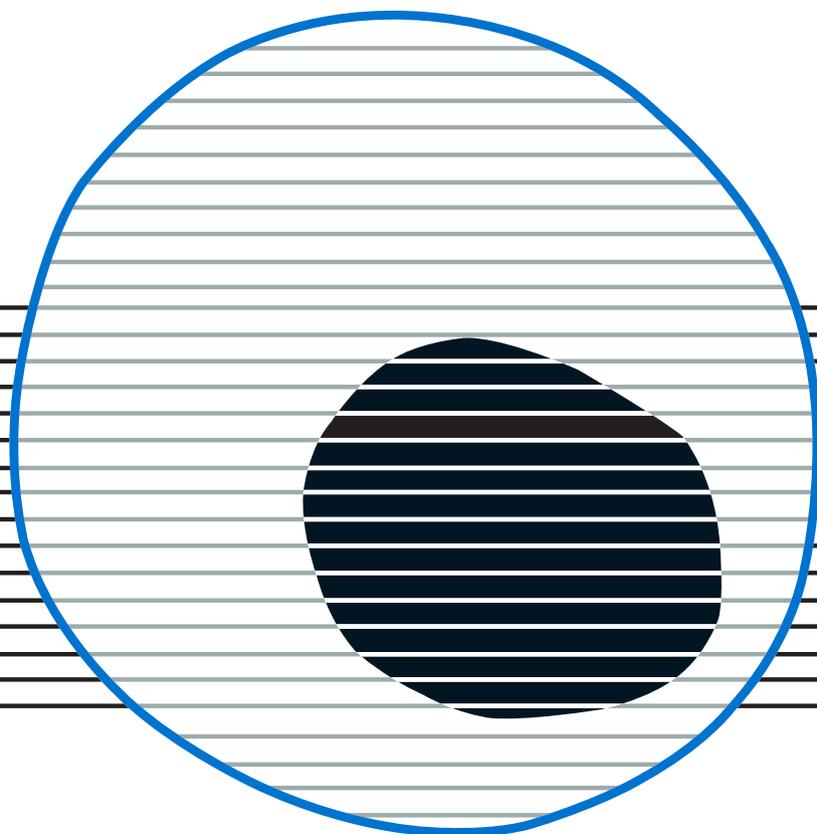


revisiones en

CÁNCER

CÁNCER DE PULMÓN (I)

VOL. 37. NÚM. 3, 2023



revisiones en CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2023. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

ARÁN EDICIONES, S. L.
c/ Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com
Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<https://www.revistarevisionesencancer.com>



revisiones en

CÁNCER

Sumario

Vol. 37

Núm. 3

Cribado en cáncer de pulmón <i>Á. Artal Cortés, F. J. García Tirado, M. Á. Gotor Lázaro</i>	105
Caracterización y clasificación molecular del cáncer de pulmón <i>S. Hernández, E. Conde, M. Alonso, F. López-Ríos</i>	114
Tratamiento quirúrgico en cáncer de pulmón <i>J. R. Jarabo, E. Fernández, C. A. Fraile, V. Alen, L. Sotillo, V. Albarrán, J. Calatayud, A. M. Gómez, F. Hernando</i>	121
Radioterapia en etapas precoces del cáncer de pulmón <i>D. Gonsalves, A. Ocanto, M. Martín, F. Couñago</i>	133
Algoritmo terapéutico del cáncer de pulmón con afectación ganglionar <i>C. Aguado de la Rosa</i>	148
Carcinoma no microcítico de pulmón EGFR mutado en estadios tempranos <i>S. Martínez Recio, M. Majem Tarruella</i>	155

revisiones en

CÁNCER

Summary

Vol. 37

No. 3

Lung cancer screening <i>Á. Artal Cortés, F. J. García Tirado, M. Á. Gotor Lázaro</i>	105
Molecular characterization of non-small cell lung cancer <i>S. Hernández, E. Conde, M. Alonso, F. López-Ríos</i>	114
Surgical treatment in lung cancer <i>J. R. Jarabo, E. Fernández, C. A. Fraile, V. Alen, L. Sotillo, V. Albarrán, J. Calatayud, A. M. Gómez, F. Hernando</i>	121
Radiotherapy in early stages of lung cancer <i>D. Gonsalves, A. Ocanto, M. Martín, F. Couñago</i>	133
Therapeutic algorithm for lung cancer with lymph node involvement <i>C. Aguado de la Rosa</i>	148
Non-small-cell lung cancer with EGFR mutation in early stage <i>S. Martínez Recio, M. Majem Tarruella</i>	155

Cribado en cáncer de pulmón

Ángel Artal Cortés¹, F. Javier García Tirado², M. Ángeles Gotor Lázaro³

Servicios de ¹Oncología Médica, ²Cirugía Torácica y ³Neumología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Resumen

A partir fundamentalmente de dos estudios (NLST y Nelson), uno norteamericano y otro europeo, se ha demostrado que el cribado de cáncer de pulmón reduce de forma significativa la mortalidad en pacientes con un riesgo significativo de padecerlo, fundamentalmente fumadores o exfumadores con una exposición significativa. Para ello debe utilizarse un escáner de baja radiación que permite aumentar el porcentaje de tumores que se diagnostican en estadios precoces y son susceptibles de tratamientos curativos.

Persisten muchos aspectos por definir todavía, como las características concretas de la población que a la que debe ofrecerse, el número y periodicidad de pruebas a realizar, los criterios de positividad o el manejo de los nódulos encontrados.

En algunos países esta práctica forma ya parte de programas nacionales de cribado, pero en otros, como España, se están desarrollando programas piloto para adaptar esta práctica a la realidad de cada sistema sanitario. En cualquier caso, incluso dentro de estos programas, la reducción del consumo de tabaco debe seguir siendo una prioridad para reducir la mortalidad por cáncer de pulmón.

Palabras clave:

Cribado de cáncer de pulmón. Escáner de baja radiación. Nódulo pulmonar. Tabaquismo.

Abstract

Two comparative trials reporting a reduction in lung cancer mortality from lung cancer with screening programs have been reported. One is the North-American NLST and the other the European Nelson trial. Candidate individuals should be smokers or ex-smokers with sufficiently-high tobacco exposure to have a risk for lung cancer that is high enough. For achieving this, a low-dose CT scan is required. This reduction is attained by increasing the proportion of tumors diagnosed in early stages, and amenable to curative treatment is increased.

There are, however, a number of questions that have not been fully clarified: specific characteristics of the population to whom offer the test, the number and interval of CT scans, positivity criteria or the management of the nodules that are found.

There are some countries in which this procedure is routinely offered to the population at risk. In other, like Spain, feasibility programs are being conducted to adapt this practice to each particular health system. Anyway, efforts to reduce tobacco consumption are required within screening programs to further reduced mortality due to lung cancer.

Keywords:

Lung cancer screening. Low-dose CT scan. Lung nodule. Tobacco consumption.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Artal Cortés Á, García Tirado FJ, Gotor Lázaro MÁ. Cribado en cáncer de pulmón. Rev Cáncer 2023;37(3):105-113

DOI: 10.20960/revcancer.00040

Correspondencia:

Ángel Artal. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Miguel Servet. P^º de Isabel
la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza
e-mail: aartal@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) supone la primera causa de muerte por cáncer en el mundo, en concreto un 18,2 % de ellas (1). En España se estima, de acuerdo con cifras de la Sociedad Española de Oncología Médica, que en 2023 se diagnosticarán más de 31.000 casos nuevos de CP (22.000 en varones y 9.000 en mujeres) (2) y por los datos del Instituto Nacional de Estadística sabemos que en 2021 fallecieron por esta causa 22.438 personas en nuestro país (16.772 varones y 5.666 mujeres) (3). Estas cifras explican la importancia del CP como problema de salud tanto a nivel global como en nuestro medio.

Tradicionalmente los CP se han subdividido en carcinomas microcíticos (aproximadamente un 15 %) y el resto o carcinomas no microcíticos, que incluyen adenocarcinomas, carcinomas escamosos, indiferenciados y otros y suponen el 85 % de los casos (4). El tabaco es el factor de riesgo fundamental, aunque existen otros como factores ambientales, historia familiar, etnia y la presencia de otras enfermedades pulmonares.

El fundamento teórico para plantear estudios de cribado en CP estriba que la detección de estadios más precoces reducirá la mortalidad por CP (5). Las características de este tumor hacen que la posibilidad de plantear estrategias de cribado sea muy atractiva desde un punto de vista racional: se trata de un tumor en el que resulta sencillo identificar la población de mayor riesgo (los fumadores o exfumadores) en quienes, además, el riesgo de padecer un tumor maligno persiste durante bastante tiempo pese a haber abandonado el hábito. También es relevante que la supervivencia se relaciona muy claramente con el estadio al diagnóstico, e incluso dentro del estadio I se ha demostrado relación entre tamaño del tumor y supervivencia (6). Otras características de esta neoplasia que sugieren su potencial beneficio son la existencia de un largo periodo preclínico, al menos en algunos de los subtipos, y que evidentemente los tratamientos son más eficaces cuanto más precoz es el estadio. Solo los tumores susceptibles de tratamiento quirúrgico tienen posibilidades de curación razonablemente elevadas (7).

Sin embargo, en la práctica clínica vemos como la mayoría de los pacientes (al menos dos tercios) se diagnostican con síntomas de enfermedad localmente avanzada o con metástasis por lo que las posibilidades de supervivencia largo plazo a pesar de los recientes avances en los tratamientos se ve reducida de forma muy significativa.

Se necesita un enfoque ciertamente multidisciplinar para que un programa de cribado funcione adecuadamente: interpretación de los hallazgos, seguimiento y procedimientos diagnósticos de los nódulos encontrados, así como el tratamiento en los casos en los que sea necesario.

No hay que olvidar, pese a todo, que la estrategia más eficaz para reducir la incidencia y la mortalidad por CP sigue siendo la prevención primaria, con todas las medidas que contribuyan a reducir el consumo de tabaco. Además del beneficio evidente para los fumadores, estas medidas repercuten positivamente también en los no fumadores que se ven expuestos al humo del tabaco (8).

En consecuencia, un aspecto que es importante tener en cuenta la hora de implementar cualquier proyecto de cribado para que pueda tener éxito y sea coste-eficiente es incluir medidas de que ayuden a las personas controladas en el programa a que cesen el consumo de tabaco.

Técnicas de cribado

Durante algún tiempo se utilizó la radiografía simple de tórax (RX), sola o acompañada de una citología de esputo, como método de cribado. Existen al menos 6 estudios aleatorizados y ninguno encontró beneficio con estas técnicas, incluyendo el amplio ensayo PLCO que tras un seguimiento de 13 años no encontró diferencias en la mortalidad por CP ni en los estadios en que se diagnosticaron los tumores encontrados (9).

En la actualidad la recomendación para el cribado es realizar un escáner de baja radiación (tomografía computarizada [TC]), sin contraste, en inspiración máxima mantenida y menos de 25 segundos de tiempo de adquisición, con un equipo multidetector para obtener imágenes de alta resolución con intervalos de 1,0-2,5 mm y que suponga una exposición menor que la de las técnicas convencionales (10).

El primer estudio que mostró que este TC de baja radiación podía ser eficaz fue el ensayo ELCAP (11). Este ensayo incluyó 1.000 voluntarios asintomáticos, mayores de 60 años, con una historia de consumo de tabaco ≥ 10 paquetes-año (pq-año), sin antecedentes de cáncer y sin contraindicaciones para una potencial cirugía torácica. A los participantes incluidos se les realizó una RX de tórax y una TC.

Se encontraron claras diferencias entre ambas técnicas: con TC se hallaron nódulos no calcificados en el 23 % de los participantes frente al 7 % con RX. De ellos, se diagnosticó CP en el 2,7 y 0,7 % respectivamente. Veintiocho nódulos precisaron biopsia, solo una fue benigna y, de los 27 CP encontrados, 26 fueron resecables. El porcentaje de CP diagnosticado en estadio I fue 2,3 % con TC y 0,4 % con RX.

OBJETIVOS Y RIESGOS

El objetivo fundamental en los programas de cribado es reducir la mortalidad, fundamentalmente la específica

por CP, así como la mortalidad global. Por otra parte, estos programas no están exentos de riesgos y de ellos los más importantes son:

- *Riesgos relacionados con la evaluación de las anomalías encontradas en la exploración.* La mayor parte serán nódulos benignos pero que pueden necesitar biopsias o incluso cirugía para su estudio.
- *La exposición a la irradiación.* La dosis efectiva en un escáner de baja radiación es de 1,4 mSv (frente a los 7-8 mSv de un escáner diagnóstico convencional). Sin embargo, como se requieren varias rondas de escáner las dosis de radiación pueden llegar a ser significativas. En este sentido se ha estimado este riesgo en la aparición de un cáncer inducido por cada 108 cánceres detectados (12).
- *Afectación psicológica.* Se ha documentado la ansiedad debida al miedo a padecer un cáncer o a la aparición de falsos positivos, aunque parece un efecto transitorio y que no se mantiene a largo plazo (13).
- *Sobrediagnóstico.* Se refiere al hallazgo de tumores diagnosticados durante el proceso de cribado, pero que no van a producir morbimortalidad durante la vida del paciente. Puede ser especialmente significativo en pacientes con comorbilidades importantes, muchas veces ligadas al consumo de tabaco. Hasta el momento los datos son contradictorios y es necesario mayor tiempo de seguimiento para evaluar adecuadamente este riesgo.

ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Existen dos ensayos de cribado en CP con TC que han resultado positivos y que son los más relevantes a la hora de establecer la recomendación del cribado en esta población.

El primero de estos estudios es el denominado NLST (*National Lung Screening Trial*). Se trata de un ensayo aleatorizado a lo largo de 3 años comparando un escáner de baja radiación anual frente a la realización de una radiografía de tórax al año (14). Se incluyeron personas que hubieran consumido 30 pq-año ya fueran fumadores activos o que hubieran dejado el tabaco en un periodo inferior a 15 años.

Este estudio demostró una reducción de la mortalidad en esta población de alto riesgo y determinó que el número de pacientes a los que realizar el cribado para encontrar un cáncer de pulmón era de 320. Una limitación del estudio es que se interrumpió de forma precoz al encontrar un beneficio estadísticamente significativo a 6,5 años: en el grupo del escáner se encontraron 1.060 cánceres (645/100.000 años-persona) frente a 941 cánceres (572 casos/100.000 años-persona). Sin embargo, por cada 100.000 años-persona hubo menos muertes por CP:

247 con el TC frente a 309 con la RX. Esto supone una reducción relativa de la mortalidad del 20 % (IC 95 % 6,8-26,7) y, en términos absolutos, una reducción de 62 muertes por cáncer cada 100.000 años-persona. Además, se encontró una reducción de la mortalidad global, por todas las causas, del 6,7 % (IC 95 %: 1,2-13,6 %) que equivale a la reducción de 74 muertes/100.000 años-persona.

Una de las características a destacar de este estudio es que se consideró positivo el hallazgo de un nódulo que tuviera ≥ 4 mm. De acuerdo con este criterio y contando las 3 rondas del ensayo, un 24,2 % de los TC y un 6,9 % de las RX fueron anormales. La tasa de falsos positivos resultó ser del 96,4 % con TC y 94,5 % con RX. También fueron muy elevados los porcentajes de personas que fueron sometidas, al menos, a un procedimiento diagnóstico adicional de cualquier tipo (pero que requirió cirugía en 297 personas del grupo de TC y 121 del de RX). Un 1,4 % de ellos presentó complicaciones como consecuencia.

A lo largo de las 3 rondas del escáner no disminuye la tasa de detección de CP lo que sugiere que posiblemente fuera conveniente prolongarlo más allá de los 3 años del estudio. Por el contrario, a partir de un análisis retrospectivo se determinó que, si el TC inicial era normal, la incidencia global de CP y la mortalidad relacionada con él eran menores, por lo que en este grupo aumentar el intervalo diagnóstico a más de un año podía ser adecuado y disminuir el riesgo debido a la radiación. La sensibilidad y especificidad final tras las 3 rondas fueron del 93,8 y 73,4 % (frente a 73,5 % y 91,3 % con la RX).

Otro hallazgo destacable es que, en la segunda y la tercera ronda, con el escáner se encontraron menos estadios IV que con la RX lo que sugiere que el aumento de la detección de estadios precoces disminuye a su vez la incidencia de estos estadios avanzados: con el escáner el 70 % de los tumores eran estadio I/II mientras que con la RX esto sucedió 56 % de los casos. También resulta significativo que el carcinoma microcítico sea una excepción a estos hallazgos y no se reduzca el número de casos avanzados que se encuentran. Por histología, con el TC una mayor proporción de los tumores encontrados fueron adenocarcinomas: 158 casos frente a 70 en estadios I y 120 frente a 112 de estadios II a IV.

Existen algunos aspectos relevantes que pueden dificultar la generalización de los resultados de este estudio. Por un lado, la población incluida puede ser poco representativa puesto que tenía un nivel educativo más alto y una edad media inferior a los del conjunto de la población norteamericana fumadora en general. Por otro lado, la experiencia en la interpretación de las imágenes y la baja tasa de complicaciones de los procedimientos realizados puede estar en relación con la amplia experiencia de los centros participantes. En este sentido puede ser interesante men-

cionar, con las limitaciones obvias, que en un subanálisis del estudio PLCO seleccionando individuos con las características de los incluidos en el NLST no hubo diferencias en la supervivencia a 6 años.

Este mismo año se ha publicado (15) un análisis de los pacientes de este estudio que fueron diagnosticados con CP estadios I-II y posteriormente resecaados, tras una mediana de seguimiento de 4 años. De los 497 pacientes resecaados, 94 presentaron una recaída, lo que supone una tasa de 12,2 % a 2 años y de 20,1 % a 5 años. La mayor parte de las recaídas incluyó enfermedad a distancia (única en 47 pacientes y asociada a recaída locoregional en 30) y la mediana de tiempo hasta la recaída fue de 18,8 meses. La supervivencia de los pacientes que no recayeron fue del 89,5 % en tumores estadio I y 83,6 % en estadio II. Los tumores detectados mediante CT tuvieron una menor tasa de recaída que los detectados con RX o en el seguimiento, lo que posiblemente refleja que se trata de tumores de crecimiento más indolente (lepídicos y bien diferenciados), pero aun así supone un riesgo significativo (10 % a los 5 años) en esta población.

Una de las consecuencias de la publicación de estudio NLST fue la adopción por la US Preventive Service Task Force de la recomendación de incluir el cribado del CP en las personas con estos factores de riesgo para la población general. Esta recomendación, incluyendo los datos aportados posteriormente, se ha actualizado y se mantiene en la actualidad (16).

El segundo ensayo aleatorizado y relevante se denomina NELSON, es europeo y fue llevado a cabo en Bélgica y Países Bajos (17). En él se incluyeron 15.789 personas entre 50 y 74 años, fumadores o exfumadores, mayoritariamente varones (84 %) y se podían incluir aquellos supervivientes de un CP previo si habían pasado más de 5 años del primero, que ciertamente es una población de muy alto riesgo. Los intervalos de realización del TC no fueron regulares: tras el basal el siguiente se hacía un año después, el siguiente al cabo de otros 2 años y el último tras otros 2,5 años (0, 1, 3 y 5,5 años desde el inicio). A diferencia del anterior, el brazo control no fue sometido a ninguna exploración (no se realizaron RX).

Tras 10 años de seguimiento se encontró una reducción de la mortalidad por CP en un 24 % (IC 95 %: 0,62-0,94) en los varones y en una proporción aún mayor (48 % a 9 años) en las mujeres (IC 95 %: 0,28-0,95), aunque el número de estas últimas era reducido y la significación estadística se perdía al décimo año. A diferencia del NLST, no hubo diferencias en mortalidad global, aunque tampoco tenía potencia suficiente para detectarla.

En el brazo de TC se encontraron 344 cánceres, 203 de ellos diagnosticados en las pruebas de cribado. En varones se encontraron 304 tumores, 59 % en estadio I (frente

13,5 % en el brazo control) y 9 % en estadio IV (frente al 46 %). El porcentaje de positividad en cada ronda fue del 2 % y un 9,2 % de TC fueron considerados indeterminados y requirieron repetir un escáner en el intervalo antes del siguiente TC previsto. Un 43 % de las exploraciones se consideraron positivas y un 0,86 % de los hallazgos resultaron ser un tumor maligno.

En este ensayo se introdujo la medida semiautomatizada del volumen del nódulo como criterio de positividad porque mostró una mayor capacidad de discriminación que el diámetro. Se consideró positivo un nódulo cuando era superior a 27 mm³ (cuando era menor de 27 mm³ la probabilidad de CP era del 0,5 %). Entre 27 y 206 mm³ la probabilidad de que fuera un CP era del 3,1 % y, si era mayor de 206 mm³ alcanzaba el 95 %. El sobrediagnóstico en este ensayo se estimó en un 8,9 % a 11 años.

Además de estos dos ensayos descritos, que son los más relevantes, existen otros ensayos aleatorizados europeos, pero son más pequeños y su significación es menor (Tabla I). Entre ellos podemos destacar:

- *Dante*. Incluyó 2.472 varones, todos fumadores, entre 60 y 74 años. Se realizaron 5 rondas de TC frente a seguimiento clínico. Se encontró un mayor porcentaje de casos de CP (8,2 frente a 6,0 %) y una mayor proporción de estadios I (47 frente a 16 %). Sin embargo, no hubo diferencias en el número de casos con CP avanzado (18).
- *DLCST*. Es un estudio danés, que incluyó 4.104 fumadores de > 20 pq-año. La prevalencia inicial de CP fue 0,83 % (17/2.052) todos ellos (19 de los 19) fueron estadios I. Tras 5 rondas, se encontró un aumento del número de casos de CP estadios I-IIb, pero no hubo diferencias en casos avanzados, en la mortalidad (ni por CP ni global) (19). Esto puede explicarse porque es un estudio con potencia insuficiente y una población de menor riesgo.
- *MILD* es un estudio italiano que comparó TC bienal frente a no cribado en 4.099 fumadores de > 20 pq-año (20). No encontró diferencias, aunque hay que considerar que es un estudio de calidad insuficiente.
- *German Lung Cancer Intervention Study*. Es un estudio que comparó TC frente a no intervención en 4.052 personas con más de 25 pq-año de exposición a tabaco. En la primera ronda se encontraron hallazgos sospechosos en un 22 % de ellos, en un 1,6 % se realizó biopsia y un 1,1 % resultó un CP. En rondas posteriores la tasa de detección de CP fue de 0,5 % por ronda (21).
- *UK Lung Cancer Screening*. Se trata de un ensayo piloto británico que comparó un TC único frente a no cribado en población con un riesgo de CP igual o superior al 5 % (de acuerdo al modelo Liverpool

Lung Project v2) (22). Un 48 % de personas del grupo de TC se hicieron al menos otro como consecuencia de los hallazgos y se diagnosticó CP en el 2,1 %, la mayor parte de los cuales fue estadio I o II.

Recientemente se han publicado al menos dos metaanálisis (23,24) en los que se incluyeron datos de más de 84.000 y 96.000 participantes. En conjunto se encontró una reducción significativa del riesgo de muerte por CP a 4 años (RR 0,83, IC95 %: 0,76-0,91) y una disminución de la mortalidad global que no llegaba a alcanzar significación estadística (RR 0,96; IC95 %: 0,92-1,00). Se encontró un aumento del porcentaje de casos de CP diagnosticados en estadio I (RR 2,93) y se determinó que el número de casos a cribar para reducir una muerte por CP era de 265. El beneficio en mortalidad era menor (y no significativo estadísticamente) en las mujeres incluidas cuyo riesgo de CP fue menor (0,69 frente a 0,86 en varones). La tasa de falsos positivos se estableció en el 8 % y el sobrediagnóstico se estimó en el 8,9 %.

Aunque refleja una realidad diferente y haya que considerarlo con cautela ya que no es un estudio aleatorizado, puede ser interesante, por su volumen, reseñar la publicación de un estudio poblacional de cohortes en China que incluyó más de un millón de participantes y en el que también se encontró una reducción de la mortalidad por CP del 31 % y una reducción global de la mortalidad del 32 % con solo un TC (25).

SITUACIÓN EN ESPAÑA. PROYECTO CASSANDRA

En España, de acuerdo con las cifras mencionadas del informe SEOM, debemos recordar que el problema de la mortalidad por CP sigue siendo relevante: en el último año el que hay cifras ha sido la primera causa de muerte por cáncer en varones y la tercera en mujeres (aunque en ellas va creciendo y es muy próxima ya a la mortalidad por carcinoma colorrectal y de mama). A pesar de ello han sido muy escasas las iniciativas para realizar programas de cribado en nuestro país.

Hay que destacar también que ya en 2018 el Consejo de la Unión Europea estableció una recomendación para que todos los países miembros analicen la viabilidad y eficacia de estos programas mediante estudios de ejecución de pruebas de cribado, incluyendo prevención primaria y secundaria, y teniendo en cuenta recomendaciones específicas sobre el riesgo de los candidatos a incluir, las características técnicas de las exploraciones, criterios de calidad y la asociación de medidas que ayuden a abandonar el hábito tabáquico. Esta recomendación se actualizó a finales de 2022 (26) insistiendo especialmente en los individuos de más alto riesgo. A pesar de ello, la Estrategia Nacional del Cáncer en España (actualizada en 2021) no recomienda el cribado poblacional de CP.

Tabla I. Ensayos aleatorizados de cribado en cáncer de pulmón más relevantes

Estudio	Periodo inclusión	Criterios de inclusión	TC	Comparador	Resultado
NLST	2002-2004	55-74 años, \geq 30 pq-año, fumador activo o exfumador < 15 años	Anual durante 3 años	RX tórax	Reducción de la mortalidad por CP un 20 %
Nelson	2003-2006	50-74 años, \geq 15 pq-año, fumador activo o exfumador < 10 años	Basal, 1, 3 y 5,5 años después	No	Reducción de la mortalidad por CP un 24 %
Dante	2001-2006	Varones, 60-74 años, \geq 20 pq-año, fumador activo o exfumador < 10 años	Basal y anual durante 4 años	No	No diferencias significativas
DLCST	2004-2006	49-75 años, \geq 20 pq-año, fumador activo o exfumador < 10 años	Basal y durante 4 años	No	No diferencias significativas
MILD	2005-2018	50-70 años, \geq 20 pq-año, fumador activo o exfumador < 10 años. FEV1 > 30 %	Anual durante 7 años	TC bienal o no cribado	Reducción de la mortalidad por CP un 39 %
UKLS	2011-2013	50-75 años, riesgo calculado de CP \geq 4,5 %	TC único	No	No diferencias significativas
ITALUNG	2004-2006	55-69 años, \geq 20 pq-año, fumador activo o exfumador < 10 años	Anual durante 4 años	No	No diferencias significativas

TC: escáner de baja radiación.

Por tanto, hay que mencionar que existe un proyecto de cribado en CP liderado por la Sociedad Española de Patología del Aparato respiratorio (SEPAR) junto con otras Sociedades Científicas, agrupaciones de pacientes y la Lung Cancer Alliance (27). Este proyecto tiene como objetivo realizar un estudio piloto multicéntrico asistencial para mostrar la viabilidad del cribado de CP en nuestro país y su posible implementación a nivel nacional. La población diana serán pacientes con alta exposición tabáquica.

Este planteamiento busca considerar las peculiaridades de un sistema organizado por 17 comunidades autónomas investigando riesgo-beneficio, coste-efectividad y factibilidad. Además, pretende analizar múltiples factores que no están bien establecidos y que precisan una mejor definición: población diana, aspectos logísticos, oportunidad para educar a los individuos en la necesidad de cesar el consumo de tabaco y otros. Se pretende también realizar pruebas funcionales respiratorias a los individuos incluidos y analizar otras patologías asociadas que se encuentren incidentalmente (enfisema, enfermedades intersticiales, coronariopatías, etc.).

A partir de los datos recogidos se establecería un registro nacional que pueda aportar evidencia (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, efectos adversos, etc.) para la integración del cribado de CP en el Sistema Nacional de Salud. Se prevé que los individuos sean captados para este proyecto a partir de sus centros de Atención Primaria o consultas especializadas (Neumología especialmente).

MANEJO DE LOS NÓDULOS ENCONTRADOS

Un aspecto relevante a tener en consideración en los estudios de cribado es que deben mantener un criterio uniforme para todos los casos a la hora de evaluar los nódulos encontrados en un TC de baja radiación en el seguimiento y diagnóstico. Para ello hay que tener en cuenta tanto su tamaño como su morfología, localización y cambio en el tiempo con el objetivo de distinguir rápidamente aquellos que sean clínicamente significativos de otros benignos o de crecimiento indolente.

Existen guías que ayudan en esta distinción y sirven para unificar el seguimiento de los hallazgos de un programa de cribado. No obstante, hasta ahora han existido diferencias significativas entre ensayos y entre sistemas sanitarios a la hora de manejar los nódulos encontrados. Por ejemplo, en el NLST un 24 % de los nódulos encontrados resultaron benignos, pero solo un 4,6 % en el ensayo británico mencionado.

La más utilizada es la guía de radiólogos norteamericanos denominada Lung-RADS (28). La estrategia tradicional

ha sido la medida manual mediante calibres electrónicos, pero estas medidas están sujetas a error. Por ello, en la actualidad se han desarrollado mediciones semiautomáticas de volumen de los nódulos que resultan más precisas. Aunque existen pequeñas diferencias, a partir de 8 mm o 300 mm³ las guías recomiendan no repetir un nuevo estudio más adelante sino iniciar ya el proceso diagnóstico (29). En los nódulos subsólidos sí que se podría mantener un abordaje más conservador, siempre que el componente sólido no supere los 8 mm.

Para el abordaje de los nódulos hay que recordar otros aspectos relevantes. Por un lado, la baja sensibilidad del PET-TC en tumores de < 8 mm. También las guías recomiendan en general la punción transtorácica en los nódulos de riesgo indeterminado y cirugía en los de alto riesgo de malignidad.

INTERVENCIÓN PARA EL CESE DE CONSUMO DE TABACO

Como se ha mencionado, dejar de fumar es el método más eficaz para reducir la mortalidad por CP. El cribado puede proporcionar una oportunidad para estas intervenciones, así como para otras medidas sanitarias. De este modo se aumenta el coste-efectividad de estos programas.

En los ensayos las tasas de cese de consumo de tabaco se han situado en el 7-23 %, sobre todo ligadas al descubrimiento de alguna anomalía (30). Las intervenciones más agresivas consiguen mejores tasas de interrupción a corto plazo, aunque no está claro si se mantienen en el tiempo. No existe una recomendación general al respecto, pero sí que hay ensayos en marcha para analizarlo.

COSTE-EFECTIVIDAD

Una de los aspectos que los críticos del cribado en CP han resaltado más es el dudoso valor en términos de coste-efectividad de estos programas. De hecho las estimaciones del coste han sido muy variables: entre 1.464 y 2 millones de dólares por año de vida ganado ajustado a la calidad (QALY) (31). En concreto, en el NLST el resultado fue de entre 12.000-81.000 \$/QALY. Se ha encontrado que incluyendo exfumadores de > 15 años y reduciendo el tope de edad para la inclusión se puede reducir esta cifra.

En los estudios europeos mencionados anteriormente las cifras de coste se sitúan entre 19.302 a 48.369 €/QALY. Estas cifras varían en función de las características de los individuos incluidos, la incidencia de CP en la población,

Tabla II. Diferentes criterios de elegibilidad para la inclusión en estudios de cribado por cáncer de pulmón con escáner de baja radiación. Escáner anual, salvo que se especifique

	Año recomendación	Criterios de inclusión recomendados.
UK National Screening Committee	2022	55-74 años, riesgo de CP en 6 años \geq 1,51 % (PLCO) o \geq 2,5 % (LLP)
Australian Medical Services	2022	50-70 años, \geq 30 pq-año, fumadores o exfumadores < 10 años TC bienal
US Preventive Services Task force	2021	50-80 años, \geq 20 pq-año, fumadores o exfumadores < 10 años
Sociedades Radiológica y Neumológica de Alemania	2019	55-74 años, \geq 30 pq-año, fumadores o exfumadores < 15 años o \geq 20 pq-año más un factor de riesgo (antecedentes de CP, historia familiar de CP, antecedentes de otro cáncer relacionado con el tabaco, linfoma, exposición a asbesto, EPOC o fibrosis pulmonar)
Academia de Medicina de Singapur	2019	55-74 años, \geq 30 pq-año, fumadores o exfumadores < 15 años
Agencia de Tecnología Médica de Polonia	2019	55-74 años, \geq 20 pq-año, fumadores o exfumadores < 15 años o 50-74 años más un factor de riesgo adicional
Agencia de Expertos en detección precoz de CP, China	2018	50-74 años, \geq 20 pq-año, fumadores o exfumadores < 5 años
EU Lung Cancer Screening Implementation Group	2017	No establece criterios específicos, pero sí incluir solo individuos de alto riesgo según un índice validado (PLCO o LLP)
Canadian Task Force for Preventive Healthcare	2016	55-74 años, \geq 30 pq-año, fumadores o exfumadores < 15 años
Sociedad Radiológica Japonesa	2013	> 50 años y \geq 30 pq-año
Comité Multisociedad Coreano	2015	55-74 años, \geq 30 pq-año, fumadores o exfumadores < 15 años

los intervalos entre los TC realizados, el protocolo de manejo de los nódulos encontrados, los hallazgos incidentales que requieran estudio y las intervenciones realizadas para dejar de fumar.

Como consecuencia de estos datos, su valor en cuanto a coste-efectividad no está claramente establecido, puesto que depende de múltiples variables que precisan todavía ser afinadas y analizadas en diferentes poblaciones y sistemas sanitarios. Es necesario también concretar los criterios radiológicos de positividad, muy relevantes para determinar la tasa de falsos positivos, y no existe un estándar claro de recomendación.

