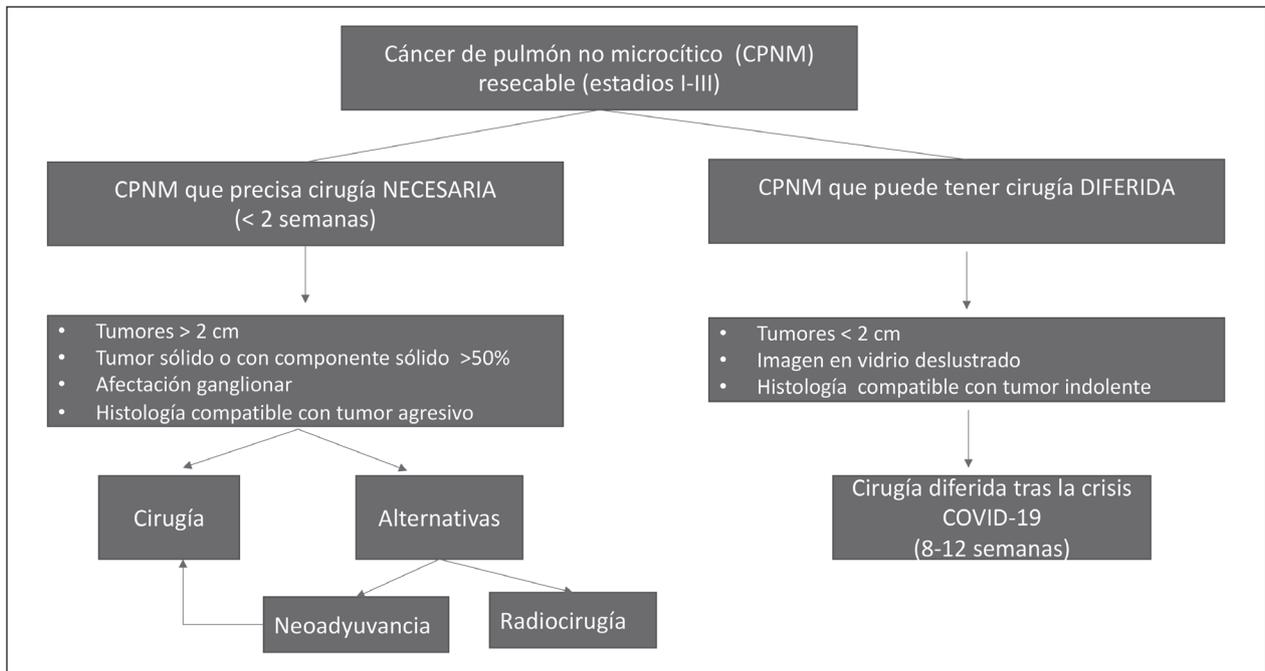


Fig. 2. Recomendaciones de cirugía del cáncer de pulmón ante la pandemia por la COVID-19.

ción por COVID. En casos en los que decida esperarse, pueden considerarse opciones alternativas, como el tratamiento neoadyuvante o la radiocirugía estereotáxica con fin curativo.

Otro de los focos de atención se ha centrado en la necesidad de tratamientos adyuvantes de quimioterapia y radioterapia tras la cirugía. La quimioterapia adyuvante ofrece un modesto beneficio, ya que puede incrementar la supervivencia entre un 5 y un 15 % de los casos, especialmente en los que tengan afectación ganglionar posquirúrgica o tumores de gran tamaño. Por ello, para estadios iniciales se ha desaconsejado su indicación y, solo tras individualizar en cada paciente los riesgos y beneficios potenciales, y de acuerdo siempre con el enfermo, se ha realizado este tratamiento, sobre todo durante la máxima presión de la COVID-19. Lo mismo ha ocurrido con la radioterapia adyuvante, indicada en casos de afectación ganglionar mediastínica o resecciones quirúrgicas incompletas. Solo en aquellos casos considerados de indicación extrema se ha procedido a su administración, y se ha valorado demorar el tratamiento en la medida de lo posible (Fig. 3).

#### TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO EN ESTADIO III

El CP en estadio localmente avanzado puede implicar un mal pronóstico si se demora su tratamiento, por lo que habrá que considerar hacer un diagnóstico y una estadificación lo más completos posible y valorar las

opciones terapéuticas adecuadas, a pesar del riesgo que puede implicar contraer la COVID-19. Hay que tener en cuenta que se trata de una situación en la que puede conseguirse la curación hasta en un tercio de los pacientes, por lo que será un estadio en el que se tengan que asumir los riesgos de contagio por COVID-19 por la imposibilidad de demorar el tratamiento oncológico.

En este estadio, una serie de pacientes podrá tener criterios de resecabilidad y la neoadyuvancia con quimioterapia seguida de cirugía será el tratamiento de elección. Como se ha explicado previamente, dado que la cirugía podría suponer el mayor riesgo, podría demorarse en lo posible y mantener al paciente con el tratamiento médico.

Para los casos irresecables, el tratamiento estándar es la combinación de quimiorradioterapia con radiación diaria con quimioterapia semanal o cada tres semanas seguida de durvalumab durante un año. Por desgracia, este tratamiento se hace difícil y altamente peligroso al aumentar mucho los riesgos de exposición, especialmente durante las seis semanas de radioterapia (45). El tratamiento secuencial podría ser una alternativa, pero supondría más tiempo de tratamiento, coordinación entre los oncólogos médicos y radioterápicos y, posiblemente, pudiera influir en la supervivencia de los pacientes, ya que la eficacia de la concurrencia podría ser superior a la administración secuencial en algunos casos (46). La decisión de empezar por uno u otro dependería de los síntomas del paciente. Por ejemplo, ante una obstrucción hiliar o una atelectasia la opción de la radioterapia podría ser indicación

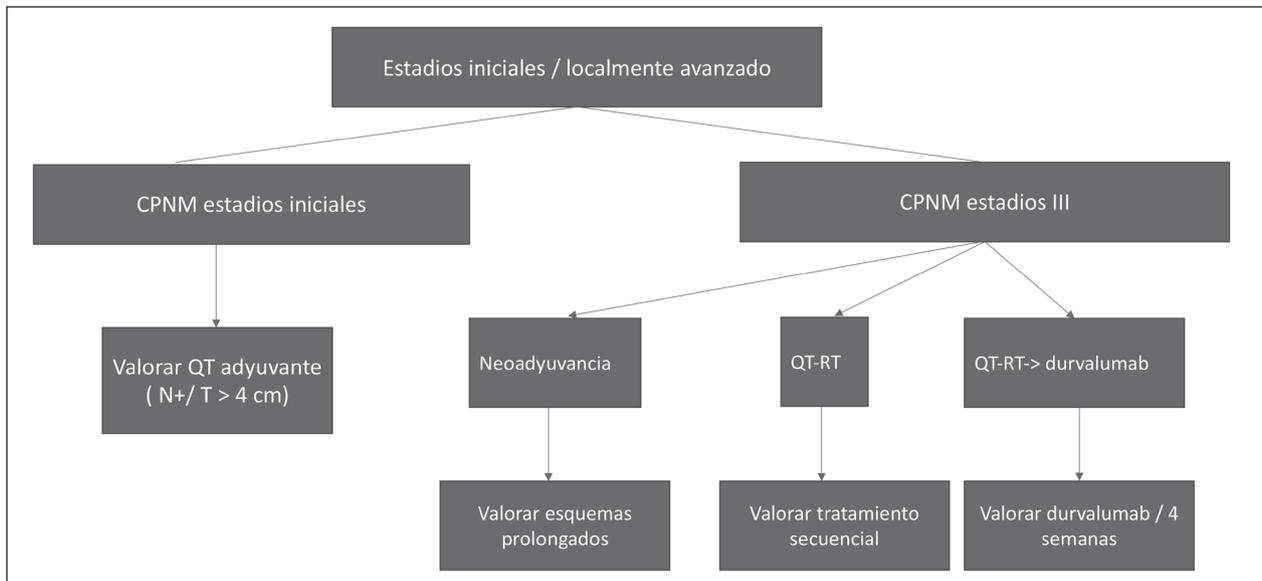


Fig. 3. Recomendaciones del tratamiento médico en el tratamiento del cáncer de pulmón ante la pandemia por la COVID-19.

de inicio (47), pero lo habitual sería iniciar con la quimioterapia.

