

## ARTÍCULO ESPECIAL

# Recomendaciones para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento Cáncer del pulmón de células no pequeñas temprano en Colombia

## *Recommendations for the diagnosis, monitoring, and treatment of early-stage non-small cell lung cancer in Colombia*

**Diego Hernando Pardo<sup>1</sup>, Lucia Viola<sup>2,3</sup>, Jairo Zuluaga<sup>2</sup>, Leonardo Rojas<sup>2</sup>, Iván Andrés Bobadilla<sup>4</sup>, Stella Martínez<sup>2</sup>, Iván José Bustillo<sup>5</sup>, Luis Gerardo Garcia-Herreros<sup>6</sup>, Ricardo Adolfo Zapata<sup>7</sup>, Adriana Serna<sup>8</sup>, Ana Margarita Baldión<sup>9</sup>, Darwin José Padilla<sup>10</sup>, Willfredy Castaño<sup>11</sup>, Liliana Arias<sup>12</sup>, Alejandro Ruíz<sup>2,13</sup>, Oscar Arrieta<sup>14</sup>, Andrés Felipe Cardona<sup>2</sup>**

1. Asociación Colombiana de Cirugía de Tórax (ASOCOLTORAX), Bogotá, Colombia.
2. Unidad Funcional Clínica de Oncología Torácica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
3. Unidad Oncología Torácica, Fundación Neumológica Colombiana - FNC, Bogotá Colombia.
4. Unidad Funcional Asistencial Radioterapia, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
5. Departamento Oncología Clínica, Clínica Portoazul, Barranquilla, Colombia.
6. Departamento de Cirugía, Unidad Cirugía de Tórax, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.
7. Clínica CardioVID. Obra de la Congregación Mariana, Medellín Colombia.
8. Unidad Cirugía de Tórax, Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia.
9. Departamento de Patología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.
10. Organización Clínica General del Norte, Barranquilla, Colombia.
11. Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín Colombia.
12. Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.
13. Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer – FICMAC, Bogotá, Colombia.
14. Unidad Oncología Torácica, Instituto Nacional de Cancerología – INCaN, Ciudad de México, México.

**Recibido:**  
Noviembre 24, 2023

**Aceptado:**  
Diciembre 11, 2023

**Correspondencia:**  
diegopardo76@gmail.com  
acardona@fctic.org

**DOI: 10.56050/01205498.2316**

## Resumen

**Introducción:** El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) derivado o no de la exposición crónica al humo por combustión del tabaco representa un problema sanitario global y local dada su alta letalidad, por la rápida progresión de la medicina de precisión y el impacto presupuestal de las nuevas intervenciones. Dada la notable evolución de los métodos diagnósticos y terapéuticos para el CPCNP, se decidió realizar un consenso orientado a priorizar las necesidades del entorno colombiano, adaptando las recomendaciones de múltiples esfuerzos integrativos previos.

**Objetivo:** Generar recomendaciones para optimizar el manejo integral de los pacientes con CPCNP en Colombia a partir de la discusión estructurada en un grupo focal de expertos incluyendo cirujanos de tórax, oncólogos clínicos, radiólogos, patólogos, neumólogos y genetistas. Dada la transición epidemiológica de la enfermedad se hizo énfasis en las etapas tempranas de la enfermedad. **Métodos:** Usando una herramienta digital (AGREE II Tool) para la caracterización de información relevante se elaboraron y discutieron las preguntas orientadoras para cada sesión sincrónica. En paralelo se hizo una revisión sistemática de la literatura usando la plataforma SCOPUS con énfasis en la extracción de guías de práctica clínica (GPC), metaanálisis, estudios clínicos y documentos de consenso. Además, se evaluaron y sintetizaron las principales recomendaciones de la International Agency for the Study of Lung Cancer (IASLC), de la American Association of Clinical Oncology (ASCO), de la European Society of Medical Oncology (ESMO), la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), y del National Institute for Health and Care Excellence (NICE). A partir de las discusiones se seleccionaron 15 ejes primarios para la discusión considerando el tamizaje para poblaciones en riesgo, la estadificación, el tratamiento y el seguimiento. Después de cada discusión virtual se realizaron votaciones y se estimó el nivel de acuerdo para cada una. **Resultados:** En 5 sesiones grupales se discutieron 15 preguntas orientadoras que derivaron en 82 recomendaciones (8 tamizaje, 11 estadificación, 4 diagnóstico y 59 tratamiento). Setenta y siete obtuvieron un alto nivel de acuerdo (>80%), 5 un nivel intermedio (30-79%), y ninguna obtuvo nivel bajo. Finalmente, 67 cumplieron con los dos criterios de aceptación (tamizaje 8, estadificación 11, diagnóstico 3, tratamiento 48). **Conclusión:** A partir de la revisión sistemática de la literatura y la discusión multidisciplinaria se realizaron recomendaciones orientadas a mejorar el manejo del paciente con CPCNP en el contexto colombiano.

