

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas sin alteraciones genómicas

Advances in the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer without genomic alterations

Jairo Zuluaga¹, Leonardo Rojas¹, Lucia Viola^{1,2}, Stella Martínez¹, Carlos Carvajal¹, Oscar Arrieta³, Andrés F. Cardona^{1,4}

1. Unidad Funcional Clínica Tórax, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer (CTIC) Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
2. Unidad Funcional Oncología Torácica, Fundación Neumológica Colombiana – FNC, Bogotá, Colombia.
3. Unidad de Tumores Torácicos, Instituto Nacional de Cancerología (INCan), México D.F., México
4. Dirección de Investigación, Ciencia y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer (CTIC) Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.

Resumen

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte relacionada con la enfermedad a nivel global. Anteriormente, la única terapia sistémica antitumoral disponible era la quimioterapia, que presentaba una eficacia modesta y alta toxicidad. El desarrollo de los inhibidores de punto de control inmune (ICIs) es un hito esencial en el tratamiento del cáncer de pulmón. En pacientes sin mutaciones conductoras, los inhibidores de PD-L1/PD-1 producen una respuesta clínica duradera que extiende la supervivencia a largo plazo. En esta revisión se resumen los principales avances que han modificado el paradigma del tratamiento del cáncer de pulmón en todas sus etapas, incluida la inmunoterapia con anticuerpos agonistas y antagonistas. Con base en la evidencia reciente, proponemos algoritmos de tratamiento para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), considerando problemas clínicos sin resolver, que en la actualidad se están explorando en estudios clínicos en curso. Es probable que los resultados de estos ensayos clínicos afecten la práctica clínica futura.

Recibido:
Noviembre 24, 2023

Aceptado:
Diciembre 11, 2023

Correspondencia:
acardona@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2310

Palabras clave: Cáncer de pulmón de células no pequeñas; Inmunoterapia; inhibidor de puntos de control inmunológico; Biomarcador; Tratamiento.

Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide. Previously, the only systemic antitumor therapy available was chemotherapy, which had modest efficacy and high toxicity. The development of immune checkpoint inhibitors (ICIs) is also an essential milestone in lung cancer treatment. PD-L1/PD-1 inhibitors produce a durable clinical response in patients without driver gene mutations and prolong long-term survival. This review summarizes the promising agents that have shifted the treatment paradigm for non-small cell lung cancer (NSCLC) patients across all stages, including agonist and antagonist antibodies. Based on recent evidence, we propose treatment algorithms for NSCLC considering several unsolved clinical issues, which are being explored in ongoing clinical trials. The results of these trials are likely to impact future clinical practice.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Immunotherapy; Immune check point inhibitor; Biomarker; Treatment.

Diagnóstico

El cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) es la forma más común del cáncer de pulmón (CP), explicando alrededor del 85% de los casos. Infortunadamente, cerca del 70% se diagnostica en estadio avanzado, en parte debido a que los síntomas ocurren de forma tardía y son inespecíficos (1). Por esta y otras razones es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial (2) y la segunda en Colombia (3). Latinoamérica es una región diversa con más de 600 millones de personas en más de 20 países e importantes diferencias en el acceso al diagnóstico y tratamiento del CP, que suponen un formidable desafío para mejorar los desenlaces oncológicos (4).

El diagnóstico del CPCNP en un estadio no metastásico incrementa las posibilidades de curación y de larga supervivencia (5). Muchas características del CP, como la alta morbimortalidad, la prevalencia significativa, algunos factores de riesgo identificables y la evidencia de que la terapia en enfermedad temprana es más efectiva, sugieren que un programa de detección temprana debe ser efectivo

(6,7). Ni la radiografía de tórax ni la citología de esputo incrementan el diagnóstico en etapas tempranas, así como tampoco impactan la mortalidad por cáncer (8).

Avances tecnológicos han permitido el desarrollo de tomógrafos multidetectores que generan imágenes de alta resolución con una merma significativa en la radiación respecto a la tomografía de tórax diagnóstica convencional (9). Los estudios fase 3, NLST (10,11) y NELSON (12,13) han demostrado que programas de tamizaje basados en varias rondas de tomografía de tórax de baja radiación (LDCT, por su sigla en inglés) incrementan de forma clínica y estadísticamente significativa el número de pacientes diagnosticados con CP en estadios más tempranos y generan un incremento en la supervivencia por cáncer comparado con radiografía de tórax o no tamizaje en poblaciones seleccionadas por alto índice tabáquico y edad. Una revisión meta analítica que incluyó 7 estudios sugiere que en pacientes con un índice tabáquico ≥ 15 , esta estrategia mantiene el beneficio en supervivencia por cáncer (14).

Pendiente por redefinir aspectos claves que permitan mantener la efectividad clínica y la costo utilidad, así como los criterios definitorios de hallazgos tomográficos positivos y el abordaje de los mismos, las intervenciones para el cese del hábito tabáquico, la identificación de comorbilidades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el riesgo cardiovascular, el rol de la inteligencia artificial y los biomarcadores, **(15,16)** el cómo llegar a las poblaciones diana, **(17)** la duración del tamizaje, dado que no se ha notado una disminución significativa en la tasa de detección a lo largo del tiempo, y el intervalo de seguimiento en pacientes con un hallazgo inicial negativo.