Varias organizaciones, como la American Society of Radiation Oncology (ASTRO) y ASCO, han publicado recomendaciones para el tratamiento del cáncer en la época de la COVID-19 (48). Posteriormente, la European Society of Radiation Oncology, (ESTRO) junto con ASTRO, contemplaron varios escenarios centrados en el CP. Este consenso ESTRO-ASTRO se hizo a través de un método DELPHI con 32 expertos en oncología radioterápica (49-51).

Algunas medidas para optimizar la radioterapia torácica podrían ser la modificación de los fraccionamientos que acortaran los tratamientos, como, por ejemplo, 55 Gy en 20 fracciones con un perfil de toxicidad razonable (52) o el empleo de técnicas de intensidad modulada (IMRT) para minimizar el volumen de tejido pulmonar normal expuesto (Fig. 1). De igual modo, para la administración de radioterapia paliativa se optará por los esquemas de administración más cortos en una o dos sesiones (8-10 Gy o 17 Gy).

#### TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO METASTÁSICO

En casos de pacientes con CP no microcítico avanzado, hay que considerar todos los múltiples factores previamente descritos a la hora de valorar los riesgos y beneficios de un tratamiento oncológico y el potencial contagio de la COVID-19 (Fig. 4). Los datos actualizados del estudio TERAVOLT presentados recientemente en el congreso virtual de ASCO 2020 indicaban que los tratamientos oncológicos que podían comportar

mayor riesgo eran la quimioterapia sola o asociada con inmunoterapia, pero la inmunoterapia aislada o los inhibidores tirosinaquinasa no parecían comprometer la evolución. Sí podían tener una influencia negativa para la evolución de la COVID-19 el uso de corticoides o anticoagulantes previos a la infección. Por lo tanto, en espera de nuevas actualizaciones y análisis, todo apunta a extremar la máxima precaución en el paciente con CP que recibe quimioterapia durante la pandemia de COVID-19 (53).

Para individualizar la indicación de tratamiento resulta útil considerar tres factores: estado del paciente, situación de la enfermedad y tipo de tratamiento a utilizar. Si se trata de un paciente con buen estado general que debe iniciar un tratamiento de primera línea, podría ponerse en marcha quimioterapia sola o combinada con inmunoterapia, inmunoterapia sola o inhibidores tirosinaquinasa. A pesar de los riesgos que puede conllevar la quimioterapia, puede ser un tipo de paciente que, en el hipotético caso de sufrir una COVID-19, es previsible que su evolución sea favorable, incluso con los resultados previos del estudio TERAVOLT. De hecho, en el estudio del Consorcio de Cáncer, este grupo con buen estado general no presenta una mortalidad elevada, si bien no está centrado en el paciente con CP. En el caso de presentar comorbilidades múltiples que pudieran incrementar el riesgo, entonces habría que buscar las opciones menos agresivas de tratamiento, los esquemas con visitas menos frecuentes al hospital, agentes orales y valorar si fuera posible la demora del inicio del tratamiento, pero esto solamente sería viable en casos con baja carga tumoral en los que se prevé una evolución lenta. También se ha postulado el uso preventivo de factores estimulantes de colonias en pacientes con quimio-