**Palabras clave:** Carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas; Diagnóstico; Diagnóstico por imagen; Tratamiento farmacológico; Patología; Rehabilitación; Radioterapia; Terapia.

## Abstract

**Introduction:** Non-small cell lung cancer (NSCLC), whether derived from chronic exposure to tobacco, represents a global and local health problem given its high lethality due to the rapid progression of precision medicine and the budgetary impact of the new interventions. Given the notable evolution of diagnostic and therapeutic methods for NSCLC, it was decided

to create a consensus to prioritize the needs of the Colombian environment, adapting the recommendations of multiple previous integrative efforts. **Aim:** to generate recommendations for managing patients with NSCLC in Colombia through discussion with different expert professional profiles in the approach to the population in the initial stages. **Methods:** Using a digital tool (AGREE II Tool) to characterize relevant information, guiding questions were developed and discussed for each synchronous session. In parallel, a systematic review of the literature was carried out using the SCOPUS platform, emphasizing the extraction of clinical practice guidelines (CPG), meta-analysis, clinical studies, and consensus documents. In addition, the main recommendations of the International Agency for the Study of Lung Cancer (IASLC), the American Association of Clinical Oncology (ASCO), the European Society of Medical Oncology (ESMO), and the National Comprehensive Cancer Network were evaluated and synthesized. (NCCN), and the National Institute for Health and Care Excellence (NICE). From the discussions, 15 primary axes were selected for discussing screening for at-risk populations, staging, treatment, and follow-up. After each virtual meeting, votes were taken, and the level of agreement for each one was estimated. **Results:** In 5 group sessions, 15 guiding questions were discussed, which resulted in 82 recommendations (8 screening, 11 staging, 4 diagnoses, and 59 treatments). Seventy-seven obtained a high level of agreement (>80%), five an intermediate level (30-79%), and none received a low level. Finally, 67 met both acceptance criteria (screening 8, staging 11, diagnosis 3, treatment 48). **Conclusion:** Based on the systematic review of the literature and the multidisciplinary discussion, recommendations were made to improve the management of patients with NSCLC in the Colombian context.

**Keywords:** Carcinoma; Non-Small-Cell Lung; Diagnosis; Diagnostic imaging; Drug therapy; Pathology; Rehabilitation; Radiotherapy; Therapy.

## Introducción

El cáncer se desarrolla a través de un complejo proceso de evolución somática (1,2) caracterizado por múltiples aberraciones genómicas y la influencia cambiante de procesos mutacionales (3). Recientemente, el Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG) Consortium como parte del International Cancer Genome Consortium (ICGC) y del The Cancer Genome Atlas (TCGA), evaluaron la secuencia completa del genoma de 2.658 neoplasias, encontrando que la oncogénesis temprana se caracteriza por mutaciones restringidas a genes impulsores (conductores) en asociación al aumento del número de copias génicas (1). En general, el espectro mutacional cambia significativamente

(>40 %) a lo largo de la evolución del cáncer de pulmón (CP), cuadruplicando la capacidad de expansión de la expresión de los genes impulsores, favoreciendo la inestabilidad genómica, las crisis mitóticas y la conducción a ganancias simultáneas de diferentes segmentos cromosómicos (4). Los análisis temporales sugieren que las alteraciones en los genes conductores a menudo preceden el diagnóstico del cáncer no solo por años, sino por décadas. De igual forma, en promedio un genoma del CP contiene entre 5 y 16 mutaciones conductoras considerando los elementos genómicos codificantes y no codificantes (5).