Por último, un aspecto que no se ha tenido en cuenta en los análisis de coste-efectividad es el alto impacto económico que tienen los nuevos tratamientos y, en concreto, los inhibidores de los puntos de control inmunológicos. En la

actualidad estos fármacos forman parte del tratamiento estándar de casi todos los pacientes con CP avanzados que en la práctica habitual suponen tres cuartas partes de los pacientes diagnosticados en la clínica y habrán de ser tenidos en cuenta en futuros análisis.

CONCLUSIONES

En el momento actual podemos concluir de forma rotunda que la realización de controles con RX simple de tórax no reduce la mortalidad por CP y no se debe recomendar (aunque los datos en mujeres son más escasos no parece que se deba modificar esta recomendación). Por el contrario, el TC de baja radiación es más sensible que la RX y actualmente existen dos estudios que han constatado una reducción en la mortalidad por CP. A partir de esta

evidencia se ha generado un consenso suficiente para avanzar en este campo, si bien no hay que olvidar que persisten incertidumbres en lo que se refiere a efectividad, coste-eficacia y minimización del riesgo que precisan investigación (32).

La puesta en marcha de estos programas requiere una cantidad significativa de recursos. Solo en unos pocos países (EE. UU., Polonia, Croacia o Corea del Sur) existen programas de cobertura nacional. En muchos otros países desarrollados existen programas piloto a mayor o menor escala para adaptar el cribado de CP a la realidad de cada uno de los sistemas sanitarios. En los países menos desarrollados, en los que además la carga por el CP ligado al tabaco es más alta, se está todavía lejos de implementar estos programas de cribado.

Para estos programas se requieren equipos dedicados y que tengan experiencia multidisciplinar. Es necesario incluir protocolos para estimular la participación de la población candidata, que debería ser alta, y hay que tener en cuenta que incluso en los países con más experiencia la participación sigue siendo escasa: en EE. UU. se calcula en un 4 % y en Reino Unido del 38 % (33). Estas cifras son mucho menores que las de la participación en otros programas de cribado de cáncer.

Un punto crítico es identificar adecuadamente los individuos a incluir en estos programas de cribado. Los criterios más utilizados han sido los del estudio NLST, en muchos casos ampliados al consumo de más de 20 pq-año. Un aspecto poco tenido en cuenta inicialmente es que las mujeres posiblemente presenten, a igualdad de consumo, un riesgo de CP algo superior al de los varones. En la tabla II se recogen las recomendaciones de las asociaciones más relevantes acerca de los criterios para incluir individuos en ensayos de cribado.

Son frecuentes también hallazgos incidentales: enfisema, calcificaciones de arterias coronarias, etc. En los ensayos se encuentran en el 28-67 % de los participantes. En cualquier caso, la tasa de falsos positivos es elevada y se genera un alto número de personas que precisan seguimiento, tanto con pruebas de imagen como técnicas invasivas. Estos hallazgos se han asociado a una mayor ansiedad, mayor exposición a radiación, complicaciones y costes.

En concreto es destacable el hallazgo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La presencia de enfisema (que se ha encontrado en un 24-63 % de los participantes en ensayo) supone además un factor de riesgo para la aparición de CP (RR1,3-3,6). La patología cardiovascular supone un riesgo de muerte semejante al del CP en esta población. Por tanto, un efecto positivo añadido de los programas de cribado de CP puede ser encontrar estos pacientes de alto riesgo no diagnosticados a partir de

calcificaciones coronarias e iniciar precozmente medidas higiénico-dietéticas y profilácticas.

Para intentar mejorar la precisión de los programas de cribado se han establecido algunos modelos que pueden ayudar en la mejora de la estimación del riesgo de CP de los individuos y, por tanto, de la eficiencia del cribado. El que parece más ajustado y más aceptado es el basado en el estudio PLCO y que incluye la edad, raza, consumo de tabaco, diagnóstico de EPOC, nivel educativo e índice de masa corporal (34).

Para un paciente tipo, de CP no microcítico la realización de una CT de cribado reduce 3,9 muertes por CP en 6 años por cada 1.000 personas incluidas, lo que supone la necesidad de estudiar a 256 para evitar una muerte. En EE. UU. se ha estimado que se podrían evitar 12.000 muertes si todos los pacientes candidatos fueran incluidos en programas de cribado (32), si bien este beneficio podría verse reducido si se incluyen pacientes con más comorbilidades y mayor edad.

Las mujeres han estado infrarrepresentadas en estos estudios y, aunque parecen beneficiarse también, los datos son menos sólidos. Otra población infrarrepresentada es la de las personas no fumadoras cuyo riesgo podría venir ligado a la existencia de múltiples antecedentes familiares de CP o a otras actividades de riesgo como la exposición a radón o asbesto, la contaminación ambiental o, en países asiáticos a la exposición al humo de las cocinas. No hay que olvidar tampoco que los supervivientes de CP (y de otros tumores ligados al consumo de tabaco, muy significativamente el cáncer de vejiga) (35).

El futuro de estos programas pasa por ajustar el intervalo de los TC al riesgo individual, utilizar mecanismos de Inteligencia Artificial para estandarizar el control y manejo de los nódulos encontrados y el uso de biomarcadores. Se han encontrado alteraciones genéticas en suero o autoanticuerpos frente a antígenos de CP (estos últimos, validados de forma prospectiva) que podrían ayudar en este punto. La investigación en cribado del CP sigue siendo necesaria y urgente.

Es necesario recordar el papel fundamental de los médicos de atención primaria en la identificación de los posibles candidatos para estos programas, en su recomendación a participar y, muy especialmente, en las intervenciones para reducir el consumo de tabaco en los participantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7-33. DOI: 10.3322/caac.21654
2. El cáncer en cifras, SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

- [Internet]. [citado 23 de julio de 2023]. Disponible en: <https://seom.org/publicaciones/el-cancer-en-espanyacom>
3. INE. Defunciones según la causa de muerte. Definitivos 2021. [Internet]. [citado 19 de julio de 2023]. Disponible en: https://ine.es/prensa/edcm_2021.pdf
 4. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015;10(9):1243-60. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000630
 5. Potter AL, Rosenstein AL, Kiang MV, Shah SA, Gaisert HA, Chang DC, et al. Association of computed tomography screening with lung cancer stage shift and survival in the United States: quasi-experimental study. *BMJ* 2022;376:e069008. DOI: 10.1136/bmj-2021-069008
 6. Patz EF, Goodman PC, Bepler G. Screening for Lung Cancer. *N Engl J Med* 2000;343(22):1627-33. DOI: 10.1056/NEJM200011303432208
 7. Rami-Porta R, Eberhardt WEE. Clinical implications of the innovations in the primary tumour and metastasis of the 8th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl 22):S2682-5. DOI: 10.21037/jtd.2018.03.100
 8. Alberg AJ, Ford JG, Samet AM, for the American College of Chest Physicians. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):29s-55s. DOI: 10.1378/chest.07-1347
 9. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(6):CD001991. DOI: 10.1002/14651858.CD001991.pub3
 10. Black WC. Computed tomography screening for lung cancer: Review of screening principles and update on current status. *Cancer* 2007;110:2370-84. DOI: 10.1002/cncr.23059
 11. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *The Lancet* 1999;354(9173):99-105. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)06093-6
 12. Rampinelli C, Marco PD, Origgi D, Maisonneuve P, Casiraghi M, Veronesi G, et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. *BMJ* 2017;356:j347. DOI: 10.1136/bmj.j347
 13. Slatore CG, Sullivan DR, Pappas M, Humphrey LL. Patient-Centered Outcomes among Lung Cancer Screening Recipients with Computed Tomography: A Systematic Review. *J Thorac Oncol* 2014;9(7):927-34. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000210
 14. National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, Aberle DR, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368(21):1980. DOI: 10.1056/NEJMoa1209120
 15. Potter AL, Costantino CL, Suliman RA, Haridas CS, Senthil P, Kumar A, et al. Recurrence After Surgery for Non-small-cell Lung Cancer in the National Lung Screening Trial. *Ann Thorac Surg* [citado 25 de julio de 2023];0(0). Disponible en: [https://www.annalsthoracsurgery.org/article/S0003-4975\(23\)00615-X/abstract](https://www.annalsthoracsurgery.org/article/S0003-4975(23)00615-X/abstract). DOI: 10.1016/j.athoracsur.2023.06.004
 16. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, Nagle M, Clark SD, Weber RP, et al. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2021;325(10):971-87. DOI: 10.1001/jama.2021.0377
 17. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020;382(6):503-13.
 18. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G et al. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;91:1166-75. DOI: 10.1164/rccm.201408-1475OC
 19. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012;67:296-301. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200736
 20. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchianò A, Sverzellati N, Morosi C, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:308-15. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e328351e1b6
 21. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, et al. Randomized Study on Early Detection of Lung Cancer with MSCT in Germany: Results of the First 3 Years of Follow-up After Randomization. *J Thorac Oncol* 2015;10:890-6. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000530
 22. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Whyne DK, Devaraj A, Brain KE, et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax* 2016;71:161-70. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207140
 23. Sadate A, Occean BV, Beregi JP, Hamard A, Addala T, de Forges H, et al. Systematic review and meta-analysis on the impact of lung cancer screening by low-dose computed tomography. *Eur J Cancer* 2020;134:107-14. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.04.035
 24. Hoffman RM, Atallah RP, Struble RD, Badgett RG. Lung Cancer Screening with Low-Dose CT: a Meta-Analysis. *J Gen Intern Med* 2020;35(10):3015-25. DOI: 10.1007/s11606-020-05951-7
 25. Li N, Tan F, Chen W, Dai M, Wang F, Shen S, et al. One-off low-dose CT for lung cancer screening in China: a multicentre, population-based, prospective cohort study. *Lancet Resp Med* 2022;10(4):378-91. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00560-9
 26. Un nuevo enfoque sobre el cribado del cáncer (Recomendación del Consejo). Acceso 24 de julio de 2023. Disponible en: <https://www.consilium.europa.eu/es/press/press-releases/2022/12/09/council-updates-its-recommendation-to-screen-for-cancer/>
 27. El Proyecto CASSANDRA de cribado de cáncer de pulmón arrancará en más de 20 hospitales que representan a 14 comunidades autónomas, con el apoyo de sociedades científicas, asociaciones de pacientes y fundaciones | separ [Internet]. [citado 26 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.separ.es/node/2446>
 28. American College of Radiology. Lung-RADS 2022. [Internet] [citado 29 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Lung-RADS/Lung-RADS2022.pdf>
 29. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, Roberts H, Liu G, Soghrati K, et al. Probability of Cancer in Pulmonary Nodules Detected on First Screening CT. *N Engl J Med* 2013;369(10):910-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1214726
 30. Moldovanu D, de Koning HJ, van der Aalst CM. Lung cancer screening and smoking cessation efforts. *Transl Lung Cancer Res* 2021;10:1099-109. DOI: 10.21037/tlcr-20-899
 31. Variation in Model-Based Economic Evaluations of Low-Dose Computed Tomography Screening for Lung Cancer: A Methodological Review - Value in Health [Internet]. [citado 30 de julio de 2023]. Disponible en: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(21\)03176-4/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301521031764%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(21)03176-4/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301521031764%3Fshowall%3Dtrue)
 32. Adams SJ, Stone E, Baldwin DR, Vliegthart R, Lee P, Fintelmann FJ. Lung cancer screening. *The Lancet* 2023;401(10374):390-408. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01694-4
 33. Pham D, Bhandari S, Pinkston C, Oechsl M, Kloecker G. Lung Cancer Screening Registry Reveals Low-dose CT Screening Remains Heavily Underutilized. *Clin Lung Cancer* 2020;21(3):e206-11. DOI: 10.1016/j.clcc.2019.09.002
 34. Tammemägi MC, Katki HA, Hocking WG, Church TR, Caporaso N, Kvale PA, et al. Selection Criteria for Lung-Cancer Screening. *N Engl J Med* 2013;368(8):728-36. DOI: 10.1056/NEJMoa1211776
 35. Disparities in Lung Cancer Screening: A Review. *Annals of the American Thoracic Society* [Internet]. [citado 28 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201907-556CME?>

Caracterización y clasificación molecular del cáncer de pulmón

Susana Hernández, Esther Conde, Marta Alonso, Fernando López-Ríos

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Palabras clave:

Carcinoma de pulmón no de célula pequeña.
Biomarcadores.
Secuenciación masiva.

Keywords:

Non-small cell lung cancer. Biomarkers.
Next-generation sequencing.

Resumen

Es importante conocer la ventajas e inconvenientes de las distintas metodologías que nos permiten clasificar molecularmente a los pacientes con carcinomas de pulmón no de célula pequeña para poder diseñar estrategias de determinaciones de biomarcadores que sean a la vez eficientes y pragmáticas.

Esto es particularmente importante si tenemos en cuenta que algunas indicaciones de tratamiento necesitan la información de biomarcadores con un nivel de detalle que solo está al alcance de la secuenciación masiva dirigida.

Abstract

It is important to know the advantages and disadvantages of the different methodologies that allow us to molecularly classify patients with non-small cell lung carcinomas to design strategies for biomarker determinations that are both efficient and pragmatic.

This is particularly important considering that some treatment indications require biomarker information at a level of detail only available with next-generation sequencing (NGS).

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Susana Hernández y Esther Conde deben ser consideradas como primeros autores, ya que su contribución ha sido la misma.

Hernández S, Conde E, Alonso M, López-Ríos F. Caracterización y clasificación molecular del cáncer de pulmón. Rev Cáncer 2023;37(3):114-120

DOI: 10.20960/revcancer.00042

Correspondencia:

Fernando López-Ríos. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Av. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid
e-mail: fernandolopezriosmoreno@gmail.com

CARACTERIZACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DEL CÁNCER DE PULMÓN

Desde la primera clasificación histológica de los tumores pulmonares llevada a cabo por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1981, se han realizado considerables progresos en el conocimiento de la patogénesis, la histología y la biología molecular del carcinoma de pulmón (CP), lo que se ha ido traduciendo en sucesivas clasificaciones que incorporan los nuevos avances. La última actualización, publicada en el año 2021, aporta parámetros para una mayor precisión en el diagnóstico histológico no solo en piezas quirúrgicas sino también en biopsias pequeñas y muestras citológicas y, además, integra el diagnóstico molecular como una herramienta para el diagnóstico y el tratamiento (en concreto, para terapias dirigidas e inmunoterapia) en los pacientes con CP (1).

Los carcinomas de pulmón se clasifican en dos grandes grupos según su morfología, la cual está relacionada con una clínica y una biología molecular características que condicionan una diferente actitud terapéutica inicial. Dichos grupos son:

- *Carcinomas de pulmón de célula pequeña (CPCP o SCLC* del inglés *small cell lung carcinomas*). Representan aproximadamente un 15 % de los CP (1).
- *Carcinomas de pulmón no de célula pequeña (CP-NCP) NSCLC*, del inglés *non-small cell lung carcinomas*). Representan aproximadamente un 85 % de los CP. Dentro de este grupo se incluyen los dos principales tipos histológicos del CP: el adenocarcinoma (AC) y el carcinoma escamoso (CE), representando un 40 % y un 25 %, respectivamente (1).

Dado el cambio paradigmático que se ha experimentado en el conocimiento y manejo del CP, en especial en los CPNCP, se ha hecho necesaria una clasificación más

precisa de los tipos histológicos. Por este motivo, esta última actualización de la OMS recomienda la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) para subclasificar los CPNCP (AC *versus* CE) en aquellos casos en los que los criterios morfológicos (con técnica de hematoxilina-eosina, H&E) no sean suficientes (1,2). En este sentido, los marcadores IHQ más aceptados son: a) TTF1 como marcador de AC; y b) p40 como marcador escamoso (1,2). Si bien es necesario realizar un diagnóstico anatomopatológico lo más preciso posible, el patólogo tiene la obligación de preservar muestra tumoral suficiente para la determinación de biomarcadores predictivos de respuesta (3,4). Un aspecto primordial es la revisión exhaustiva de todo el material de cada paciente para la selección del más adecuado en términos de porcentaje de celularidad tumoral. Los requerimientos varían mucho en función de la metodología, lo que puede influir en el porcentaje de resultados no concluyentes para cada una de ellas (5).

CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CARCINOMA DE PULMÓN

El desarrollo en las últimas décadas de tratamientos dirigidos contra determinadas alteraciones moleculares de las neoplasias humanas ha supuesto un importante cambio, tanto práctico como conceptual, en oncología (6). El CP, y en especial, el CPNCP, es uno de los mejores paradigmas de esta filosofía por dos razones principales: a) su enorme complejidad y variabilidad molecular (al menos un 30-40 % de los CPNCP tienen una alteración genómica tratable (7); y b) la gran cantidad de fármacos dirigidos contra muchas de estas dianas terapéuticas, ya aprobados o en fase de desarrollo clínico (8). La figura 1 resume las frecuencias de las alteraciones moleculares en los pacientes con CPNCP. Por otra parte, la irrupción de la inmunoterapia

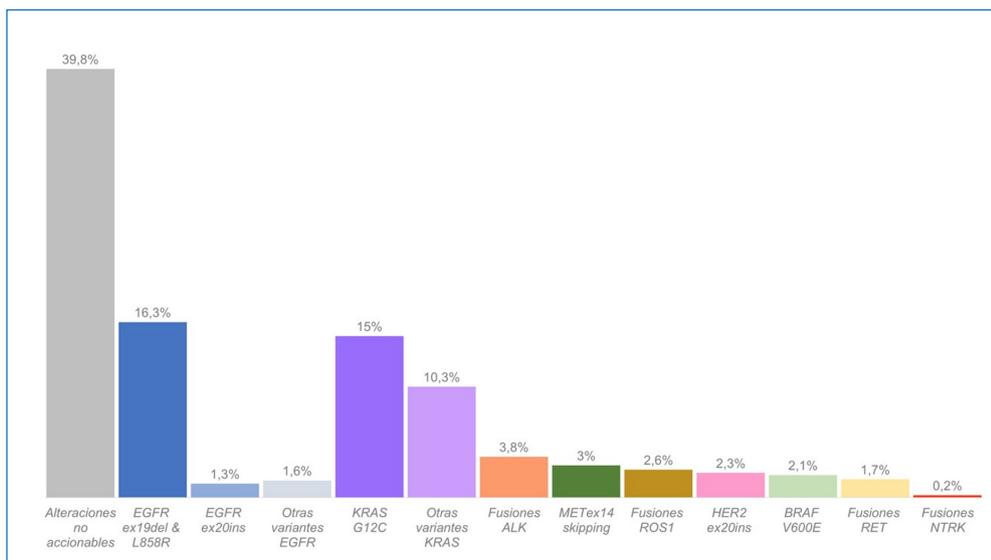


Fig. 1. Frecuencia de alteraciones moleculares en el CPNCP (adenocarcinoma) en población occidental. Datos obtenidos de Tan AC et al. (7) (Del: *delección*; *ex*: *exón*; *ins*: *inserción*).

ha supuesto una nueva revolución en el tratamiento oncológico dirigido de los tumores sólidos, incluido el CP. Una de las aproximaciones terapéuticas de la inmunoterapia más desarrolladas en el CP es la inhibición de los puntos de control del sistema inmune, usando anticuerpos monoclonales dirigidos frente a PD-1 (*programmed death-1*) o PD-L1 (*programmed death-ligand 1*) (9). En los siguientes apartados desarrollaremos las ventajas e inconvenientes de las diferentes metodologías que se pueden utilizar para la clasificación molecular del CP para terminar ilustrando cómo organizar los flujos de trabajo y los algoritmos en los pacientes con CP.

Metodologías

Inmunohistoquímica

La inmunohistoquímica (IHQ) es una metodología que nos permite estudiar la sobreexpresión proteica en muestras tisulares o citológicas. Sus principales ventajas es que es una técnica de bajo coste y tiempo de respuesta, que necesita poca cantidad de tejido. Sus principales inconvenientes son dos: a) en ocasiones su especificidad no es del 100 % y todos los resultados positivos han de confirmarse con un método genómico; y b) su sensibilidad puede verse afectada por las condiciones preanalíticas. Las principales aplicaciones de la IHQ en los pacientes con CPNCP son:

- El estudio de PD-L1, como marcador predictor de respuesta a inmunoterapia (10,11).
- El estudio de la fusión de *ALK* (método definitivo) (12-17).
- El estudio de la fusión de *ROS1* (método de cribado) (17,18).
- El estudio de la fusión de los genes de la familia *NTRK* (método de cribado) (19-22).

Hibridación *in situ* fluorescente

La hibridación *in situ* fluorescente (FISH) es el método de referencia para estudiar amplificaciones (por ejemplo, en el gen *MET*) y es también una opción excelente para identificar fusiones mediante la utilización de sondas de rotura o *break-apart* (*ALK*, *ROS1*, *RET* y *NTRK*). Sus principales ven-

tajas son similares a las de la IHQ. Sus principales desventajas son que su sensibilidad depende mucho del diseño de las sondas comerciales y que no aporta un conocimiento preciso de la composición o variante de fusión (16).

PCR en tiempo real

La PCR en tiempo real nos permite estudiar mutaciones (o variantes) y fusiones a partir del estudio del ADN y del ARN. Sus principales ventajas e inconvenientes se resumen en la tabla I (16).

Teniendo en cuenta las implicaciones terapéuticas de conocer con precisión la mutación de *KRAS* (por ejemplo, la variante *G12C*) o la mutación de *EGFR* (por ejemplo, las inserciones en el exón 20) que presentan nuestros pacientes (sensibilidad diagnóstica, véase más adelante), en ocasiones hay que combinar de forma secuencial o simultánea la PCR en tiempo real (identificación genérica de la presencia de una variante) y la secuenciación masiva dirigida (SMD; anotación precisa de la variante) (23,24).

Secuenciación masiva dirigida

La SMD se está convirtiendo en el método de referencia para estudiar mutaciones (o variantes) y fusiones. También puede detectar aumento o disminución en el número de copias de un gen, sobre todo de manera más precisa, con la optimización de los algoritmos bioinformáticos (25). Sus principales ventajas e inconvenientes se resumen en la tabla II.

En el momento actual hay dos tecnologías principales de SMD: la captura de híbridos y el uso de amplicones. Aunque cada una de las opciones tiene fervientes defensores y detractores y no es el objetivo de este capítulo esgrimir argumentos en favor de uno u otro, es importante resaltar algunas cuestiones (26):

- La captura de híbridos requiere más cantidad de ácidos nucleicos, pero en contrapartida suele ofrecer paneles con mayor número de genes.
- El estudio del ARN junto con el estudio del ADN es más sensible para la detección de fusiones que si solo analizamos el ADN.

Tabla I. Ventajas e inconvenientes de la PCR en tiempo real

Metodología	Ventajas	Inconvenientes
PCR en tiempo real	<ul style="list-style-type: none"> – Rápida – Barata – Requiere poco tejido – Muy sensible 	<ul style="list-style-type: none"> – La sensibilidad puede verse afectada por el diseño del producto comercial – No se especifica la pareja de fusión – No se especifica la mutación concreta, solo su presencia dentro de un gen

Tabla II. Ventajees e inconvenientes de la secuenciación masiva dirigida

Metodología	Ventajas	Inconvenientes
Secuenciación masiva dirigida	Muy sensible y específica	<ul style="list-style-type: none"> - La sensibilidad en la búsqueda de fusiones puede verse afectada si solo se utiliza ADN - Coste - Tiempo de respuesta - Algunos paneles requieren más cantidad de muestra (captura de híbridos)

- Hay que conocer con detalle la sensibilidad diagnóstica del panel que estamos usando (también definida como cobertura en anchura o capacidad del panel para detectar el mayor número de alteraciones moleculares).

Biopsia líquida

La definición global de biopsia líquida incluye las células tumorales circulantes (CTC), exosomas, DNA libre circulante (cfDNA, del inglés *cell free DNA*), RNA libre circulante (cfRNA, del inglés *cell free RNA*) y ARN plaquetario, aislados principalmente a partir de sangre periférica (plasma) pero también de orina, líquido pleural, líquido cerebrospinal y saliva, entre otros. Sobre estas biopsias líquidas se pueden utilizar sobre todo PCR en tiempo real y SMD, con profundidades de lectura mucho mayores en comparación a la SMD sobre tejido. Los resultados falsos negativos suelen ser debidos a una escasa representación de los ácidos nucleicos circulantes (limitada carga metastásica extratorácica del paciente). En contrapartida, los resultados falsos posi-

tivos pueden estar relacionados con el fenómeno de hematopoyesis clonal, pero también con el intento de aumentar la sensibilidad de la técnica (17,27-30).

Atributos de las metodologías

Además de conocer en detalle las ventajas e inconvenientes de las diferentes metodologías que podemos usar para estudiar biomarcadores predictivos en los pacientes con CPNCP, es importante familiarizarnos con una serie de atributos (17):

- La sensibilidad analítica.
- La sensibilidad diagnóstica.
- ¿Permite el método la anotación precisa de las variantes?
- ¿Permite el método conocer la frecuencia alélica de la alteración?
- ¿Cuál es la cantidad de ácidos nucleicos que se recomienda?
- ¿Cuál es el coste?
- ¿Cuál es el tiempo de respuesta?

En la tabla III se resumen los atributos de los métodos más utilizados para la detección de las mutaciones de *EGFR*.

Tabla III. Atributos de los métodos más utilizados para la detección de mutaciones *EGFR*

Técnica	Sensibilidad analítica	Sensibilidad diagnóstica	Anotación precisa de variantes	Información de frecuencia alélica	Cantidad necesaria de ADN	Coste	Tiempo de respuesta
PCR y secuenciación directa	La más baja	Excelente	Sí	No	Alta	La más barata	3-4 días
PCR y pirosecuenciación	Variable	Intermedia	Algunas veces	No	Alta	Bajo	3-4 días
PCR en tiempo real	Alta	Intermedia	Algunas veces	No	Baja	Bajo	Horas a 1-2 días
PCR digital	La más alta	Baja	Sí	No	La más Baja	Bajo	Horas a 1-2 días
SMD-amplicones	Variable (alta)	Variable (alta)	Sí	Sí	Baja	Intermedio	1-2 días a 10 días
SMD-captura de híbridos	Variable (alta)	Variable (alta)	Sí	Sí	Alta	Intermedio	15-20 días
Secuenciación completa del exoma	Variable	Excelente	Sí	Sí	Alta	Alto	Semanas
Secuenciación completa del genoma	Variable	Excelente	Sí	Sí	Alta	La más cara	Semanas

Algoritmos de biomarcadores predictivos en CPNPC

La figura 2 resume los dos principales algoritmos para el estudio de biomarcadores predictivos en los pacientes con CPNPC (10,11,17,19,24,31-40).

Debido a la menor sensibilidad diagnóstica de cualquier método que no sea la SMD (Tabla III) en el momento actual, recomendamos las dos acciones siguientes:

- Si se identifica una mutación, pero el método utilizado no permite anotarla con precisión: realizar SMD a continuación.

- Si los métodos utilizados inicialmente no identifican ninguna alteración en las principales dianas tratables de los CPNPC. Realizar SMD a continuación.

Flujo de trabajo de la SMD en los pacientes con CPNPC

Teniendo en cuenta que la mayoría de las guías internacionales recomiendan el uso prioritario de la SMD en los pacientes con CPNPC (3,4), hemos considerado que una buena manera de concluir este capítulo es mostrar como es el flujo de trabajo de la SMD (41) (Fig. 3).

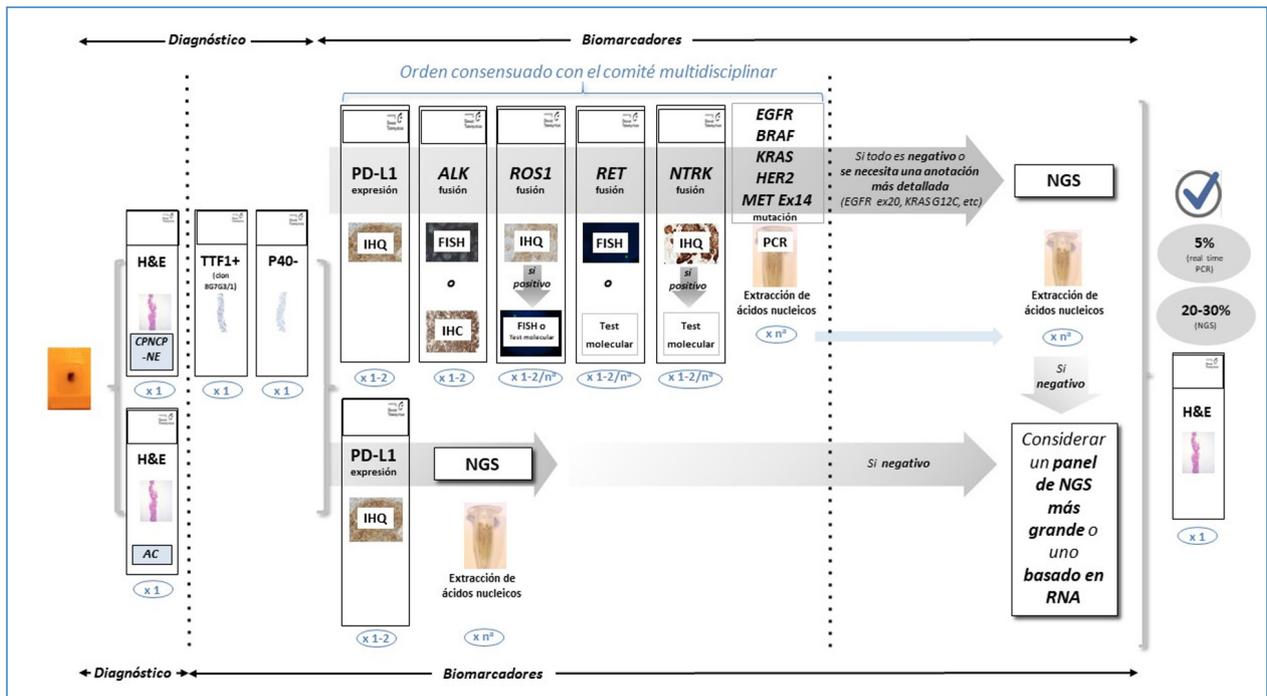


Fig. 2. Algoritmos para el estudio de biomarcadores predictivos en CPNPC. El número de secciones de cada prueba se muestra en azul. Los requisitos para la extracción de ácidos nucleicos en pruebas moleculares individuales o paneles de secuenciación masiva (NGS, del inglés next-generation sequencing) son variables (ALK: anaplastic lymphoma kinase; BRAF: B-Raf proto-oncogene; EGFR: epidermal growth factor receptor; FISH: hibridación in situ fluorescente; HER2: human epidermal receptor 2; H&E: hematoxilina-eosina; IHQ: inmunohistoquímica; KRAS: kirsten rat sarcoma virus; MET: mesenchymal epithelial transition factor; NGS: next-generation sequencing; NTRK: neurotrophic tyrosine receptor kinase; PCR: polymerase chain reaction; PD-L1: programmed death ligand-1; RET: rearranged during transfection; ROS1: c-ros oncogene 1).