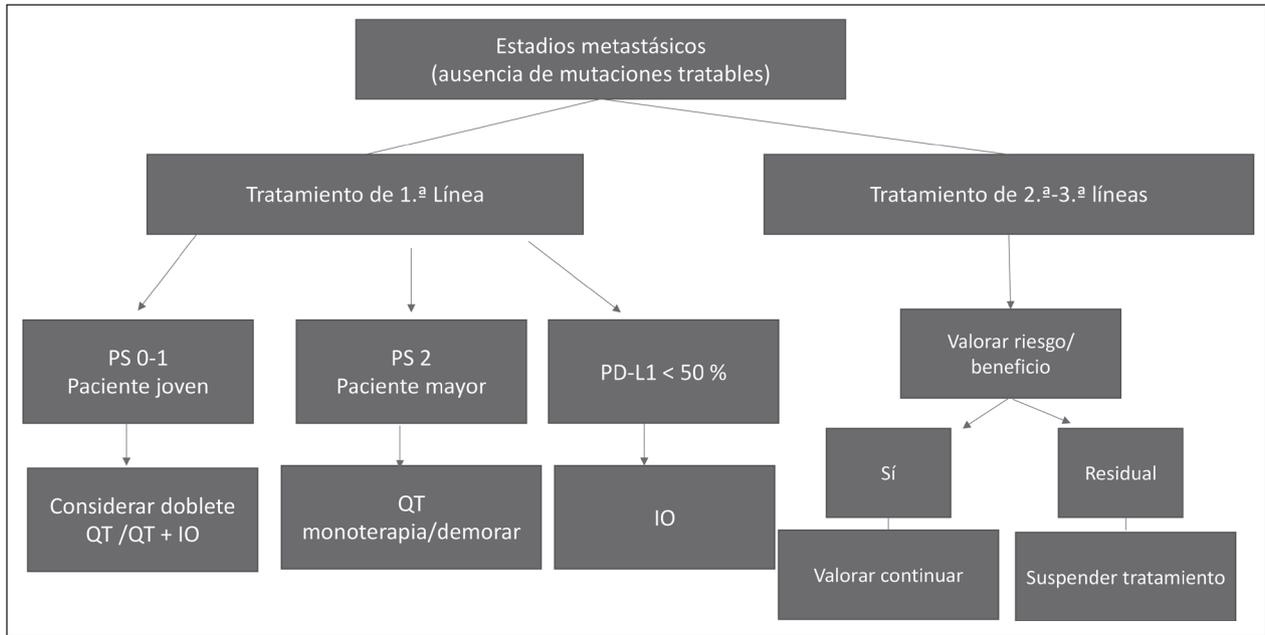


Fig. 4. Recomendaciones del tratamiento médico en el tratamiento del cáncer de pulmón ante la pandemia por la COVID-19.

terapias especialmente inmunosupresoras, aunque su auténtico papel o posibles riesgos no están demostrados en esta situación de la COVID-19.

Una situación diferente que hay que considerar serán las terapias de segunda o tercera línea. En este caso, los pacientes pueden tener un escaso beneficio al tratamiento oncológico y, sin embargo, la toxicidad puede ser importante (Fig. 4). Además, todos los estudios apuntan a una especial vulnerabilidad para la COVID-19 de aquellos casos con enfermedad tumoral en progresión, por lo que la especial recomendación en este contexto será reducir los riesgos de contagio, buscar esquemas poco inmunosupresores o de administración más prolongada o interrumpir definitivamente el tratamiento.

Por otra parte, ha suscitado cierta preocupación el posible efecto potenciador que podía ejercer la inmunoterapia en los mecanismos de respuesta inflamatoria que se producen de forma anómala en algunos pacientes con COVID-19 y que conducen a situaciones críticas (54,55). Como en el CP el uso de inmunoterapia y diversos inmunomoduladores (56) es cada vez más frecuente, se ha cuestionado su posible riesgo (57), pero varios estudios no han podido demostrar una peor evolución en los enfermos en tratamiento activo con estos agentes (58). De hecho, hay ensayos que estudian el beneficio potencial de los anticuerpos anti-PD-1 / anti-PD-L1 para el control de la COVID-19. Otro desafío que habrá que afrontar será establecer el diagnóstico diferencial entre la neumonía COVID-19 y una neumonitis inmunorrelacionada. Para ello, la clínica, el tiempo de tratamiento con inmunoterápicos y los patrones radiológicos pueden ser de ayuda, sin olvidar que los inhibidores tirosinaqui-

nasa y ciertos quimioterápicos pueden inducir también un patrón de neumonitis.

#### TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO

En el caso de presentar un CP microcítico o de células pequeñas, todas las guías recomiendan iniciar la quimioterapia indicada, dada la alta agresividad y velocidad de replicación tumoral de esta enfermedad. Si el tumor se encuentra en estadio limitado, habrá que valorar si se puede hacer una radioterapia torácica concurrente o demorar esta hasta el fin de la quimioterapia. De igual modo, se recomienda valorar si procede administrar radioterapia holocraneal profiláctica, como se hace habitualmente en casos de respuesta tras el tratamiento quimioterápico, o la radioterapia torácica de consolidación para casos diseminados con respuesta brillante a la quimioterapia.

#### CONTROL DEL PACIENTE CON CÁNCER DE PULMÓN EN TRATAMIENTO ONCOLÓGICO DURANTE LA COVID-19: RECOMENDACIONES FINALES

Además de la evaluación individualizada que hay que hacer en cada caso, varias guías, como las previamente propuestas de las sociedades médicas o de práctica clínica (59), o de grupos de expertos, como las británicas del NICE, pueden servir de apoyo (60) para la toma de decisiones.