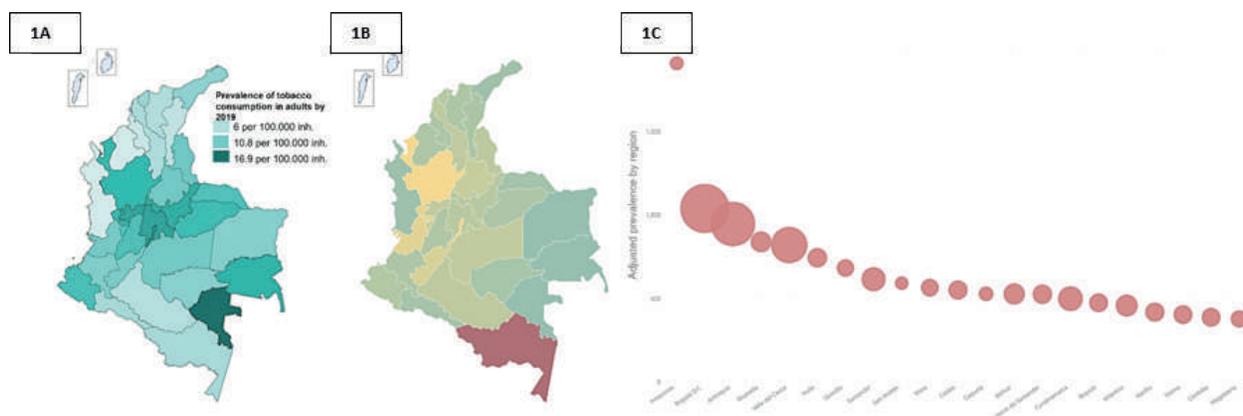
El cáncer de pulmón es la neoplasia más común y la causa más frecuente de muerte por cáncer en el mundo. En 2022, se realizaron aproximadamente 2,2 millones de nuevos diagnósticos, lo que representa el 11,6% de la carga de incidencia del cáncer (6). Según el Estudio sobre la carga mundial de enfermedades 2020 (7), los costos sanitarios atribuibles al CP fueron sustanciales a nivel mundial. Sin embargo, la tasa de supervivencia a 5 años del cáncer de pulmón (17,8%) fue mucho menor que la de otros cánceres (7). Como resultado de la alta tasa de mortalidad (83%) (8), su letalidad sigue de cerca a la incidencia lo que representa un problema de salud pública. En América Latina, el CP mata a más personas que cualquier otra neoplasia, incluidos el cáncer de seno, gástrico y de cuello uterino. Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, en 2022, más de 80.000 personas murieron por CP en la región, lo que representa 30.000 vidas más perdidas que el siguiente cáncer en letalidad y, aproximadamente el 14% de todas las muertes por la enfermedad (9).

Según datos de GLOBOCAN, cada año se presentan en Colombia 6.876 casos incidentes de CP. Esta enfermedad ocupa el sexto lugar entre las neoplasias documentadas anualmente en el país, con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 10,5/100.000 habitantes (10,11). En 2020, el CP ocupó el segundo lugar en mortalidad general por cáncer para ambos sexos, representando el 11,8% de las muertes por cáncer en Colombia. De forma similar, fue la tercera causa de muerte en hombres (7,1% del total), y la cuarta en mujeres (4,7%). La tasa de mortalidad por CP ajustada por edad fue de 11,5 por 100.000 en hombres y 6,4 por 100.000 en mujeres, con una disminución gradual en las últimas dos décadas (Figura 1A-C) (12). Las regiones con mayor concentración de riesgo para CP, considerando la razón estandarizada de mortalidad, fueron Antioquia y el Eje Cafetero (Risaralda, Quindío y Caldas). Por el contrario, las zonas de menor riesgo para ambos sexos se encontraron en los departamentos de Nariño y Cauca. De 1994 a 2013, la tendencia de la mortalidad por CP en hombres

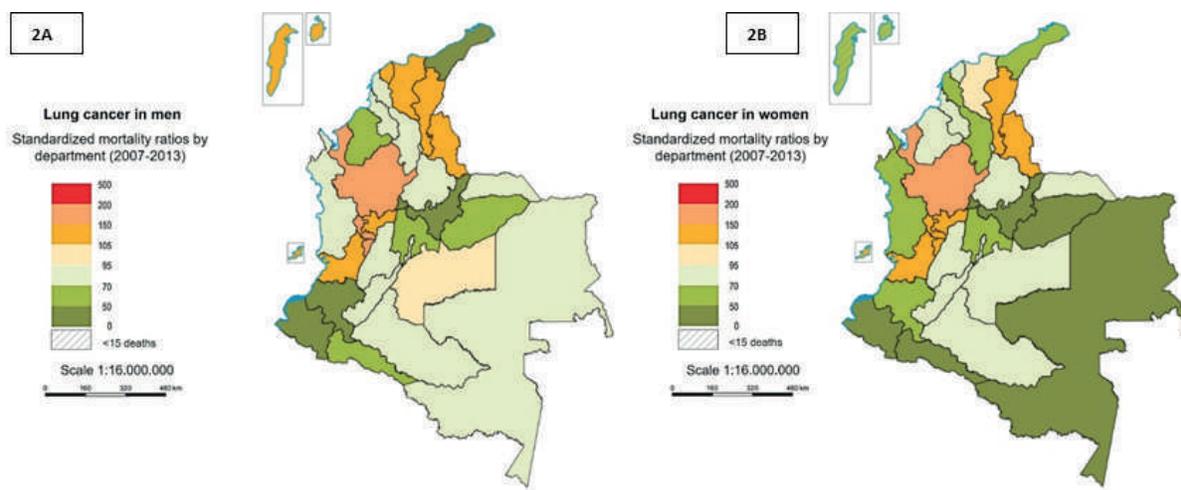
mostró una ligera disminución en la variación porcentual anual promedio (-0,02%), mientras que en las mujeres tuvo un aumento (0,5%) (12,13).