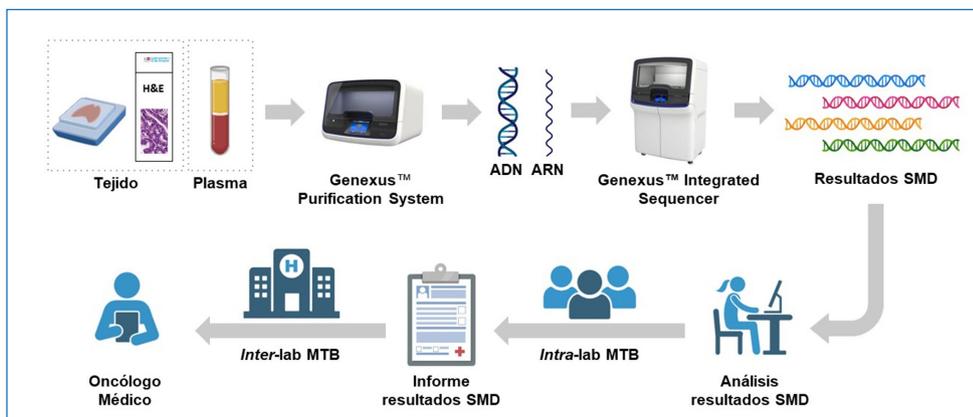


Fig. 3. Flujo de trabajo de la SMD (ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico; MTB: molecular tumor board; SMD: secuenciación masiva dirigida). Figura creada parcialmente con recursos disponibles en BioRender.com.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Classification of Tumours: Thoracic Tumours. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2021.
2. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, Warth A, Russell PA, Lantuejoul S, et al. Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2019;14(3):377-407. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.12.005
3. NCCN Guidelines 2023. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1461>
4. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(4):339-57. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.12.009
5. Devereaux KA, Souers RJ, Graham RP, Portier BP, Surrey LF, Yemelyanova A, et al. Neoplastic Cellularity Assessment in Molecular Testing A Multi-institutional Practice Survey and Performance Challenge Identifies a Need for Standardization. *Arch Pathol Lab Med* 2022;146(9):1062-71. DOI: 10.5858/arpa.2021-0166-CP
6. Aggarwal C, Marmarelis ME, Hwang WT, Scholes DG, McWilliams TL, Singh AP, et al. Association Between Availability of Molecular Genotyping Results and Overall Survival in Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol* 2023;7:e2300191. DOI: 10.1200/PQ.23.00191
7. Tan AC, Tan DSW. Targeted Therapies for Lung Cancer Patients with Oncogenic Driver Molecular Alterations. *J Clin Oncol* 2022;40(6):611-25. DOI: 10.1200/JCO.21.01626
8. Mateo J, Steuten L, Aftimos P, André F, Davies M, Garralda E, et al. Delivering precision oncology to patients with cancer. *Nat Med* 2022;28(4):658-65. DOI: 10.1038/s41591-022-01717-2
9. Li M, Mok K, Mok T. Developments in targeted therapy & immunotherapy—how non-small cell lung cancer management will change in the next decade: a narrative review. *Ann Transl Med* 2023;11(10):358. DOI: 10.21037/atm-22-4444
10. Buttner R, Gosney JR, Skov BG, Adam J, Motoi N, Bloom KJ, et al. Programmed death-ligand 1 immunohistochemistry testing: A review of analytical assays and clinical implementation in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(34):3867-76. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.7642
11. Lantuejoul S, Sound-Tsao M, Cooper WA, Girard N, Hirsch FR, Roden AC, et al. PD-L1 Testing for Lung Cancer in 2019: Perspective From the IASLC Pathology Committee. *J Thorac Oncol* 2020;15(4):499-519. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.12.107
12. Conde E, Angulo B, Izquierdo E, Muñoz L, Suárez-Gauthier A, Plaza C, et al. The ALK translocation in advanced non-small-cell lung carcinomas: Preapproval testing experience at a single cancer centre. *Histopathology* 2013;62(4):609-16. DOI: 10.1111/his.1203713
13. Conde E, Suárez-Gauthier A, Benito A, Garrido P, García-Campelo R, Biscuola M, et al. Accurate identification of ALK positive lung carcinoma patients: Novel FDA-cleared automated fluorescence in situ hybridization scanning system and ultrasensitive immunohistochemistry. *PLoS One* 2014;9(9):e107200.
14. Conde E, Taniere P, Lopez-Rios F. The anaplastic lymphoma kinase testing conundrum. *Expert Rev Mol Diagn* 2015;15(2):161-3. DOI: 10.1586/14737159.2015.997713
15. Conde E, Hernandez S, Prieto M, Martinez R, Lopez-Rios F. Profile of Ventana ALK (D5F3) companion diagnostic assay for non-small-cell lung carcinomas. *Expert Rev Mol Diagn* 2016;16(6):707-13. DOI: 10.1586/14737159.2016.1172963
16. Hernandez S, Conde E, Alonso M, Illarramendi A, Bote de Cabo H, Zugazagoitia J, et al. A narrative review of methods for the identification of ALK fusions in patients with non-small cell lung carcinoma. *Transl Lung Cancer Res* 2023;12(7):1549-62. DOI: 10.21037/tlcr-22-855
17. Sholl LM, Cooper WA, Kerr KM, Tan DSW, Tsao MS, Yang J. IASLC Atlas of Molecular Testing for Targeted Therapy in Lung Cancer 2023. Available from: <https://www.iaslc.org/iaslc-atlas-molecular-testing-targeted-therapy-lung-cancer>
18. Conde E, Hernandez S, Martinez R, Angulo B, De Castro J, Col-lazo-Lorduy A, et al. Assessment of a New ROS1 Immunohistochemistry Clone (SP384) for the Identification of ROS1 Rearrangements in Patients with Non-Small Cell Lung Carcinoma: the ROSING Study. *J Thorac Oncol* 2019;14(12):2120-32. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.07.005
19. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, lafrate AJ, Bibeau F, Dietel M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 2019;30(9):1417-27. DOI: 10.1093/annonc/mdz204
20. Conde E, Hernandez S, Sanchez E, Regojo RM, Camacho C, Alonso M, et al. Pan-TRK immunohistochemistry an example-based practical approach to efficiently identify patients with NTRK fusion cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2021;145(8):1031-40. DOI: 10.5858/arpa.2020-0400-RA
21. Hernandez S, Conde E, Molero A, Suarez-Gauthier A, Martinez R, Alonso M, et al. Efficient Identification of Patients With NTRK Fusions Using a Supervised Tumor-Agnostic Approach. *Arch Pathol Lab Med* 2023. DOI: 10.5858/arpa.2022-0443-OA
22. Conde E, Hernandez S, Alonso M, Lopez-Rios F. Pan-TRK Immunohistochemistry to Optimize the Detection of NTRK Fusions: Removing the Hay When Looking for the Needle. *Mod Pathol* 2023;36(12):100346. DOI: 10.1016/j.modpat.2023.100346
23. Rolfo C, Russo A. Exploiting the Full Potential of Novel Agents Targeting EGFR Exon 20 Insertions in Advanced NSCLC: Next-Generation Sequencing Outperforms Polymerase Chain Reaction-Based Testing. *J Thorac Oncol* 2023;18(6):674-7. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.02.020
24. Lim TKH, Skoulidis F, Kerr KM, Ahn MJ, Kapp JR, Soares FA, et al. KRAS G12C in advanced NSCLC: Prevalence, co-mutations, and testing. *Lung Cancer* 2023;184:107293. DOI: 10.1016/j.lungcan.2023.107293
25. Solomon JP, Yang SR, Choudhury NJ, Ptashkin RN, Eslamdoost N, Falcon CJ, et al. Bioinformatically Expanded Next-Generation Sequencing Analysis Optimizes Identification of Therapeutically Relevant MET Copy Number Alterations in >50,000 Tumors. *Clin Cancer Res* 2022;28(21):4649-59. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1321
26. Eyerer FIR, Bradshaw G, Vasalos P, Laser JS, Chang CC, Kim AS, et al. Getting Your Laboratory on Track With Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase. *Arch Pathol Lab Med* 2023;147(8):872-84. DOI: 10.5858/arpa.2022-0042-CP
27. Rolfo C, Mack P, Scagliotti G V, Aggarwal C, Arcila ME, Barlesi F, et al. Liquid Biopsy for Advanced NSCLC: A Consensus Statement From the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2021;16(10):1647-62. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.06.017
28. Krebs MG, Malapelle U, André F, Paz-Ares L, Schuler M, Thomas DM, et al. Practical Considerations for the Use of Circulating Tumor DNA in the Treatment of Patients with Cancer: A Narrative Review. *JAMA Oncol* 2022;8(12):1830-9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.4457
29. Pascual J, Attard G, Bidard FC, Curigliano G, De Mattos-Arruda L, Diehn M, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2022;33(8):750-68. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.05.520
30. Lockwood CM, Borsu L, Cankovic M, Earle JSL, Gocke CD, Hameed M, et al. Recommendations for Cell-free DNA Assay Validations: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2023;S1525-1578(23)00219-2. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2023.09.004
31. Hofman P, Berezowska S, Kazdal D, Mograbi B, Ilić M, Stenzinger A, et al. Current challenges and practical aspects of molecular pathology for non-small cell lung cancers. *Virchows Arch.* 2023 Oct 6. DOI: 10.1007/s00428-023-03651-1
32. Tsao MiS, Hirsch FR, Yatabe Y. The IASLC Atlas of ALK and ROS1 Testing in Lung Cancer 2017. Available from: <https://www.iaslc.org/research-education/publications-resources-guidelines/iaslc-atlas-alk-and-ros1-testing-lung-cancer>
33. Mok TS, Carbone DP, Hirsh FR. The IASLC Atlas of EGFR Testing in Lung Cancer 2017. Available from: <https://www.iaslc.org/research-education/publications-resources-guidelines/iaslc-atlas-egfr-testing-lung-cancer-guidebook>

34. Hirsch FR. The IASLC Atlas of PD-L1 Immunohistochemistry (IHC) Testing in Lung Cancer 2017. Available from: <https://www.iaslc.org/research-education/publications-resources-guidelines/iaslc-atlas-pd-l1-testing-lung-cancer>
35. Belli C, Penault-Llorca F, Ladanyi M, Normanno N, Scoazec JY, Lacroix L, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 2021;32(3):337-50. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.021
36. Yang SR, Aypar U, Rosen EY, Mata DA, Benayed R, Mullaney K, et al. A performance comparison of commonly used assays to detect RET fusions. *Clin Cancer Res* 2021;27(5):1316-28. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3208
37. Ren S, Wang J, Ying J, Mitsudomi T, Lee DH, Wang Z, et al. Consensus for HER2 alterations testing in non-small-cell lung cancer. *ESMO open* 2022;7(3):100482. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100482
38. Mazieres J, Vioix H, Pfeiffer BM, Campden RI, Chen Z, Heeg B, et al. MET Exon 14 Skipping in NSCLC: A Systematic Literature Review of Epidemiology, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Clin Lung Cancer* 2023;24(6):483-97. DOI: 10.1016/j.clcc.2023.06.008
39. Lim SM, Lee JB, Oya Y, Nutzinger J, Soo R. Path less Traveled: Targeting Rare Driver Oncogenes in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Oncol Pr* 2023;OP2300273. DOI: 10.1200/OP.23.00273
40. Mino-Kenudson M, Schalper K, Cooper W, Dacic S, Hirsch FR, Jain D, et al. Predictive Biomarkers for Immunotherapy in Lung Cancer: Perspective From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol* 2022;17(12):1335-54. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.09.109
41. Hernandez S, Conde E, Alonso M, Veras M, Illarramendi A, Curto D, et al. 35th European Congress of Pathology. *Virchows Arch* 2023;483(1):341 (Abstract E-PS-21-017). DOI: 10.1007/s00428-023-03602-w

Tratamiento quirúrgico en cáncer de pulmón

José R. Jarabo, Elena Fernández, Carlos A. Fraile, Verónica Alen, Lidia Sotillo, Verónica Albarrán, Joaquín Calatayud, Ana M. Gómez, Florentino Hernando

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Resumen

El escenario de cáncer de pulmón de célula no pequeña ha cambiado, con nuevos retos como la detección precoz de tumores a través de programas de cribado, abordajes multidisciplinares con nuevos fármacos, una precisa tipificación biomolecular tumoral, el creciente número de pacientes en situación funcional límite que son rescatables para cirugía, y la consecución de resecciones oncológicas completas con abordajes mínimamente invasivos. Los cirujanos torácicos se enfrentan a nódulos pulmonares pequeños sin confirmación citohistológica difíciles de localizar intraoperatoriamente, nuevas peculiaridades técnicas tras tratamientos neoadyuvantes nuevos, pacientes añosos con múltiples comorbilidades y tumores localmente avanzados o metastásicos que se hacen potencialmente resecables tras tratamientos sistémicos. Para ello contamos con nuevas tecnologías como sistemas de asistencia robótica, programas de reconstrucción de imágenes, herramientas para detección y marcaje de nódulos y, especialmente, el entusiasmo de profesionales trabajando para lograr altas tasas de curación y largas supervivencias con máximos niveles de calidad de vida.

Palabras clave:

Cirugía. Cáncer de pulmón. Toracoscopia. Neoadyuvancia. Prehabilitación.

Abstract

Scenery of non-small cell lung cancer has changed. We deal with the challenges: early detection of lung cancer through screening programs, multidisciplinary approach including the promising advent of immunotherapy, accurate biomolecular tumoral typification, increasing number of patients with limited functional conditions amenable to tolerate surgery, and the achievement of surgical oncological complete resection through minimally invasive approaches. Thus, thoracic surgeons need to face with small histologically undiagnosed pulmonary nodules, technical difficulties after new neoadjuvant therapies, older patients with borderline medical conditions and locally advanced or metastatic tumors becoming candidates for complete surgical resections after systemic treatments. To deal with those situations, we have new technologies such as robotic assistance devices, images reconstruction softwares, tools for marking and detection of nodules and, above all, the enthusiasm of highly experienced oncological surgeons hoping to increase cure rates and longtime survival with maximum levels of quality of life.

Keywords:

Surgery. Lung cancer. Thoracoscopy. Neoadjuvant. Prehabilitation.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Jarabo JR, Fernández E, Fraile CA, Alen V, Sotillo L, Albarrán V, Calatayud J, Gómez AM, Hernando F. Tratamiento quirúrgico en cáncer de pulmón. Rev Cáncer 2023;37(3):121-132

DOI: 10.20960/revcancer.00036

Correspondencia:

José R. Jarabo. Servicio de Cirugía Torácica.
Hospital Clínico San Carlos. C/ Doctor Martín
Lagos, s/n. 28040 Madrid
e-mail: jrjarabo@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

En los últimos años estamos asistiendo a un cambio de paradigma en la manera de entender y enfocar los procesos oncológicos. El caso del carcinoma de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) resulta enormemente representativo de esta evolución, y de alguna forma se erige en arquetipo de estas nuevas formas de acometer globalmente la enfermedad. Los tres ejes fundamentales en torno a los que gira este abordaje son:

- La viabilidad de un programa de cribado de cáncer de pulmón en nuestro medio;
- La implementación de la inmunoterapia como fundamento terapéutico con entidad propia;
- La integración de la cirugía de resección pulmonar y, por ende, de los cirujanos torácicos, a lo largo de todo el proceso oncológico.

Los dos primeros puntos se tratan en otros artículos del presente número. Nos corresponde a nosotros analizar cómo la cirugía oncológica en el cáncer de pulmón se ha transformado en los últimos años para dar paso a la oncología quirúrgica como disciplina transversal, no solo técnica, integrada en toda la historia natural de la enfermedad.

COMETIDO DE LA CIRUGÍA EN EL CARCINOMA DE PULMÓN DE CÉLULA NO PEQUEÑA

El apartado *introducción* de tantas publicaciones en torno a la cirugía y el cáncer de pulmón se iniciaba con la clásica afirmación que pese a su regusto jactancioso no adolecía enteramente de mendacidad. Aquello de "la cirugía es la única herramienta terapéutica potencialmente curativa en el cáncer de pulmón", debe ser ya al fin sustituida por "un abordaje terapéutico que incluya la resección quirúrgica en algún momento de la historia natural de la enfermedad, ofrece la mayor probabilidad de supervivencia a largo plazo en el CPCNP".

En efecto, la posibilidad de lograr una resección completa (RC) en un CPCNP es uno de los factores más importantes a la hora de establecer cuál será el pronóstico a largo plazo del

paciente. Reflexionaremos acerca del concepto de RC en un apartado específico.

La indicación en el carcinoma broncogénico se establece valorando la reseabilidad del tumor y la operabilidad del paciente. Desde el punto de vista de la reseabilidad, las guías clínicas vigentes en la actualidad establecen que la cirugía está indicada en el CPCNP en las siguientes situaciones (1-3):

- Estadio clínico I y II. Se entiende que el tratamiento en estos casos es eminentemente quirúrgico por el hecho de que se puede lograr la exéresis de toda la enfermedad y de la afectación ganglionar N1 mediante la realización de una lobectomía, bilobectomía o neumonectomía en función de la localización del tumor. En estadios IB con tumores mayores de 4 cm y en estadios II el tratamiento adyuvante posoperatorio ha demostrado un aumento de la supervivencia.
- Estadio clínico IIIA por afectación ganglionar N2 limitada (siempre y cuando no haya afectación T3 por invasión local), tras neoadyuvancia que logre negativizar la afectación ganglionar mediastínica.
- Estadio IIB (T3 por invasión NO) o bien estadio IIIA (T3N1 o T4N0-1) siempre que la estructura anatómica responsable de esa afectación T3 o T4 sea subsidiaria de una resección completa y se descarte enfermedad N2. En el caso de tumor del sulcus superior con afectación T4 la cirugía irá precedida de quimiorradioterapia concurrente.
- Afectación T3 o T4 por nódulos (no se establece un límite en número) ipsilaterales en el mismo o en distinto lóbulo respectivamente, siempre y cuando se descarte enfermedad N2.
- Estadio IV por afectación M1a por dos nódulos localizados bilateralmente, si ambos se consideran individualmente curables.
- Estadio IV por afectación M1b (metástasis a distancia), en casos muy seleccionados de metástasis única, tratable y habiendo descartado enfermedad N2.

El objetivo en cualquier resección quirúrgica por CPCNP será lograr una resección completa (R0). En este sentido permanece vigente la definición de resección completa que la International Association for the Study of Lung Cancer estableció en 2005 (Tabla I).

Tabla I. Definición de consenso de Resección Completa en el Carcinoma Broncogénico. International Association for the Study of Lung Cancer

Confirmación microscópica de márgenes libres de tumor
Diseccción ganglionar sistemática del mediastino
No invasión extracapsular de las adenopatías con infiltración tumoral
Confirmación de que la adenopatía reseçada más distal no presenta infiltración tumoral

Tipos de resección de parénquima: el papel de las resecciones sublobares

La resección estándar mínima en el CPCNP es la lobectomía (4,5). A raíz del ensayo clínico randomizado del Lung Cancer Study Group (LCSG) que en 1995 demostró una mayor tasa de recidivas (un 39 % más) en pacientes con CBNM en estadio IA (T1NO) sometidos a resecciones sublobares con respecto a aquellos con lobectomía, se estableció esta como la técnica quirúrgica estándar (5).

Sin embargo, en 20 años han cambiado las técnicas de imagen, la clasificación histológica del CPCNP y las estrategias en la selección de los pacientes. Y la resección sublobar continúa siendo una buena técnica en casos seleccionados, sobre todo cuando hablamos de pacientes de alto riesgo quirúrgico (6). La tabla II define los tipos de resección quirúrgica y la tabla III las diferentes formas de abordar una disección ganglionar hiliomedial, mediastínica,

conceptos básicos para poder establecer análisis y comparaciones con rigor. Durante años se ha intentado estudiar si resecciones más conservadoras no suponían un detrimento pronóstico en tumores pequeños periféricos. Esto resulta de especial interés en una situación actual y venidera en que los deseables programas de cribado es esperable que identifiquen tumores en estadios muy iniciales, a menudo en forma de nódulos menores de 2 cm. La hipótesis de trabajo es que la preservación de parénquima debe redundar en un menor menoscabo de la función pulmonar sin afectar al pronóstico de la enfermedad a muy largo plazo (al hablar de estadios iniciales hemos de definir periodos de seguimiento muy largos). Recientemente se han publicado los dos únicos ensayos clínicos multicéntricos prospectivos randomizados diseñados conforme a estas condiciones. Así, el estudio CALGB 140503 aleatorizó 697 pacientes con CPCNP únicos periféricos de hasta 2 cm con NO confirmado histológicamente. Tras 7 años de seguimiento la resección sublobar resultó no inferior

Tabla II. Tipos de resección de parénquima pulmonar

Denominación	Definición
Segmentectomía típica o anatómica	Supone la resección de uno o varios segmentos pulmonares (sin llegar a reseccionar un lóbulo entero) individualizando y seccionando de forma independiente las estructuras vasculares arterial y venosa, así como y el bronquio de dicho segmento. Permite aislar las adenopatías de la estación ganglionar 12 (intersegmentarias)
Segmentectomía atípica, no anatómica, <i>wedge</i> o <i>cuña</i>	No sigue límites anatómicos reglados, aunque el parénquima resecado puede ser el mismo que en la resección anatómica
Lobectomía	Exéresis reglada de un lóbulo
Bilobectomía	Resección de dos lóbulos. Solo es viable la bilobectomía superior (LSD y LM) y la inferior (LM y LID)
Neumonectomía	Extirpación de un pulmón

Desde el punto de vista quirúrgico el término neumectomía está en desuso, al resultar confuso.

Tabla III. Tipos de estadificación ganglionar mediastínica intraoperatoria. Nomenclatura de consenso de la Sociedad Europea de Cirugía Torácica

Biopsia selectiva	Biopsia de una o más adenopatías sospechosas
Muestro ganglionar	Resección de una o más adenopatías representativas seleccionadas en función de hallazgos pre o intraoperatorios
Muestreo ganglionar sistemático	Selección previa de las regiones ganglionares a biopsiar por parte del cirujano
Disección ganglionar sistemática	Exéresis de todo el tejido mediastínico incluyendo las adenopatías con las referencias anatómicas establecidas en el mapa definido por la IASLC*. Se recomienda que al menos se resequen tres regiones ganglionares mediastínicas N2, siendo una de ellas la región subcarinal
Disección ganglionar sistemática específica de lóbulo	Disección de unas estaciones ganglionares mediastínicas concretas en función del lóbulo donde se encuentra el tumor primario
Disección ganglionar extendida	Incluye la exéresis de todas las regiones mediastínicas bilateralmente, junto con linfadenectomía cervical. El abordaje suele ser cervicotomía con esternotomía

* IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer.

a la lobectomía en supervivencia libre de enfermedad (DFS). La supervivencia global (OS) y libre de enfermedad (DFS) a los 5 años fueron de 80,3 % y 63,6 % respectivamente tras resección sublobar, y 78,9 % y 64,1 % respectivamente tras lobectomía. Se detectaron un 13,4 % de recidivas tras resección sublobar y un 10 % tras lobectomía, siendo más de la mitad de ellas recidivas a distancia, en ambos casos (7). El ensayo japonés JCOG 0802 randomizó 1.106 pacientes con tumores periféricos no superiores a 2 cm (90 % adenocarcinomas) y obtuvo una DFS del 88 % en ambos grupos (8). Hay que reseñar que un 60 % de las resecciones sublobares del estudio americano (CALGB) fueron atípicas o no anatómicas, mientras que en el japonés el 100 % fueron segmentectomías típicas. Algún estudio reciente sugiere que en la resección sublobar, tan importante como el tamaño del tumor resultan el margen de resección y la posibilidad de realizar una buena estadificación ganglionar hiliomedial intraoperatoria (9). Parece que un margen de 1 cm o un cociente entre dicho margen y el tamaño del tumor inferior a 1, suponen un incremento significativo del riesgo de recidiva local de la enfermedad (10). En cuanto a la estadificación ganglionar, los ensayos randomizados reseñados anteriormente confirman intraoperatoriamente la negatividad de las adenopatías hiliares y mediastínicas para proceder con la resección sublobar. Este análisis tiene las limitaciones propias de seleccionar la región o regiones a estudiar, la hasta el momento poco clara fiabilidad de la identificación de un supuesto "ganglio centinela" (11) y las dificultades de la propia técnica de congelación y de interpretación de los hallazgos en anatomía patológica.

La teórica mejor preservación de la función pulmonar evitando la lobectomía tampoco queda clara al analizar los dos grandes ensayos descritos, ya que a los seis meses de la resección, la disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) fue del 4 % en las resecciones sublobares y de un 6 % en las lobectomías. Las recomendaciones actuales establecen que ante un CPCNP detectado en forma de nódulo pulmonar en el contexto de un programa de cribado del CPCNP, la resección sublobar (preferente segmentaria anatómica) debe ser la técnica estándar (12-14).

Cirugía extendida en tumores con invasión de estructuras locales

Una de las decisiones más difíciles para los cirujanos ante un proceso neoplásico es intentar definir si el tumor es resecable. Posiblemente la mayoría de los casos que se valoran en comité multidisciplinar con el concurso de un cirujano oncológico experto son potencialmente resecables, se pueden extirpar. Sin embargo, es fundamental evaluar los potenciales riesgos de la intervención quirúrgica propiamente dicha, las posibles secuelas y el beneficio

oncológico real en términos de supervivencia global o libre de enfermedad. El alivio sintomático, con procedimientos paliativos, no es objeto de este apartado.

Neoplasias con afectación de pared torácica. Tumores del sulcus superior

Habitualmente producen dolor. Será fundamental definir la profundidad de la invasión de la pared torácica para diseñar una buena resección, que debe ser, si es posible, en bloque junto con el parénquima pulmonar. A diferencia de los tumores primarios de pared torácica, parece que márgenes libres superiores a 1 cm son suficientes para minimizar el riesgo de recidiva local (15). No existe una limitación exacta en la superficie de pared torácica que se puede resear o en el número o localización de costillas a extirpar (16). Se hace fundamental un adecuado diseño preoperatorio de la reconstrucción a realizar. Existen diferentes elementos rígidos y semirígidos (barras, mallas) necesarios para proporcionar estabilidad al tórax sobre todo en defectos de más de 5 cm. Los defectos más anteriores requieren con más frecuencia técnicas reconstructivas. La supervivencia a 5 años en tumores con afectación de pared torácica reseados ronda el 35 %, y son la resección incompleta con afectación de márgenes y la presencia de enfermedad ganglionar los principales factores predictivos de mal pronóstico. El papel de la radioterapia adyuvante tras una resección en bloque con márgenes libres es controvertido.

Un caso particular lo constituyen los tumores llamados del *sulcus superior*. Descritos inicialmente por Henry Pancoast, esta terminología cada vez se considera más imprecisa, ya que en realidad estos tumores no tienen una clara relación ni anatómica, ni siquiera en imagen, con el *sulcus superior* o el *inlet torácico*. Además, no es condición necesaria ni suficiente que provoquen el llamado *síndrome de Pancoast Tobías* (dolor torácico y a nivel cubital del brazo, síndrome de Horner y/o síndrome de vena cava superior). Por todo ello, muchos autores defienden ya que estas neoplasias deberían llamarse simplemente *tumores pulmonares de la región apical del tórax*. Su estadificación puede variar desde IIB hasta IV, aunque los casos potencialmente quirúrgicos serán los T3-4N0-1. Su escasa incidencia limita la obtención de evidencia respecto a la combinación de tratamiento más eficaz, si bien existe bastante más consenso en que estos tumores deben tratarse de forma multidisciplinar. El estándar de tratamiento viene definido desde la publicación del ensayo clínico del SWOG INT 0160, de hace más de 20 años, junto con algunas series posteriores, que reportaron que con neoadyuvancia con quimiorradioterapia (QRT), bien de forma concurrente o secuencial, y habitualmente con dosis de hasta 45 Gy, se alcanzaron tasas de respuesta patológica completa por encima del 50 % en varias series y una tasa de resección

quirúrgica completa por encima del 90 %, con supervivencias a 5 años de en torno al 50 % (incluyendo algunas series pacientes con afectación ganglionar mediastínica) (17). Los partidarios de realizar la resección quirúrgica de entrada y completar el tratamiento con QRT adyuvantes consideran que se logra un mejor y más precoz control de los síntomas (frecuentemente los pacientes presentan dolor) con la cirugía de inicio y que las dosis de RT que se pueden alcanzar posoperatoriamente (por encima de hasta 60 Gy) son más radicales. El abordaje quirúrgico puede ser anterior o posterior, según las estructuras a las que sea necesario acceder en función de cada caso. El abordaje clásico es posterior (descrito originariamente por Shaw), aunque no logra acceder bien a los elementos vasculares del *inlet* torácico, sobre todo los vasos subclavios, por lo que desde los años 80 y 90 se han descrito diferentes abordajes por vía anterior (Darteville, Masaoka, Grunewald), que suelen incluir sección de clavícula, o bien esternotomía parcial a diferentes niveles. En cualquier caso, el tratamiento neoadyuvante parece responsable de que la necesidad de incluir en la resección RO elementos como el plexo braquial o estructuras vasculares o espinales ocurra en menos del 10 % de los tumores de este tipo que finalmente son resecaos (16). Se consideran contraindicaciones para la cirugía la presencia de metástasis extratorácicas, la afectación N2, la invasión de la tráquea cervical o el esófago, la infiltración del plexo braquial por encima de la raíz C8 y la invasión de todo o prácticamente todo un cuerpo vertebral. En resecciones completas se han alcanzado supervivencias a 5 años superiores al 40 % en pacientes con tumores sin afectación mediastínica N2 (18).

Extensión local con afectación T4

El descriptor T4 se introdujo para definir tumores que afectaban a estructuras mediastínicas consideradas irresecables. Sin embargo, existe ya larga experiencia en series de pacientes sometidos a resecciones de tumores que invaden sobre todo carina y vena cava superior, con resultados muy razonables, siempre y cuando se descarte preoperatoriamente la afectación N2 o M1 y se logre una resección completa (19). En casos seleccionados la cirugía en el contexto de un tratamiento multidisciplinar (habitualmente tras QT o QRT de inducción) puede conseguir buenos resultados, sobre todo si se realiza en centros con experiencia y con garantía de unos cuidados perioperatorios del máximo nivel. Así, se describen supervivencias a 5 años de más del 45 % tanto en resección de vena cava superior como en resecciones de carina (en pacientes sin afectación N2) (18). La afectación vertebral aparece más frecuentemente en el contexto de tumores del *inlet* torácico posterior, si bien puede aparecer a cualquier otro nivel por extensión local. Fadel y cols. establecen tres niveles de afectación a nivel vertebral (20):

- La apófisis transversa exclusivamente. No requeriría abordaje posterior, al ser suficiente la resección de la misma, junto con parte del cuerpo vertebral y la articulación costovertebral.
- El agujero de conjunción, que exige hemivertebrectomía con fijación espinal.
- El cuerpo vertebral, que obliga a resección de la totalidad de este. Como hemos dicho, puede considerarse una contraindicación relativa del abordaje quirúrgico.

En todo caso, la participación de cirujanos especialistas en columna resulta especialmente importante en el caso de tumores con afectación a este nivel.

Nuevas situaciones T4 en la octava edición TNM

La octava edición de la clasificación TNM en el CPCNP consideró como T4 dos situaciones que hasta entonces habían sido consideradas T3 (21). Por una parte, los tumores de más de 7 cm. Este grupo de pacientes ha generado alguna duda a la hora de compararlo con tumores T4 por infiltración de estructuras que podríamos llamar complejas y ya hemos comentado. De hecho, se ha planteado que puede existir un sesgo quirúrgico al comparar tumores de gran tamaño, pero resecables con resección como una lobectomía, con otros que, pudiendo ser más pequeños, condicionan el pronóstico por la invasión de elementos cuya resecabilidad puede estar condicionada por cuestiones puramente técnicas. Algún estudio reciente nos recomienda tener en cuenta este aspecto sobre todo a la hora de incluir tumores T4 en estudios de adyuvancia. El riesgo de tener una resección R1 (persistencia microscópica de tumor) es mayor en T4 por afectación de estructuras anatómicas que por tamaño tumoral y en este tipo de estudios generalizar el T4 puede dar lugar a sesgos.

Por último, la invasión del diafragma también fue considerada como descriptor de T4 en la octava edición del TNM. De nuevo, la consecución de una resección completa RO depende de cuestiones meramente técnicas.

El descriptor T4 continúa siendo especialmente complejo, ya que los principales factores pronósticos dentro de este grupo de pacientes son la resección completa microscópica y la ausencia de afectación ganglionar hiliomediastínica y, para definir dichas variables, es fundamental, como veremos a continuación, una técnica quirúrgica muy precisa y definida (22).

Neumonectomía

La neumonectomía conlleva unos cambios en la función cardiopulmonar que la convierten en una cirugía a evitar

por parte de los cirujanos torácicos. Además de una mayor incidencia en la aparición de complicaciones propias de toda resección pulmonar (de forma especial la presencia de arritmias supraventriculares, hasta en un 25 % de los casos) se añaden algunas de alta mortalidad como el edema pulmonar posneumectomía, cuadro inflamatorio de la membrana alvéolo-capilar, que aparece con una incidencia del 2-5 % sobre todo entre el tercer y el quinto día posoperatorios. Su mortalidad una vez establecido puede alcanzar el 50 %, y es la prevención (evitar sobrecarga hídrica, uso de diuréticos y corticoides ante empeoramientos sutiles de la saturación de oxígeno o la gasometría arterial) la herramienta más útil para abordar esta complicación (23). Sin embargo, sin duda es la fístula broncopleural (FBP) la complicación más vinculada a este tipo de resección. Son factores de riesgo la edad por encima de 60 años, la diabetes, la infección pleuropulmonar, la neumonectomía derecha, la necesidad de ventilación mecánica prolongada, una linfadenectomía extensa, el tratamiento de inducción, estadio TNM avanzado, ventilación mecánica posoperatoria y la presencia de margen bronquial afectado por neoplasia. Su aparición tiene una mortalidad variable, entre el 25 % y el 71 % (24), y en todo caso una afectación significativa de la calidad de vida de los pacientes que sobreviven. Una forma de evitar las neumonectomías puede ser, si la localización del tumor lo permite, la realización de resecciones broncoplasticas o en manguito (25).

Cirugía en el N2

Si hay un grupo de pacientes en los que los nuevos abordajes multidisciplinares están suponiendo un cambio de paradigma en el tratamiento del CPCNP, este es el grupo con afectación ganglionar mediastínica ipsilateral N2. Se trata de una enfermedad heterogénea, que incluye desde la afectación microscópica de una única estación ganglionar hasta la infiltración en forma de grandes masas tumorales (*bulky*). Las tasas de supervivencia en la enfermedad N2 reseçada se han mantenido durante décadas en torno al 20-25 % a 5 años. Ha sido el estadio especialmente representativo del manejo multidisciplinar, con el objetivo de lograr una negativización del mediastino mediante la administración de tratamiento de QT con o sin RT asociada, de cara a (una vez demostrada la ausencia de restos de enfermedad N2) proceder a la resección quirúrgica (26). Sin embargo, la evidencia de que la persistencia de enfermedad N2 tras tratamiento de inducción conlleva la resección por considerar que esta no será completa y por tanto no redundará en un mejor pronóstico con respecto al tratamiento con QT y/o RT no es clara. Y una vez más la técnica quirúrgica puede introducir un sesgo importante a la hora de analizar las series de pacientes con CPCNP en estadio IIIA por N2. La linfadenectomía se convierte aquí en la piedra angular del tratamiento, como veremos en un

apartado posterior. El uso de tratamientos neoadyuvantes, sobre todo en la era actual de la inmunoterapia, resulta de especial importancia en este grupo de pacientes. Por tanto, resulta fundamental identificar la enfermedad ganglionar mediastínica N2 en la estadificación inicial. El desarrollo de técnicas como la ultrasonografía endobronquial (EBUS) o la ultrasonografía endoscópica (EUS) han apartado en gran medida a la mediastinoscopia como la otrora técnica estándar de estadificación ganglionar mediastínica (27). La heterogeneidad en el manejo de estos pacientes se pone de manifiesto al analizar el ya antiguo cuestionario que las instituciones de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) cumplimentan. Ya en 2015, un 90 % de cirujanos consideraban la resección en caso de afectación N2 uniestación menor de 3 cm, un 47 % la valoraban en caso de afectación multiestación no superior a esos 3 cm y hasta un 54 % proponían tratamiento neoadyuvante con miras a un posible rescate quirúrgico ulterior, aun sabiendo que el paciente era candidato a neumonectomía (28).