Si finalmente se decide iniciar un tratamiento oncológico, siempre habrá que interrogar al paciente so-

bre síntomas sugestivos de COVID-19 o contactos de riesgo en los últimos días y, en caso de duda, solicitar una RT-PCR. Como se ha indicado, dicha prueba será también imprescindible antes de una cirugía o al inicio de la radioterapia, no solo por el propio paciente, sino para evitar contagios nosocomiales. En aquellos casos sin clínica sugestiva de COVID-19, se recomienda el estudio serológico previo al inicio de tratamiento oncológico para descartar infección activa o en evolución. Durante el tratamiento oncológico, deberá hacerse un seguimiento exhaustivo de posibles síntomas asociados a una COVID-19 que, como se ha comentado, puede ser un proceso complicado en los pacientes con cáncer de pulmón (61). De igual modo, habrá que considerar en la pruebas de seguimiento del cáncer, como la TAC, la aparición de imágenes sugestivas de infección por COVID-19 (62).

La investigación clínica, muy importante para el acceso a fármacos innovadores en el tratamiento del CP, ha quedado frenada por la COVID-19 (63). Es fundamental poner en marcha de nuevos estos ensayos clínicos tan fundamentales para que los pacientes de CP tengan las máximas oportunidades y las mejores medidas de seguridad para afrontar su tratamiento con garantías.

Por último, hay que recordar que detrás de los pacientes con CP subyace un estigma que viene por su relación con el tabaco y cierto nihilismo terapéutico ante una enfermedad grave y muchas veces incurable. Estos problemas son muy importantes ante una situación de máxima tensión sanitaria como la sufrida durante la COVID-19, que puede discriminar negativamente a los pacientes contagiados y con CP ante la necesidad de esfuerzos terapéuticos, como cuidados intensivos o necesidad de ventilación mecánica. Además, puede haber un hecho adicional preocupante, como puede ser el retraso en los tratamientos y en los diagnósticos (64). Por todo ello, el papel del oncólogo en todo este proceso es crucial para individualizar la situación y pronóstico de cada paciente y las medidas a tomar ante una situación de máxima emergencia como la vivida durante la COVID-19.

**CORRESPONDENCIA:**

Javier de Castro Carpeño  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario La Paz  
Paseo de la Castellana, 261  
28046 Madrid  
e-mail: javier.decastro@salud.madrid.org

**BIBLIOGRAFÍA**

- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*; 2020. [Epub ahead of print: 13 Mar 2020].
- Kamboj M, Sepkowitz KA. Nosocomial infections in patients with cancer. *The Lancet Oncology*; 2009;10:589-97.
- Calabrò L, Peters S, Soria JC, et al. Challenges in lung cancer therapy during the COVID-19 pandemic. *Lancet Respir Med*;2020;pii:S2213-2600(20)30170-3. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30170-3
- Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21:335-7.
- Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.296
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *JAMA* 2020;e201585.
- Yu J, Ouyang W, Chua MLK, et al. SARS-CoV-2 Transmission in Patients with Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol* 2020;e200980. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0980
- Dai M-Y, Liu D, Liu M, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multi-Center Study During the COVID-19 Outbreak. *SSRN Electronic Journal* 2020;1-10. DOI: 10.2139/ssrn.3558017
- Miyashita H, Mikami T, Chopra N, et al. Do Patients with Cancer Have a Poorer Prognosis of COVID-19? An Experience in New York City. *Ann Oncol* 2020;2019-20. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.006
- Mehta V, Goel S, Kabarriti R, et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discovery* 2020. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0516
- Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, et al. COVID@HULP working team. A cohort of patients with COVID-19 in a major teaching hospital in Europe. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.29.20080853
- European Society for Medical Oncology. First Results from the TERAVOLT Registry (2020, April 28). Available from: <https://www.esmo.org/oncology-news/first-results-from-the-teravolt-registry-mortality-among-thoracic-cancer-patients-with-covid-19-is-unexpectedly-high>
- Garassino MC. Session VCTPL09-COVID-19 and Cancer-TERAVOLT (Thoracic cancer international coVID 19 cOLlaboraTion): First results of a global collaboration to address the impact of COVID-19 in patients with thoracic malignancies. *AAO Annual Meeting*; April 28, 2020.
- Horn L, Gray Whisenant JG, Torri V, et al. Thoracic cancer international coVID 19 cOLlaboraTion. Impact of cancer therapy and COVID therapy on survival. *ASCO* 2020.
- Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020;S0140-6736(20)31187-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.5394
- Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Inter Med* 2020;75:107-8.
- Vardavas CI, Nikitara, K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tobacco Induced Diseases* 2020;18:1-4.
- Alqhtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2020;15(5):e0233147. DOI: 10.1371/journal.pone.0233147. eCollection 2020.