La exposición a carcinógenos ocupacionales y al humo por combustión del tabaco constituyen los principales factores de riesgo. Actualmente, 28 sustancias, situaciones de trabajo y eventos ocupacionales están asociados (Grupo I – IARC) como factores de riesgo para CP. Además, la contaminación del aire, el nivel socioeconómico y la dieta podrían considerarse como eventos desencadenantes complementarios (14). Considerando la necesidad de información del mundo real con alcance nacional se creó el Sistema Nacional de Información sobre el Cáncer (NCIS), administrado por la Cuenta de Alto Costo [CAC] para mejorar la toma de decisiones a través de la evaluación del acceso al diagnóstico y seguimiento del cáncer en el Sistema Nacional de Salud (SNS) (15). Según la CAC, para el año 2020, el CP fue la séptima causa de muerte por cáncer y presentó una tasa ajustada de incidencia y mortalidad de 2,89 y 3,00 por 100.000 habitantes, respectivamente (Figura 2) (16).

Según el informe de situación del cáncer de Colombia para 2020, la mayoría de los casos nuevos de CP se encontraban en estadios avanzados; El 67,7% de los casos se diagnosticó en estadio IV y el 15,6% en estadio III (17). Se administró terapia sistémica en el 42,2% de la población y ≈40% no recibió ningún tratamiento activo (radiación, cirugía o quimioterapia). El tiempo medio entre el diagnóstico y el primer tratamiento fue de 49 días, siendo mayor en poblaciones con limitaciones económicas o en áreas rurales. La distribución por histología estuvo encabezada por el adenocarcinoma (80% de los pacientes) (10). La selección de la terapia sistémica depende de las características moleculares del tumor. Al respecto, ≈50-60% de los pacientes colombianos con CP tienen acceso al perfilamiento molecular, en general especialmente quienes reciben el tratamiento en instituciones ubicadas en las principales ciudades colombianas. La caracterización molecular en Colombia está enfocada en EGFR, ALK, ROS1 y PDL-1.



**Figura 1A.** Prevalencia del CP considerando la división política por departamentos de Colombia. **B.** La mayoría de los casos se encuentra en los 10 departamentos con mayor concentración poblacional, entre ellos Antioquia, Bogotá, Risaralda, Valle del Cauca, Huila, Quindío y Santander (CAC, 2020). **C.** Distribución de la prevalencia de consumo de tabaco (por departamentos) en adultos para 2019 (Encuesta Nacional sobre Consumo de Sustancias Psicoactivas, 2019) (8). Solo 8 regiones del país se encuentran en el cuartil más alto de prevalencia, estando por encima del 11%, siendo Risaralda, Antioquia, Guainía, Boyacá, Caldas, Cundinamarca, Bogotá y Vaupés (Cifra modificada con autorización del CAC, Bogotá, Colombia).



**Figura 2.** Mortalidad por CP para hombres (A) y mujeres (B) en Colombia, 2007-2013 (Atlas de Mortalidad por Cáncer en Colombia, 2017) (3). Gradientes de color y áreas de concentración de riesgo para CP con mayor concentración en Caldas, Antioquia y Valle del Cauca. Se elaboraron mapas departamentales de riesgo con dos colores (verde y rojo) en siete rangos con valores fijos que buscaron identificar fácilmente los departamentos con mayor riesgo (Figura modificada del Atlas de Mortalidad por Cáncer en Colombia 2017, Instituto Nacional del Cáncer - INC, Bogotá, Colombia).

Los datos del análisis de una cohorte local mostraron que los pacientes con reordenamiento de ALK, mutaciones en el EGFR o expresión de PDL-1  $\geq 50\%$  tienen una mejor supervivencia global respecto de aquellos sin estas características **(18-20)**. Solo una minoría (10-15%) de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) debutan con enfermedad temprana (estados I-IIIa) susceptible de tratamiento quirúrgico y del manejo neoadyuvante y adyuvante.

Solo el 20-30% de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas son candidatos para cirugía con intención curativa, el resto, se clasifican como estados localmente avanzados no quirúrgicos o metastásicos. En los estados tempranos la supervivencia libre de recaída (SLR) y la supervivencia global (SG) dependen de factores como el tamaño tumoral, el compromiso ganglionar N2 (incidental, bulky/bultoso, compromiso extra ganglionar), la infiltración linfovascular o pleural y la diseminación aérea (STAS, por su sigla en inglés). Aun así, en el mejor de los escenarios menos del 50% logra 5 años de supervivencia **(21,22)**. En general, los pacientes con afectación ganglionar N2 resecable tienen una tasa de SG a 5 años próxima al 15%, cifra que disminuye al 5% en aquellos con extensión ganglionar N2 multifocal y en presencia de nodos mediastinales superiores a 2 cm. Es por esto, que el objetivo de la terapia neoadyuvante se concentró inicialmente en el control locoregional de la enfermedad, considerando incluso el uso de la quimiorradiación concomitante **(23)**.