Las políticas actuales antitabaco han reducido su consumo de forma significativa pero discordante globalmente; en la actualidad, se estima que alrededor de 4 de cada 5 fumadores de cigarrillo por 15 o más años viven en países de ingresos medios a bajos (LMIC) **(18)**. Sin embargo, una alta proporción de pacientes que finalmente desarrollan CP tienen una menor exposición al tabaco, de hecho, entre el 10 y el 25% de los pacientes con cáncer de pulmón son nunca fumadores **(19)**. Por tanto, se requieren aproximaciones diferentes para la identificación temprana de estos pacientes; el estudio TALENT demostró un impacto aún mayor en la tasa de detección de CP L0 con la expansión de los criterios de elegibilidad en pacientes no fumadores catalogados de alto riesgo y la vinculación de biomarcadores en sangre y orina en adición al LDTC **(20)**.

La situación actual en términos de diagnóstico, aún con la implementación de estas medidas, sigue siendo gris y se requieren avances en campos alternativos que puedan complementar las actuales modalidades diagnósticas, como los marcadores moleculares. Los ácidos ribonucleicos circulantes (CircRNA) tienen la ventaja de conservación, estabilidad y especificidad, por lo que potencialmente pueden convertirse en un marcador de CP **(21)**. La biopsia líquida, sin lugar a duda, tendrá en el futuro un rol en el diagnóstico temprano de la enfermedad.

Tratamiento

Diversas combinaciones de las modalidades terapéuticas (cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida, entre otras) tienen cabida en el tratamiento de una proporción considerable de pacientes con CPCNP. El arribo de la medicina de precisión orientada no solo a mutaciones oncogénicas ha significado un punto de inflexión en el tratamiento de muchos tumores sólidos. La discusión de cada caso en una junta multidisciplinaria molecular de tumores mejora los desenlaces de supervivencia de los pacientes, integrando expertos de una variedad de disciplinas con los reportes de los estudios de secuenciación de siguiente generación (NGS) para dirigir la mejor estrategia terapéutica **(22,23)**.

La forma en que se actualizan las guías de manejo ha evolucionado en un formato que busca igualar la velocidad en la que se desarrollan los estudios clínicos. Desde 2022, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) lanzó las guías de práctica clínica “vivas” para el manejo de CPCNP avanzado sin mutaciones driver, en un esfuerzo de capturar la magnitud del desarrollo científico y en un formato de preguntas funcionales desde la perspectiva clínica, respondidas en actualizaciones rápidas con análisis crítico de la literatura, permitiendo la identificación de datos de alta calidad que cambian el estándar de práctica clínica **(24)**.

Aproximadamente un cuarto de los pacientes con CPCNC tienen enfermedad resecable al diagnóstico, **(25)** no obstante, entre el 30 y el 55% de estos tendrán recurrencia y morirán por la enfermedad a pesar de ser llevados a una resección con intención curativa **(26)**. El CPCNP irreseccable o metastásico se asocia con un peor pronóstico, con tasas de supervivencia global (SG) a 5 años alrededor del 4% **(27)**. La incorporación reciente de los inhibidores de punto de control inmunológico (ICI) en la primera línea ha modificado la perspectiva terapéutica y ha incrementado la proporción de pacientes largos sobrevivientes, con SG a 5 años entre el 15 y 24% **(28-30)**.

Cirugía

La resección quirúrgica permite remover el tumor del parénquima pulmonar, los ganglios regionales y eventualmente, en algunos pacientes seleccionados, focos de enfermedad metastásica. La lobectomía ha sido el estándar de cuidado quirúrgico para el manejo del CPCNP en estadio IA. Con el incremento en la detección de tumores periféricos tempranos se ha renovado el interés de una resección sublobar en lugar de la lobectomía. Un reciente estudio multicéntrico fase 3 demostró en pacientes con nódulos tumorales periféricos de ≤ 2 cm (cT1a pN0), la no inferioridad de la cirugía sublobar comparado con la lobectomía respecto a los desenlaces de supervivencia libre de progresión (SLP) y SG, con menor impacto negativo (2%) en el volumen espiratorio forzado en 1 segundo y la capacidad vital forzada, favoreciendo al grupo de la resección sublobar (31). La elección del cirujano para la cirugía sublobar incluyó resección en cuña (59%) o segmentectomía (38%). Estos resultados, aunados a los de otro estudio asiático similar (32), indican que los pacientes con CPCNC muy temprano pueden beneficiarse de una resección sublobar y que su mayor foco de utilidad puede encontrarse en pacientes con enfermedad parenquimatosa pulmonar o con CPCNP multifocal, en un esfuerzo de preservar tejido pulmonar sano y funcional.

De forma convencional, la cirugía ha sido desaconsejada para el manejo del CPCNP avanzado y la principal razón subyacente radica en el pobre pronóstico que tradicionalmente han tenido estos pacientes. En los estados Unidos, la tasa de SG a 5 años ha venido incrementado de forma importante del 16,4% al 25,1% desde 1975 hasta 2015 (33). Aunque la inmunoterapia ha revolucionado el manejo de los pacientes con enfermedad avanzada, el futuro del tratamiento de estos tumores esta por definirse y requiere un mayor desarrollo. En los últimos años algunas investigaciones han sugerido que la terapia multimodal que combine la terapia sistémica con el manejo del tumor primario y las metástasis por medio de cirugía o radiocirugía puede extender el control global de la enfermedad.