21. Kong Q, Xiang Z, Wu Y, et al. Analysis the Susceptibility of Lung Cancer Patients to SARS-CoV-2 Infection. SSRN Electronic Journal 2020;1-5. DOI: 10.2139/ssrn.3558022
22. Braun E, Sauter D. Furin-mediated protein processing in infectious diseases and cancer. *Clinical and Translational Immunology* 2020;8(8):1-19.
23. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020;8(4):e20. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30117-X
24. Russo P, Bonassi S, Giacconi R, et al. COVID-19 and Smoking. Is Nicotine the Hidden Link? *Eur Respir J* 2020;2001116 [Online ahead of print.] DOI: 10.1183/13993003.01116-2020
25. Addeo A, Obeid M, Friedlaender A. COVID-19 and lung cancer: risks, mechanisms and treatment interactions. *J Immunother Cancer* 2020;8(1):e000892. DOI: 10.1136/jitc-2020-000892
26. Tian S, Hu W, Niu L, et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2020;15:700-4.
27. Cafarotti S. Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 Infection and Patients with Lung Cancer: The Potential Role of Interleukin-17 Target Therapy [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *J Thorac Oncol* 2020;S1556-0864(20)30330-0. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.04.015
28. Banna G, Curioni-Fontecedro A, Friedlaender A, et al. How we treat patients with lung cancer during the SARS-CoV-2 pandemic: primum non nocere. *ESMO Open* 2020;5(2):e000765. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000765
29. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, et al. Fair allocation of scarce medical resources in the time of COVID-19 [published online March 23]. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMs2005114
30. Ueda M, Martins R, Hendrie PC, et al. Managing cancer care during the COVID-19 pandemic: agility and collaboration toward a common goal [published online March 20]. *J Natl Compr Canc Netw* 2020. DOI: 10.6004/jnccn.2020.7560
31. ASCO Coronavirus Resources. ASCO. Published March 6, 2020 [Accessed April 8, 2020]. Available from: <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information>
32. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Lung cancer. Available from: [www.esmo.org](http://www.esmo.org)
33. Dingemans AC, Soo RA, Bs MB, et al. Treatment guidance for lung cancer patients during the COVID-19 pandemic. *J Thoracic Oncol* 2020. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.05.001
34. Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the Use of Bronchoscopy and Respiratory Specimen Collection in Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 Infection: *J Bronchology Interv Pulmonol* 2020;1. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000681
35. CDC. Interim U.S. Guidance for Risk Assessment and Public Health Management of Healthcare Personnel with Potential Exposure in a Healthcare Setting to Patients with Coronavirus Disease (COVID- 19). Centers for Disease Control and Prevention [Published February 11, 2020]. [Accessed April 6, 2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-risk-assessment-hcp.html>
36. 2020 AABIP Statement on COVID-19 Infections; March 19th Updates [cited 2020 March 22]. Available from: <https://aabronchology.org/2020/03/12/2020-aabip-statement-on-bronchoscopy-covid-19-infection>
37. Radiology SoI. A COVID-19 Toolkit for Interventional Radiologists [cited 2020 March 22].
38. Silvestri GA, González AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(Suppl.5):e211S-e250S. DOI: 10.1378/chest.12-2355
39. CDC. Interim Guidance for Healthcare Facilities: Preparing for Community Transmission of COVID-19 in the United States. Centers for Disease Control and Prevention [Published February 11, 2020] [Accessed April 6, 2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-hcf.html>
40. COVID-19: Guidance for Triage of Non-Emergent Surgical Procedures. American College of Surgeons [Published April 6, 2020] [Accessed April 6, 2020]. Available from: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/triage>.
41. Prachand VN, Milner R, Angelos P, et al. Medically Necessary, Time-Sensitive Procedures: Scoring System to Ethically and Efficiently Manage Resource Scarcity and Provider Risk During the COVID-19 Pandemic [published online ahead of print, 2020 Apr 9]. *J Am Coll Surg* 2020;S1072-7515(20)30317-3. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.04.011