Previamente, el metaanálisis del NSCLC Meta-analysis Collaborative Group que incluyó 15 estudios clínicos (2.385 pacientes) demostró un beneficio significativo con el uso de la quimioterapia preoperatoria en cáncer de pulmón sobre la SG (HR 0,87, IC 95% 0,78-0,96;  $P=0,007$ ) y un 13% en la reducción del riesgo relativo de muerte **(24)**. Este hallazgo representó una mejora absoluta en la SG a 5 años del 5% sin aparentes diferencias respecto del tipo de quimioterapia, el derivado del platino o el uso de la radioterapia postoperatoria (PORT). La utilidad no dependió de la edad, el sexo, el esta-

do funcional basal, la histología o el estadio clínico de la enfermedad. También se encontró un efecto positivo sobre la SLR (HR 0,85, IC 95% 0,76-0,90;  $P=0,002$ ) y la SLR a distancia (HR 0,69, IC 95% 0,58-0,82;  $P=0,0001$ ) tras el uso de la quimioterapia preoperatoria. La tasa de recurrencia loco regional no demostró diferencias a favor de la neoadyuvancia (HR 0,88, IC 95% 0,73-1,07;  $P=0,20$ ) **(25)**. Intentando esclarecer el beneficio potencial de la neoadyuvancia versus la adyuvancia, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) presentó el estudio NATCH **(26)** que evidenció que la intervención preoperatoria fue recibida satisfactoriamente por el 97% de los pacientes, evento que solo ocurrió en el 66% de aquellos expuestos al tratamiento post operatorio. En paralelo, la eficacia de la cirugía y la mortalidad post operatoria fueron similares entre los dos grupos. Tampoco se encontraron diferencias en la SLR a 5 años entre quienes recibieron neoadyuvancia o adyuvancia (HR 0,96,  $P=0,74$ ).

Los principales factores relacionados con el pronóstico de la enfermedad en los pacientes tratados con neoadyuvancia clásicamente han sido la respuesta patológica mayor (rPM) y la respuesta patológica completa (rPC), eventos que predicen la subestadificación prequirúrgica y la mejoría en la SLR y en la SG **(27)**. Habitualmente la rPC después del uso de la quimioterapia neoadyuvante oscila entre el 2 y 9,5%. Algunos estudios clásicos excepcionales demostraron tasas de rPC cercanas al 15% **(28)**; no obstante, Andre y cols. analizaron los resultados de una cohorte de 702 pacientes tratados con neoadyuvancia para enfermedad N2 identificando cuatro factores de riesgo primarios: la extensión de la afectación ganglionar mediastinal, la evidencia de compromiso en múltiples ganglios, la enfermedad T3 y 4, y la ausencia de respuesta **(29)**.

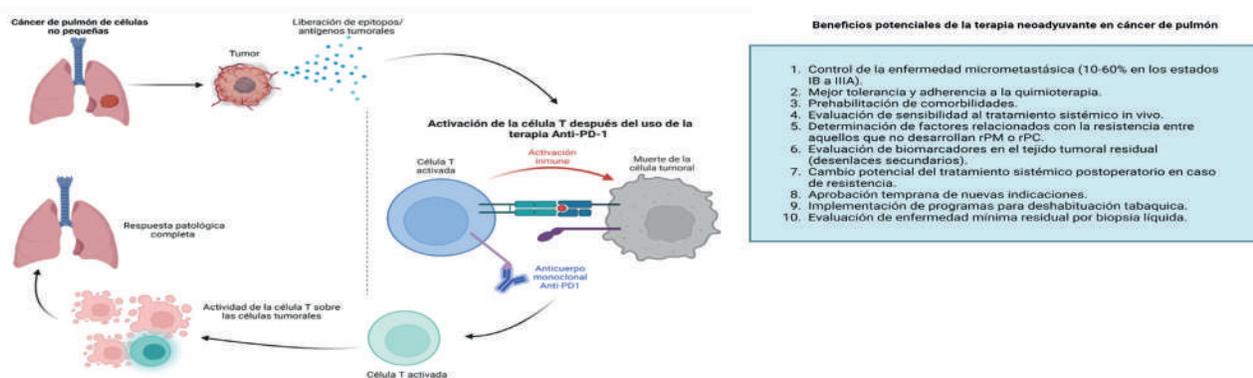
El uso de la inmunoterapia específica con inhibidores de diversos puntos de control inmune (PD-1) ha revolucionado el tratamiento del CP metastásico y de la enfermedad localmente avanzada **(30-34)**. Dichas terapias se han transformado rápidamente en el pilar primario de tratamiento para pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña avan-

zado sin alteraciones genómicas particulares. En una dimensión similar, múltiples estudios clínicos que incorporan inmunoterapia más quimioterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estados IB-IIIa se encuentran en desarrollo o han sido publicados (35). Diversos modelos animales ortotópicos sustentan el uso de la inmunoterapia preoperatoria gracias a la amplificación de los epítomos tumorales, por la capacidad de las células presentadoras de antígenos y por el aumento de los linfocitos T efectores (CD8+). Globalmente, los animales tratados con inmunoterapia neoadyuvante experimentaron una mejora significativa en la SG y una mayor diversidad y amplificación de las células T específicas contra el tumor (36). Estos resultados fueron soportados por un mejor control de las células tumorales circulantes y de ctDNA (37,38). La **Figura 3** incluye el modelo de acción de la quimioinmunoterapia neoadyuvante y sus principales ventajas terapéuticas.