El mejor conocimiento de la enfermedad y su curso han permitido la delimitación de escenarios clínicos como la enfermedad oligometastásica u oligoresidual, en los cuáles la terapia consolidativa local (LCT) prolonga los desenlaces de supervivencia. En estudios realizados en pacientes que han experimentado beneficio clínico con la terapia sistémica (al menos enfermedad estable), la incorporación de LCT mejora las tasas de SLP y SG (34,35).

Radioterapia

Con la implementación del tamizaje para el CP, el número y proporción de pacientes diagnosticados con enfermedad temprana continuará creciendo. La cirugía es el estándar de cuidado, sin embargo, los pacientes catalogados como inoperables y con suficiente reserva pulmonar, aún pueden ser candidatos a una terapia con intención curativa por medio de radioterapia estereotáctica (SBRT) como alternativa al manejo quirúrgico (36-39).

Los pacientes con CPCNP y compromiso ganglionar mediastinal (N2) representan una población significativamente heterogénea, con riesgo variable de recaída locoregional en función de múltiples variables, como el número de estaciones mediastinales comprometidas, el compromiso mediastinal bultoso, el compromiso ganglionar extracapsular, la cirugía incompleta o incierta, entre otros. El desarrollo de mejores ensayos clínicos con el uso de técnicas contemporáneas de radioterapia ha permitido una mejor definición del rol que tiene la radioterapia adyuvante, limitando su utilidad a pacientes llevados a cirugías incompletas, evitando la toxicidad (40) y el costo asociado en aquellos con enfermedad N2 y cirugías R0 (41,42).

En el escenario de la enfermedad avanzada, la SBRT ha complementado el rol de la radioterapia convencional, permitiendo un adecuado control sintomático, beneficio en supervivencia global (43) y, recientemente, por medio de la definición de volúmenes con imágenes de siguiente generación como la tomografía por emisión de positrones (^{18}F -FDG-PET), el escalonamiento de dosis de