Hoy, analizados los ensayos clínicos con neoadyuvancia en estadios clínicos IIIA por afectación N2 confirmada en la que se incluye inmunoterapia, encontramos:

- Resultados en términos de respuesta patológica mayor y respuesta patológica completa superiores al tratamiento neoadyuvante convencional con QT.
- Gran diferencia en la evaluación de la respuesta al comparar criterios radiológicos RECIST con la realidad tras la resección quirúrgica con una adecuada disección ganglionar del mediastino (29).
- Tasas de supervivencia no conocidas hasta la fecha, como encontramos en el seguimiento a 2 años del estudio NADIM II, del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECAP), que alcanza un 85,3 % (significativamente superior a la del 64,8 % de pacientes con quimioterapia neoadyuvante sola) (30).

Ante esta situación, hoy en día encontramos pocos argumentos para no considerar la enfermedad N2 en el CPCNP potencialmente quirúrgica de entrada. Algunos autores defienden incluso que la persistencia de N2 tras tratamiento de inducción no constituye en sí misma una contraindicación para plantear un rescate quirúrgico (31). Por tanto, es fundamental la participación de los cirujanos torácicos en los comités multidisciplinares que analicen el enfoque terapéutico de pacientes en estadios localmente avanzados desde el momento del diagnóstico (32). En relación con la cirugía tras tratamiento de inducción, nos planteamos dos preguntas principales:

- ¿Cuál es el momento óptimo para proceder con la resección tras el fin del tratamiento neoadyuvante? Son muy pocos los estudios que analizan específicamente la seguridad de la cirugía y la incidencia de complicaciones posquirúrgicas en relación con el tiempo transcurrido desde el final del tratamiento de inducción. En las series más recientes analizando el

papel de la QT y la inmunoterapia neoadyuvantes, no se ha demostrado que la morbimortalidad quirúrgica se vea incrementada por los tiempos (33).

- ¿Cómo influye el tratamiento neoadyuvante en la complejidad de la técnica quirúrgica? Resulta muy difícil medir o cuantificar un parámetro como complejidad técnica, porque dependerá de muchos factores, especialmente de la experiencia o destreza del cirujano. Sin embargo, como ya proponían Ceylan y cols. hace más de una década, parece importante intentar cuantificar de alguna manera las peculiaridades que detectamos en el campo quirúrgico y debemos intentar recogerlas utilizando un lenguaje común (34). Esto cobra especial importancia en una era en la que el tratamiento neoadyuvante parece que va a ser cada vez más frecuente en pacientes potencialmente quirúrgicos (35).

Resección completa en carcinoma de pulmón de célula no pequeña

Todos los argumentos a favor o en contra de plantear la resección quirúrgica en diferentes situaciones en un CPCNM carecen de sentido si no definimos claramente qué entendemos por resección completa (36). Si bien varias sociedades científicas han establecido los criterios que rigen este concepto, la definición establecida en 2005 por la International Association for the Study of Lung Cancer, convenientemente validada al menos en cuatro estudios posteriores, continúa vigente en la actualidad y debe ser considerada estándar a la hora de definir el tipo de resección. La resección completa debe cumplir las siguientes premisas:

- Los márgenes de resección (bronquial, vascular, peribronquial y parenquimatoso en su caso) deben estar microscópicamente libres de tumor.
- La resección pulmonar debe incluir una disección ganglionar hiliomediastínica sistemática o al menos específica de lóbulo (Tabla III).
- El número mínimo de ganglios linfáticos resecados debe ser de seis: tres hiliares y/o intrapulmonares y tres de regiones mediastínicas, incluyendo siempre el área subcarínica (región 7).
- No puede existir invasión tumoral extracapsular de los ganglios infiltrados por tumor.
- La adenopatía mediastínica más alta resecada debe estar libre de tumor.

Por su parte, hablamos de resección incompleta ante una o más de las siguientes circunstancias:

- Invasión de los márgenes de resección.
- Afectación extracapsular ganglionar.
- Evidencia de afectación linfática de ganglios que no han sido resecados.
- Derrame pleural o pericárdico con citología positiva para malignidad.

Finalmente, el concepto *uncertain resection* se utiliza ante una o más de las siguientes situaciones:

- La linfadenectomía no alcanza los criterios de mínimos que hemos citado para la resección completa.
- La adenopatía mediastínica más alta es positiva.
- Existe algún foco de carcinoma *in situ* en el borde de resección bronquial.
- La citología del lavado pleural es positiva para malignidad.

La utilización de esta terminología a la hora de establecer comparaciones y por tanto de diseñar ensayos clínicos, sobre todo en el caso de tratamientos multidisciplinares que incluyan la resección quirúrgica en algún momento del proceso terapéutico, nos parece obligada para evitar sesgos de confusión y dotar a dichos estudios del mayor rigor posible. Probablemente en un futuro cercano se podrían incorporar a estas definiciones nuevas condiciones, como la presencia de células tumorales en la vía aérea (STAS), células tumorales circulantes, DNA circulante, etc. (37). Los cirujanos deben tener en cuenta estos factores a la hora de definir adecuadamente sus procedimientos quirúrgicos.

Operabilidad en el paciente con carcinoma de pulmón de célula no pequeña. Prehabilitación perioperatoria

En 2009 el grupo de trabajo de la European Society of Thoracic Surgery (ESTS) y la European Respiratory Society (ERS) publicaron la guía clínica de evaluación del paciente con carcinoma broncogénico candidato a tratamiento con intención radical (ya sea cirugía o QRT), que permanece vigente en la actualidad. Establece pautas de actuación que en la práctica han resultado de fácil aplicación, sobre todo en centros con un alto volumen de pacientes con cáncer de pulmón, y sin perjuicio de los aspectos subjetivos de la entrevista cirujano/oncólogo-paciente que en ciertos casos límite pueden inclinar la balanza en uno u otro sentido en cuanto a la indicación. Esta guía clínica incluye la valoración inicial de potencial riesgo cardiológico, establecido en base a la guía del American College of Cardiology, junto con la American Heart Association (ACC/AHA) sobre valoración y manejo cardiovascular perioperatorio en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas no cardíacas (38). La valoración de la función pulmonar está basada en la realización de una espirometría con difusión para medición del volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO). Con ambos parámetros en valores por encima del 80 % el paciente es candidato a cualquier tipo de resección. Por debajo de dichos valores relativos deberá realizarse una ergometría con test de consumo máximo de oxígeno (VO₂máx). Esta variable, junto con

la determinación de los valores predichos posoperatorios de FEV1 y DLCO en función del tipo de resección prevista, orientan con fiabilidad validada independientemente del tipo de abordaje, la operabilidad del paciente. En pacientes candidatos a cirugía tras terapia de inducción, las pruebas funcionales deben repetirse al terminar la neoadyuvancia, ya que el empeoramiento sobre todo de la capacidad de difusión (DLCO), que no necesariamente ocurre siempre, se ha asociado a un riesgo de más del doble de complicaciones posoperatorias (39,40). La rehabilitación respiratoria durante el tratamiento neoadyuvante se ha asociado a una menor repercusión del mismo en la función pulmonar (41). Sirva este dato para tratar un concepto que se ha desarrollado de forma significativa en los últimos años: la *prehabilitación*. En cirugía el concepto de *fast-track*, establecido en los años 90, fomentó la cultura de optimizar la situación general del paciente que iba a ser sometido a una intervención y de restituir lo antes posible las funciones normales del organismo tras la misma. El concepto *prehabilitación* supone una evolución de ese *fast-track*, más amplio y orientado como un programa diseñado para mejorar la capacidad funcional (no solo cardiopulmonar) del paciente antes de una cirugía, trabajando a varios niveles: cesación del hábito tabáquico, actividad física, fisioterapia respiratoria, nutrición y estado emocional (42). Requiere una alta organización de los servicios involucrados y una participación muy activa del paciente y su entorno para que, en el menor tiempo posible (el que transcurre entre la indicación quirúrgica y la intervención) se alcance un rendimiento óptimo del programa (43). Las nuevas tecnologías están permitiendo llevar estos programas al entorno inmediato del paciente, inclusive a sus dispositivos electrónicos, hasta el punto de que el equipo médico puede disponer en tiempo real de información acerca de la adherencia al programa de prehabilitación por parte del paciente (44). Voorn y cols. han demostrado recientemente un beneficio en términos de complicaciones posoperatorias y estancia hospitalaria en pacientes que fueron incluidos en programas de prehabilitación previos a la cirugía. Sin embargo, la heterogeneidad de los mismos y la subsiguiente falta de documentos de consenso al respecto, dificulta la extracción de conclusiones claras (45).

La Sociedad ERAS® (Enhanced Recovery After Surgery) publicó en 2019 su guía clínica para pacientes sometidos a cirugía de cáncer de pulmón (46). Se trata de un documento que aborda de forma exhaustiva una batería de factores a valorar en el perioperatorio de estos pacientes, a partir de elementos relacionados con la prehabilitación, como manejo del dolor, de las comorbilidades, profilaxis antibiótica y antitrombótica, etc. La estandarización de este tipo de programas parece asociarse a unos mejores resultados quirúrgicos

ante poblaciones cada vez más añosas y con más comorbilidades subsidiarias de someterse a una resección quirúrgica por CPCNP (47).

Linfadenectomía en el carcinoma de pulmón de célula no pequeña

Hemos mencionado la relevancia en términos oncológicos de la linfadenectomía en la resección quirúrgica del CPCNP, hasta el punto de que no podemos hablar de una resección completa si dicha disección ganglionar no cumple unos estándares mínimos (Tabla I). A pesar de las recomendaciones y los estándares de calidad en la cirugía del cáncer de pulmón que pasan por una resección pulmonar completa junto con una adecuada linfadenectomía, todavía encontramos en la bibliografía evidencia diversa respecto a las dos cuestiones fundamentales (48):

- ¿Existe un papel pronóstico intrínseco a la linfadenectomía en el CPCNP? Es decir, ¿el paciente con afectación ganglionar mediastínica se beneficia de la resección de la enfermedad a ese nivel?
- ¿La estadificación intraoperatoria es significativamente mejor si realizamos una disección ganglionar más completa, teniendo en cuenta las posibilidades técnicas actuales de estadificación clínica preoperatoria?

Más allá de la ya referida definición de resección completa de la IASLC, son múltiples los documentos de consenso que establecen cómo debe ser una estadificación mediastínica adecuada (49). Así, vigente desde hace casi dos décadas, el documento de consenso de la Sociedad Europea de Cirugía Torácica (ESTS) establece que la resección completa del CPCNP debe incluir una disección ganglionar mediastínica sistemática incluyendo las regiones 2R, 4R, 3a y 3p (si son visibles adenopatías a esos niveles), 10R, 7, 8R y 9R en el lado derecho, y 4L, 5, 6, 10L, 7, 8L y 9L en el lado izquierdo. La guía clínica del American College of Chest Physicians (ACCP) establece con nivel de evidencia 1B que en estadios I y II se debe hacer una disección ganglionar mediastínica o al menos un muestreo sistemático. En España, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) también consensuó unos criterios para la estadificación ganglionar intraoperatoria (Tabla IV). Aun así, encontramos autores que defienden que, en situaciones específicas, como tumores de pequeño tamaño, periféricos, subsidiarios de una resección sublobar, sobre todo en pacientes mayores, la linfadenectomía no aporta un beneficio pronóstico (50).

Como cirujanos, debemos defender la linfadenectomía como un aspecto fundamental en el proceso de resección quirúrgica de un CPCNP con intención radical, y otorgarle el valor que tiene, a pesar de que técnicamente pueda llegar a suponer una inversión de tiempo y esfuerzo importante en la propia intervención.

Tabla IV. Criterios de consenso para la estadificación ganglionar mediastínica intraoperatoria de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

Extirpación de todos los ganglios en todas las estaciones ganglionares del pulmón y del mediastino del lado operado, a ser posible en bloque con la grasa circundante, de tal forma que no quede constancia visual ni palpatoria de ganglios en ese hemitórax
El espécimen de linfadenectomía hiliomediastínica contendrá al menos seis adenopatías
Es obligatorio el estudio anatomopatológico de todas las estaciones N1 (lobares, interlobares e hiliares) sea cual sea la localización del tumor
Dependiendo de la localización tumoral se deberán incluir necesariamente: <ul style="list-style-type: none"> • Tumores derechos: regiones 2R, 4R y 7 • Tumor en LSI: regiones 3, 5 y 7 • tumor en LII: regiones 7, 8 y 9
Se estudiará histológicamente todo el ganglio. Varios fragmentos de una misma región se considerarán como único ganglio salvo que el cirujano especifique lo contrario.
Se debe especificar si hay afectación extracapsular, y en los ganglios hiliares indicar si la infiltración es directa por el tumor

Abordaje quirúrgico del carcinoma de pulmón de célula no pequeña. Estado actual de la cirugía mínimamente invasiva

El otrora candente debate acerca de las limitaciones para realizar una cirugía oncológica conforme a los estándares de calidad que hemos venido definiendo en el cáncer de pulmón en función de la vía de abordaje, podemos considerarlo superado, al menos desde un punto de vista conceptual.

La cirugía mínimamente invasiva en el abordaje del tórax se definió en su momento como la utilización de sistemas ópticos a través de una o varias incisiones sin emplear en ningún caso un retractor costal. Esta videotoroscopia, en su momento comparada con toracotomías clásicas con amplias secciones musculares y a menudo incluso con sección de alguna costilla, pronto demostró resultar beneficiosa en términos de dolor posoperatorio, complicaciones, estancia hospitalaria, etc. (51). Asimismo, la progresiva ganancia de experiencia de los cirujanos torácicos en la utilización de la videotoroscopia ha llevado a que la mayor parte de resecciones incluso extendidas puedan llevarse a cabo de esta forma (Fig. 1).

En la actualidad, el abordaje llamado abierto también ha evolucionado. Y en muchos casos, aunque no podríamos llamarlo acceso videotoroscópico porque estamos utilizando un retractor costal aunque sea de pequeño tamaño, abordajes abiertos resultan seguros, no dolorosos y con los mismos resultados en cuestión de estancia, complicaciones, etc., por lo que no debemos caer en denostar ciertos procedimientos si permiten en un momento determinado ante un paciente concreto y llevados a cabo de forma consciente y razonada por un cirujano oncológico experto (que por la idiosincrasia de la cirugía torácica es denominador común a todos los profesionales de esta disciplina) lograr un fin oncológico de máxima calidad (52).

Sin embargo, en ningún caso debemos olvidar el fin último de la cirugía oncológica y la premisa a la hora de decidir el tipo de abordaje será realizar la técnica menos agresiva para el paciente, pero en la que la resección cumpla con los fines oncológicos indicados. Existe experiencia suficiente para defender que se pueden realizar la mayor parte de procedimientos resectivos de un cáncer de pulmón por vía toroscópica, incluso técnicas especialmente complejas como las resecciones bronquiales en manguito (53,54). El número y tamaño exacto de las incisiones nos parecen disquisiciones técnicas que carecen de interés desde el punto de vista de la presente revisión. Y por la misma razón no se debe demonizar la cirugía abierta, ya que no es sinónimo necesariamente de incisiones mutilantes que afecten de forma ostensible a la calidad de vida de los pacientes. Debemos reseñar que el desarrollo e implementación de la cirugía toroscopia en el cáncer de pulmón ha girado siempre en torno a la técnica de resección del parénquima, y habitualmente se ha descuidado, al menos

**Fig. 1.**

a la hora de enfatizar su importancia, la linfadenectomía (55). La videotoroscopia asistida por robot (RATS) se ha desarrollado de forma significativa en los últimos años. Permite grandes ventajas al cirujano, lo cual redundará en una técnica más segura y precisa para el paciente. Así, proporciona una visión tridimensional del campo quirúrgico a través del visor de la consola (a diferencia de la videotoroscopia convencional, que es bidimensional), posibilita una técnica sutil eliminando por completo el temblor gracias a un sistema de estabilización realmente sorprendente, y permite aplicar conceptos de la cirugía abierta clásica a través de pequeñas incisiones. Por contra, requiere un mayor número de incisiones que en la cirugía VATS (habitualmente cuatro o cinco), exige la presencia junto al paciente de un cirujano torácico experto responsable de diseñar el abordaje y posición de los brazos del robot, y para profesionales con mucha más experiencia en cirugía VATS que en técnica abierta clásica, la curva de aprendizaje está resultando paradójicamente mayor (56). Si hay un aspecto de la técnica quirúrgica que realmente se beneficia del abordaje RATS es la disección ganglionar hiliomediastínica, que se torna más sencilla, precisa y exhaustiva (57,58). Recientemente se ha publicado la serie inicial de 30 casos intervenidos por un único puerto a través del cual un sistema robótico accede al tórax, para desplegar los brazos mecánicos en el interior del mismo y permitir la resección quirúrgica (59).

Ejemplos de otros avances tecnológicos al servicio de la cirugía del cáncer de pulmón serían (60):

- Técnicas de marcaje de nódulos de pequeño tamaño para su resección por vía toracoscópica. El esperable incremento en la incidencia de nódulos pulmonares potencialmente sospechosos de ser neoplásicos con la ya comentada instauración de un sistema de cribado del cáncer de pulmón en población de riesgo en nuestro medio hace necesario desarrollar técnicas que permitan la localización de pequeñas lesiones para proceder a su resección. En este sentido la localización de la lesión nodular mediante navegación electromagnética endobronquial (NEM) y su marcaje con diversas sustancias como verde de indocianina o isótopos radiactivos, permite la localización en el mismo procedimiento de la lesión por vía toracoscópica y su ulterior resección (61). También es posible insertar semillas radiactivas por vía transtorácica guiada por tomografía computarizada (62).
- *Softwares* para reconstrucción de imágenes en 3D de cara a facilitar el conocimiento exhaustivo de la anatomía del tórax en cada paciente antes de la intervención. Diversas herramientas permiten reconstrucciones cada vez más precisas, incluso subsidiarias de ser impresas en forma de modelos tridimensionales (63).

En definitiva, la tecnología al servicio de la cirugía; algo a lo que estamos teniendo el privilegio de asistir a tiempo real en los tiempos actuales.

Cirugía en el carcinoma de pulmón de célula no pequeña en situaciones extremas, al límite de la ortodoxia

La experiencia acumulada y las nuevas tecnologías permiten hacer también de la cirugía una medicina a la carta, igual que ocurre en otros ámbitos de la oncología. Destacaremos de forma muy breve varios aspectos:

1. Biopsias, rebiopsias y procedimientos quirúrgicos agresivos con fines no radicales. Cada vez más, conocer de forma continua en el tiempo las características citohistológicas y biomoleculares de los tumores, se convierte en tarea obligada con el fin de ofrecer en cada momento el mejor tratamiento oncológico disponible. Hasta que otras técnicas como la biopsia líquida alcancen la sensibilidad y especificidad deseadas, todavía será frecuente la necesidad de realizar procedimientos quirúrgicos mayores con el fin de obtener material para dichos estudios (64).
2. *Upfront surgery*. Concepto aplicado a situaciones en las que el CPCNP está localmente avanzado y se decide realizar un abordaje quirúrgico inicial en lugar de plantear un tratamiento de inducción. Parece que en la enfermedad N2 la secuencia cirugía + adyuvancia puede no ser inferior a la más defendida de neoadyuvancia + cirugía (65). Sin embargo, la administración precoz de quimioterapia y sobre todo actualmente de inmunoterapia, presenta una *racional* cada vez con mayor evidencia.
3. *Salvage surgery*. Consiste en resecar la enfermedad persistente o recurrente en paciente considerados de inicio no resecables tratados con intención radical con tratamientos no quirúrgicos. En el CPCNP se aplica en casos seleccionados de pacientes con progresión local, recidiva local o locoregional o por complicaciones del tratamiento inicialmente planteado (66).

CONCLUSIÓN

El desarrollo tan esperado de herramientas diagnósticas y terapéuticas que permitan incrementar la proporción de pacientes con CPCNP que son potencialmente curables ha dado paso en los últimos años a una esperanzadora nueva era en la cirugía del cáncer de pulmón. Los cirujanos torácicos han evolucionado de ser "solo" cirujanos oncológicos a convertirse en auténticos oncólogos quirúrgicos, y su participación a lo largo de todo el proceso de un cáncer de pulmón aun en el caso de que pudiera no resultar resecable, se hace obligada para ofrecer las mayo-

res oportunidades a los pacientes. Reivindicamos asimismo la potenciación del papel de los cirujanos en el diseño de ensayos clínicos que incluyan un tratamiento quirúrgico en algún momento del algoritmo terapéutico. Las mejores tecnológicas, la implementación de programas de rehabilitación, con un enfoque médico potenciado perioperatoriamente, y la integración y adaptación de la cirugía en dichos esquemas de tratamiento multidisciplinar, nos llevan por primera vez en décadas a ser especialmente optimistas respecto al pronóstico global de pacientes que son diagnosticados de un CPCNP.

BIBLIOGRAFÍA

- Expert Consensus Panel, Kidane B, Bott M, Spicer J, Backhus L, Chaff J, Chudgar N, et al. The American Association for Thoracic Surgery (AATS) 2023 Expert Consensus Document: Staging and multidisciplinary management of patients with early-stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2023;166(3):637-54. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2023.04.039
- Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019;21(1):3-17. DOI: 10.1007/s12094-018-1978-1
- Maconachie R, Mercer T, Navani N, McVeigh G, Guideline Committee. Lung cancer: diagnosis and management: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2019;364:l1049. DOI: 10.1136/bmj.l1049
- Martini N. Operable lung cancer. *CA Cancer J Clin* 1993;43(4):201-14. DOI: 10.3322/canjclin.43.4.201
- Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60(3):615-22; discussion 622-3. DOI: 10.1016/0003-4975(95)00537-U
- Cao C, Chandrakumar D, Gupta S, Yan TD, Tian DH. Could less be more? - A systematic review and meta-analysis of sublobar resections versus lobectomy for non-small cell lung cancer according to patient selection. *Lung Cancer* 2015;89(2):121-32. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.05.010
- Altorki N, Wang X, Kozono D, Watt C, Landrenau R, Wigle D, et al. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023;388(6):489-98. DOI: 10.1056/NEJMoa2212083
- Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2022;399(10335):1607-17. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02333-3
- Chan EG, Chan PG, Mazur SN, Normolle DP, Luketich JD, Landreneau RJ, et al. Outcomes with segmentectomy versus lobectomy in patients with clinical T1cN0M0 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;161(5):1639-1648.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.03.041
- Detterbeck FC, Mase VJ, Li AX, Kumbasar U, Bade BC, Park HS, et al. A guide for managing patients with stage I NSCLC: deciding between lobectomy, segmentectomy, wedge, SBRT and ablation-part 2: systematic review of evidence regarding resection extent in generally healthy patients. *J Thorac Dis* 2022;14(6):2357-86. DOI: 10.21037/jtd-21-1824
- Sun WYL, Dang JT, Modasi A, Nasralla A, Switzer NJ, Birch D, et al. Diagnostic accuracy of sentinel lymph node biopsy using indocyanine green in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2020;68(9):905-13. DOI: 10.1007/s11748-020-01400-8
- Kamel MK, Lee B, Harrison SW, Port JL, Altorki NK, Stiles BM. Sublobar resection is comparable to lobectomy for screen-detected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2022;163(6):1907-15. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2021.06.056
- Brunelli A. Commentary: Lobectomy should be the exception rather than the rule to resect screen-detected stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2022;163(6):1918-9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2021.08.053
- Lee BE, Altorki N. Sub-Lobar Resection: The New Standard of Care for Early-Stage Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2023;15(11):2914. DOI: 10.3390/cancers15112914
- Lanuti M. Surgical Management of Lung Cancer Involving the Chest Wall. *Thorac Surg Clin* 2017;27(2):195-9. DOI: 10.1016/j.thor-surg.2017.01.013
- Kader S, Watkins A, Servais EL. The oncologic efficacy of extended thoracic resections. *J Surg Oncol* 2023;127(2):288-95. DOI: 10.1002/jso.27151
- Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Johnson D, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121(3):472-83. DOI: 10.1067/mtc.2001.112465
- Dartevelle PG, Mitalian D, Fadel E. Extended surgery for T4 lung cancer: a 30 years' experience. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2017;65(6):321-8. DOI: 10.1007/s11748-017-0752-6
- Etienne H, Kalt F, Park S, Opitz I. The oncologic efficacy of extended resections for lung cancer. *J Surg Oncol* 2023;127(2):296-307. DOI: 10.1002/jso.27183
- Fadel E, Missenard G, Court C, Mercier O, Mussot S, Fabre D, et al. Long-term outcomes of en bloc resection of non-small cell lung cancer invading the thoracic inlet and spine. *Ann Thorac Surg* 2011;92(3):1024-30; discussion 1030. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.04.100
- Tankel J, Mouhanna J, Katz A, Fiset PO, Rayes R, Siblini A, et al. The 8th Edition TNM Stage Reclassification of T4 Non-Small Cell Lung Cancer: A Granular Examination of Short and Long-Term Outcomes. *Clin Lung Cancer* 2023;S1525-7304(23)00061-X. DOI: 10.1016/j.clcc.2023.04.001
- Yamanashi K, Menju T, Hamaji M, Tanaka S, Yutaka Y, Yamada Y, et al. Prognostic factors related to postoperative survival in the newly classified clinical T4 lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;57(4):754-61. DOI: 10.1093/ejcts/ezz288
- Gelfand G, Barber E. Recognition and Management of Acute and Late Complications of Pneumonectomy: Clinical Cases and Treatment. *Thorac Surg Clin* 2021;31(3):293-302. DOI: 10.1016/j.thor-surg.2021.04.002
- Bribriesco A, Patterson GA. Management of Postpneumonectomy Bronchopleural Fistula: From Thoracoplasty to Transsternal Closure. *Thorac Surg Clin* 2018;28(3):323-35. DOI: 10.1016/j.thor-surg.2018.05.008
- Shi W, Zhang W, Sun H, Shao Y. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2012;10:265. DOI: 10.1186/1477-7819-10-265
- Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Stevens CW, American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):243S-265S. DOI: 10.1378/chest.07-1379
- Dunne EG, Fick CN, Jones DR. Mediastinal Staging in Non-Small-Cell Lung Cancer: Saying Goodbye to Mediastinoscopy. *J Clin Oncol* 2023;JCO2300867. DOI: 10.1200/JCO2300867
- Non-small cell lung cancer. Version 6. 2015. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2015 [Internet]. NCCN; Disponible en: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
- John AQ, Ramnath N. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Therapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: The Changing Landscape Due to Immunotherapy. *Oncologist* 2023;oyad125. DOI: 10.1093/oncolo/oyad125
- Provencio M, Nadal E, González-Larriba JL, Martínez-Martí A, Bernabé R, Bosch-Barrera J, et al. Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023;389(6):504-13. DOI: 10.1056/NEJMoa2215530
- Andrews WG, Louie BE, Castiglioni M, Dhamija A, Farivar AS, Chansky J, et al. Persistent N2 After Induction Is Not a Contraindication to Surgery for Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2022;114(2):394-400. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.11.010

32. Zeng J, Yi B, Chang R, Chen Y, Yu Z, Gao Y. Safety and feasibility of robotic-assisted thoracic surgery after neoadjuvant chemoimmunotherapy in non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 2023;13:1134713. DOI: 10.3389/fonc.2023.1134713
33. Lee JM, Kim AW, Marjanski T, Falcoz PE, Tsuboi M, Wu YL, et al. Important Surgical and Clinical End Points in Neoadjuvant Immunotherapy Trials in Resectable NSCLC. *JTO Clin Res Rep* 2021;2(10):100221. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2021.100221
34. Ceylan KC, Kaya SO, Samancilar O, Gursoy S, Ucvet A. The effects of neoadjuvant chemotherapy on pulmonary structures: a quantitative analysis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2012;60(2):111-5. DOI: 10.1055/s-0030-1270836
35. Fang M, Hang Q, Jiang H, Cai L, Hu J, Ying H, et al. Efficacy and safety evaluation of neoadjuvant immunotherapy plus chemotherapy for resectable non-small cell lung cancer in real world. *Front Oncol* 2022;12:1055610. DOI: 10.3389/fonc.2022.1055610
36. Rami-Porta R. The Evolving Concept of Complete Resection in Lung Cancer Surgery. *Cancers (Basel)* 2021;13(11):2583. DOI: 10.3390/cancers13112583
37. Augustus E, Zwaenepoel K, Siozopoulou V, Raskin J, Jordaens S, Baggerman G, et al. Prognostic and Predictive Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer Patients on Immunotherapy-The Role of Liquid Biopsy in Unraveling the Puzzle. *Cancers (Basel)* 2021;13(7):1675. DOI: 10.3390/cancers13071675
38. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130(24):2215-45. DOI: 10.1161/CIR0000000000000105
39. Connolly JG, Fiasconaro M, Tan KS, Cirelli MA, Jones GD, Caso R, et al. Postinduction therapy pulmonary function retesting is necessary before surgical resection for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2022;164(2):389-397.e7. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2021.12.030
40. Shin S, Choi YS, Jung JJ, Im Y, Shin SH, Kang D, et al. Impact of diffusing lung capacity before and after neoadjuvant concurrent chemoradiation on postoperative pulmonary complications among patients with stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer. *Respir Res* 2020;21(1):13. DOI: 10.1186/s12931-019-1254-0
41. Tarumi S, Yokomise H, Gotoh M, Kasai Y, Matsuura N, Chang SS, et al. Pulmonary rehabilitation during induction chemoradiotherapy for lung cancer improves pulmonary function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149(2):569-73. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.09.123
42. Balagué C, Arroyo A. Prehabilitation: Another step towards the optimization of surgical patients. *Cir Esp (Engl Ed)* 2020;98(4):175-7. DOI: 10.1016/j.ciresp.2019.06.009
43. Burnett C, Bestall JC, Burke S, Morgan E, Murray RL, Greenwood-Wilson S, et al. Prehabilitation and Rehabilitation for Patients with Lung Cancer: A Review of Where we are Today. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2022;34(11):724-32. DOI: 10.1016/j.clon.2022.08.028
44. Fraile Olivero CA, Jarabo Sarceda JR, Fernández Martín E, Santos Capa P, Arribas Manzanal PD, Gómez Martínez AM, et al. Implementation of a perioperative care App in elective thoracic surgery. *Cir Esp (Engl Ed)* 2023;101(4):265-73. DOI: 10.1016/j.cireng.2022.09.022
45. Voorn MJJ, Franssen RFW, Hoogeboom TJ, Van Kampen-van Den Boogaart VEM, Bootsma GP, Bongers BC, et al. Evidence base for exercise prehabilitation suggests favourable outcomes for patients undergoing surgery for non-small cell lung cancer despite being of low therapeutic quality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2023;49(5):879-94. DOI: 10.1016/j.ejso.2023.01.024
46. Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, Brunelli A, Cerfolio RJ, Gonzalez M, et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;55(1):91-115. DOI: 10.1093/ejcts/ezy301
47. Lu Y, Yuan Z, Han Y, Zhang Y, Xu R. Summary of best evidence for enhanced recovery after surgery for patients undergoing lung cancer operations. *Asia Pac J Oncol Nurs* 2022;9(7):100054. DOI: 10.1016/j.apjon.2022.03.006
48. Qiu C, Dong W, Su B, Liu Q, Du J. The prognostic value of ratio-based lymph node staging in resected non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013;8(4):429-35. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3182829c16
49. Darling GE. Current status of mediastinal lymph node dissection versus sampling in non-small cell lung cancer. *Thorac Surg Clin* 2013;23(3):349-56. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2013.05.002
50. Fujita T, Koyanagi A, Kishimoto K. Treatment outcomes of lobectomy with and without mediastinal lymph node dissection in older patients with clinical N0 non-small cell lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2023;2184923231180778. DOI: 10.1177/02184923231180778
51. Chen K, Li Y, Wang J. VATS Versus Open Lobectomy for Stage I or II NSCLC. En: *Difficult decisions in thoracic surgery*. 3rd ed. Chicago: Springer; 2014. p. 137-52. DOI: 10.1007/978-1-4471-6404-3_11
52. Kim D, Woo W, Shin JI, Lee S. The Uncomfortable Truth: Open Thoracotomy versus Minimally Invasive Surgery in Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2023;15(9):2630. DOI: 10.3390/cancers15092630
53. Geropoulos G, Esagian SM, Skarentzos K, Ziogas IA, Katsaros I, Kosmidis D, et al. Video-assisted thoracoscopic versus open sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis from six comparative studies. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2022;30(8):881-93. DOI: 10.1177/02184923221115970
54. Godfrey CM, Marmor HN, Lambright ES, Grogan EL. Minimally Invasive and Sublobar Resections for Lung Cancer. *Surg Clin North Am* 2022;102(3):483-92. DOI: 10.1016/j.suc.2022.01.006
55. Liu S, Li S, Tang Y, Chen R, Qiao G. Minimally invasive surgery vs. open thoracotomy for non-small-cell lung cancer with N2 disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1152421. DOI: 10.3389/fmed.2023.1152421
56. Mattioni G, Palleschi A, Mendogni P, Tosi D. Approaches and outcomes of Robotic-Assisted Thoracic Surgery (RATS) for lung cancer: a narrative review. *J Robot Surg* 2023;17(3):797-809. DOI: 10.1007/s11701-022-01512-8
57. Savonitto E, Yasufuku K, Wallace AM. Robotic segmentectomy for early-stage lung cancer. *Front Surg* 2023;10:1090080. DOI: 10.3389/fsurg.2023.1090080
58. Lazar JF, Hwalek AE. A Review of Robotic Thoracic Surgery Adoption and Future Innovations. *Thorac Surg Clin* 2023;33(1):1-10. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2022.07.010
59. Gonzalez-Rivas D, Bosinceanu M, Manolache V, Gallego-Poveda J, Parada M, Li S, et al. Uniportal fully robotic-assisted sleeve resections: surgical technique and initial experience of 30 cases. *Ann Cardiothorac Surg* 2023;12(1):9-22. DOI: 10.21037/acs-2022-urats-23
60. Udelsman BV, Blasberg JD. Advances in Surgical Techniques for Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2023;37(3):489-97. DOI: 10.1016/j.hoc.2023.02.006
61. Bello I, Obeso A, Navales I. Refining the Diagnosis, Minimizing the Approach: Advances in Pulmonary Nodule Marking Strategies. *Arch Bronconeumol* 2022;58(5):392-4. DOI: 10.1016/j.arbres.2022.02.016
62. Fra-Fernández S, Gorospe-Sarasúa L, Ajuria-Illarramendi O, Serrano-Carvajal PE, Muñoz-Molina GM, Cabañero-Sánchez A, et al. Preoperative radio-guided localization of lung nodules with I-125 seeds: experience with 32 patients at a single institution. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2022;34(1):91-8. DOI: 10.1093/icvts/ivab223
63. Miao H, Ding J, Gong X, Zhao J, Li H, Xiong K, et al. Application of 3D-printed pulmonary segment specimens in experimental teaching of sectional anatomy. *BMC Surg* 2023;23(1):109. DOI: 10.1186/s12893-023-02022-6
64. Kerr KM, Bibeau F, Thunnissen E, Botling J, Ryška A, Wolf J, et al. The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2021;154:161-75. DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.02.026
65. Campisi A, Catelli C, Gabryel P, Giovannetti R, Dell'Amore A, Kasprzyk M, et al. Upfront surgery for N2 NSCLC: a large retrospective multicenter cohort study. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2023. DOI: 10.1007/s11748-023-01942-7
66. Eisenberg M, Deboever N, Antonoff MB. Salvage surgery in lung cancer following definitive therapies. *J Surg Oncol* 2023;127(2):319-28. DOI: 10.1002/jso.27155

Radioterapia en etapas precoces del cáncer de pulmón

Daniela Gonsalves^{1,2,3}, Abrahams Ocanto^{1,2}, Margarita Martín⁴, Felipe Couñago^{1,2,3,5}

¹Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario San Francisco de Asís, GenesisCare. Madrid. ²Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Vithas La Milagrosa. GenesisCare. Madrid. ³Servicio de Oncología Radioterápica. Arturo Soria, GenesisCare. Madrid. ⁴Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ⁵Jefe Nacional de Investigación. GenesisCare. Madrid

Resumen

El cáncer de pulmón representa uno de los tumores más diagnosticados en el mundo y con una alta mortalidad a pesar de los avances de los últimos años, siendo la histología no célula pequeña la más diagnosticada. La radioterapia es una herramienta vital en el tratamiento de este tipo de tumores en etapas precoces, ya sea exclusiva, en combinación con quimioterapia y en algunos casos tras cirugía.