El presente documento de consenso tiene como objetivo presentar múltiples recomendaciones derivadas de la discusión multidisciplinaria para el diagnóstico y manejo del CPCNP con énfasis en la enfermedad temprana y acotada a las necesidades del país.

## Materiales y métodos

Se llevó a cabo una fase de preparación del proceso participativo, se desarrollaron sesiones de contextualización en las que se definió el plan de trabajo distribuido en 4 ejes temáticos: tamizaje, diagnóstico, estadificación y tratamiento; posteriormente, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura usando la plataforma SCOPUS con énfasis en la extracción de guías de práctica clínica (GPC), meta-análisis, estudios clínicos y documentos de consenso. Además, se evaluaron y sintetizaron las principales recomendaciones de la International Agency for the Study of Lung Cancer (IASLC), de la American Association of Clinical Oncology (ASCO), de la European Society of Medical Oncology (ESMO), la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), y del National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Una vez identificados los referentes empleados, se llevaron a cabo sesiones de contextualización con un grupo multidisciplinario de expertos (incluyendo cirujanos de tórax, oncólogos clínicos, neumólogos, radiólogos, patólogos, genetistas y metodólogos), cuyo objetivo fue determinar los tópicos de mayor interés, generar las preguntas y permitir el desarrollo de las sesiones sincrónicas posteriores en las que se discutieron los elementos más relevantes



**Figura 3.** Modelo de activación linfocitaria y acción de la quimioinmunoterapia neoadyuvante en cáncer de pulmón.

desde las diferentes perspectivas ofrecidas por los profesionales para consolidar las recomendaciones específicas. Luego de la búsqueda de los referentes locales e internacionales y recopilar la información sobre los temas de mayor interés, se llevó a cabo una sesión virtual con doce participantes que constituyeron el grupo nuclear de trabajo. Como resultado de esta sesión se obtuvieron quince preguntas orientadoras que se distribuyeron y discutieron en las sesiones posteriores. Las reuniones sincrónicas fueron distribuidas en cinco encuentros que incluyeron la siguiente información:

- ◆ La primera sesión correspondió al eje temático de tamizaje (cribado). En esta participó neumología, oncología clínica, cirugía de tórax y radiología.
- ◆ La segunda sesión correspondió al eje de diagnóstico y estadificación. En ella participó patología, cirugía de tórax, radiología y neumología.
- ◆ La tercera sesión correspondió a los ejes temáticos de diagnóstico y tratamiento. Para ello, se contó con la participación de cirugía de tórax, radioterapia y oncología clínica.
- ◆ En la cuarta y quinta sesión la discusión se concentró en el manejo quirúrgico y sistémico (neoadyuvante y adyuvante), y en la radioterapia y radiocirugía. Para este escenario se contó con la participación de cirugía de tórax, radioterapia, oncología clínica y patología.

Al finalizar las sesiones de discusión se consolidaron las recomendaciones sometiéndolas a votación para obtener el nivel de acuerdo. Los criterios de aceptación de las recomendaciones se presentan en la **Tabla 1**. Las recomendaciones seleccionadas fueron aquellas que obtuvieron un alto nivel de acuerdo y baja diferencia de opinión. El nivel de acuerdo se estimó con una votación de 1 a 5 (5 es el mayor acuerdo para emitir la recomendación y 1 el menor). Se estimó el promedio para las respuestas, excluyendo aquellas con abstención en cada recomendación y se informó el porcentaje de acuerdo (asumiendo que 5 corresponde con el 100% de