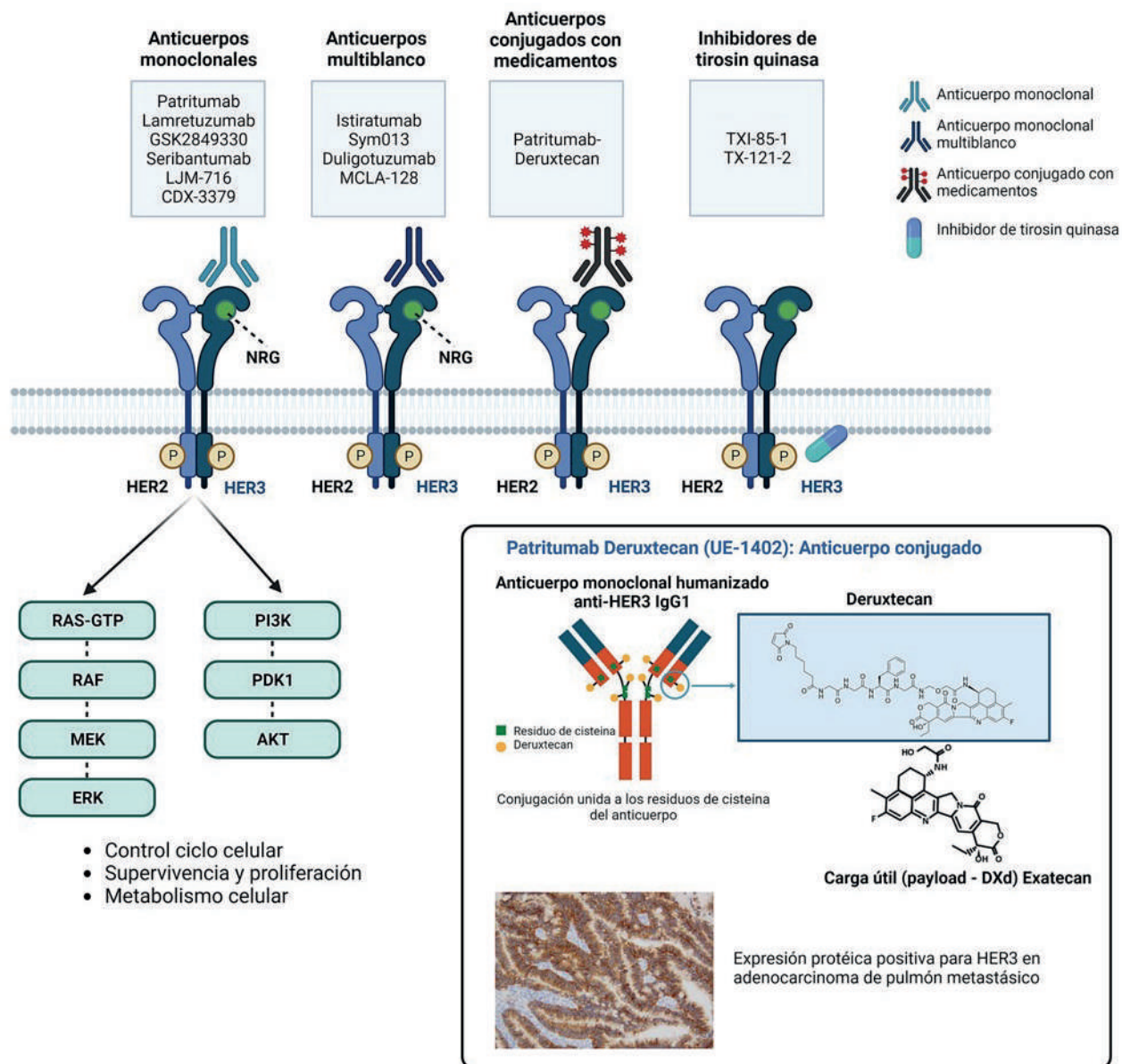


Figura 1. Principales categorías de las terapias dirigidas contra HER3 incluyendo anticuerpos monoclonales, anticuerpos multiblanco, conjugados con medicamentos e inhibidores de tirosina quinasa (TKI). Los anticuerpos monoclonales se unen al dominio extracelular de HER3, los anticuerpos multiblanco incluyen moléculas bispecíficas que combinan dos sitios de unión con antígenos diferentes en un solo compuesto. Los anticuerpos conjugados con medicamentos están unidos químicamente a un exatecan. También se ilustra como HER3 se homodimeriza o heterodimeriza con otros receptores de tirosina-quinasa (particularmente HER2) para controlar diversas vías de señalización relacionadas con el crecimiento, la proliferación y el metabolismo celular. (P: sitio de fosforilación; NRG: neuregulina como ligando de HER3).

radiación con una mejor delimitación del tejido tumoral (44). El desarrollo del ^{18}F -FDG-PET de alta resolución y más recientemente las imágenes dinámicas suponen avances que aportan significativamente en la diferenciación de los cambios fisiológicos de aquellos patológicos (45), y sobrepasan las brechas de los equipos convencionales, como la fusión subóptima de imágenes y la baja resolución espacial (46), por lo que son provocativas en los pacientes con enfermedad oligometastásica, oligoresidual y oligoprogresora.

Terapia sistémica

Durante las últimas décadas, la quimioterapia perioperatoria fue la única intervención con impacto en SG, aunque limítrofe por un beneficio incremental de alrededor de 5% a los 5 años (47). No obstante, una proporción importante de pacientes experimentan recurrencia local y/o a distancia, y finalmente mueren por la enfermedad (5,48).

La incorporación temprana de la terapia sistémica tiene el potencial de erradicación de la enfermedad micrometastásica, más aún, la administración prequirúrgica permite la realización de cirugías menos extensas, la mejoría de los desenlaces quirúrgicos, contrarrestar o minimizar el efecto inmunosupresor de la injuria quirúrgica, mejorar la adherencia a la terapia sistémica, así como explorar la posibilidad de terapias adaptativas de acuerdo con la respuesta evaluada en el tejido (49). Recientemente, estudios fase II y III han demostrado un beneficio de los ICI en adición a la quimioterapia administrados antes y/o después de la resección quirúrgica en enfermedad temprana o localmente avanzada (50-53). Guías internacionales recomiendan como una alternativa en pacientes candidatos a recibir terapia sistémica adyuvante, el tratamiento con terapia neoadyuvante con una fuerte recomendación para la adición de ICI en el esquema de tratamiento en aquellos sin contraindicaciones (54).

La evaluación de la supervivencia global implica el seguimiento de los grupos experimentales por largos periodos de tiempo y es influenciado por inter-

venciones adicionales como las terapias posteriores a la progresión, por lo que es un desenlace difícil de evaluar. Desenlaces alternos como la supervivencia libre de eventos y la cuantificación de la respuesta patológica a la quimioinmunoterapia han facilitado la evaluación de los pacientes y se perfilan como subrogados de la supervivencia global.

Colombia, como muchos países de Latinoamérica, tiene el potencial de capturar el desarrollo tecnológico de países como Estados Unidos (USA), así como de la Unión Europea y Asia. En contraposición, la FDA (Food and Drugs Administration), ente regulatorio de USA, ha tenido una política discordante respecto a la aprobación de moléculas, particularmente ICI desarrollados por fuera de su supervisión. Considerando que no existen datos que sugieran que la respuesta a la inmunoterapia o la quimioinmunoterapia difieran significativamente entre grupos étnicos diversos con características y biomarcadores similares, la apertura a la farma de múltiples orígenes permitirá un acceso a moléculas de última generación con un impacto económico más razonable (55). En el mismo sentido, la administración de esquemas de inmunoterapia a intervalos más prolongados y la adopción de dosis basadas en el peso del paciente, en lugar de dosis planas, tienen el potencial de reducir significativamente hasta un 13,7% el costo de la terapia (56).

El estándar de cuidado en pacientes con CPCNP irreseccable/avanzado son los ICI o combinaciones de estos con quimioterapia; sin embargo, solo una fracción de estos pacientes serán largos sobrevivientes con esta única intervención, por lo que es una necesidad crítica el desarrollo de aproximaciones terapéuticas alternativas. El HER3 es un miembro de la familia de proteína cinasa ErbB/HER, aunque por sí mismo no es una oncoproteína, se heterodimeriza con otros receptores de tirosina cinasa (RTK) para activar vías de señalización oncogénica como PI3K/ AKT/ mTOR y también MEK/MAPK, JAK/STAT, y Src. HER3 es expresado en una miríada de tumores epiteliales y en una proporción mayor al 80% de CPCNC (57). Patritumab deruxtecan es el primer conjugado an-