Palabras clave:

Radioterapia. Cáncer de pulmón. SBRT. Estadio temprano.

En esta revisión narrativa se destaca la importancia de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón en estadios precoces, destacando los avances tecnológicos y como impacta en la individualización del tratamiento, así como las perspectivas futuras y distintas estrategias en el manejo de esta patología.

Abstract

Lung cancer represents one of the most diagnosed tumors in the world and with a high mortality rate in spite of the advances made in recent years, with non-small cell histology being the most commonly diagnosed. Radiotherapy is a vital tool in the treatment of this type of tumors in early stages, either exclusively, in combination with chemotherapy and in some cases after surgery.

Keywords:

Radiotherapy. Lung cancer. SBRT. Early stage.

This narrative review highlights the importance of radiotherapy in the treatment of early stage lung cancer, highlighting the technological advances and how it impacts on the individualization of treatment, as well as future perspectives and different strategies in the management of this pathology.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Gonsalves D, Ocanto A, Martín M, Couñago F. Radioterapia en etapas precoces del cáncer de pulmón. Rev Cáncer 2023;37(3):133-147

DOI: 10.20960/revcancer.00039

Correspondencia:

Felipe Couñago. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario San Francisco de Asís, GenesisCare. C/ de Joaquín Costa, 28. 28002 Madrid
e-mail: felipe.counago@genesiscare.es

RADIOTERAPIA ESTEREOTÁCTICA CORPORAL EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

La radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) la define la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) como una técnica de radioterapia externa precisa que administra dosis elevadas de radiación altamente conformada a un target extracraneal. Dicha técnica normalmente se prescribe entre 1-5 sesiones con una dosis bioequivalente (BED) > 100 Gy. Comparando con técnicas convencionales de radioterapia, la SBRT debe incluir un sistema de inmovilización, correcta delineación a través de múltiples técnicas de imagen de los órganos de riesgo y el *target* a tratar, técnicas especializadas de administración de radioterapia como IMRT, VMAT, *pencil beam*... que permitan una cobertura con alta conformación de dosis y caída abrupta en los órganos de riesgo, sistemas de control de movimientos (*tracking, gating*) y estrictos procedimientos de control de calidad para su administración (1).

La SBRT pulmonar en estadio iniciales actualmente se considera el tratamiento estándar en pacientes con estadio I no operables y una opción a valorar en comité multidisciplinar para pacientes operables. El impacto de la administración de esta técnica a nivel de supervivencia global comparada con la observación está demostrado en el estudio de Amin et al (HR: 0,56, $p < 0,001$) aumentado su magnitud cuando tomamos en cuenta edad del paciente, estadiaje y comorbilidades (2).

PACIENTES NO OPERABLES

Aproximadamente el 25 % de los pacientes son considerados inoperables debido a su edad avanzada o comorbilidades (3,4). Los primeros estudios randomizados publicados, como RTOG 0236 y RTOG 0915, demostraron a los 5 años de seguimiento que la SBRT proporciona un control local superior al 89 % y una supervivencia global del 78 %. Estos resultados respaldan la eficacia de la SBRT como opción de tratamiento para pacientes inoperables (3,4).

En un estudio reciente, LUSTRE, se comparó el hipofraccionamiento (60 Gy en 15 sesiones) con SBRT (48 Gy en 4 sesiones) en pacientes con estadio I inoperable. Los resultados mostraron que la SBRT es una opción fiable en comparación con el hipofraccionamiento, con un control local a los 3 años del 88 % vs. 81 %, ($p = 0,15$). Otro estudio similar: CHISEL comparó la SBRT con un esquema de tratamiento de radioterapia convencional en 3D (66 Gy en 30 sesiones; 50 Gy en 20 sesiones). En este caso, la SBRT demostró aumentar el control local a los 2 años (89 % vs. 65 %) y la supervivencia global a los 5 años (77 % vs. 59 %), con una toxicidad similar (5,6).

PACIENTES OPERABLES

Los estudios randomizados que comparan cirugía y SBRT presentan importantes limitaciones, como los sesgos de selección de pacientes en cada grupo y un reclutamiento insuficiente. Actualmente, tres estudios fase III en cáncer de pulmón no célula pequeña (CPNPC), el ensayo STARS, ROSEL y ACOSOG Z4099 finalizaron prematuramente debido a un pobre reclutamiento.

Chang y cols. realizaron un análisis de los estudios STARS y ROSEL, publicado en 2015. Ambos ensayos tenían un diseño similar, comparando SBRT con cirugía en pacientes con tumores T1-T2a. Aunque con una muestra pequeña de 58 pacientes y un seguimiento de 3 años, se observó una supervivencia global (SG) del 95 % vs. 79 % ($p = 0,0037$) a favor de la SBRT, lo que sugiere que la SBRT es una opción favorable. Posteriormente, se modificó el protocolo de ensayo STARS, se incluyeron más pacientes y se hizo una comparación con cirugía mínimamente invasiva. En este estudio, la SBRT demostró no ser inferior a la cirugía mínimamente invasiva en términos de SG.

Entre 2014 y 2018, se llevaron a cabo varios metaanálisis, como los de Zheng y cols. y Chen y cols., que intentaron comparar la SBRT con la cirugía en sus diferentes modalidades (resección lobar o segmentaria), y obtuvieron resultados similares, donde la SBRT demostró ser una técnica no inferior a la cirugía. Curiosamente, en un metaanálisis publicado en 2018, se comparó la mortalidad hasta los 90 días entre la cirugía y la SBRT, y se encontró una tasa de mortalidad del 4,23 % vs. 2,82 %, respectivamente (7-10).

FRACCIONAMIENTO

La selección del fraccionamiento en esta técnica dependerá de la localización del tumor y su cercanía a órganos de riesgo.

Los tumores están clasificados como *ultracentral*, *central* y *periférico* dependiendo de su localización de la pared torácica:

- *Tumores ultracentrales*: son tumores que se encuentran dentro o están tocando la zona de una expansión de 1 cm del árbol bronquial, o la lesión contacta o invade inmediatamente uno de los órganos de riesgo como el mediastino, la tráquea, el bronquio o el esófago.
- *Tumores centrales*: son tumores que se encuentran dentro o están en contacto con otras estructuras tras una expansión uniforme de 2 cm alrededor del árbol bronquial proximal o inmediatamente adyacente a la pleura que cubre el mediastino o el pericardio.
- *Tumores periféricos*: tumores localizados fuera de la expansión de 2 cm del árbol bronquial.

El esquema de fraccionamiento, ya sea diario o interdiario, es inconsistente en los protocolos actuales publicados en los ensayos clínicos. Se considera que la alternancia en la administración del tratamiento puede promover la reoxigenación tumoral y mejorar la radiosensibilidad. Sin embargo, se necesitan futuros estudios para evaluar el impacto en la toxicidad bronquial y la neumonitis (11,12).

TUMOR PERIFÉRICO

En tumores de localización periférica existen múltiples opciones de fraccionamiento. Según el consenso publicado por la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) en 2022, se hacen recomendaciones específicas basadas en la aproximación del tumor a la pared torácica. En el caso de tumores periféricos se recomienda un fraccionamiento de 48 Gy en 4 sesiones, lo cual ha demostrado obtener controles locales a los 3 años de más del 85,4 % (11).

Varios estudios prospectivos respaldan estas recomendaciones. El estudio RTOG 0236, RTOG 0618 y RTOG 0915 han evaluado diferentes fraccionamientos, como 48 Gy en 4 sesiones, 34 Gy en sesión única, y 54 Gy en 3 sesiones. Estos estudios han reportado controles locales superiores al 89 % a más de 3 años de seguimiento, con baja toxicidad (3,4,13).

TUMOR CENTRAL Y ULTRACENTRAL

La cercanía de los tumores centrales y ultracentrales a los órganos de riesgo plantea un desafío en términos de toxicidad. El estudio RTOG 0813 fue uno de los primeros en abordar este interrogante a través de un ensayo de escalada de dosis. El objetivo principal del estudio era limitar la toxicidad grado > 3 al año a menos del 20 %. Se encontró que la dosis más alta permitida, 12 Gy en 5 sesiones, fue tolerada en términos de toxicidad definida por los criterios de evaluación. Sin embargo, después de 1 año, se produjeron muertes relacionadas con hemorragia y ulceración en pacientes tratados con dosis de 11,5 y 12 Gy. El estudio no tuvo suficiente poder estadístico para evaluar el control local (14).

Debido a estos hallazgos, se consideró una dosis de 50 Gy en 5 sesiones para tumores centrales. En el caso de tumores ultracentrales, el estudio HILUS fase II utilizó un fraccionamiento de 48 Gy en 8 sesiones, pero se observó una mayor toxicidad en lesiones próximas al bronquio principal, con tasas de toxicidad grado 3 de 28 % y grado 4 de 19 % (15).

Según las recomendaciones de la SEOR, el fraccionamiento en tumores centrales y ultracentrales debe ser ajustado para minimizar la toxicidad en los órganos de riesgo. Se sugiere considerar esquemas de fraccionamiento de 10-12 Gy en 5 sesiones o 7,5 Gy en 8 sesiones, adaptados a cada caso específico (11). Es importante destacar que aún se esperan resultados de estudios en curso, como el estudio MAGELLAN, que tiene como objetivo determinar la dosis máxima tolerada en pacientes tratados con SBRT guiada por resonancia magnética (16).

SBRT EN SESIÓN ÚNICA

La adopción de la SBRT en una sola sesión ha sido impulsada por las recomendaciones emitidas por las guías de la ASTRO y la Sociedad Europea de Oncología Radioterápica (ESTRO) para el tratamiento de pacientes en estadios iniciales durante la pandemia de COVID-19 (17). El estudio RTOG 0915 evaluó previamente el uso de un esquema de tratamiento con dosis única de 34 Gy (4).

En una revisión sistemática realizada en el año 2022 y publicada en la revista *Cancers*, se informó que la consideración de este tipo de fraccionamiento dependerá de los órganos de riesgo involucrados, dado que se observaron tasas de control local superiores al 90 % con una toxicidad leve. Estos hallazgos han llevado a la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a modificar sus recomendaciones, eliminando el tamaño del tumor y la distancia a la pared torácica como factores determinantes en la elección del esquema de tratamiento (10).

CALIDAD DE VIDA TRAS SBRT

La calidad de vida de los pacientes después de recibir tratamiento en estadio temprano de cáncer de pulmón es crucial para la selección de su tratamiento, comparando cirugía, radioterapia convencional y SBRT.

En un estudio retrospectivo realizado por Widder y cols. en 2011, se comparó la calidad de vida de los pacientes después de recibir SBRT o radioterapia conformada con 3D. Se encontró que la calidad de vida global y el estado físico se mantuvieron estables después de la SBRT ($p = 0,21$ y $p = 0,62$, respectivamente). La disnea aumentó después de la SBRT en 3,2 puntos de 100 (IC del 95 %: 1,0-5,3; $p < 0,01$), lo cual es clínicamente insignificante. Después de un año, el estado físico disminuyó en 8,7 puntos de 100 (IC del 95 %: 2,8-14,7; $p < 0,01$) después de la radioterapia 3D-CRT en comparación con la SBRT (18).

Los estudios observacionales que comparan calidad de vida en pacientes con SBRT versus operados son suscep-

tibles a confusión debido a que las distintas características basales de estos pacientes.

En el estudio de Wolff y cols., se intentó responder a esta pregunta utilizando el concepto de calidad de vida relacionada con la salud, que combina la calidad de vida, el rendimiento físico, el dolor y los datos de costo-efectividad. Después de la corrección por ECOG, sexo y edad al año, se observó una diferencia en la calidad de vida relacionada con la salud de 0,026 (IC del 95 %: 0,028-0,080), lo cual indica que ambos tratamientos son equivalentes (19).

En el ensayo STRIPE TRIAL, fase II, se reclutaron 100 pacientes tratados con SBRT, incluyendo pacientes con enfermedad oligometastásica y CPNPC. En cuanto a la calidad de vida y el estado de salud global, se observó que los pacientes con una puntuación inicial baja de calidad de vida y estado de salud global (< media) mostraron una mejoría significativamente mayor que aquellos con una puntuación alta ($p < 0,001$) (20).

En 2022, una revisión sistemática expuso que los resultados de calidad de vida son favorables después de la SBRT. Sin embargo, debido a los avances en la cirugía con técnicas de cirugía torácica mínimamente invasiva con videotoracoscopia y la resección sublobar, se reduce el declive inicial al año experimentado por los pacientes sometidos a cirugía (21).

TRATAMIENTO ADYUVANTE TRAS SBRT PULMONAR

Se ha planteado la cirugía neoadyuvante tras SBRT como un mecanismo para mejorar el control local en pacientes con CPNPC T1-T2N0. En el año 2019, Palma y cols. publicaron los resultados de un estudio de fase II que tenía como objetivo primario la tasa de respuesta completa en estos pacientes, además de registrar las tasas de control local, toxicidad y calidad de vida (22).

Los pacientes fueron sometidos a un esquema de radioterapia adaptada al tamaño tumoral. Para tumores periféricos de tamaño T1, se administraron 54 Gy en 3 fracciones; para tumores de más de 3 cm o en contacto con la pared torácica, se administraron 55 Gy en 5 fracciones; y para tumores centrales, se administraron 60 Gy en 8 fracciones. Después de 10 semanas se realizó una lobectomía o resección sublobar.

Los resultados del estudio indicaron que la tasa de respuesta completa fue del 60 % (IC del 95 %, 44 %-76 %), lo cual fue menor de lo hipotetizado (90 % de respuesta). Además, se observó una toxicidad de grado 3 o 4 en un 18 % de los pacientes, aunque no se observó una disminución en la calidad de vida.

En 2021, Altorki y cols. llevaron a cabo un ensayo fase I con 96 pacientes con estadio temprano de cáncer de pulmón. Los pacientes se asignaron al azar para recibir durvalumab en monoterapia o durvalumab más SBRT (3 fracciones de 8 Gy diarias, BED 43 Gy), seguido de resección quirúrgica, con el objetivo de evaluar la tasa de respuesta completa. La tasa de respuesta completa fue significativamente mayor en el grupo con durvalumab más SBRT (53 % vs. 7 %, $p < 0,0001$). Además, se logró una respuesta patológica completa del 27 % en el grupo con SBRT. Se reportaron efectos secundarios como hiponatremia (10 % en el grupo de durvalumab) e hiperlipasemia (10 % en el grupo SBRT) (23) (Tabla I).

CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO LOCALMENTE AVANZADO

Aproximadamente 35 % de los pacientes con CPNPC presentan una enfermedad localmente avanzada, siendo el tratamiento estándar la quimioterapia-radioterapia (QT-RT). El estudio RTOG-7301 (24) estableció la dosis de radioterapia en torno a 60-66 Gy en fraccionamiento convencional 1,8-2 Gy/fracción concomitante con quimioterapia con un fármaco derivado del platino (cisplatino).

En pacientes con buen *performance status* (PS), la QT-RT ha demostrado una SG superior al tratamiento secuencial, con mayores tasas de toxicidad no hematológica, donde destaca la esofagitis G3-G4 (rango 4-18 %), sin cambios en la toxicidad pulmonar (11).

De acuerdo al escenario clínico, la radioterapia tiene un rol distinto en el cáncer de pulmón localmente avanzado no metastásico.

Radioterapia neoadyuvante

La neoadyuvancia con radioterapia (45 Gy) concomitante con tres ciclos de quimioterapia basada en platino (cisplatino-gemcitabina / cisplatino-vinorelbina / carboplatino-paclitaxel) es el esquema más aceptado en este escenario, debido a que mejoraría los resultados de la cirugía exclusiva así como una esterilización del mediastino, según datos del estudio fase III INT-0139 (25) que concluyó que cirugía tras RT-QT neoadyuvante no mejora la supervivencia global, sin embargo el análisis de subgrupos sugiere que el tratamiento trimodal con lobectomía vs. neumonec-tomía es superior a RT-QT exclusiva, sin embargo no se ha demostrado esta hipótesis en ensayos clínicos randomizados y controlados. En casos de estadios IIIA con afectación ganglionar N2 puede plantearse neoadyuvancia con RT-QT y posterior rescate quirúrgico, previa valoración en comité de tumores torácicos.

Tabla I. Estudios claves en SBRT

Ensayo	n	Pacientes	Métodos	Resultados
SBRT vs. RT	101	T1-2N0M0, inoperables vs. cirugía	→ SBRT 54 Gy/3 fx (o 48 Gy/4 fx si < 2 cm pared torácica) vs. → 3DCRT: 66 Gy, o 50 Gy/20 fx 2:1 Randomización LF (recidiva local) 14 % vs. 33 %	SBRT mejoró LC y OS ↑ 2 años LC 89 % vs. 65 % ↑ OS media 5 años vs. 3 años ↑ 2 años OS 77 % vs. 59 % CSS favoreció SBRT (HR 0,49, p = 0,092) Toxicidad SBRT: grado 4 = 1, grado 3 = 7 RTE: grado 3 = 2
SBRT vs. RT	102	T1-2N0M0, inoperables vs. cirugía	Fase II: → SBRT 66 Gy/3 fx al isocentro (= 45 Gy/3 fx al PTV) vs. → 70 Gy/35 fx	LC y OS sin diferencias significativas. 3-yr PFS 42 % en ambos brazos Progresión: 70 % of SBRT vs. 59 % 3DCRT (p = 0,26) Neumonitis 19 % vs. 34 % Esofagitis 8 % vs. 30 % Calidad de vida: 3DCRT presentaba peor disnea, dolor torácico, tos
SBRT TU periférico	55	T1-2N0M0, inoperables, lesiones periféricas	Fase II: 60 Gy/3 fx	3/5-años tumor + control lobar 91 %/80 % 3/5 años tumor primario 98 %/93 % 5-años RC 89 % 3-años OS 56 %, 5-años 40 %
SBRT TU periférico	33	T1-3N0M0, operable, con AP, lesiones periféricas	Fase II randomizado: → 34 Gy/1 fx vs. → 48 Gy/4 fx (Japón), diaria fx Objetivo primario: toxicidad grado 3 < 17 % and LC > 90 % a 1 año	5-años reportadas: Grade ≥ 3 2,6 % con 34 Gy y 11 % con 48 Gy 1-año: LC 97 % y 93 % 5-años: LC 89 % y 93 % 2-años OS 61 % y 78 % 5-años OS 30 % y 41 % Media OS 4,1 años y 4,6 años 2-años PFS 56 % y 71 % 5-años PFS 19 % y 33 %
SBRT TU periférico	98	T1-2N0M0, inoperables, lesiones periféricas	Phase II randomized: → 30 Gy/1 fx vs. → 60 Gy/3 fx Objetivo: toxicidad grado ≥ 3	Toxicidad grado 3 16 % vs. 12 %

(Continúa en página siguiente)

Tabla I (cont.) Estudios claves en SBRT

Ensayo	n	Pacientes	Métodos	Resultados
SBRT TU central	120	T1-2N0M0, inoperables, lesión central	Escalada de dosis: 10, 10,5, 11, 11,5, 12 Gy SBRT x 5 fx Objetivo: toxicidad grade \geq 3 menos 20 %	12 Gy presentó en un año: h 1-año toxicidad > 3 de 7,2 % En un año, 9 % de muertes: 11,5 Gy tuvieron 3/25 muertes (úlceras esofágicas). 12 Gy tuvieron 1/21 muertes (hemorragia broncopulmonar) 2-años LC: 89 %, OS 68 %, PFS 52 %, DM 15 %
SBRT vs. cirugía	80	NSCLC N0, < 3 cm	SBRT prospectivo, con comparación de análisis de propensión con la base de datos de VATS	SBRT cohorte vs. VATS 3-a OS 91 % vs. 91 % 5-a OS 87 % vs. 84 % no diferencias 5-a LR 6 % vs. 1 %, p = 0,10
SBRT vs. cirugía	4850	Metaanálisis de 40 estudios de SBRT y 23 estudios de cirugía de 2000 a 2012	Metaanálisis	Después del ajuste para la operabilidad y la edad, la SBRT, la resección lobar y la resección lobar limitada se tuvieron OS y DFS similares
SBRT vs. cirugía	76623	Análisis NCDB de la resección en cuña frente a la mortalidad a corto plazo de SBRT. Años 2004-2013. Puntuación de propensión coincidente	Metaanálisis	Peor mortalidad a corto plazo con la cirugía Mortalidad a los 30 días 2,41 % frente a 0,79 % Mortalidad a los 90 días 4,23 % frente a 2,82 % Mayor diferencia a mayor edad y tamaño de la resección

SBRT: radioterapia estereotáctica corporal; NSCLC: cáncer de pulmón de células no pequeñas; LC: control local; 3DRT: radioterapia externa tridimensional; OS: supervivencia global; DFS: supervivencia libre de enfermedad; PFS: progresión libre de supervivencia; LR: recurrencia local; RC: respuesta completa; VATS: cirugía torácica mínimamente invasiva guiada por videotoracoscopia.

El estudio SAKKL Lung Cancer Project Group Trial (26) indicó una mejora en la supervivencia libre de progresión (SLP) tras la triple terapia, sin un claro beneficio en la SG.

Se intuye que esa falta de beneficio se debe a la mortalidad asociada a la cirugía, principalmente las neumonectomías. Un subanálisis demostró un aumento de supervivencia en pacientes tratados con QT-RT de inducción seguida de lobectomía al compararlo con los pacientes que reciben QT-RT concomitante (11). Por otro lado, el estudio ESPATUE (27) (cerrado de forma prematura por lento reclutamiento) no objetivó un beneficio en supervivencia con cirugía tras QT y QT-RT de inducción sobre la QT-RT radical.

La combinación de QT-RT logra como en muchas patologías una reducción a nivel ganglionar mayor que la QT en monoterapia, sin embargo esto no se traduce en un aumento de SG de acuerdo a los ensayos clínicos (11).

Dentro de las nuevas estrategias terapéuticas está la inmunoterapia neoadyuvante asociada a tratamiento de QT seguida de cirugía y a continuación inmunoterapia adyuvante. También existen ensayos clínicos que evalúan la neoadyuvancia en pacientes con mutación EGFR o de ALK, como el NCT03433469 (28) y el NCT02347839 (29), sin embargo se debe esperar hasta tener resultados de los ensayos fase III que están ahora en marcha.

Un caso especial representa los tumores del sulcus superior o tumor de Pancoast donde la QT-RT concomitante a dosis más bajas (45-54Gy) seguida de cirugía es la terapia de elección, sin embargo tienen menos probabilidad de resección completa, por lo que en los T3-T4 N0-N1 se realizan 2 ciclos de QT basada en platino + RT concomitante hasta dosis de 45-50 Gy, seguido de cirugía, consiguiendo un 92 % de tasas de RO y un 65 % de respuestas completas y una SG a los 5 años del 56 % (30). En caso de no llevarse a cabo la cirugía se recomienda escalar dosis hasta 60-66 Gy (11).

Radioterapia adyuvante

La radioterapia adyuvante es empleada tras resecciones quirúrgicas incompletas, siendo el esquema clásico de tratamiento la quimioterapia secuencial con radioterapia y reservándose la concomitancia en caso de lesión residual macroscópica irreseccable. Todo esto basado en estudios clínicos que no aportan evidencia IA, generándose cierta controversia en su indicación.

Un metaanálisis (31) mostró altas tasas de mortalidad en pacientes que recibieron RT con enfermedad N0-N1. Sin embargo, esa mortalidad se relaciona a día de hoy con las técnicas poco conformadas del momento que otorgaban mayor toxicidad a la valorada hoy en día. Esto va en con-

traposición con otro estudio publicado en 2021 por Harling y cols. (32) que no demuestra un incremento de toxicidad en pacientes N2 tras radioterapia.

El estudio Lung ART Trial aleatorizó pacientes con estadiificación N2 tras intervención quirúrgica con resección completa a tratamiento con RT adyuvante vs. observación, los datos iniciales orientan a una disminución de recaídas locales en los pacientes tratados con RT (46,1 % vs. 25 %), esto a expensas de una mayor toxicidad cardíaca y pulmonar G3 (10,8 % vs. 4,9 %) que seguramente está en relación con la técnica empleada, debido a que se reportan casos de hasta un 89 % de 3D-CRT (33).

El estudio fase III PORT-C aleatorizó 394 pacientes a recibir radioterapia postoperatoria (PORT) vs. observación después de una resección completa más 4 ciclos de QT. En esta cohorte a diferencia del estudio anterior 89,3 % de los pacientes recibieron IMRT, y tras el análisis de intención de tratar, PORT no demostró un aumento de supervivencia libre de enfermedad (SLE) salvo en el análisis por protocolo (34).

En un análisis más extenso del estudio, donde se estratificaron los pacientes bajo los siguientes criterios: a) número de nódulos resecaados (20 vs. > 20); y b) nódulos afectos (1-3 vs. \geq 4), la radioterapia adyuvante demostró aumento de SLE sin impacto en SG, con una toxicidad aceptable respecto a lo descrito en Lung ART Trial.

A falta de espera de ensayos clínicos más robustos que puedan demostrar o no el beneficio en SG de la radioterapia adyuvante, se mantiene la controversia, no es una clara indicación en este escenario y, de acuerdo a las guías clínicas, debe individualizarse el tratamiento en pacientes IIIA-N2, usando los siguientes criterios (11):

- Ratio de ganglios afectos: ganglios afectos/ganglios resecaados \geq 25 %.
- Márgenes positivos.
- Resección incompleta.
- Afectación ganglionar extracapsular.

En caso de decidirse tratamiento adyuvante se recomienda:

- 50-54 Gy, normofraccionado.
- Margen afecto R1: 54-60 Gy, normofraccionado.
- Margen R2: \geq 60 Gy, normofraccionado.

Irreseccables

La concomitancia disminuye la progresión locorregional en un 6,1 % a los 5 años comparado con la QT-RT secuencial, de acuerdo con el metaanálisis publicado por Aupérin y cols. en 2010 (35). Además, agregan que el riesgo de fracaso en el mediastino es relativamente bajo después de QT-RT a una dosis de 60 Gy con fraccionamiento convencional. Por tanto, la QT-RT concomitante es el tratamiento

de elección y el que mayor tasa de supervivencia ha demostrado hasta la fecha, esto seguido de inmunoterapia adyuvante por 1 año en pacientes con PD1 \geq 1 % de acuerdo a resultados del estudio PACIFIC (36).

El estudio PACIFIC concluye que la mejoría en supervivencia fue general, pero el mayor beneficio se objetivó en los pacientes con mayor porcentaje de PDL-1. Los resultados a 5 años elevan la supervivencia global a 50,1 % comparado con 36,9 % del grupo placebo. La mediana de supervivencia fue de 24,9 meses para el grupo de durvalumab vs. 5,5 meses para el grupo tratado con placebo. La toxicidad grado 3 o superior fue del 30,5 % vs. 26,1 % con placebo, la interrupción del tratamiento fue del 15,4 % en el grupo de durvalumab vs. 9,8 %. Por tanto, el tratamiento de elección es la RT con dosis de 60-66 Gy en concomitancia con QT (doblete basado en platino), seguidamente consolidación con durvalumab (36).

Existen en la actualidad cerca de 20 ensayos clínicos que contemplan radioinmunoterapia en cáncer de pulmón localmente avanzado irreseccable.

Radioquimioterapia radical concomitante

Zhao y cols. (37), en su metaanálisis, objetivaron que con el tratamiento concurrente de QT-RT no existen mayores defunciones en comparación con la QT de inducción.

Aupérin y cols. (35), en su metaanálisis, concluyen de igual forma que la QT-RT concomitante mejora la supervivencia al compararlo con el tratamiento secuencial a costa de un aumento de la toxicidad esofágica.

Curran y cols. (38) determinan en el ensayo clínico RTOG 9410 que un 30 % de los pacientes no son candidatos a tratamiento concurrente de QT-RT por comorbilidades, estado funcional con pérdida de peso > 10 % que, sumado a la esofagitis del tratamiento, pudiese empeorar su situación basal. De Ruyscher y cols. (39) elevan este porcentaje de pacientes hasta un 50 %, siendo la comorbilidad y la edad los parámetros más importantes que evitan la concurrencia.

En el caso de pacientes geriátricos, la EORTC (40) publicó que la QT-RT concurrente debe ser siempre valorada como primera opción en estos pacientes, misma premisa que comparte con el American College of Chest Physicians (41) y la American Society of Clinical Oncology (ASCO) (42) que aclara que siempre debe ser considerando la concomitancia antes que plantear un tratamiento secuencial.

El ensayo clínico JCOG0301 (43) afirma que no existe aumento de toxicidad al comparar el tratamiento con-

currente con secuencial en pacientes geriátricos, pero sí existe un beneficio en supervivencia de 22,4 meses comparado con 16,9 meses para el tratamiento concurrente.

Están en marcha múltiples ensayos clínicos para determinar la seguridad del tratamiento en estos pacientes, comparando diversos esquemas secuenciales y concomitantes con QT (Tabla II).

Radioquimioterapia radical secuencial

A pesar de los beneficios del tratamiento secuencial, El Sharouni y cols. (44) plantearon que tras el tratamiento de QT existe un crecimiento tumoral acelerado que se expresa en el intervalo entre el fin de la QT y el inicio de la RT, concluyendo que la ganancia en la reducción tumoral por la QT de inducción se pierde en la espera previo al inicio de la RT.

Se encuentran pendientes los resultados del estudio PACIFIC 6 para determinar la eficacia y seguridad del tratamiento secuencial de QT y RT seguido de durvalumab de consolidación.

Radioterapia exclusiva

Es considerada en pacientes no candidatos o que rechazan QT-RT exclusiva; presenta una mediana de supervivencia de 10-12 meses, con una supervivencia global a 5 años del 7 %. Ha demostrado superioridad frente a la observación y a la QT exclusiva (45).

El estudio RTOG-7301 (24) demostró que la dosis óptima de RT está entre 60-66 Gy, demostrando que dosis mayores generan más toxicidad sin mayor control de la enfermedad. Sin embargo, se siguen explorando otros escenarios con esquemas de fraccionamiento alterados.

Hiperfraccionamiento

Tres estudios fase III (CHART, HART y CHARTWEL) comparan tres esquemas de hiperfraccionamiento, concluyendo que tiene beneficios comparado con los esquemas convencionales cuando se administra sola o de forma secuencial a la QT (33).

El metaanálisis de 2000 pacientes de Aupérin y cols. (35) hizo una comparativa de los distintos esquemas de hiperfraccionamiento *versus* fraccionamiento convencional, concluyendo que los esquemas hiperfraccionados mejoran la OS aunque no se detectaron diferencias entre los distintos esquemas, datos que fueron independientes de la administración de QT.