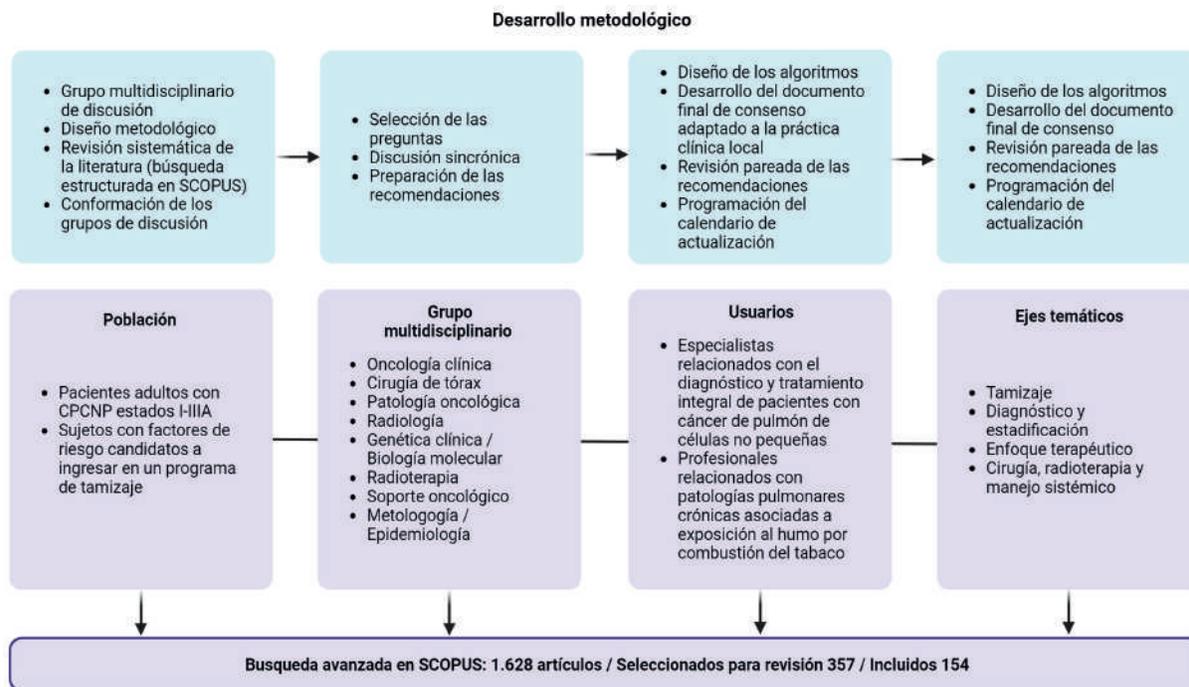
Nivel de acuerdo	Limite
Alta	>80%
Medio	30-79%
Baja	<30%
Diferencia de opinión	Desviación estándar
Baja	>1,2
Medio	0,4-1,2
Alta	<0,4
Unanimidad	0

**Tabla 1.** Límites utilizados para definir la inclusión de recomendaciones.

acuerdo entre los votantes). Para estimar la variabilidad (diferencia de opinión) entre los expertos se calculó la desviación estándar de las respuestas, luego se establecieron puntos de corte para informar las diferencias en tres categorías: el nivel bajo significa el mejor acuerdo posible y el alto implica la presencia de diversidad en el acuerdo (la recomendación requirió mayor profundidad en la discusión). Globalmente, los resultados fueron homologables con los niveles de evidencia y grados de recomendación de la NCCN, de la Colaboración Cochrane y de la ESMO (39-41). La **Figura 4** resume las características metodológicas y el desarrollo del documento de consenso.

## Resultados

De las quince preguntas orientadoras, discutidas en las cinco sesiones grupales, se obtuvieron 82 recomendaciones, de ellas, 8 correspondieron al tamizaje, 11 a la estadificación, 4 al diagnóstico, y 59 al tratamiento. Setenta y siete de ellas obtuvieron un alto nivel de acuerdo (>80%) cinco tuvieron un nivel intermedio de acuerdo (30-79%), y ninguna recomendación obtuvo un bajo nivel de acuerdo.



**Figura 4.** Desarrollo metodológico de las recomendaciones.

Veinticuatro de las recomendaciones lograron unanimidad y el resto cumplieron con los dos criterios de aceptación (alto nivel de acuerdo y baja diferencia de opinión; 8 de tamizaje, 11 de estadificación, 3 de diagnóstico, y 48 de tratamiento).

### ¿Cuáles son los criterios de tamizaje en Colombia para cáncer de pulmón?

- ◆ Se recomienda iniciar el tamizaje sistemático en población de riesgo siguiendo las recomendaciones sugeridas por las principales GPCs evaluadas. Estas incluyen dos grupos, el primero con personas de 55 a 74 años con historial de tabaquismo de 20 o más paquetes/año (IPA, índice paquete/año) que fuman actualmente (tabaquismo activo) o exfumadores en los últimos 15 años. La detección inicial con tomografía de tórax (TAC) de baja radiación de estos individuos deriva particularmente de los criterios de

inclusión del estudio NLST (National Lung Screening Trial) (42). Se recomienda la ejecución del TAC de baja radiación para la detección anual hasta que los individuos ya no sean candidatos para realizar un tratamiento definitivo (a partir de los 75 años). En adición, individuos de 50 años o más con un historial de tabaquismo de 20 o más paquetes/año y con un factor de riesgo adicional incluyendo el antecedente personal de cáncer o enfermedad pulmonar (enfermedad pulmonar obstructiva crónica/EPOC, fibrosis pulmonar y enfisema), antecedente familiar de cáncer de pulmón, exposición a radón, y antecedentes ocupacionales (exposición a carcinógenos del grupo 1 como el arsénico, cromo, asbesto, níquel, cadmio, berilio, sílice, vapores de diésel, humo de carbón y hollín). También, exposición al humo de segunda mano (pasiva) o al humo por combustión de biomasa (humo de leña o derivados del petróleo).