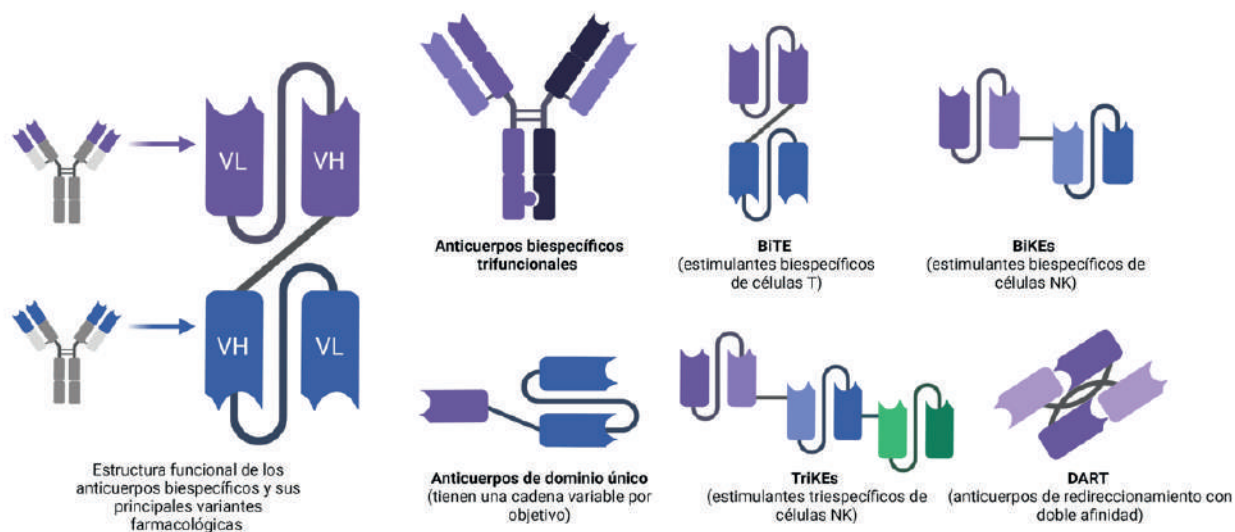


Figura 2. Estructura funcional de los anticuerpos monoclonales biespecíficos en cáncer. La figura incluye la representación de algunas estructuras de moléculas multivalentes en desarrollo para el cáncer de pulmón y otras neoplasias sólidas y hematológicas. Los anticuerpos trifuncionales conservaron su dominio Fc para unirse a células que expresan receptores Fc. También se describen los BiTEs (estimulantes biespecíficos de células T), BiKEs (estimulantes biespecíficos de células NK), TriKEs (estimulantes trispecíficos de células NK), los anticuerpos de dominio único (solo tienen una cadena pesada derivada de la estructura de anticuerpos de camélidos) y los DARTs (anticuerpos de redireccionamiento con doble afinidad).

ticuerpo fármaco (ADC) dirigido contra HER3; inicialmente desarrollado para pacientes con mutaciones EGFR, ahora está siendo evaluado también en pacientes con cáncer de pulmón metastásico sin mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (NCT03260491, NCT05620914).

El antígeno de superficie celular del trofoblasto (TROP-2) es una glicoproteína transmembrana que transduce señales de calcio. TROP-2 es sobreexpresado entre el 64% y 75% de CP y se asocia con resistencia a la quimioterapia y con una menor supervivencia (58). Al menos dos ADC dirigidos contra TROP-2 se han desarrollado y múltiples combinaciones con sacituzumab govitecan (NCT05609968, NCT05089734) o datopotamab dexutecan (NCT05215340, NCT04526691,

nct05061550) están siendo evaluados en pacientes con CPCNP sin mutaciones accionables, tanto en enfermedad temprana como en avanzada. La **Figura 1** ilustra algunos de los nuevos inhibidores de HER3, sus vías de señalización y características farmacológicas.

Diversas estrategias combinando ICIs con nuevas moléculas coestimuladoras (ICOS, GITR, OX40, 41BB), marcadores de agotamiento inmune (LAG3, TIM3) o fijadores de células T, emergen como opciones terapéuticas potenciales para prevenir o revertir la resistencia a la inmunoterapia (59). Los anticuerpos biespecíficos (bsAbs) son moléculas recombinantes dirigidas simultáneamente contra 2 epítopos. Nuevos anticuerpos biespecíficos dirigidos contra ICI como PD-L1 y CTLA-4 se encuentran en desarrollo y en ensayos clínicos en pacien-

tes con CP en combinaciones con quimioterapia o inhibidores de tirosina cinasa (NCT05690945, NCT04054531, NCT05001724). La **Figura 2** incluye algunos de los anticuerpos biespecíficos más representativos que integran la acción del sistema inmune como estrategia para redirigir la inmunidad innata y adaptativa hacia antígenos específicos derivados del tumor.

La adecuada interpretación de la patología involucra una variedad de requisitos preanalíticos y analíticos que, a menudo dificultan un diagnóstico apropiado, en asocio con los riesgos inherentes a la obtención de la biopsia. El rol de la BL en el diagnóstico del CPCNP se ha incrementado sustancialmente, dado que permite la evaluación con biomarcadores como ADN tumoral circulante (ctDNA), microARN y células tumorales circulantes al alcance de una muestra de sangre y eventualmente cualquier tejido. En la actualidad, el estándar de diagnóstico implica el análisis de tejido tumoral. Varios estudios han permitido dilucidar el papel de la biopsia líquida en CPCNP en fase de diagnóstico, con un incremento en los identificadores de mutaciones susceptibles de terapia dirigida hasta en un 48%; sin embargo, una BL negativa debe interpretarse como un estudio no diagnóstico por cuanto no lo descarta (**60**). Un mejor entendimiento de la biología tumoral permitirá la identificación de nuevas mutaciones accionables farmacológicamente.