Tabla II. Estudios en marcha que combinan inmunoterapia/terapia dirigida con RT-QT

Escenario clínico	Nombre EC	Fase	Fármaco	n
RT-QT concomitante + IT	PACIFIC-5	III	Durvalumab	407
RT-QT secuencial + IT	PACIFIC-5	III	Durvalumab	407
	PACIFIC-6 (cohorte 1)	II	Durvalumab	117
RT-QT concomitante + doble IT	PACIFIC-9	III	Durvalumab Oleclumab Monalizumab	999
	PACIFIC-8	III	Durvalumab Domvanalimab	860
	SKYSCRAPER-03	III	Durvalumab Atezolizumab Tiragolumab	829
	BTCRC-LUN 16-081	II	Nivolumab Ipilimumab	105
	CheckMate 73L	III	Durvalumab Nivolumab Ipilimumab	888
RT-QT-IT concomitante + IT	PACIFIC-2	III	Durvalumab	328
	EA5181	III	Durvalumab	660
	CheckMate 73L	III	Durvalumab Nivolumab Ipilimumab	888
	KEYLINK-012	III	Pembrolizumab +/- olaparib	870
	KEYVIBE-006	III	Pembrolizumab Vibostolimab Durvalumab	784
QT-IT + RT-QT + IT	APOLO TRIAL	II	Atezolizumab	51
	DEDALUS	II	Durvalumab	45
	BRIDGE	II	Durvalumab	65
	PACIFIC-BRAZIL	II	Durvalumab	48
IT + RT + IT	SPRINT	II	Pembrolizumab	37
RT-QT + ITK	LAURA	III	Osirimetinib	216
	BO42777	III	Alectinib Entrectinib Pralsetinib Durvalumab	320

RT: radioterapia; QT: quimioterapia; IT: inmunoterapia; ITK: inhibidores tirosin-cinasa.

Este beneficio de supervivencia es de difícil reproducción en la práctica clínica, principalmente por el gran volumen de pacientes en las unidades de Oncología Radioterápica y la dificultad para el paciente de asistir 2-3 veces al día al tratamiento.

Hipofraccionamiento moderado

Como contrapartida al tratamiento hiperfraccionado se han planteado esquemas de tratamiento que reducen

el número de visitas hospitalarias, esto en base a que cada 1 % de dosis mayor a la habitual mejora el control local en un 1-2 %; estos datos se valoraron en una revisión sistemática (46) que comparó distintos esquemas de fraccionamiento.

A día de hoy disponemos de múltiples estudios que apoyan el tratamiento hipofraccionado, desde ensayos fase I, así como series retrospectivas que avalan la buena tolerancia al tratamiento solo o combinado con QT.

En vista de la pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2 desde finales del año 2019, el hipofraccionamiento se convirtió en la estrategia de tratamiento más adecuada en estos pacientes. El estudio fase III EORTC 08972-22973 y el ensayo clínico fase II SOCCAR comparó el tratamiento concurrente vs. secuencial, y tras los buenos resultados del SOCCAR se convirtió en práctica clínica habitual en Reino Unido (47,48).

Una revisión sistemática que incluyó 1902 pacientes (49), con distintos esquemas de hipofraccionamiento, concluye que existe una relación lineal entre el BED_{10} y la SG: cada 1 Gy aumentado en BED_{10} tiene un beneficio en supervivencia de 0,36 % a 0,70 %, además confirma que el tratamiento concurrente se asocia con mejor SG, con aceptables tasas de toxicidad esofágica. Estos últimos datos los reafirma el estudio (50), que concluye que el hipofraccionamiento moderado administrado con nuevas técnicas de radioterapia mejora la SG.

La pandemia de COVID-19 ha acelerado el proceso de hipofraccionamiento en los centros de radioterapia, publicando incluso recomendaciones para su uso ESTRO y ASTRO, resumidas en el uso de 55 Gy en 20 fracciones concomitante con QT en pacientes con un buen PS. En pacientes *unfit* para tratamiento concomitante se recomienda tratamiento secuencial. En algunos casos se puede considerar 50-58 Gy en 15 fracciones (11).

Técnica de radiación

El ensayo clínico de la RTOG 0617 comparó el tratamiento con IMRT con técnica 3D conformada, objetivando una reducción de la neumonitis G3 del 7,9 % al 3,5 %, por tanto, la cohorte tratada con IMRT reportó mayores tasas de tratamiento de QT de consolidación, así como menor descenso en la calidad de vida a los 12 meses (51).

Movsas y cols. (52) determinaron que con IMRT el V20 pulmonar es menor, se reciben menos dosis en corazón. Woodford y cols. (53) resaltan el papel de la radioterapia adaptativa, destacando que cuando hay una reducción mayor del 30 % en las primeras 20 sesiones de tratamiento se obtiene un beneficio dosimétrico significativo que impacta en la toxicidad en órganos de riesgo.

Se recomienda el tratamiento con radioterapia del tumor primario y de las áreas mediastínicas afectadas (PET, EBUS). No se recomienda la irradiación profiláctica del mediastino ni la irradiación nodal no electiva. Se recomienda radioterapia con intensidad modulada (IMRT) por el menor riesgo de neumonitis y en caso de no ser posible radioterapia 3D-conformada y usar energías de 6-10 MV.

Un estudio prospectivo valoró el añadir SBRT como sobreimpresión al resto tumoral cantante en PET-TC tras el fin

de QT-RT. Los pacientes con lesiones periféricas recibieron 10 Gy en 2 fracciones y las lesiones centrales fueron tratadas con 6,5 Gy en 3 fracciones. Los resultados arrojaron un control local a los 13 meses del 82,9 % (54). Karam y cols. (55), en su estudio de sobreimpresión con SBRT, escalaron la dosis hasta 20-30 Gy en 5 fracciones, con una media de seguimiento de 14 meses obtuvieron un control local al año del 76 % y una tasa de supervivencia del 78 %. Una sobreimpresión de 24 Gy fue estudiada por Higgins y cols. (56) obteniéndose un control local al año del 78 %. Otros estudios se ubican en determinar la zona de tumor captante tras QT-RT, para ello se han publicado estudios fase II con PET-TC y trazadores específicos (18F-Misonidazole) que pudieran ayudar en el diagnóstico (57,58).

RADIOTERAPIA EN ESTADIOS INICIALES DEL CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN

El carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP) es un tumor neuroendocrino pobremente diferenciado que representa aproximadamente el 15 % de todos los tumores de pulmón. Se caracteriza por un rápido crecimiento celular y aparición precoz de metástasis. Está fuertemente asociado al tabaco. En general, el CPCP es diagnosticado como una enfermedad avanzada. La clasificación TNM tiene significación pronóstica en el CPCP, pero la clasificación más utilizada es la de Veterans Administration Lung Group que los clasifica en enfermedad limitada (LS) cuando la extensión de la enfermedad se limita a un hemitórax y es abarcable con un campo razonable de irradiación, o la modificación de la IASLC que considera enfermedad limitada la ausencia de metástasis (59). Se puede definir enfermedad muy limitada como T1-2N0M0. Solo el 2-5 % se diagnostican en este estadio aunque podría aumentar con la adopción de programas de *screening*. El tratamiento estándar del CPCP es la QT-RT concomitante, seguida de irradiación craneal profiláctica (ICP) cuando se ha conseguido respuesta completa o significativa con este tratamiento. Sin embargo, la cirugía puede ser considerada en tumores T1-2N0 en los que se ha confirmado que no hay afectación mediastínica mediante biopsia guiada por ecobroncoscopia (EBUS) o ecoesofagoscopia (EUS) por mediastinoscopia, mediastinostomía o toracoscopia vídeo-asistida (60). A pesar de que los datos son limitados, en estos mismos casos, la SBRT se ha postulado como otra opción de tratamiento especialmente en pacientes médicamente inoperables o que rechacen cirugía y es considerada en las guías ASTRO (61), así como en las guías de la NCCN (60). Solo disponemos de un estudio prospectivo en el que 29 pacientes diagnosticados de CPCP enfermedad limitada fueron tratados con QT tipo cisplatino y etopósido y SBRT iniciada el primer día de quimioterapia, a dosis de 40-45 Gy en 10 fracciones. Con un seguimiento de 19 meses la SG fue de 27 meses y la SLE

de 12, no hubo toxicidad grado 4 o mayor (62). La eficacia de la SBRT también ha sido descrita en un metaanálisis de 399 pacientes, el 94 % de los pacientes fueron considerados inoperables, se utilizó quimioterapia en el 44 % de los pacientes e irradiación holocraneal profiláctica en el 13,8 %. La supervivencia global a 1 año fue del 86 % (95 % IC, 74 %-95 %). A 2 años la supervivencia global fue del 64 % (IC 95 %, 46-80 %), la recurrencia ganglionar fue del 18 % (95 % CI, 7,5 %-31 %) y a distancia del 27 % (95 % CI, 7,4 %-53 %). Los autores concluyen que el tratamiento con SBRT en CPCP es efectivo y con toxicidad mínima (63).

Un análisis de la National Cancer Database en pacientes T1-2, encuentra que un 71 % recibió tratamiento con SBRT seguida de quimioterapia y el 92,9 % con QT-RT. La mayoría de estos pacientes tenían PET-TC de estadificación pero no confirmación patológica del mediastino. Comparado con los pacientes que recibieron QT-RT, los pacientes tratados con SBRT eran de mayor edad, tenían enfermedad T1 y más comorbilidades. La mediana de supervivencia fue de 29,2 meses con SBRT seguida de quimioterapia y 31,2 meses en los tratados con QT-RT (p : 0,77). En el estudio multivariable la técnica de irradiación no se asoció con la SG. Los autores concluyen que SBRT seguida de quimioterapia consigue resultados similares a QT-RT (64-66). Otro estudio retrospectivo canadiense encuentra que de 46 diagnosticados de CPCP en estadio T1-2N0 entre 2013 y 2020, 25 pacientes (54 %) fueron tratados con SBRT y 21 (46 %) con cirugía, radioterapia convencional combinado o no con quimioterapia o tratamiento paliativo. De nuevo el porcentaje de pacientes con estadificación patológica del mediastino fue escaso, 11 % y 0 % en el grupo tratado con SBRT, el 52 % recibió quimioterapia y un 30 % (ICP). Con una mediana de 23,7 meses la

supervivencia global fue de 24 meses en el grupo tratado con SBRT y 67 meses en el grupo tratado con intención radical no SBRT, sin embargo el porcentaje de recidiva fue menor en el grupo tratado con SBRT, aunque las diferencias no fueron significativas (24 % vs. 33 %, $p = 0,173$). Los autores consideran que la selección de tratamientos podría tener influencia en los resultados, siendo los pacientes tratados con SBRT los de peor PS (67). A diferencia de estos resultados, se encuentran diferencias estadísticamente significativas en SG a favor del tratamiento con SBRT seguida o no de QT vs. QT-RT convencional en el estudio de la Universidad de Vanderbilt con pacientes del National Cancer Database tratados entre 2004-2015, HR 0,63 $p < 0,01$, aunque estas diferencias no fueron significativas en el subgrupo de pacientes tratados con quimioterapia ajustado por factores de riesgo (68). Otro estudio retrospectivo multicéntrico de 74 pacientes sugiere que cuando se administra quimioterapia después de SBRT se mejora la OS, mediana de 31,4 meses con QT tras SBRT vs. 14,3 sin QT ($p = 0,02$) y la PFS 61,3 vs. 9 $p = 0,02$) (64,65). También encuentra mejoría en SG con la utilización de QT adyuvante el estudio del REsearch Patient Registry (69). No disponemos de estudios que comparen SBRT con cirugía. Un resumen de estos estudios puede verse en la tabla III.

Las dosis y la técnica de SBRT no difieren de las recomendadas para el carcinoma de pulmón no microcítico.

Por tanto, a la espera de otros estudios aleatorizados, los estudios actuales parecen indicar que SBRT seguida de QT obtiene los mismos resultados que QT-RT convencional en pacientes con CPCP T1-2N0M0, con comprobación histológica de NO, y que puede ser utilizada en pacientes médicamente inoperables o rechacen cirugía.

Tabla III. Estudios en marcha en CPNCP

Autor (año)	Tipo de estudio	N.º pts./estadio	Dosis SBRT	QT	OS	DFS
V. Verma (2017)	National Cancer Database	149 T1-2	50 Gy (48-54) 4 fr (3-5)	100 %	34 % 3 a	-
R. Singh (2019)	Retrospectivo multicéntrico	21 T1-2	BED ₁₀ 105,6	19 %	36,6 % 2 a	42,9 % 2 a
N.B. Newman (2019)	National Cancer Database	239 T1-2	BED ₁₀ > 100	31,5 %	36 % 5 a	-
A.H. Safavi (2021)	Meta-análisis	T1-2	Más frecuente 50 Gy 5 fr	44,1 %	63,7 % 3 a 55,2 % 3 a	52 % 3 a
S.L. Mercier (2022)	Canadian Database CASCADE	25 T1-2	60-48 Gy 8-4 fr	68 %	49 % 2 a	-

QT: quimioterapia; pts.: pacientes; SBRT: radioterapia estereotáctica corporal; OS: supervivencia global; DFS: supervivencia libre de enfermedad; a: años.

RADIOTERAPIA EN CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA (ESTADIOS II Y III)

En estos pacientes el tratamiento con QT-RT es el tratamiento principal. Dos metaanálisis han refrendado la utilización de radioterapia conjuntamente con la quimioterapia en el CPCP localmente avanzado. Uno de ellos demuestra mejoría del control local del 23 %, a 2 años 47 % vs. 24 % (70), mientras el segundo encuentra una mejoría en SG del 5,4 % a 3 años (71). Una revisión del National Cancer Database también describe mejoría en SG (13,3 % vs. 5,7 %) (72). Mientras el beneficio de la radioterapia en el metaanálisis de Pignon (71) solo se encontraba en pacientes menores de 55 años con peores resultados en pacientes de 70 años o mayores, con las nuevas técnicas de irradiación el beneficio se extiende también a este subgrupo de pacientes en el estudio retrospectivo de Corso (73), en el que pacientes tratados con radioterapia mayores de 70 años entre 2003 y 2011 tienen un beneficio en SG del 15,7 %.

El volumen, dosis y fraccionamiento a utilizar, así como la integración de la radio y la quimioterapia siguen siendo motivo de estudio.

Volumen de irradiación

En cuanto al volumen de irradiación, la irradiación limitada a la enfermedad macroscópica posquimioterapia y áreas ganglionares afectas inicialmente, tiene similar control local y patrón de recidiva así como mediana de supervivencia que la inclusión de la enfermedad previa a QT (74), y esta es la estrategia actualmente recomendada en las guías (75,76).

Dosis y fraccionamiento

El estudio Intergroup 0096 (77) comparó QT-RT con un fraccionamiento de 1,5 Gy dos veces al día, hasta una dosis de 45 Gy, con la misma dosis total administrada en fracciones de 1,8 Gy, 1 vez al día. La mejoría de los resultados con las dos dosis diarias, SG 23 vs. 19 meses y recidiva local 36 % vs. 52 %, estableció este fraccionamiento como el estándar. La dosis baja utilizada en el brazo estándar de este estudio Intergroup ha sido la principal crítica a este estudio y dos estudios han comparado el fraccionamiento de 1,5 Gy dos veces al día con escalada de dosis en el brazo estándar. Ambos fueron diseñados para demostrar la superioridad del fraccionamiento estándar a dosis altas sobre el esquema Intergroup y ambos fracasan en demostrar este objetivo, encontrando iguales resultados tanto en SG como en control local con ambos esquemas. Así, el estudio CONVERT utiliza en el brazo experimental 66 Gy

en sesiones diarias de 2 Gy. La mediana de OS y supervivencia libre de progresión local fueron 30 y 17,9 meses con el fraccionamiento de dos veces al día y 25 y 16 meses para el fraccionamiento diario. Los autores concluyen que, dado que no se ha podido demostrar la superioridad, el doble fraccionamiento diario sigue siendo el estándar. El otro estudio, CALGB 30610/RTOG 0538 (78) utiliza una dosis de 70 Gy en fracciones de 2 Gy/día. El estudio se suspendió tras un análisis intermedio que mostro una baja probabilidad de conseguir demostrar la superioridad del fraccionamiento convencional (la mediana de SG y a 5 años fue de 28,5 y 29 % para el esquema de Turrisi y 30,1 meses y 29 % para el fraccionamiento diario).

Otras estrategias que se han comparado con el esquema Intergroup han sido el hipofraccionamiento y la escalada de dosis con fraccionamiento acelerado. Qui y cols. comparan, en un ensayo clínico fase II, 45 Gy en dos fracciones diarias de 1,5 Gy con 65 Gy en 26 fracciones diarias de 2,5 Gy. En este caso los mejores resultados se obtuvieron con el hipofraccionamiento moderado en cuanto a PFS 23,9 meses vs. no alcanzada $p = 0,017$, la OS fue 33,6 vs. 39,3 meses, diferencias no significativas. Este estudio pone de relieve la importancia de acortar el tiempo de duración de la radioterapia y los autores consideran que esta estrategia debe ser explorada en estudios fase III (79). La escalada de dosis con fraccionamiento acelerado ha sido estudiada en otro ensayo fase II que compara 45 Gy en dos fracciones diarias de 1,5 Gy con 60 Gy con el mismo fraccionamiento. Se consiguió una mejor SG con la escalada de dosis (SG a dos años 75 vs. 48 %, OR 3,09 $p = 0,0005$). Sin embargo, no se explican las razones de esta mejoría dado que no hubo diferencias en control local, SLP, metástasis a distancia o efectos secundarios (80).

Por tanto, tras no haberse podido demostrar la superioridad de fraccionamiento convencional, el fraccionamiento acelerado, 45 Gy en dos fracciones diarias de 1,5 Gy, sigue siendo el estándar. Sin embargo, el aumento de la esofagitis (23 % vs. 11 % esofagitis grado 3 en el estudio de Turrisi) y la dificultad logística para la administración de dos fracciones al día, ha impedido la adherencia en la práctica clínica de este fraccionamiento y sigue siendo el fraccionamiento convencional a dosis altas, 66 Gy, el más utilizado en la mayoría de centros (81).

Integración radioterapia-quimioterapia

El estándar actual es la combinación de 4 ciclos de cisplatino etopósido iniciando la irradiación con el primer o segundo ciclo. En caso de afectación *bulky*, puede ser necesario esperar a la mayor respuesta a QT e iniciar RT después del tercer ciclo. El tratamiento concurrente ha demostrado mejoría en SG (82), al igual que el inicio precoz de la irradiación, con el primer y segundo ciclo, cuando

se utilizan esquemas con cisplatino (82-85). Igualmente, un metaanálisis encuentra como factor asociado a la SG el intervalo, menor a 30 días vs. mayor, entre el inicio de cualquier tratamiento y el fin de la irradiación torácica (mejor porcentaje de OS a 5 años RR 0,62 $p = 0,0003$) (86).

La introducción de inmunoterapia (ICI) en enfermedad extendida ha mejorado los resultados en SG sobre la quimioterapia estándar (87), por lo que actualmente se está estudiando la integración de inmunoterapia con QT-RT en enfermedad localizada. El estudio NRG LU005 que compara QT-RT con o sin atezolizumab está actualmente en marcha (88).

BIBLIOGRAFÍA

- Heron D, Saiful M, Herman JM. Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT); DemosMedical; 2019 p. 3-5
- Amin SA, Alam M, Baine MJ, et al. The impact of stereotactic body radiation therapy on the overall survival of patients diagnosed with early-stage non-small cell lung cancer. *Radiation Oncology* 2021;155:254-60. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.10.028
- Timmerman RD, Hu C, Michalski JM, et al. Long-term Results of Stereotactic Body Radiation Therapy in Medically Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2018;4(9):1287-8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.1258
- Videtic GM, Paulus R, Singh AK, et al. Long-term Follow-up on NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927): A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients with Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103(5):1077-84. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.051
- Swaminath, S, Parpia, M, Wierzbicki, V, Kundapur, S, L. LUSTRE: A Phase III Randomized Trial of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) vs. Conventionally Hypofractionated Radiotherapy (CRT) for Medically Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022. 114(5), 1061-1062;ISSN 0360-3016.
- Ball D, Mai GT, Vinod S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2019;20(4):494-503. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30896-9
- Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage 1 non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials (published correction appears in *Lancet Oncol* 2015;16(9):e427). *Lancet Oncol* 2015;16(6):630-7. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70168-3
- Chang JY, Mehran RJ, Feng L, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery. *Lancet Oncol* 2021;22(10):1448-57. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00401-0
- Chen H, Laba JM, Boldt RG, et al. Stereotactic ablative radiation therapy versus surgery in early lung cancer: a meta-analysis of propensity score studies. *International J Radiat Oncol Phys* 2018;101(1):186-94.
- Bartl AJ, Mahoney M, Hennon MW, et al. Systematic Review of Single-Fraction Stereotactic Body Radiation Therapy for Early Stage Non-Small-Cell Lung Cancer and Lung Oligometastases: How to Stop Worrying and Love One and Done. *Cancers (Basel)* 2022;14(3):790. DOI: 10.3390/cancers14030790
- Rodríguez De Dios N, Navarro-Martin A, Cigarral C, et al. GOECP/SEOR radiotherapy guidelines for non-small-cell lung cancer. *World J Clin Oncol* 2022;13(4):237-66. DOI: 10.5306/wjco.v13.i4.237
- Sebastian NT, Xu-Welliver M, Williams TM. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): contemporary insights and advances. *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl 21):S2451-S2464. DOI: 10.21037/jtd.2018.04.52
- Xiao Y, Papiez L, Paulus R, et al. Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage I-II non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(4):1235-42. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.11.019
- Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37(15):1316-25. DOI: 10.1200/JCO.2018.00622
- Lindberg K, Grozman V, Karlsson K, et al. The HILUS-Trial-a Prospective Nordic Multicenter Phase 2 Study of Ultracentral Lung Tumors Treated With Stereotactic Body Radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2021;16(7):1200-10. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.03.019
- Regnery S, Ristau J, Weykamp F, et al. Magnetic resonance guided adaptive stereotactic body radiotherapy for lung tumors in ultracentral location: the MAGELLAN trial (ARO 2021-3). *Radiat Oncol* 2022;17(1):102. DOI: 10.1186/s13014-022-02070-x
- Guckenberger M, Belka C, Bezjak A, et al. Practice recommendations for lung cancer radiotherapy during the COVID-19 pandemic: An ESTRO-ASTRO consensus statement. *Radiation Oncology* 2020;146:223-9. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.04.001
- Widder J, Postmus D, Ubbels JF, et al. Survival and quality of life after stereotactic or 3D-conformal radiotherapy for inoperable early-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e291-e297. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.052
- Wolff HB, Alberts L, Kastelijns EA, et al. Differences in Longitudinal Health Utility between Stereotactic Body Radiation Therapy and Surgery in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2018;13(5):689-98. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.01.021
- Nestle U, Adebahr S, Kaier K, et al. Quality of life after pulmonary stereotactic fractionated radiotherapy (SBRT): Results of the phase II STRIPE trial. *Radiation Oncology* 2020;148:82-8. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.03.018
- Iovoli AJ, Yu B, Ma SJ, et al. Quality of Life After Stereotactic Body Radiation Therapy or Surgery for Early-Stage NSCLC: A Systematic Review. *JTO Clin Res Rep* 2022;3(11):100417. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2022.100417
- Palma DA, Nguyen TK, Louie AV, et al. Measuring the Integration of Stereotactic Ablative Radiotherapy Plus Surgery for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5(5):681-8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.6993
- Altorki NK, McGraw TE, Borczuk AC, et al. Neoadjuvant durvalumab with or without stereotactic body radiotherapy in patients with early-stage non-small-cell lung cancer: a single-centre, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):824-35. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00149-2
- Perez CA, Stanley K, Rubin P, et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-small-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1980;45(11):2744-53. DOI: 10.1002/1097-0142(19800601)45:11<2744::aid-cn-cr2820451108>3.0.co;2-u
- Feins RH. Multi-modality treatment of non-small cell lung cancer. *Surg Clin North Am* 2002;82(3):611-20. DOI: 10.1016/S0039-6109(02)00019-1
- Pless M, Stupp R, Ris H, et al. Final Results of the SAKK 16/00 Trial: A randomized phase III trial comparing neoadjuvant chemoradiation to chemotherapy alone in stage IIIA/N2 non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 4):iv417-iv425. DOI: 10.1093/annonc/mdu3481
- Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPAUE). *J Clin Oncol* 2015;33(35):4194-201. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.6812

28. Osimertinib in Treating Participants With Stage I-III EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer Before Surgery. (s/f). Clinicaltrials.gov. Recuperado el 11 de junio de 2023. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03433469>
29. Neoadjuvant gefitinib followed by surgery and gefitinib in unresectable stage III NSCLC with EGFR mutations. - Full Text View - Clinicaltrials.gov. (s/f). Clinicaltrials.gov. Recuperado el 11 de junio de 2023. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02347839>
30. Myall NJ, Das M. Advances in the Treatment of Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Chest Med* 2020;41(2):211-22. DOI: 10.1016/j.ccm.2020.02.008
31. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998;352:257-63.
32. Harling L, Jayakumar S, Ashrafian H, et al. Mediastinal Radiotherapy after Adjuvant Chemotherapy for Resected Non-Small Cell Lung Cancer with N2 Lymphadenopathy: A Novel Meta-Analysis. *JTCVS Open* 2021;5:121-30. DOI: 10.1016/j.jxjon.2020.12.006
33. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, et al. LBA3_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement: Primary end- point analysis of LungART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. *Ann Oncol* 2020;31:S1178. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2280
34. Hui Z, Men Y, Hu C, et al. Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7:1178-85. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.1910
35. 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. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.2543
36. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al.; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(20):1919-29. DOI: 10.1056/NEJMoa1709937
37. Zhao J, Xia Y, Kaminski J, et al. Treatment-Related Death during Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Studies. *PLoS One* 2016;11(6):e0157455. DOI: 10.1371/journal.pone.0157455
38. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial. RTOG 9410 (published correction appears in *J Natl Cancer Inst* 2012;104(1):79). *J Natl Cancer Inst* 2011;103(19):1452-60. DOI: 10.1093/jnci/djr325
39. De Ruyscher D, Botterweck A, Dirx M, et al. Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study. *Ann Oncol* 2009;20(1):98-102. DOI: 10.1093/annonc/mdn559
40. Pallis AG, Gridelli C, Wedding U, et al. Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. *Ann Oncol* 2014;25(7):1270-83. DOI: 10.1093/annonc/mdu022
41. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III 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(5 Suppl):e314S-e340S. DOI: 10.1378/chest.12-2360
42. Daly ME, Singh N, Ismaila N, et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline (published online ahead of print, 2021 Dec 22). *J Clin Oncol* 2021;JCO2102528. DOI: 10.1200/JCO.2102528
43. Atagi S, Mizusawa J, Ishikura S, et al. Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial (JCOG0301). *Clin Lung Cancer* 2018;19(5):e619-e627. DOI: 10.1016/j.clc.2018.04.018
44. El Sharouni SY, Kal HB, Battermann JJ. Accelerated regrowth of non-small-cell lung tumours after induction chemotherapy. *Br J Cancer* 2003;89(12):2184-9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601418
45. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(5):497-530. DOI: 10.6004/jncn.2022.0025
46. Partridge M, Ramos M, Sardaro A, et al. Dose escalation for non-small cell lung cancer: analysis and modelling of published literature. *Radiother Oncol* 2011;99:6-11. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.02.014
47. Belderbos J, Uitterhoeve L, van Zandwijk N, et al.; EORTC LCG and RT Group. Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973). *Eur J Cancer* 2007;43(1):114-21. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.09.005
48. Maguire J, Khan I, McMenemin R, O'Rourke N, et al. SOCCAR: A randomised phase II trial comparing sequential vs. concurrent chemotherapy and radical hypofractionated radiotherapy in patients with inoperable stage III Non-Small Cell Lung Cancer and good performance status. *Eur J Cancer* 2014;50:2939-49. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.07.009
49. Kaster TS, Yaremko B, Palma DA, et al. Radical-intent hypofractionated radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review of the literature. *Clin Lung Cancer* 2015;16:71-9. DOI: 10.1016/j.clc.2014.08.002
50. Robinson SD, Tahir BA, Absalom KAR, et al. Radical accelerated radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC): A 5-year retrospective review of two dose fractionation schedules. *Radiother Oncol* 2020;143:37-43. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.08.025
51. Bradley JD, Hu C, Komaki RR, et al. Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(7):706-14. DOI: 10.1200/JCO.19.01162
52. Movsas B, Hu C, Sloan J, et al. Quality of Life Analysis of a Radiation Dose-Escalation Study of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the Radiation Therapy Oncology Group 0617 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2016;2(3):359-67. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.3969
53. Woodford C, Yartsev S, Dar AR, et al. Adaptive radiotherapy planning on decreasing gross tumor volumes as seen on megavoltage computed tomography images. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(4):1316-22. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.07.2369
54. Feddock J, Arnold SM, Shelton BJ, et al. Stereotactic body radiation therapy can be used safely to boost residual disease in locally advanced non-small cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(5):1325-31. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.011
55. Karam SD, Horne ZD, Hong RL, et al. Dose escalation with stereotactic body radiation therapy boost for locally advanced non small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2013;8:179. DOI: 10.1186/1748-717X-8-179
56. Higgins KA, Pillai RN, Chen Z, et al. Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy with SBRT Boost for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase I Study. *J Thorac Oncol* 2017;12(11):1687-95. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.07.036
57. van Elmpt W, De Ruyscher D, van der Salm A, et al. The PET-boost randomised phase II dose-escalation trial in non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2012;104(1):67-71. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.03.005
58. Vera P, Thureau S, Chaumet-Riffaud P, et al. Phase II Study of a Radiotherapy Total Dose Increase in Hypoxic Lesions Identified by 18F-Misonidazole PET/CT in Patients with Non-Small Cell Lung Carcinoma (RTEP5 Study). *J Nucl Med* 2017;58(7):1045-53. DOI: 10.2967/jnumed.116.188367
59. Micke P, Faldum A, Metz T, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer - What limits limited disease? *Lung Cancer* 2002;37(3):271-6. DOI: 10.1016/s0169-5002(02)00072-7
60. Small Cell Lung Cancer Guidelines (Internet). (cited 2023 May 21). Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1462>

61. Simone CB, Bogart JA, Cabrera AR, et al. Radiation Therapy for Small Cell Lung Cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2020;10(3):158-73. DOI: 10.1016/j.prro.2020.02.009
62. Li C, Xiong Y, Zhou Z, et al. Stereotactic body radiotherapy with concurrent chemotherapy extends survival of patients with limited stage small cell lung cancer: a single-center prospective phase II study. *Med Oncol* 2014;31(12):1-6
63. Safavi AH, Mak DY, Boldt RG, et al. Stereotactic ablative radiotherapy in T1-2N0M0 small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2021;160:179-86. DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.07.007
64. Verma V, Simone CB, Allen PK, et al. Multi-Institutional Experience of Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Stage I Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(2):362-71. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.10.041
65. Verma V, Simone CB, Allen PK, et al. Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for T1-T2N0 Small Cell Carcinoma According to Addition of Chemotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: A Multicenter Analysis. *Clin Lung Cancer* 2017;18(6):675-681.e1. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.03.009
66. Verma V, Hasan S, Wegner RE, et al. Stereotactic ablative radiation therapy versus conventionally fractionated radiation therapy for stage I small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2019;131:145-9. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.12.006
67. Mercier SL, Moore SM, Akurang D, et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Very Limited-Stage Small Cell Lung Cancer (VLS-SCLC). *Curr Oncol* 2022;30(1):100-9. DOI: 10.3390/curroncol30010008
68. Newman NB, Sherry AD, Byrne DW, et al. Stereotactic body radiotherapy versus conventional radiotherapy for early-stage small cell lung cancer. *J Radiat Oncol* 2019;8(2):239-48. DOI: 10.1007/s13566-019-00395-x
69. Singh R, Ansinelli H, Sharma D, et al. Clinical Outcomes Following Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Stage I Medically Inoperable Small Cell Lung Carcinoma: A Multi-Institutional Analysis From the RSSearch Patient Registry. *Am J Clin Oncol* 2019;42(7):602-6. DOI: 10.1097/JCO.0000000000000561
70. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992;10(6):890-5. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.6.890
71. Pignon JP, Arriagada R. Role of thoracic radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer: quantitative review based on the literature versus meta-analysis based on individual data. *J Clin Oncol* 1992;10(11):1819-20. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.11.1819
72. Gaspar LE, Gay EG, Crawford J, et al. Limited-stage small-cell lung cancer (stages I-III): observations from the National Cancer Data Base. *Clin Lung Cancer* 2005;6(6):355-60. DOI: 10.3816/CLC.2005.n.015
73. Corso CD, Rutter CE, Park HS, et al. Role of Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(36):4240-6. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.4270
74. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, et al. Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1987;5(4):592-600. DOI: 10.1200/JCO.1987.5.4.592
75. Le Pechoux C, Faivre-Finn C, Ramella S, et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the thoracic radiation treatment of small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2020;152:89-95. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.07.012
76. Couñago F, de la Pinta C, Gonzalo S, et al. GOECP/SEOR radiotherapy guidelines for small-cell lung cancer. *World J Clin Oncol* 2021;12(3):115-43. DOI: 10.5306/wjco.v12.i3.115
77. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340(4):265-71. DOI: 10.1056/NEJM199901283400403
78. Bogart J, Wang X, Masters G, et al. High-Dose Once-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: CALGB 30610 (Alliance)/RTOG 0538. *J Clin Oncol* 2023;41(13):2394-402. DOI: 10.1200/JCO.2021.01.359
79. Qiu B, Li QW, Liu JL, et al. Moderately Hypofractionated Once-Daily Compared With Twice-Daily Thoracic Radiation Therapy Concurrently With Etoposide and Cisplatin in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer: A Multicenter, Phase II, Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;111(2):424-35. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.05.003
80. Granberg BH, Killingberg KT, Fløtten Ø, et al. High-dose versus standard-dose twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited stage small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(3):321-31. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30742-7
81. Levy A, Hendriks LEL, Le Péchoux C, et al. Current management of limited-stage SCLC and CONVERT trial impact: Results of the EORTC Lung Cancer Group survey. *Lung Cancer* 2019;136:145-7. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.08.007
82. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3054-60. DOI: 10.1200/JCO.2002.12.071
83. Skarlos DV, Samantas E, Briassoulis E, et al. Randomized comparison of early versus late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2001;12(9):1231-8. DOI: 10.1023/a:1012295131640
84. Spiro SG, James LE, Rudd RM, et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3823-30. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.3181
85. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1997;15(3):893-900. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.3.893
86. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1057-63. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.9793
87. Liu X, Xing H, Liu B. Current status and future perspectives of immune checkpoint inhibitors in extensive-stage small cell lung cancer. *Am J Cancer Res* 2022;12(6):2447-64.
88. Ross HJ, Hu C, Higgins KA, et al. NRG Oncology/Alliance LU005: A phase II/III randomized clinical trial of chemoradiation versus chemoradiation plus atezolizumab in limited stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):TPS9082-TPS9082.