42. COVID-19 Patient Care Information. Available from: <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19>
43. Aminian A, Safari S, Razeghian-Jahromi A, et al. COVID-19 Outbreak and Surgical Practice: Unexpected Fatality in Perioperative Period. *Ann Surg*. March 2020. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003925
44. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Lung cancer. Available from: [www.esmo.org](http://www.esmo.org)
45. Nogueira LM, Sahar L, Efstathiou JA, et al. Association Between Declared Hurricane Disasters and Survival of Patients with Lung Cancer Undergoing Radiation Treatment. *JAMA* 2019;322(3):269-71. DOI: 10.1001/jama.2019.7657
46. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2181-90.
47. Higginson DS, Chen RC, Morris DE, et al. Predicting the need for palliative thoracic radiation after first-line chemotherapy for advanced non small cell lung carcinoma. *Cancer* 2012;118(10):2744-51.
48. FAQs-COVID-19 Resources-American Society for Radiation Oncology (ASTRO)-American Society for Radiation Oncology (ASTRO). ASTRO [Published April 8 2020] [Accessed April 8, 2020]. Available from: <https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information/COVID-19-FAQs>.
49. Guckenberger M, Belka C, Bezjak A, et al. Practice recommendations for lung cancer radiotherapy during the COVID-19 pandemic: An ESTRO-ASTRO consensus statement. *Radiotherapy and Oncology* 2020. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.04.001
50. Simcock R, Thomas TV, Estes C, et al. COVID-19: Global radiation oncology's targeted response for pandemic preparedness. *Clin Transl Radiation Oncol* 2020;22:55-68. DOI: 10.1016/j.ctro.2020.03.009
51. Filippi AR, Russi E, Magrini SM, et al. COVID-19 outbreak in northern Italy: first practical indications for radiotherapy departments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.03.007
52. Roach MC, Bradley JD, Robinson CG. Optimizing radiation dose and fractionation for the definitive treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thoracic Disease* 2018;10(21):S2465-73.
53. Horn L, Gray Whisenant JG, et al. Thoracic cancer international coVid 19 cOLlaboraTion. Impact of cancer therapy and COVID therapy on survival. ASCO 2020.
54. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [Epub ahead of print: 16 Mar 2020]. *Lancet* 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
55. Ritchie AI, Singanayagam A. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword? *Lancet* 2020;395(10230):1111. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30691-7
56. Davis AP, Boyer M, Lee JH, et al. COVID-19: the use of immunotherapy in metastatic lung cancer [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. *Immunotherapy* 2020;10.2217/imt-2020-0096. DOI: 10.2217/imt-2020-0096
57. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol* 2020. DOI: 10.1038/s41577-020-0312-7

58. Luo J, Rizvi H, Egger JV, et al. Impact of PD-1 blockade on severity of COVID-19 in patients with lung cancers [published online ahead of print, 2020 May 12]. *Cancer Discov* 2020; CD-20-0596. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0596
59. Lambertini M, Toss A, Passaro A, et al. Cancer care during the spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy: young oncologists' perspective. *ESMO Open* 2020;5(2):pii:e000759. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000759
60. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments, 2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng161>
61. Zhu J, Zhang Y, Gao XH, et al. Coronavirus Disease 2019 or Lung Cancer: A Differential Diagnostic Experience and Management Model from Wuhan [published online ahead of print, 2020 May 7]. *J Thorac Oncol* 2020;S1556-0864(20)30377-4. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.04.030
62. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology* 2020 (published online Feb 13). DOI: 10.1148/radiol.2020200370
63. Saini KS, de Las Heras B, de Castro J, et al. Effect of the COVID-19 pandemic on cancer treatment and research. *Lancet Haematol* 2020;7(6):e432-5. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30123-X
64. Francesco C, Pettke A, Michele B, et al. Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect [Epub ahead of print: 19 Mar 2020]. *Ann Oncol* 2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.286