Modulando los genes “no modificables”

El término “no modificable” describe una proteína no susceptible de intervención farmacológica con la química tradicional. Esfuerzos ingentes en esta área han permitido el desarrollo de fármacos con diversos mecanismos de acción como los moduladores de la interacción proteína-proteína, moléculas de pequeño tamaño multifuncionales, péptidos/peptidomiméticos, terapia basada en ácidos nucleicos y miméticos del receptor del linfocito T, que retan esta definición (**61**). Un ejemplo aplicable a esta área representa el desarrollo de la terapia dirigida contra KRASG12C. El sotorasib y el adagrasib son inhibidores de pequeña molécula que han demostrado beneficios en tasas de respuesta global (TRG) y SLP (**62,63**). La **Figura 3** incluye la vía de señalización KRAS y los medicamentos en desarrollo, incluyendo diversas alternativas para las mutaciones G12C, G12D y G12V.

Múltiples dificultades lograron que el desarrollo de nuevos biológicos que modulan el RNA y la expresión proteica languidescieran por muchos años, superándose con los nuevos desarrollos tecnológicos que permiten la mejor selección de la secuencia, formulación química y mecanismos de entrega. Múltiples moléculas que interfieren con el RNA han alcanzado aprobación de la FDA en años recientes para diversas indicaciones. Esta nueva terapéutica anti RNA está siendo evaluada en el cáncer de pulmón y mesotelioma (miR-16) NCT02369198. Se han focalizado esfuerzos en el desarrollo de fármacos dirigidos a factores de transcripción involucrados en la tumorigénesis del CP, como la regulación transcripcional de c-myc, YAP/TAZ, B-catenina (**64**).