Algoritmo terapéutico del cáncer de pulmón con afectación ganglionar

Carlos Aguado de la Rosa

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Palabras clave:

Cáncer de pulmón.
Adyuvancia.
Perioperatorio.
Inmunoterapia.
Cirugía. Resecable.

Keywords:

Lung cancer.
Adjuvant.
Perioperative.
Immunotherapy.
Surgery. Resectable.

Resumen

Aproximadamente 30 % de pacientes con cáncer de pulmón presentan afectación ganglionar al diagnóstico. El tratamiento de estos pacientes se decide dentro del comité multidisciplinar. En algunos casos, la cirugía de entrada seguida de tratamiento adyuvante, sigue siendo la opción preferida. Sin embargo, el tratamiento perioperatorio está adquiriendo un papel cada vez más relevante en este escenario.

Varios estudios han demostrado el impacto en supervivencia de los esquemas de inmunoterapia combinados con quimioterapia en el contexto neoadyuvante. A su vez, las terapias dirigidas también se han instaurado como estándar en adyuvancia, y se está evaluando su papel en el contexto neoadyuvante. En la enfermedad irreseccable, el tratamiento de mantenimiento con inmunoterapia tras quimiorradioterapia (QTRT) radical, ha mejorado la supervivencia de estos pacientes, y se ha instaurado como el nuevo estándar.

Abstract

Approximately 30 % of patients with lung cancer present lymph node involvement at diagnosis. The treatment of these patients is decided by the multidisciplinary tumor board. In some cases, initial surgery followed by adjuvant treatment remains the preferred option. However, perioperative treatment is increasing in this scenario.

Several studies have shown the impact on survival of chemoimmunotherapy regimens in the neoadjuvant setting. In turn, targeted therapies have also been established as standard in adjuvant therapy, and their role in the neoadjuvant setting is being evaluated. In unresectable disease, maintenance treatment with immunotherapy after radical chemoradiotherapy has improved the survival of these patients, and has established itself as the new standard.

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflicto de intereses.

Aguado de la Rosa C. Algoritmo terapéutico del cáncer de pulmón con afectación ganglionar. Rev Cáncer 2023;37(3):148-154

DOI: 10.20960/revcancer.00038

Correspondencia:

Carlos Aguado de la Rosa. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. C/ Doctor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid
e-mail: carlos.aguado84@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 60-70 % de los casos de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) son diagnosticados en etapas avanzadas con presencia de metástasis a distancia. Sin embargo, 30-40 % de casos son diagnosticados en estadios localizados (I, II) o localmente avanzados (estadios III). Además, la previsión es que en los próximos años el número de diagnósticos en enfermedad localizada siga en aumento, gracias a la implementación de programas de screening y detección precoz.

A pesar del diagnóstico temprano, el pronóstico de estos pacientes sigue siendo pobre, con cifras de supervivencia a 5 años que oscilan desde 90 % en estadios IA a 33 % en estadios IIIB, según la octava y última edición de la clasificación TNM (1).

CLASIFICACIÓN DE LA AFECTACIÓN GANGLIONAR

El estadiaje de la enfermedad dependerá de las regiones ganglionares afectas. De esta forma, estaremos ante una afectación N1 en aquellos casos con diseminación ganglionar peribronquial o perihiliar (regiones 10-11); o bien casos de afectación N2, cuando los ganglios afectados se localizan a nivel mediastínico paratraqueales o paraaórticos ipsilaterales al tumor primario y subcarinales. Por último, la afectación N3, cuando existe diseminación ganglionar a nivel contralateral al tumor primario, o bien afectación supraclavicular.

Por tanto, podemos encontrarnos diferentes situaciones con enfermedad ganglionar donde quedan incluidos los estadios II y III (Tabla I). Esta afectación ganglionar implica importantes diferencias pronósticas entre estadios, así como un manejo diferente de la enfermedad. Para ello, es necesario un estadiaje adecuado y un intento de confirmación de la afectación ganglionar.

Principalmente entre las pruebas de estadiaje no invasivas, encontramos la tomografía computarizada (TC) de tórax

y la tomografía por emisión de positrones (PET). La TC puede ofrecernos una alta sospecha de afectación ganglionar, tanto por tamaño o signos radiológicos de actividad tumoral. Sin embargo, la técnica que mejor permite discriminar la presencia o no de afectación ganglionar es el PET. Una imagen sospechosa en PET a nivel mediastínico, obliga a la realización de prueba histológica confirmatoria.

Existen situaciones de una alta probabilidad de falsos negativos en el PET y que, dada la alta probabilidad de afectación tumoral, se debe hacer una prueba de despistaje. Estos casos serían: tumores de localización central, mayores de 3 cm o donde la imagen ganglionar presente un tamaño sospechoso.

Existen otras técnicas invasivas que siempre deben realizarse de forma confirmatoria ante una sospecha de afectación ganglionar. La ecobroncoscopia (EBUS) suele ser la opción preferida en la estadificación del mediastino y de la enfermedad hilar. Se pueden utilizar tanto sondas lineales como radiales, que permiten explorar con ultrasonidos todo el árbol traqueobronquial y realizar estudio de adenopatías de aspecto sospechoso. Una técnica alternativa en casos de adenopatías periesofágicas o de gran tamaño es la ecoendoscopia (EUS).

Otra alternativa más tradicional es la mediastinoscopia. Todavía sigue siendo la opción preferida de entrada en algunos centros, dada su alta sensibilidad y posibilidad de toma de biopsia adecuada. Sin embargo, la logística para su realización, los riesgos quirúrgicos y la mejoría en las técnicas y formación del personal en las pruebas endoscópicas, han ido limitando su uso a situaciones concretas.

EL COMITÉ MULTIDISCIPLINAR

Como hemos comentado previamente, la estadificación y la decisión adecuada de manejo de estos pacientes debe tomarse dentro del comité multidisciplinar. Una vez confirmada la afectación ganglionar, el primer paso es definir la resecabilidad de la enfermedad.

Tabla I. Clasificación de estadios según afectación ganglionar según TNM

T	N1	N2	N3
T1	II B	III A	III B
T2	II B	III A	III B
T3	III A	III B	III C
T4	III A	III B	III C

Los criterios de reseccabilidad pueden variar según la experiencia del equipo de cirujanos. Para la valoración de reseccabilidad, se debe tener en cuenta tanto el tumor primario como la afectación ganglionar. Se consideran irresecables aquellos tumores T4 que invadan o afecten a estructuras cercanas como diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente, esófago y carina. No supone una limitación de entrada a la cirugía un tumor T4 por tamaño o por nódulos separados en otro lóbulo.

Otra definición importante a la hora de decidir la mayor o menor probabilidad de rescate quirúrgico será la existencia de una afectación ganglionar multiestación (suele definirse por más de 2 regiones ganglionares afectas) y/o enfermedad *bulky* (afectación ganglionar voluminosa o en forma de conglomerados). Aunque debido a la mejoría de resultados de los esquemas de neoadyuvancia y las técnicas quirúrgicas, estos criterios de irresecabilidad absoluta se están modificando.

Los casos que todavía se consideran irresecables de entrada son N3 (afectación ganglionar contralateral o supraclaviculares), que se clasifican como estadios IIIB y IIIC.

Por otro lado, se encuentra la operabilidad del paciente. Esta vendrá definida principalmente por el tipo de cirugía pulmonar necesaria para alcanzar una resección completa (lobectomía, bilobectomía, segmentectomía, neumonectomía) y la capacidad pulmonar del paciente, así como las comorbilidades.

Una vez evaluados estos puntos, podemos encontrarnos con diferentes situaciones:

1. Casos sin afectación clínica del mediastino antes de la cirugía:
 - T1-3 N1 → Cirugía seguido de tratamiento adyuvante.
2. Casos con afectación de mediastino antes de la cirugía:
 - T1-3 N2 → Neoadyuvancia seguido de cirugía o quimiorradioterapia radical.
 - Tx N3 → Quimiorradioterapia radical.

ENFERMEDAD IRRESECABLE

Históricamente, el tratamiento estándar en enfermedad irresecable ha sido la quimioterapia concurrente con radioterapia (QTRT) seguido de observación, con unos resultados de supervivencia a 5 años del 15-30 % (2).

El estudio PACIFIC evaluaba el impacto de 12 meses de durvalumab (anti-PDL1) como mantenimiento tras QTRT concomitante. En el primer análisis, los resultados de SLP

y SG fueron favorables para el brazo de mantenimiento con durvalumab, suponiendo un cambio en el manejo de estos pacientes (3). En la última actualización a 5 años, el beneficio con la inmunoterapia es mantenido, con una SLP 33 % vs. 19 % y SG del 43 % vs. 33 % (4). Durvalumab mejoró de forma significativa los resultados independientemente de la expresión de PDL1. Sin embargo, un análisis exploratorio por subgrupos en función de PDL1 sugería una ausencia de beneficio en SG en los pacientes con expresión negativa, motivo por el cual la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha quedado condicionada a la expresión positiva de PDL1 en el tumor.

En este contexto, se ha evaluado la adición de inmunoterapia durante la fase de inducción con QTRT. Sin embargo, los resultados de seguridad presentados hasta la fecha no han sido favorables.

ENFERMEDAD RESECABLE. TRATAMIENTO ADYUVANTE

El tratamiento quirúrgico de entrada sigue siendo el estándar en estadios tempranos, así como en algunos casos de enfermedad con estadio IIIA. Varios estudios randomizados han demostrado el beneficio en supervivencia con el tratamiento adyuvante basado en esquema de quimioterapia con platino (preferiblemente cisplatino). El estudio IALT demostró un incremento absoluto en supervivencia del 4 % a 5 años con la adición de 4 ciclos de quimioterapia adyuvante (5). El estudio ANITA, a su vez, consiguió confirmar este incremento en supervivencia del 8 % en pacientes que recibían quimioterapia adyuvante (6). A pesar de este avance, la mejora en supervivencia en estos pacientes ha seguido siendo limitada, con tasa de recaída o muerte desde 45 % en estadios IB a 75 % en estadios III. El metaanálisis (LACE), incluyendo hasta 4 000 pacientes de diferentes estudios de adyuvancia, mostraba un beneficio absoluto en supervivencia para pacientes con estadios IIA (tumores > 4 cm) a IIIB según la 8.ª edición de TNM, que recibían QT era del 5 % (frente a los que no la recibían) (7).

En un análisis retrospectivo llevado a cabo en diferentes países europeos, se pudo determinar que hasta 50 % de pacientes intervenidos, con indicación de adyuvancia, no recibían tratamiento QT por diferentes motivos. Entre los que lo recibían, un número elevado de pacientes no conseguían finalizar el número de ciclos de tratamiento preestablecido (8).

Por este motivo, los esquemas de platino en adyuvancia y neoadyuvancia se han establecido como el tratamiento estándar en enfermedad resecable durante más de 20 años. Sin embargo, en los últimos años se están llevando

a cabo diferentes estudios evaluando el papel de la inmunoterapia en contexto adyuvante.

El estudio IMPOWER 010, evaluaba el papel de atezolizumab adyuvante 1 año en pacientes con estadios IB-III A, con enfermedad completamente reseca da y tras haber recibido quimioterapia adyuvante basada en platino. El diseño del estudio establecía un análisis jerarquizado de evaluación de los diferentes objetivos. El estudio fue positivo con un beneficio en SLE a favor del brazo experimental en aquellos pacientes con expresión positiva de PDL1 y estadios II-III A, con 60 % vs. 48 % de pacientes libres de enfermedad a 3 años (HR 0,66, reducción riesgo de recidiva del 34 %). En el análisis de subgrupos también se observó que el grupo con mayor magnitud de beneficio fue el que presentaba expresión de PDL1 > 50 %, con 25 % de pacientes más que no presentaron recaída en el brazo de atezolizumab a 3 años (HR 0,43). Por este motivo, la aprobación de indicación de atezolizumab adyuvante en Europa ha quedado restringida a pacientes con estadios II-III A y expresión PDL1 > 50 % (9). A pesar de una tendencia a mayor supervivencia global con atezolizumab en población PDL1 > 1 %, los resultados no han demostrado un beneficio significativo hasta la fecha (10).

Por otro lado, el estudio PEARLS, presentaba un diseño similar al anterior. En este caso, se permitía la inclusión con los mismos estadios, independientemente de la expresión de PDL1, y que podían haber recibido quimioterapia adyuvante (a juicio del investigador). En este caso, los pacientes eran randomizados a recibir Pembrolizumab adyuvante durante 1 año frente a un brazo de placebo. El diseño del estudio contemplaba dos objetivos primarios: SLE independientemente de PDL1, y en población con PDL1 > 50 %. En este caso, se alcanzó uno de los objetivos primarios del estudio, con pembrolizumab demostrando aumento significativo de la SLE frente a placebo en todos los estadios, desde IB a III A, independientemente de la expresión de PDL1, con SG 54 m vs. 42 m (HR 0,76). En cambio, no se objetivaron diferencias significativas en el otro objetivo primario a favor del brazo experimental en la población PDL1 > 50 %. (11). Los resultados de supervivencia global son inmaduros hasta la fecha.

Otros estudios de adyuvancia similares se encuentran pendientes de resultados, tanto con durvalumab (CCTG BR.31), como nivolumab (ANVIL).

Las terapias dirigidas también han demostrado su papel en el contexto adyuvante. Estudios previos con TKI de 1G en adyuvancia, comparados con QT, consiguieron demostrar aumento en SLE, pero sin impacto en SG.

El estudio ADAURA incluía pacientes con enfermedad reseca da desde estadio IB-III A con mutación frecuente de EGFR (exón 19 y 21). Tras la cirugía, los pacientes podían

recibir QT posoperatoria a discreción del investigador. Los primeros resultados del objetivo primario SLE, demostraron una importante mejora significativa de esta entre los pacientes que recibieron osimertinib durante 3 años (vs. placebo), con una HR de 0,20 (12). La actualización de resultados a 3 años mostraba una SLE del 70 % con osimertinib vs. 29 % (con placebo), con HR 0,23 (13).

A su vez, el fármaco demostró reducción de riesgo de recaída a nivel cerebral (HR 0,24). Recientemente se han actualizado los resultados de SG del estudio, mostrando un aumento significativo con osimertinib, con un beneficio absoluto a 5 años del 10 % (HR 0,49) (14). En el análisis de subgrupos, el mayor beneficio se alcanzó en los pacientes con estadio III A (SG 5 años del 85 % vs. 67 %). El beneficio en SLE y SG se demostró tanto en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante como los que no la recibieron.

Dado el beneficio de esta estrategia en paciente con enfermedad localizada, se está evaluando el tratamiento neoadyuvante con osimertinib en estadios II-III reseca bles (NeoADAURA).

A su vez, se está explorando el papel de los inhibidores de ALK en adyuvancia en pacientes con traslocación de ALK con estadios IB-III A completamente reseca dos.

ENFERMEDAD RESECA BLE. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

De forma paralela a la adyuvancia, también se ha estudiado la quimioterapia neoadyuvante en enfermedad reseca ble. Los primeros estudios de neoadyuvancia se basaban en el racional de que, tras la resección quirúrgica, se limitaba la posible llegada del tratamiento adyuvante a la zona del tumor. Los primeros estudios de neoadyuvancia demostraron una mejora en la tasa de resección completa, así como mejora del control local y supervivencia (15). Entre otros potenciales beneficios del tratamiento preoperatorio están la posibilidad de evaluar la respuesta tumoral *in vivo*, reducir volumen y estadio tumoral previo a la cirugía, así como el tratamiento temprano de la enfermedad micrometastásica.

Hasta la fecha, no hay ningún estudio randomizado en cáncer de pulmón que haya demostrado beneficio de un tratamiento perioperatorio sobre otro. El fase III NATCH randomizó a más de 600 pacientes a diferentes brazos de solo cirugía, neoadyuvancia o adyuvancia. Las cifras de supervivencia a 5 años fueron de aproximadamente el 45 % en los 3 brazos del tratamiento, sin encontrar diferencias significativas en los resultados entre ambos brazos (16). El estudio reveló que un mayor número de pacientes conse-

guían completar el esquema de tratamiento neoadyuvante frente a los que recibían el tratamiento en adyuvancia.

Un metaanálisis, que incluía hasta 15 estudios randomizados, demostró un beneficio absoluto del 5 % del tratamiento neoadyuvante frente a observación. En este estudio, la supervivencia libre de recaída con la QT preoperatoria mejoraba del 30 al 36 % (17).

Como hemos visto previamente, la inmunoterapia con inhibidores de *checkpoint* inmune ha demostrado un claro beneficio en la enfermedad irreseccable, así como tras la enfermedad completamente reseccada. El racional de la inmunoterapia en el escenario neoadyuvante se basa en la hipótesis de que una mayor carga antigénica tumoral podría mejorar la presentación inicial a las células T. De esta forma, generar una expansión clonal de células T, prediciendo una mejora en supervivencia, tal y como se ha visto en otros tumores, como el melanoma. La activación temprana de las células T, puede ayudar a la eliminación de enfermedad micrometastásica tras la resección quirúrgica del tumor inicial, reduciendo la probabilidad de recidiva, más allá de reducir el tamaño inicial del tumor (18). Esta actividad antitumoral también podría darse por un mecanismo de limitar la diseminación tumoral a través de los ganglios linfáticos, que es donde se produce la presentación antigénica a las células T.

La primera evidencia del papel de la inmunoterapia neoadyuvante en cáncer de pulmón viene de un estudio piloto de 20 pacientes con estadios I-III reseccables, que recibieron 2 dosis de nivolumab neoadyuvante seguido de resección quirúrgica. Tan solo 2 pacientes presentaron respuesta parcial radiológica, pero la respuesta patológica mayor (menso del 10 % de tumor residual en la pieza quirúrgica) fue del 45 %. Además 2 pacientes presentaron una respuesta patológica completa (RPC) (19). En una actualización reciente de supervivencia de este estudio, las tasas a 5 años de supervivencia libre de recaída y de supervivencia global fueron del 60 y del 80 %, respectivamente (20). A destacar que casi el 90 % de los pacientes con una RPM seguían vivos y libres de enfermedad a 5 años. En estudio traslacional, una mayor carga mutacional en el tumor se correlacionó con mayor probabilidad de RPM, pero no con aumento de supervivencia. Entre los pacientes con RPM se pudo detectar una mayor población de células T específicas de tumor tanto a nivel de sangre periférica como en el lecho tumoral.

El estudio LCMC3 fue un estudio fase II de un solo brazo donde los pacientes recibían 2 dosis de atezolizumab neoadyuvante. El primer análisis incluyendo 150 pacientes con estadios IB-III B presentó una tasa de RPM del 20 %, con una supervivencia a 3 años del 80 % (21).

Otros estudios también han evaluado la combinación de doble inmunoterapia con antiPD1 + anti-CTLA4. El fase II

NEOSTAR randomizaba unos 45 pacientes con estadios IB-III A reseccables a recibir neoadyuvancia con nivolumab en monoterapia o en combinación con ipilimumab. La tasa de RPM con la monoterapia fue del 22 % y del 38 % con la combinación. El brazo de tratamiento combinado consiguió un mayor número de pacientes con respuesta patológica completa (22).

EL fase II NeoCOAST estudió la neoadyuvancia con durvalumab en monoterapia así como en combinación con oleclumab (fármaco anti-CD73) o monalizumab (anticuerpo antiNKG2A) en pacientes con estadios I-III A, mostrando unas tasas de respuesta de RPM de 11 %, 19 %, 30 % y RPC de 4 %, 9 % y 10 %, respectivamente. A nivel traslacional, se pudo observar que los brazos con tratamiento en combinación mostraban un mayor microambiente tumoral inflamado y mayor expresión de firma génica inflamatoria que el brazo en monoterapia (23).

Estos estudios iniciales han sentado las bases para evaluar la combinación de quimioterapia e inmunoterapia. La quimioterapia provoca muerte celular generando la liberación de neoantígenos tumorales que pueden generar una expansión de células T citotóxicas bajo la influencia de la inmunoterapia. Un primer estudio fase II evaluó la combinación de quimioterapia con Ipilimumab en estadios IB-III A (24). Se observó una mayor activación de linfocitos CD4 y CD8 en sangre y tumor, pero sin observar una mayor activación de células T citotóxicas tumorales.

Otro fase II, evaluó la combinación de quimioterapia con atezolizumab seguido de cirugía. De los 30 pacientes tratados, 55 % presentaron RPM y 33 % una RPC. La mayoría de pacientes incluidos en este estudio eran III A, donde pudo observarse una alta respuesta y negativización de la enfermedad ganglionar (25).

El estudio fase II NADIM, coordinado por el Grupo Español de Cáncer de Pulmón evaluó quimioinmunoterapia neoadyuvante con carboplatino, paclitaxel y nivolumab seguido de nivolumab adyuvante tras cirugía en pacientes con estadios III A. Más de la mitad de los pacientes incluidos en el estudio presentaron estadios N2 multiestación (26). Los resultados mostraron una tasa de RPM del 83 %, con 60 % de pacientes con RPC. Casi 90 % de pacientes que alcanzaron RPC seguían vivos tras 3 años de seguimiento. En el estudio tampoco pudo encontrarse una clara correlación entre la expresión de PDL1 o TMB y una mayor tasa de respuesta. Posterior a este estudio, se ha llevado a cabo el fase II randomizado NADIM II, en pacientes con estadio III A, comparando la misma estrategia de quimioinmunoterapia frente a solo quimioterapia. Los pacientes que recibían la combinación presentaron una mayor RPC y RPM (36 % vs. 7 % y 54 % vs. 14 %, respectivamente). Los resultados publicados recientemente muestran una mejora significativa en la supervivencia libre de recaída

a 2 años: 67 % vs. 41 %; HR 0,47, así como resultados prometedores aunque todavía inmaduros en SG: 85 % vs. 64 %, HR 0,43) (27).

Estos estudios vienen a reforzar la evidencia demostrada y publicada recientemente en varios estudios fase III.

El estudio CM 816, evaluaba la combinación de nivolumab + QT en neoadyuvancia en estadios IB-IIIa resecables. Sus dos objetivos primarios, RCP y SLE se alcanzaron de forma significativa. Los pacientes que recibían la combinación de QT + Nivolumab presentaron RCP del 24 % vs. 2 % del brazo de QT. Por otro lado, la actualización de SLE a 3 años, mostraba casi 15 % de pacientes más libres de enfermedad que la rama de solo QT (57 % vs. 43 %, HR 0,68). En cuanto a SG, aunque los resultados no son estadísticamente significativos, sí que se aprecia una clara tendencia favorable y separación de curvas con el brazo experimental (SG a 3 años 78 % vs. 64 %, HR 0,62) (28). A pesar de que se incluyeron pacientes independientemente de la expresión de PDL1, el análisis de subgrupos demostró un mayor beneficio a mayor expresión de este. Un 60 % de pacientes reclutados fueron estadios IIIa, subgrupo en el que se observó un mayor beneficio del brazo experimental (29).

En este estudio, se evaluó solo el efecto del tratamiento preoperatorio. Pero otros estudios que incluyen tratamiento posoperatorio, ya han presentado resultados favorables.

El estudio Keynote 671 analiza el tratamiento perioperatorio con pembrolizumab en pacientes con estadios II y III resecables. El estudio aleatorizó 800 pacientes a recibir tratamiento neoadyuvante con la combinación de QT basada en platino + pembrolizumab seguido de tratamiento adyuvante con pembrolizumab durante 1 año, frente a QT + placebo. El estudio demostró mejoría significativa del objetivo primario del estudio (SLE), con 62 % vs. 40 % de pacientes libres de recaída a 2 años en el brazo experimental vs. brazo control, respectivamente, con HR 0,58. Aunque los resultados de SG no fueron significativos debido al corto seguimiento, se objetiva una tendencia inicial a favor del tratamiento con pembrolizumab (HR 0,73). En cuanto a tasa de respuestas patológicas mayores, el 30 % de los pacientes tratados con la combinación de Pembrolizumab presentaron RPM frente a 11 % del brazo control. En RP completa, estas fueron del 18 % vs. 4 %. Los pacientes que alcanzaron una RPM o RPC presentaron un mayor beneficio en SLE (30). Como era esperable, los pacientes con mayor expresión de PDL1 presentaron un mayor beneficio en SLE, aunque el beneficio también se daba en pacientes con expresión negativa.

El estudio AEGEAN, incluía población con estadio II y IIIB (N2) resecable, comparando la combinación de QT basada en platino y durvalumab seguido de durvalumab

poscirugía vs. QT neoadyuvante. Al igual que el estudio CM 861, los objetivos principales del estudio fueron RCP y SLE. Ambos fueron positivos con una RPC 17 % en brazo de durvalumab vs. 4 %, y los resultados de SLE a 2 años fueron del 63 % (vs. 52 %), con HR 0,68 (31).

Un ensayo similar es NeoTOARCH, evaluando en este caso el efecto de toripalimab en estadios II-III resecables. A diferencia de los ensayos anteriores, un 4º ciclo de QT +/- toripalimab se administraba tras la cirugía. Los resultados a nivel de RPC fueron del 28 % (vs. 1 % en solo QT). La SLE a 2 años fue 65 % vs. 38 % para el brazo de combinación, respectivamente.

Se desconoce el beneficio real de añadir tratamiento adyuvante de inmunoterapia tras una neoadyuvancia con QT-IT, ya que no se disponen de resultados de estudios randomizados

CONCLUSIONES

El cáncer de pulmón con afectación ganglionar es una enfermedad heterogénea, que abarca diferentes situaciones. En todas ellas el manejo multimodal es necesario, lo que resalta la importancia del comité multidisciplinar. En algunos casos, la cirugía de entrada seguido de tratamiento adyuvante sigue siendo el estándar; mientras que otras situaciones obligan a un tratamiento sistémico previo a la cirugía. En casos de enfermedad no resecable, la combinación de QTRT sigue siendo la mejor opción. Al igual que en la enfermedad metastásica, la irrupción de las terapias dirigidas y la inmunoterapia en este contexto de enfermedad localizada está mejorando la supervivencia de estos pacientes, y ya son parte de la práctica clínica habitual. Estos avances sumados a la optimización e implementación del *screening* precoz, abren una nueva era en esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11(1):39-51. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.09.000
2. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, 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. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.2543
3. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379(24):2342-50. DOI: 10.1056/NEJMoa1809697
4. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, et al. Five-Year Survival Outcomes from the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell

- Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(12):1301-11. DOI: 10.1200/JCO2101308
5. Dunant A, Pignon JP, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: contribution of the International Adjuvant Lung Trial. *Clin Cancer Res* 2005;11(13 Pt 2):5017s-5021s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-9006
 6. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(9):719-27. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70804-X
 7. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3552-9. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9030
 8. Chouaid C, Danson S, Andreas S, Siakpere O, Benjamin L, Ehness R, et al. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. *Lung Cancer* 2018;124:310-6. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.07.042
 9. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csátsi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398(10308):1344-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5
 10. Wakelee H, Altorki N, Felip E, Bennett E, Gitlitz BJ, Zhou C. PL03.09 IMpower010. Overall Survival Interim Analysis of a Phase III Study of Atezolizumab vs Best Supportive Care in Resected NSCLC. *J Thorac Oncol* 2022;17(9):S2. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.07.013
 11. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(10):1274-86. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6
 12. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(18):1711-23. DOI: 10.1056/NEJMoa2027071
 13. Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol* 2023;41(10):1830-40. DOI: 10.1200/JCO22.02186
 14. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med* 2023;389(2):137-47. DOI: 10.1056/NEJMoa2304594
 15. Einhorn LH. Neoadjuvant therapy of stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1988;46(3):362-5. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)65950-4
 16. Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Morán T, Astudillo J, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3138-45. DOI: 10.1200/JCO2009.276204
 17. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014;383(9928):1561-71. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5
 18. Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science* 2020;367(6477):eaax0182. DOI: 10.1126/science.aax0182
 19. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, Anagnostou V, Cottrell TR, Hellmann MD, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(21):1976-86. DOI: 10.1056/NEJMoa1716078
 20. Rosner S, Reuss JE, Zahurak M, Zhang J, Zeng Z, Taube J, et al. Five-Year Clinical Outcomes after Neoadjuvant Nivolumab in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2023;29(4):705-10. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2994
 21. Chaft JE, Oezkan F, Kris MG, Bunn PA, Wistuba II, Kwiatkowski DJ, et al. Neoadjuvant atezolizumab for resectable non-small cell lung cancer: an open-label, single-arm phase II trial. *Nat Med* 2022;28(10):2155-61. DOI: 10.1038/s41591-022-01962-5
 22. Cascone T, William WN Jr, Weissferdt A, Leung CH, Lin HY, Pataer A, et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial. *Nat Med* 2021;27(3):504-14. DOI: 10.1038/s41591-020-01224-2
 23. Spicer J, Cascone T, Kar G, Zheng Y, Blando J, Tan TH, et al. Platform study of neoadjuvant durvalumab (D) alone or combined with novel agents in patients (pts) with resectable, early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Pharmacodynamic correlates and circulating tumor DNA (ctDNA) dynamics in the NeoCOAST study. *Ann Oncol* 2022;33(suppl_7):S427-S437.
 24. Yi JS, Ready N, Healy P, Dumbauld C, Osborne R, Berry M, et al. Immune Activation in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy Plus Ipilimumab. *Clin Cancer Res* 2017;23(24):7474-82. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2005
 25. Shu CA, Gainor JF, Awad MM, Chiuzan C, Grigg CM, Pabani A, et al. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(6):786-95. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30140-6
 26. Provencio M, Nadal E, Insa A, García-Campelo MR, Casal-Rubio J, Dómine M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(11):1413-22. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30453-8
 27. Provencio M, Nadal E, González-Larriba JL, Martínez-Martí A, Bernabé R, Bosch-Barrera J, et al. Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023;389(6):504-13. DOI: 10.1056/NEJMoa2215530
 28. Girard N, Spicer J, Provencio M, Lu S, Wang C, Awad M, et al. Neoadjuvant nivolumab (N) + platinum-doublet chemotherapy (C) for resectable NSCLC: 3-y update from CheckMate 816. *J Thorac Oncol* 2023;18(4 Suppl): S89-S90.
 29. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(21):1973-85. DOI: 10.1056/NEJMoa2202170
 30. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023;389(6):491-503. DOI: 10.1056/NEJMoa2302983
 31. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. AEGEAN: A phase 3 trial of neoadjuvant durvalumab + chemotherapy followed by adjuvant durvalumab in patients with resectable NSCLC. *Cancer Res* 2023;83(8_Supplement):CT005.

Carcinoma no microcítico de pulmón EGFR mutado en estadios tempranos

Sergio Martínez Recio, Margarita Majem Tarruella

Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Resumen

El carcinoma no microcítico de pulmón (CPCNP) en estadios tempranos (I-IIIa) presenta mutación del gen del receptor factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el 13-17 % de los pacientes en países occidentales, siendo mayor en población asiática. Sus características clínicas, radiológicas y moleculares difieren discretamente tanto del CPCNP en estadio temprano sin mutación EGFR como del CPCNP en estadio avanzado con mutación EGFR.

Recientemente, el tratamiento adyuvante con osimertinib, un inhibidor de la tirosina-quinasa de EGFR de tercera generación, ha demostrado mejorar los resultados en estos pacientes, suponiendo un cambio en la práctica clínica. En esta revisión se presentan los aspectos epidemiológicos y las características clínicas, radiológicas y moleculares de esta población, y también se revisan las particularidades del empleo de quimioterapia e inmunoterapia complementarias y se incluye la evidencia disponible sobre el tratamiento con inhibidores de EGFR en tratamiento adyuvante o neoadyuvante en este escenario.

Palabras clave:

Estadio temprano.
Mutación de EGFR.
Osimertinib.

Abstract

Non-small-cell lung cancer (NSCLC) in early stages (I-IIIa) presents an epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation in 13-17 % of patients in western countries, being more common in Asian populations. Clinical, radiological and molecular characteristics of these patients differ slightly from both those in early-stage NSCLC without EGFR mutation and those in advanced NSCLC with EGFR mutation.

Recently, adjuvant treatment with osimertinib, a third-generation inhibitor, has resulted in an improvement in patients with EGFR mutation, representing a change in clinical practice. This review presents the epidemiological aspect as well as clinical, radiological and molecular characteristics of this population. We also review the particularities of adjuvant chemotherapy and immunotherapy as well as the available evidence regarding treatment with EGFR inhibitors in the adjuvant and in the neoadjuvant settings.

Keywords:

Early stage. EGFR
mutation. Osimertinib.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Martínez Recio S, Majem Tarruella M. Carcinoma no microcítico de pulmón EGFR mutado en estadios tempranos. Rev Cáncer 2023;37(3):155-163

DOI: 10.20960/revcancer.00035

Correspondencia:

Margarita Majem Tarruella. Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
C/ Sant Quintí, 89. 08041 Barcelona
e-mail: mmajem@santpau.cat

INTRODUCCIÓN: BIOLOGÍA MOLECULAR, EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO

La mutación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR por sus siglas en inglés) es una de las principales mutaciones activadoras en carcinoma de pulmón no microcítico (CPCNP), constituyendo un subtipo específico con implicaciones clínicas y terapéuticas concretas. Las alteraciones más frecuentes son la delección del exón 19 y la mutación L858R (90 % de los casos), siendo las llamadas mutaciones sensibilizantes clásicas (1). Otras mutaciones son las llamadas mutaciones poco comunes (destacando G719X, S768I y L861Q entre los exones 18 y 21 y la inserción del exón 20) (1,2). Todas ellas conllevan una activación constitutiva del dominio tirosina-quinasa del receptor, pero difieren en la sensibilidad a los tratamientos (además de en su frecuencia). Para la detección de estas mutaciones, se requiere la secuenciación genética de los exones 18 al 21 del gen de EGFR, que es superior a la PCR basada en mutaciones concretas (3), ya sea en muestras de biopsia tumoral, citología o biopsia líquida (4,5).