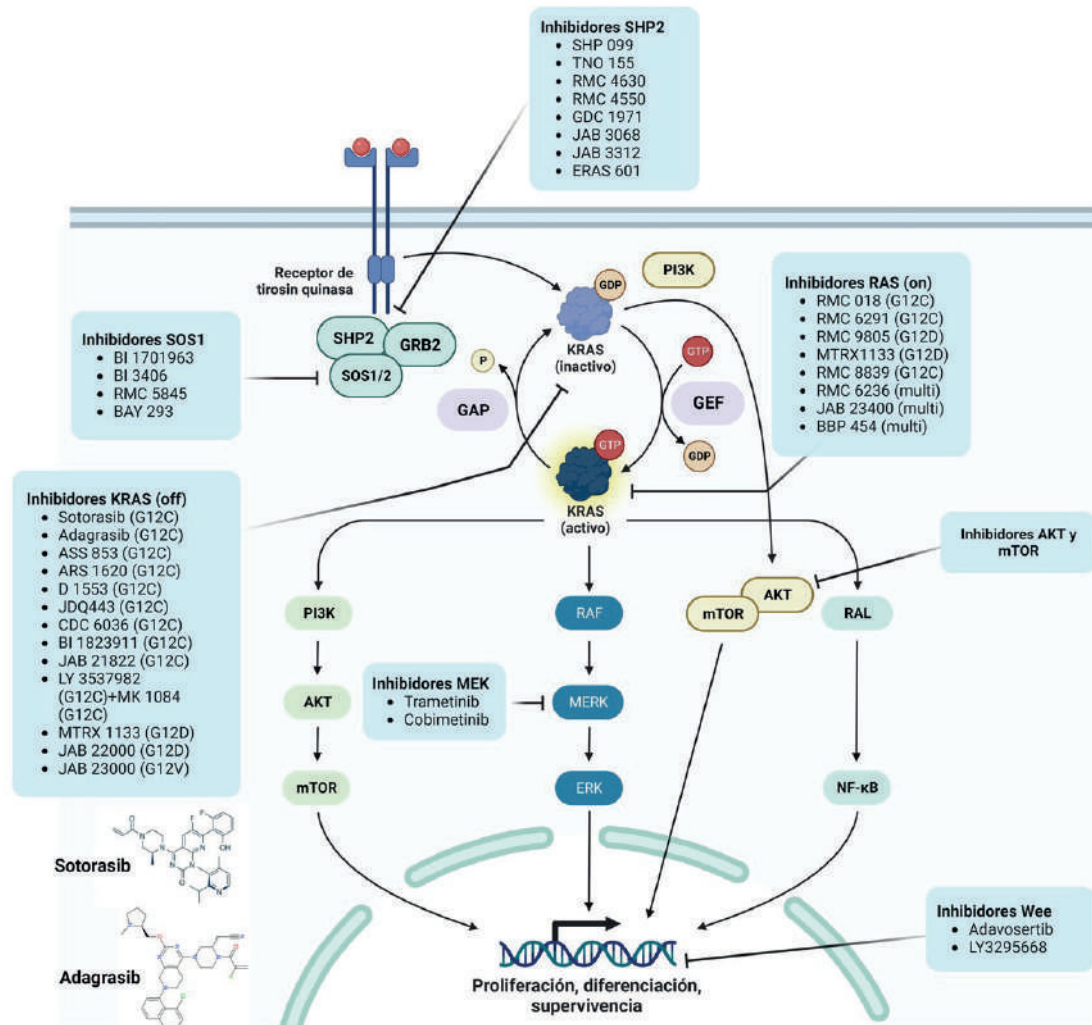


Figura 3. Vía de señalización e inhibidores de la vía RAS en cáncer de pulmón y otras neoplasias sólidas. Se han desarrollado numerosos inhibidores directos de las proteínas RAS, ya sea en su estado inactivo unido a GDP (“inhibidores desactivados de KRAS”) o en su estado activo unido a GTP (“inhibidores activados de RAS”). La mayoría de estos inhibidores están en curso de evaluación en ensayos clínicos. La vía de señalización RAS tiene diferentes mediadores ascendentes y descendentes, que son objetivos potenciales para los inhibidores de RAS con efectos variables en la resistencia intrínseca y adquirida. También se están desarrollando vacunas terapéuticas contra epítomos mutantes de RAS y enfoques basados en pequeños ARN de interferencia (ARNip) que se dirigen a las isoformas oncogénicas de RAS (ILK, quinasa unida a integrina; mTORC2, complejo mTOR 2; PI3K, fosfatidilinositol 3-quinasa; RTK, receptor tirosina quinasa).

Referencias

- Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: A comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer*. 2015;87(2):193-200.
- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17-48.
- Cardona AF, Mejía SA, Viola L, Chamorro DF, Rojas L, Ruiz-Patiño A, et al. Lung Cancer in Colombia. *J Thorac Oncol*. 2022;17(8):953-60.
- Raez LE, Cardona AF, Santos ES, Catoe H, Rolfo C, Lopes G, et al. The burden of lung cancer in Latin-America and challenges in the access to genomic profiling, immunotherapy and targeted treatments. *Lung Cancer*. 2018; 119:7-13.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, 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.
- Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1980;64(5):1263-72.
- Patz EF, Goodman PC, Bepler G. Screening for Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1627-33.
- Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Lung Cancer Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 21 de junio de 2013 [consultado 28 de noviembre de 2023];2013(6). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001991.pub3>
- Van Klaveren RJ, Habbema JDF, Pedersen JH, De Koning HJ, Oudkerk M, Hoogsteden HC. Lung cancer screening by low-dose spiral computed tomography. *Eur Respir J*. 2001;18(5):857-66.
- The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409.
- The National Lung Screening Trial Research Team. Results of Initial Low-Dose Computed Tomographic Screening for Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(21):1980-91.
- Horeweg N, Scholten ET, De Jong PA, Van Der Aalst CM, Weenink C, Lammers JWJ, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1342-50.
- 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.
- 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.
- Adams SJ, Stone E, Baldwin DR, Vliegenthart R, Lee P, Fintelmann FJ. Lung cancer screening. *The Lancet*. 2023;401(10374):390-408.
- Seijo LM, Peled N, Ajona D, Boeri M, Field JK, Sozzi G, et al. Biomarkers in Lung Cancer Screening: Achievements, Promises, and Challenges. *J Thorac Oncol*. 2019;14(3):343-57.
- Chiarantano RS, Vazquez FL, Franco A, Ferreira LC, Cristina Da Costa M, Talarico T, et al. Implementation of an Integrated Lung Cancer Prevention and Screening Program Using a Mobile Computed Tomography (CT) Unit in Brazil. *Cancer Control*. 2022; 29:107327482211213.
- Reitsma MB, Kendrick PJ, Ababneh E, Abbafati C, Abbasi-Kangevari M, Abdoli A, et al. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2021;397(10292):2337-60.
- Scagliotti GV, Longo M, Novello S. Nonsmall cell lung cancer in never smokers. *Curr Opin Oncol*. 2009;21(2):99-104.
- Yang P. PS01.02 National Lung Cancer Screening Program in Taiwan: The TALENT Study. *J Thorac Oncol*. 2021;16(3): S58.
- Han B, Chao J, Yao H. Circular RNA and its mechanisms in disease: From the bench to the clinic. *Pharmacol Ther*. 2018; 187:31-44.
- Miller RW, Hutchcraft ML, Weiss HL, Wu J, Wang C, Liu J, et al. Molecular Tumor Board-Assisted Care in an Advanced Cancer Population: Results of a Phase II Clinical Trial. *JCO Precis Oncol*. 2022;(6): e2100524.
- Charo LM, Eskander RN, Sicklick J, Kim KH, Lim HJ, Okamura R, et al. Real-World Data From a Molecular Tumor Board: Improved Outcomes in Breast and Gynecologic Cancers Patients With Precision Medicine. *JCO Precis Oncol*. 2022;(6):e2000508.
- Singh N, Temin S, Baker S, Blanchard E, Brahmer JR, Celano P, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline. *J Clin Oncol*. 2022;40(28):3323-43.