El CPCNP se diagnostica en estadios tempranos (estadios I a IIIA de la 8.^a edición del TNM) en aproximadamente el 30 % de los casos (6). La frecuencia de mutación en EGFR en este estadio presenta variaciones geográficas, siendo aproximadamente del 13 %-17 % en países occidentales (7,8) mientras que en países asiáticos alcanza el 53 %-58 % (9-11). Independientemente de la zona geográfica, la incidencia de mutaciones en EGFR en estadios precoces supera ligeramente la observada en estadios avanzados, especialmente en estadios IA (7,8,10,11).

En cuanto a las características clínicas, la mutación de EGFR es más frecuente en mujeres y en pacientes nunca fumadores, al igual que en estadios avanzados (7-11). Radiológicamente, se asocia a menor tamaño de consolidación y a la presencia de opacidades en vidrio deslustrado (10), con menores valores de captación por PET (11). En cuanto a la histología, es más frecuente en adenocarcinomas de patrón acinar o papilar con bajo grado de diferenciación, siendo menos frecuente en tumores con rasgos sarcomatoides, pleomórficos o adenoescamosos (10,11).

Respecto a los aspectos moleculares, la presencia de mutaciones sensibilizantes clásicas (delección del exón 19, mutación L858R) supone aproximadamente el 90 % siendo ligeramente más frecuente la mutación L858R respecto a lo observado en estadios avanzados (8,10,11). La mutación concomitante de TP53, que es indicativa de mal pronóstico, es menos frecuente, apareciendo en aproximadamente el 27 % frente al 65 % en estadios avanzados (8). En cuanto a mutaciones poco comunes, la presencia de inserciones en exón 20 parece ser menos frecuente que en la enfermedad avanzada (8).

El pronóstico tras la resección quirúrgica del CPCNP con mutación en EGFR es similar al CPCNP sin mutación en EGFR en series de pacientes no tratados con terapia dirigida en adyuvancia. Las tasas y medianas de tiempo de supervivencia libre de recurrencia (SLR) son comparables (7,10,11), si bien se sugiere una mayor frecuencia de recidivas 5 años tras la cirugía en pacientes con mutación de EGFR (11). La proporción de recidivas locales *versus* sistémicas es similar en CPCNP con o sin mutación de EGFR, aunque la frecuencia de afectación cerebral a la recidiva es discretamente mayor en presencia de la mutación EGFR (9-16 % *versus* 6-12 %) (10,11). La supervivencia global (SG) parece ser mejor en pacientes con CPCNP con mutación en EGFR, lo que se ha atribuido a la disponibilidad de terapia dirigida en estadios avanzados, que ha mejorado los resultados en caso de recidiva a distancia (7,10,11).

MANEJO TERAPÉUTICO. TRATAMIENTO ADYUVANTE CON QUIMIOTERAPIA E INMUNOTERAPIA

Independientemente de la presencia de mutación en EGFR, el tratamiento del CPCNP incluye la resección completa del tumor mediante resección anatómica (principalmente lobectomía) con disección sistemática de los ganglios mediastínicos (12,13).

Los ensayos que avalan la resección sublobar en tumores pequeños y periféricos no han especificado los resultados en función de la presencia de mutaciones drivers (14,15), si bien los resultados podrían ser extrapolables dado que la frecuencia de recurrencia local o locoregional es similar tanto en presencia como en ausencia de mutación de EGFR (10,11).

Tras la resección la quimioterapia (QT) adyuvante basada en cisplatino (4 ciclos) está indicada en pacientes con CPCNP resecado con estadio IB mayores de 4 cm, estadios II y III (7.^a edición del TNM), habiendo demostrado mejorar la supervivencia global en un 4-5 %, número necesario a tratar (NNT) de 20-25 (16-19), de modo que al administrar QT adyuvante en 20-25 pacientes solo se evita la recidiva en 1 de ellos. El papel de la QT neoadyuvante (previa a la cirugía) presenta resultados similares en cuanto a supervivencia global (20,21).

Recientemente se ha demostrado el beneficio de la inmunoterapia en conjunto con la quimioterapia para CPCNP en estadios precoces, tanto en tratamiento adyuvante como neoadyuvante. En enfermedad metastásica con mutación de EGFR la inmunoterapia no ha demostrado ningún beneficio (22-24). Por ello, la presencia de mutación en EGFR suele ser un criterio de exclusión o al menos de estratificación en los principales ensayos de tratamiento con inmu-

noterapia en estadios precoces. La inmunoterapia adyuvante con atezolizumab demostró beneficio en población general en el estudio IMpower010 pero en el análisis por subgrupos la población con mutación de EGFR no parecía beneficiarse, por lo que este tratamiento se ha aprobado en pacientes con alta expresión de PD-L1 y sin mutación de EGFR (ni reordenamiento de ALK), mientras que en el ensayo PEARL de tratamiento adyuvante con pembrolizumab el limitado número de pacientes con mutación EGFR limita la extracción de conclusiones (25,26). En los estudios de quimioinmunoterapia neoadyuvante o perioperatoria la presencia de mutación en EGFR o reordenamiento de ALK era criterio de exclusión en los ensayos de nivolumab (NADIM y Checkmate-816) y durvalumab (AEGEAN) (27-29), mientras que en el ensayo de pembrolizumab (Keynote-671) no era obligatoria su determinación de modo que existe poca evidencia de datos como para sacar conclusiones (30).

Por todo ello, las guías de práctica clínica no recomiendan el empleo de inmunoterapia en pacientes con CPCNP EGFR mutado en estadios tempranos (19,31,32), lo que implica la necesidad de determinar el gen EGFR antes de decidir el inicio de un tratamiento sistémico que contenga inmunoterapia.

TERAPIA DIRIGIDA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE

El beneficio terapéutico en la enfermedad metastásica de los inhibidores de la tirosina-quinasa (ITK) frente a EGFR ha motivado su estudio en estadios tempranos (33-36).

Inhibidores de EGFR de primera generación

Los principales ensayos clínicos de tratamiento adyuvante con inhibidores de primera generación se resumen en la tabla I. Son estudios que incluyeron exclusivamente pacientes con mutaciones sensibilizantes clásicas de EGFR (deleción del exón 19 o mutación L858R del exón 21) y sus criterios de inclusión se basaban en la 7.^a edición del TNM.

El papel de erlotinib adyuvante se evaluó en el ensayo RADIANT que comparaba el tratamiento con erlotinib durante 2 años frente a placebo tras resección completa y quimioterapia adyuvante (37). Pese al beneficio en SLR, este no se tradujo en SG. Así mismo, el tratamiento con gefitinib adyuvante se evaluó en los ensayos ADJUVANT e IMPACT, comparado con quimioterapia (38,39). Se observó beneficio en SLR, pero no en SG. La ausencia de beneficio en términos de SG se atribuye al empleo de inhibidores de EGFR tras la progresión de la enfermedad (53-83 % de los pacientes recibían un inhibidor de EGFR tras la progresión).

La ausencia de beneficio en supervivencia global con inhibidores de primera generación se confirmó en dos metaanálisis (43,44) que incluyeron datos de los estudios previamente mencionados así como estudios en fase precoz de brazo único.

Posteriormente se publicaron dos ensayos evaluando el papel de icotinib, otro inhibidor de EGFR de primera generación. El estudio EVIDENCE incluyó pacientes resecaados con CPCNP EGFR mutado en estadio II-IIIa, en comparación con quimioterapia (41), mientras que el estudio CORIN incluyó pacientes operados en estadio IB en comparación con placebo (42). En ambos estudios se observó un beneficio en SLR pero no en OS (41,42), si bien los datos de SG en ambos estudios aún no son maduros.

El estudio EVAN, en pacientes exclusivamente en estadio IIIa resecaado, demostró un beneficio en SG (además de en SLR) del tratamiento con erlotinib durante 2 años frente a placebo en población china (40). Además de incluir una población de mayor riesgo por estadio, la tasa de tratamiento con inhibidores de EGFR a la progresión fueron menores que en los estudios previos (32 %), lo que podría causar un mayor impacto del tratamiento adyuvante.

Inhibidores de tercera generación

El ensayo clínico ADAURA evaluó el impacto del tratamiento adyuvante con osimertinib, un inhibidor de tercera generación (45-49). Previamente osimertinib había demostrado superioridad respecto a los inhibidores de primera generación en la primera línea de la enfermedad metastásica en términos de eficacia, incluyendo a nivel de SNC (36,50).

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado en fase III que incluyó 682 pacientes con estado general ECOG de 0 a 1, con CPCNP con mutación sensibilizante de EGFR (deleción exón 19 o mutación L858R del exón 21) en estadios IB a IIIa (TNM 7.^a edición) tras resección completa con o sin quimioterapia complementaria, que comparaba el tratamiento con osimertinib frente a placebo durante 3 años. El 64 % eran pacientes asiáticos, el 64 % eran mujeres y el 70 % nunca fumadores; la distribución por estadios fue del 32 %, 34 % y 34 % para estadio IB, II y IIIa respectivamente. Previo al tratamiento de ensayo, recibieron quimioterapia el 60 % de los pacientes, a criterio del investigador. Todos los pacientes debían tener un estudio cerebral basal previo a la inclusión en el estudio.

La tabla II muestra los principales resultados del ensayo clínico ADAURA. Los resultados iniciales se presentaron en 2020 en el Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) con publicación sincrónica en el *New England Journal of Medicine* (45).

Tabla 1. Ensayos clínicos aleatorizados evaluando el tratamiento adyuvante con inhibidores de EGFR de primera generación en CPCNP con mutación en EGFR en estadio temprano

Ensayo clínico	País/Año	Fase	N.º pacientes	Estadio	Tratamiento	SLR	SG	Crossover
RADIANT* (37) (NCT00373425)	Internacional (2007-2010)	III	161	IB-III A	Tras QT: erlotinib 2 a vs. placebo	46,4 vs. 28,5 m (HR 0,61, IC 95 % 0,38-0,98)	NA vs. NA (HR 1,09, IC 95 % 0,52-2,16)	No publicado
ADJUVANT-CTONG1104 (38) (NCT01405079)	China (2011-2014)	III	222	II-III A	Gefitinib 2 a vs. QT	30,8 vs. 19,8 m (HR 0,56, IC 95 % 0,40-0,79)	75,5 vs. 62,8 m (HR 0,92, IC 95 % 0,62-1,36)	52 %
IMPACT (39) (UMIN000006252)	China-Japón (2011-2015)	III	234	II-III A	Gefitinib 2 a vs. QT	35,9 vs. 25,1 m (HR 0,92, IC 95 % 0,67-1,28)	NA vs. NA (HR 1,03, IC 95 % 0,65-1,65)	52 %
EVAN (40) (NCT01683175)	China (2012-2015)	II	102	III A	Erlotinib 2 a vs. QT	42,4 vs. 21,0 m (HR 0,27, IC 95 % 0,14-0,53)	84,2 vs. 61,1 m (HR 0,32, IC 95 % 0,15-0,67)	37 %
EVIDENCE (41) (NCT02448797)	China (2015-2019)	III	322	II-III A	Icotinib 2 a vs. QT	47,0 vs. 22,1 m (HR 0,36, IC 95 % 0,24-0,55)	NA vs. NA (HR 0,91, IC 95 % 0,42-1,94)	No publicado
CORIN (42) (NCT02264210)	China (2015-2020)	III	128	IB	Icotinib 1 a vs. placebo	NA vs. NA (HR 0,23, IC 95 % 0,07-0,81)	NA vs. NA (HR no publicado)	83 %

*Solo pacientes EGFR mutados. Abreviaturas: a: años; HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza; m: meses; NA: no alcanzada; QT: quimioterapia; SG: supervivencia global; SLR: supervivencia libre de recurrencia.

Tabla II. Principales resultados de eficacia del estudio ADAURA (45,46,49)

	Osimertinib	Placebo	HR
<i>SLR estadios II-III A</i>			
- Mediana de SLR	65,8 (IC95 % 54,4-NC)	21,9 (IC95 % 16,6-27,5)	
- SLR a 24 meses	90 % (IC95 % 84-93)	44 % (IC95 % 37-51)	0,23 (IC95 % 0,18-0,30)
- SLR a 36 meses	84 % (IC95 % NR)	34 % (IC95 % NR)	
- SLR a 48 meses	70 % (IC95 % 62-76)	29 % (IC95 % 23-35)	
<i>SLR estadios IB-III A</i>			
- Mediana de SLR	65,8 (IC95 % 61,7-NC)	28,1 (IC95 % 22,1-35)	
- SLR a 24 meses	89 % (IC95 % 85-92)	52 % (IC95 % 46-58)	0,27 (IC95 % 0,21-0,34)
- SLR a 36 meses	85 % (IC95 % NR)	44 % (IC95 % NR)	
- SLR a 48 meses	73 % (IC95 % 67-78)	38 % (IC95 % 32-43)	
<i>SLR intracraneal</i> (SLR SNC a 48 m)			
- Estadios II-III A	90 % (IC95 % 85-94)	75 % (IC95 % 67-81)	0,24 (IC95 % 0,14-0,42)
- Estadios IB-III A	92 % (IC95 % 88-95)	81 % (IC95 % 75-85)	0,36 (IC95 % 0,23-0,57)
<i>SG estadios IB-III A</i>			
- Mediana SG	NR	NR	
- SG a 36 meses	95	89	0,49 (IC95 % 0,34-0,70)
- SG a 48 meses	93	84	
- SG a 60 meses	88 (IC95 % 83-91)	78 (IC95 % 73-82)	

HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzado; NC: no calculable; N: no reportado; SG: supervivencia global; SLR: supervivencia libre de recidiva.

El tratamiento con osimertinib fue favorable para SLR tanto en estadios II-III A (objetivo primario) como en toda la población (estadios IB-III A; objetivo secundario). En el análisis por subgrupos, el beneficio se mantuvo independientemente de edad, sexo, raza, historia de tabaquismo, estadio, tipo de mutación de EGFR y administración o no de quimioterapia adyuvante.

En cuanto al patrón de recidivas, se observaron menos recidivas en los pacientes que recibieron osimertinib tanto a nivel local como a distancia, siendo menos frecuentes también las recidivas en las localizaciones más habituales (pulmonar, sistema nervioso central $\frac{3}{4}$ SNC $\frac{1}{4}$, ganglios linfáticos y ósea). Concretamente, a nivel de SNC se observó una reducción absoluta de riesgo de recidiva del 11 % a 4 años (92 vs. 81 %, HR 0,36) (46).

Recientemente se han presentado los resultados finales de SG, de nuevo una comunicación en el congreso anual de ASCO de este año con publicación sincrónica en el *New England Journal of Medicine* (49). El tratamiento con osimertinib también demostró un beneficio en SG, con una reducción absoluta del riesgo de muerte del 10 % a 5 años (88 % vs. 78 %, HR 0,44). El beneficio en SG se observó de forma consistente en todos los subgrupos preespecificados, destacando el estadio (siendo algo menor

en estadio IB y algo mayor en estadio III A) y el empleo o no de QT adyuvante.

El tratamiento con osimertinib aumentó significativamente el tiempo hasta la administración del siguiente tratamiento sistémico (49). En los pacientes tratados con placebo que iniciaron un tratamiento posterior, un 88 % de los pacientes recibieron inhibidores de EGFR. El inhibidor más frecuentemente empleado fue osimertinib (43 %) si bien en algún momento de la enfermedad también se emplearon otros inhibidores de 3.ª generación en desarrollo (aumolertinib 2 %, furmonertinib 1 %), inhibidores de 2.ª generación como afatinib (16 %) o dacomitinib (1 %), o inhibidores de 1.ª generación como gefinitinib (30 %), erlotinib (13 %) o icotinib (8 %).

La toxicidad atribuible al tratamiento con osimertinib fue del 91 % en cualquier grado y del 23 % en grado 3 o mayor (45,46). El perfil concreto de efectos adversos fue similar a lo observado con osimertinib en la enfermedad avanzada, destacando diarrea (47 %), paroniquia (27 %) y xerosis cutánea (25 %). La enfermedad intersticial pulmonar afectó a un 3 % de pacientes y los eventos cardiacos a un 6 %. La tasa de reducción de dosis, interrupciones y discontinuaciones fue del 12 %, 27 % y 13 %, respectivamente.

te (46). El tratamiento con osimertinib no deterioró la calidad de vida de los pacientes según la escala de calidad de vida SF-36 (47).

Con estos datos, osimertinib ha recibido aprobación regulatoria de las agencias del medicamento americana y europea (FDA y EMA respectivamente) y se recomienda su empleo como tratamiento adyuvante en las principales guías de práctica clínica en pacientes con CPCNP en estadios IB a IIIA tras una resección completa seguida o no de quimioterapia (19,31,32). Esta supone la primera aprobación y recomendación de tratamiento con una terapia dirigida en estadios precoces en cáncer de pulmón, lo que hace necesario la determinación de EGFR en los tumores resecaados en estadios temprano, como también lo hace la recomendación ya mencionada de no emplear inmunoterapia adyuvante o neoadyuvante en estadios precoces con mutación de EGFR.

Ante la reciente publicación de estos datos, el tratamiento adyuvante con osimertinib plantea algunas dudas.

En primer lugar, cuál es la duración de tratamiento óptima. Las curvas de SLR parecen reflejar un aumento de recidivas en los pacientes que reciben osimertinib tras los 3 años de tratamiento (45,46). Además, la presencia de mutación en EGFR se asocia a un patrón de recidivas más tardío (11). Se ha planteado que prolongar la duración del tratamiento adyuvante con osimertinib podría mejorar los resultados de eficacia del tratamiento, y actualmente está en curso el estudio TARGET (NCT05526755) que evalúa el tratamiento adyuvante con osimertinib durante 5 años. Un mayor seguimiento a largo plazo del ensayo ADAURA también puede aportar más información.

En segundo lugar, se plantea la duda sobre la necesidad de administrar quimioterapia adyuvante. En el estudio ADAURA, los análisis de subgrupos indican que el beneficio de tratamiento adyuvante con osimertinib se mantiene independientemente de la administración de QT adyuvante (45,46,48). La administración de QT, a criterio de investigador, fue más frecuente en menores de 70 años y en estadio II-III A (48). Si bien esto avala el uso de osimertinib en pacientes que no sean aptos para el tratamiento con QT complementaria o en los que no esté indicada, no podemos concluir que se pueda prescindir de la QT en otros supuestos y su administración seguirá siendo en función del estadio de la enfermedad y las comorbilidades del paciente. Estudios en enfermedad metastásica apuntan a un beneficio de la combinación de QT con osimertinib (51).

En tercer lugar, respecto a la búsqueda de biomarcadores pronósticos. Dado que en el estudio ADAURA el 30 % de los pacientes tratados con osimertinib han presentado recidiva a los 4 años de la cirugía (46), la estratificación de riesgo permitiría identificar pacientes en los que intensificar tratamiento. En este sentido, la positividad de ctDNA

tras la cirugía, la presencia de comutaciones en los genes TP53 o RB1 y la positividad de PDL1 se han identificado como factores de mal pronóstico (52-55).

Por último, existen varios escenarios que no están contemplados en el ensayo ADAURA, como serían tumores menores de 4 cm, con márgenes afectos o tumores tratados con radioterapia. Algunos ensayos están evaluando la eficacia del tratamiento con osimertinib tras la resección de CPCNP EGFR mutado en estadios IA2-IA3, en el que la frecuencia de mutación de EGFR es mayor (ADAURA2, NCT05120349), o tras el tratamiento con radioterapia estereotáctica en CPCNP EGFR mutado estadio I-II (PACIFIC-4, NCT03833154), o tras el tratamiento de quimiorradioterapia radical en CPCNP EGFR mutado localmente avanzado irresecaable (LAURA, NCT03521154). Los pacientes que presenten márgenes de resección positivos, que precisen radioterapia adyuvante o que presenten estadio IIIB-IIIC resecaado probablemente también se beneficien de tratamiento adyuvante con osimertinib, aunque no estaban representados en la población de ensayo (45).

Existen otros ensayos en curso con inhibidores de EGFR de tercera generación, comparando fulmonertinib con placebo (NCT04853342, FORWARD), almonertinib con placebo (NCT04687241) o almonertinib con quimioterapia frente a almonertinib y frente a quimioterapia (NCT04762459, APEX).

TERAPIA DIRIGIDA COMO TERAPIA NEOADYUVANTE

La evidencia del empleo de inhibidores de EGFR en el escenario neoadyuvante es menor y no se recomienda en la práctica clínica habitual, restringiendo su uso al contexto de investigación.

El ensayo EMERGING (CTONG 1103) incluyó pacientes con afectación N2 confirmada que recibieron erlotinib durante 6 semanas previo a la cirugía y posteriormente durante 1 año, o bien dos ciclos de quimioterapia (cisplatino-gemcitabina) neoadyuvante y posteriormente dos ciclos tras la cirugía (56). Si bien la tasa de respuesta radiológica objetiva y la SLR fue favorable al tratamiento de erlotinib, no se observaron respuestas patológicas completas y la tasa de respuesta patológica mayor (menor de un 10 % de tumor residual) fue del 10 % en el brazo de erlotinib. No se apreciaron diferencias en supervivencia global (57).

En cuanto a osimertinib, se han publicado dos ensayos clínicos de brazo único. El ensayo NEOS (ChiCTR 1800016948) exploró el tratamiento durante 6 semanas previo a la cirugía en 88 pacientes, con tasas prometedoras de respuesta radiológica pero únicamente un 4 %

de respuestas patológicas mayores y un 11 % de respuestas patológicas completas (58). El ensayo UCSF exploró el tratamiento con osimertinib durante 4- 8 semanas en 27 pacientes, con una tasa de respuestas patológicas mayores de 15 % (59).

En este contexto, el ensayo NeoADAURA (NCT04351555), estudio fase 3 aleatorizado, está explorando la combinación de osimertinib con quimioterapia durante 9 semanas previo a la cirugía. Existen otros ensayos fase 2 en curso con inhibidores de primera generación (Icotinib en monoterapia -NCT03749213- o con quimioterapia -NCT05104788, Neolpower), de segunda generación (Afatiniib -NCT04201756) o de tercera generación (Almonertinib, NCT04455594-ANSWER).

CONCLUSIONES

El CPCNP con mutación de EGFR en estadios tempranos presenta una incidencia variable en función de la localización geográfica, si bien presenta características moleculares y clínicas bien definidas. Se requiere la determinación de la mutación de EGFR en estos pacientes dadas las implicaciones terapéuticas que conlleva la presencia de la misma, ya que se asocia a una falta de beneficio de tratamiento complementario con inmunoterapia y se plantea el uso de terapia dirigida con inhibidores de la tirosina-quinasa de EGFR. Concretamente, el tratamiento adyuvante con osimertinib durante 3 años tras la cirugía ha demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en estos pacientes con o sin quimioterapia complementaria, manteniendo la calidad de vida en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7(3):169-81.
- Beau-Faller M, Prim N, Ruppert AM, Nanni-Metellus I, Lacave R, Lacroix L, et al. Rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer on 10 117 patients: a multicentre observational study by the French ERMETIC-IFCT network. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2014;25(1):126-31.
- Penzel R, Sers C, Chen Y, Lehmann-Mühlhoff U, Merkelbach-Bruse S, Jung A, et al. EGFR mutation detection in NSCLC—assessment of diagnostic application and recommendations of the German Panel for Mutation Testing in NSCLC. *Virchows Arch* 2011;458(1):95-8.
- Man Ng JK, Chow C, Kin Chan RC, Pang Chan K, Xi Li JJ, Ching Li MS, et al. EGFR testing in paraffin-embedded cell block cytology material is reliable with increased detection for effusion fluid. *Lung Cancer Amst Neth* 2022;174:97-103.
- Thress KS, Brant R, Carr TH, Dearden S, Jenkins S, Brown H, et al. EGFR mutation detection in ctDNA from NSCLC patient plasma: A cross-platform comparison of leading technologies to support the clinical development of AZD9291. *Lung Cancer Amst Neth* 2015;90(3):509-15.
- Surveillance Research Program, National Cancer Institute. SEER*-Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet] [Internet]. [citado 29 de mayo de 2023]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>
- Mordant P, Brosseau S, Milleron B, Santelmo N, Fraboulet-Moreau S, Besse B, et al. Outcome of Patients With Resected Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer and EGFR Mutations: Results From the IFCT Biomarkers France Study. *Clin Lung Cancer* 2023;24(1):1-10.
- Hondelink LM, Ernst SM, Atmodimedjo P, Cohen D, Wolf JL, Dingemans AMC, et al. Prevalence, clinical and molecular characteristics of early stage EGFR-mutated lung cancer in a real-life West-European cohort: Implications for adjuvant therapy. *Eur J Cancer* 2023;181:53-61.
- Pi C, Xu CR, Zhang M feng, Peng X xiao, Wei X wu, Gao X, et al. EGFR mutations in early-stage and advanced-stage lung adenocarcinoma: Analysis based on large-scale data from China. *Thorac Cancer* 2018;9(7):814-9. DOI: 10.1111/1759-7714.12651
- Suda K, Mitsudomi T, Shintani Y, Okami J, Ito H, Ohtsuka T, et al. Clinical Impacts of EGFR Mutation Status: Analysis of 5780 Surgically Resected Lung Cancer Cases. *Ann Thorac Surg* 2021;111(1):269-76.
- Saw SPL, Zhou S, Chen J, Lai G, Ang MK, Chua K, et al. Association of Clinicopathologic and Molecular Tumor Features With Recurrence in Resected Early-Stage Epidermal Growth Factor Receptor-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Netw Open* 2021;4(11):e2131892. DOI: 10.1111/1759-7714.12651
- Rosen JE, Keshava HB, Yao X, Kim AW, Detterbeck FC, Boffa DJ. The Natural History of Operable Non-Small Cell Lung Cancer in the National Cancer Database. *Ann Thorac Surg* 2016;101(5):1850-5.
- Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 NO non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;60(3):615-23.
- Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled, non-inferiority trial. *The Lancet* 2022;399(10335):1607-17.
- Altorki N, Wang X, Kozono D, Watt C, Landrenau R, Wigle D, et al. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023;388(6):489-98.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3552-9.
- Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2017;28:iv1-21. DOI: 10.1093/annonc/mdx222
- Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB, Azzoli CG, Ellis PM, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35(25):2960-74.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NSCLC guidelines, version 3.2023 [Internet]. [citado 22 de mayo de 2023]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>
- Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus Postoperative Chemotherapy in Patients with Resectable Non-small Cell Lung Cancer: Systematic Review and Indirect Comparison Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Thorac Oncol* 2009;4(11):1380-8.
- NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *The Lancet* 2014;383(9928):1561-71. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5
- Lee CK, Man J, Lord S, Links M, GebSKI V, Mok T, et al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta-Analysis. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2017;12(2):403-7.

23. Garassino MC, Gelibter AJ, Grossi F, Chiari R, Soto Parra H, Cascinu S, et al. Italian Nivolumab Expanded Access Program in Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Results in Never-Smokers and EGFR-Mutant Patients. *J Thorac Oncol* 2018;13(8):1146-55.
24. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2019;30(8):1321-8.
25. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csösz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2021;398(10308):1344-57.
26. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(10):1274-86.
27. Provencio M, Nadal E, Insa A, García-Campelo MR, Casal-Rubio J, Dómine M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(11):1413-22.
28. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, Anagnostou V, Cottrell TR, Hellmann MD, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(21):1976-86.
29. Heymach JV, Mitsudomi T, Harpole D, Aperghis M, Jones S, Mann H, et al. Design and Rationale for a Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Neoadjuvant Durvalumab + Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients With Resectable Stages II and III non-small-cell Lung Cancer: The AEGEAN Trial. *Clin Lung Cancer* 2022;23(3):e247-51 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5
30. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023;10;389(6):491-503. DOI: 10.1056/NEJMoa2302983
31. Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol* 2021;32(12):1637-42.
32. Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I-IIIa Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*. abril de 2022;40(10):1127-9.
33. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947-57.
34. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12(8):735-42.
35. Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(5):577-89.
36. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(2):113-25.
37. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE, O'Brien MER, Spigel DR, Crinò L, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015;33(34):4007-14.
38. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Wei YC, et al. Gefitinib Versus Vinorelbine Plus Cisplatin as Adjuvant Treatment for Stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-Mutant NSCLC: Final Overall Survival Analysis of CTONG1104 Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2021;39(7):713-22.
39. Tada H, Mitsudomi T, Misumi T, Sugio K, Tsuboi M, Okamoto I, et al. Randomized Phase III Study of Gefitinib Versus Cisplatin Plus Vinorelbine for Patients With Resected Stage II-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer With EGFR Mutation (IMPACT). *J Clin Oncol* 2022;40(3):231-41.
40. Yue D, Xu SD, Wang Q, Li X, Shen Y, Zhao H, et al. Updated overall survival (OS) and exploratory analysis from the randomized, phase II EVAN study of erlotinib (E) versus vinorelbine plus cisplatin (NP) as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIa EGFR+ NSCLC. *J Clin Oncol* 2021;39(15_suppl):8520-8520. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8520
41. He J, Su C, Liang W, Xu S, Wu L, Fu X, et al. Icotinib versus chemotherapy as adjuvant treatment for stage II-IIIa EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EVIDENCE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(9):1021-9.
42. Ou W, Li N, Wang BX, Zhu TF, Shen ZL, Wang T, et al. Adjuvant icotinib versus observation in patients with completely resected EGFR-mutated stage IB NSCLC (GASTO1003, CORIN): a randomised, open-label, phase 2 trial. *EclinicalMedicine* 2023;57:101839.
43. Cheng H, Li XJ, Wang XJ, Chen ZW, Wang RQ, Zhong HC, et al. A meta-analysis of adjuvant EGFR-TKIs for patients with resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2019;137:7-13.
44. Tang W, Li X, Xie X, Sun X, Liu J, Zhang J, et al. EGFR inhibitors as adjuvant therapy for resected non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. *Lung Cancer Amst Neth* 2019;136:6-14.
45. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(18):1711-23.
46. Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2023;41(10):1830-40.
47. Majem M, Goldman JW, John T, Grohe C, Laktionov K, Kim SW, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Who Received Adjuvant Osimertinib in the Phase III ADAURA Trial. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*;28(11):2286-96.
48. Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Goldman JW, Kim SW, et al. Postoperative Chemotherapy Use and Outcomes From ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy for Resected EGFR-Mutated NSCLC. *J Thorac Oncol* 2022;17(3):423-33.
49. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR -Mutated NSCLC. *N Engl J Med* 2023;NEJMoa2304594. DOI: 10.1056/NEJMoa2304594
50. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(33):3290-7.
51. Saito R, Sugawara S, Ko R, Azuma K, Morita R, Maemondo M, et al. Phase 2 study of osimertinib in combination with platinum and pemetrexed in patients with previously untreated EGFR-mutated advanced non-squamous non-small cell lung cancer: The OPAL Study. *Eur J Cancer*. 1 de mayo de 2023;185:83-93.
52. Ahn MJ, Jung HA, Ku BM, Kim YJ, Park S, Sun JM, et al. 933MO Longitudinal monitoring of circulating tumor DNA from plasma in patients with curative resected stage IA-IIIa EGFR mutant non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2022;33:S974. DOI: 10.1016/jannonc.2022.07.1059
53. Wang Z, Cheng Y, An T, Gao H, Wang K, Zhou Q, et al. Detection of EGFR mutations in plasma circulating tumour DNA as a selection criterion for first-line gefitinib treatment in patients with advanced lung adenocarcinoma (BENEFIT): a phase 2, single-arm, multicentre clinical trial. *Lancet Respir Med* 2018;6(9):681-90.
54. Liu SY, Bao H, Wang Q, Mao WM, Chen Y, Tong X, et al. Genomic signatures define three subtypes of EGFR-mutant stage II-III non-small-cell lung cancer with distinct adjuvant therapy outcomes. *Nat Commun* 2021;12(1):6450.

55. Saw SPL, Ng WP, Zhou S, Lai GGY, Tan AC, Ang MK, et al. PD-L1 score as a prognostic biomarker in asian early-stage epidermal growth factor receptor-mutated lung cancer. *Eur J Cancer* 2023;178:139-49.
56. Zhong WZ, Chen KN, Chen C, Gu CD, Wang J, Yang XN, et al. Erlotinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin as Neoadjuvant Treatment of Stage IIIA-N2 EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer (EMERGING-CTONG 1103): A Randomized Phase II Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2019;37(25):2235-45.
57. Wu YL, Zhong W, Chen KN, Chen C, Yang F, Yang XN, et al. CTONG1103: Final overall survival analysis of the randomized phase 2 trial of erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment of stage IIIA-N2 EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(15_suppl):8502-8502. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8502
58. Lv C, Fang W, Wu N, Jiao W, Xu S, Ma H, et al. Osimertinib as neoadjuvant therapy in patients with EGFR-mutant resectable stage II-IIIb lung adenocarcinoma (NEOS): A multicenter, single-arm, open-label phase 2b trial. *Lung Cancer* 2023;178:151-6.
59. Blakely C, Urisman A, Kerr D, Wu W, Bacaltos B, Rotow J, et al. P26.02 A Phase II Trial of Neoadjuvant Osimertinib for Surgically Resectable EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Updated Results. *J Thorac Oncol* 2021;16(10):S1039-40. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.08.383