25. Liang Y, Wakelee HA. Adjuvant chemotherapy of completely resected early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Transl Lung Cancer Res.* 2013;2(5):403-10.
26. Uramoto H, Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. *Transl Lung Cancer Res.* 2014;3(4):242-9.
27. Simeone JC, Nordstrom BL, Patel K, Klein AB. Treatment patterns and overall survival in metastatic non-small-cell lung cancer in a real-world, US setting. *Future Oncol.* 2019;15(30):3491-502.
28. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):1999-2006.
29. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):1992-8.
30. Brahmer JR, Lee JS, Ciuleanu TE, Bernabe Caro R, Nishio M, Urban L, et al. Five-Year Survival Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. *J Clin Oncol.* 2023;41(6):1200-12.
31. 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.
32. 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.
33. Ren J, Ren J, Wang K, Tan Q. The consideration of surgery on primary lesion of advanced non-small cell lung cancer. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):118.
34. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR, Hernandez M, Lee JJ, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(18):1558-65.
35. David EA, Andersen SW, Beckett LA, Melnikow J, Clark JM, Brown LM, et al. Survival benefits associated with surgery for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(4):1620-8.
36. McGarry RC, Song G, Des Rosiers P, Timmerman R. Observation-Only Management of Early Stage, Medically Inoperable Lung Cancer. *Chest.* 2002;121(4):1155-8.
37. Lanni TB, Grills IS, Kestin LL, Robertson JM. Stereotactic Radiotherapy Reduces Treatment Cost While Improving Overall Survival and Local Control Over Standard Fractionated Radiation Therapy for Medically Inoperable Non-Small-Cell Lung Cancer. *Am J Clin Oncol.* 2011;34(5):494-8.
38. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, et al. Outcome in a Prospective Phase II Trial of Medically Inoperable Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Stereotactic Body Radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(20):3290-6.
39. Timmerman R. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA.* 2010;303(11):1070.
40. Ma Z, Liu Y, Bao Y, Yuan M, Yang X, Men Y, et al. Higher Lung and Heart Doses Decrease Early and Long-Term Survival, Respectively, in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Undergoing Postoperative Radiation. *Adv Radiat Oncol.* julio de 2023;8(4):101213.
41. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Lerouge D, Antoni D, Lamezec B, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART, IFCT 0503): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):104-14.
42. Hui Z, Men Y, Hu C, Kang J, Sun X, Bi N, 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(8):1178.
43. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, Heizerling J, Karas TZ, Kelsey CR, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an-ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(5):295-301.
44. Cooke SA, De Ruysscher D, Reymen B, Lambrecht M, Fredberg Persson G, Faivre-Finn C, et al. 18F-FDG-PET guided vs whole tumour radiotherapy dose escalation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (PET-Boost): Results from a randomised clinical trial. *Radiother Oncol.* 2023;181:109492.
45. Tamaki N, Hirata K, Kotani T, Nakai Y, Matsushima S, Yamada K. Four-dimensional quantitative analysis using FDG-PET in clinical oncology. *Jpn J Radiol.* 2023;41(8):831-42.

46. Senan S, De Ruysscher D. Critical review of PET-CT for radiotherapy planning in lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56(3):345-51.
47. 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.
48. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of Stage III Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2013;143(5):e314S-e340S.
49. Waser NA, Adam A, Schweikert B, Vo L, McKenna M, Breckenridge M, et al. 1243P Pathologic response as early endpoint for survival following neoadjuvant therapy (NEO-AT) in resectable non-small cell lung cancer (rNSCLC): Systematic literature review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2020;31: S806.
50. 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.
51. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Abstract CT005: 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-CT005.
52. 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.
53. 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.
54. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, Bruno DS, et al. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. 2023;
55. Desai A, Smith CJ, West HJ. Navigating approval pathways for immunotherapy in NSCLC: should criteria be revised? *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(7):423-4.
56. Bryant AK, Chopra Z, Edwards DM, Whalley AS, Bazzell BG, Moeller JA, et al. Adopting Weight-Based Dosing With Pharmacy-Level Stewardship Strategies Could Reduce Cancer Drug Spending By Millions: Study examines possible savings from adopting weight-based dosing for certain cancer drugs. *Health Aff (Millwood)*. 2023;42(7):946-55.
57. Li Q, Zhang R, Yan H, Zhao P, Wu L, Wang H, et al. Prognostic significance of HER3 in patients with malignant solid tumors. *Oncotarget*. 2017;8(40):67140-51.
58. Pak MG, Shin DH, Lee CH, Lee MK. Significance of EpCAM and TROP2 expression in non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol*. 2012;10(1):53.
59. De Miguel M, Umana P, Gomes De Morais AL, Moreno V, Calvo E. T-cell-engaging Therapy for Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2021;27(6):1595-603.
60. Leighl NB, Page RD, Raymond VM, Daniel DB, Divers SG, Reckamp KL, et al. Clinical Utility of Comprehensive Cell-free DNA Analysis to Identify Genomic Biomarkers in Patients with Newly Diagnosed Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2019;25(15):4691-700.
61. Coleman N, Rodon J. Taking Aim at the Undruggable. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2021;(41): e145-52.
62. De Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans AMC, Mountzios G, Pless M, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;401(10378):733-46.
63. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SHI, Pacheco JM, et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRAS G12C Mutation. *N Engl J Med*. 2022;387(2):120-31.
64. Tao Z, Wu X. Targeting Transcription Factors in Cancer: From “Undruggable” to “Druggable”. En: Song Q, Tao Z, editores. *Transcription Factor Regulatory Networks [Internet]*. New York, NY: Springer US; 2023 [consultado 28 de noviembre de 2023]. p. 107-31. (Methods in Molecular Biology; vol. 2594). Disponible en: https://link.springer.com/10.1007/978-1-0716-2815-7_9