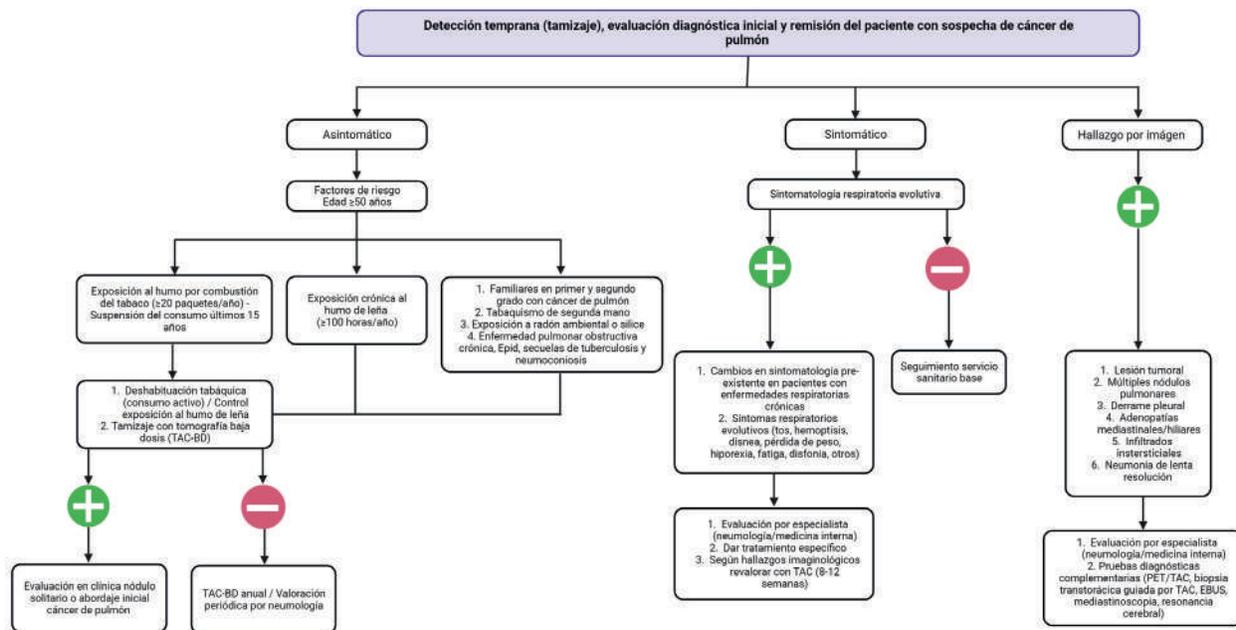
◆ Se recomienda el uso de una escala para la clasificación del riesgo que permita la categorización de los pacientes. Por ejemplo, el riesgo relativo RR calculado para el desarrollo de cáncer de pulmón es de 1,59 para individuos que tienen una exposición ocupacional conocida a estos carcinógenos. Entre aquellos que están expuestos a estos carcinógenos, los datos sugieren que los fumadores tienen un mayor riesgo de cáncer de pulmón que los no fumadores. El radón (un producto de desintegración gaseosa del uranio-238 y el radio-226) está implicado en el desarrollo del cáncer de pulmón. El riesgo de cáncer de pulmón por exposición ocupacional entre los mineros de uranio está bien establecido. Un metaanálisis de 13 estudios que utilizó datos individuales de pacientes informó una relación lineal entre la cantidad de radón detectado en un hogar y el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Entre las personas expuestas al radón, los fumadores tienen un mayor riesgo de sufrir cáncer de pulmón que los no fumadores. La evidencia también ha demostrado un mayor riesgo de cáncer de pulmón entre aquellos que han tenido previamente otro cáncer de pulmón, linfomas, cánceres de cabeza y cuello, u otras neoplasias relacionadas con el tabaquismo como el cáncer de vejiga. Los pacientes que sobreviven un cáncer de pulmón tienen un riesgo 3,5 veces mayor de desarrollar un nuevo cáncer primario, predominantemente cáncer de pulmón de células no pequeñas. El riesgo de segundos primarios de pulmón aumenta significativamente si los casos continúan fumando. De igual forma, aquellos previamente tratados con radiación torácica y los expuestos a diversos agentes alquilantes tienen un riesgo 13 y 9,4 veces mayor de cáncer de pulmón, respectivamente. Por otra parte, en pacientes con cáncer de laringe o hipofaringe, el cáncer de pulmón es el sitio más común de segundos primarios. Varios estudios han sugerido un mayor riesgo de cáncer de pulmón entre los familiares en primer grado de pacientes con esta patología, incluso después de ajustar por edad, sexo y há-

bitos de consumo de tabaco. Un metaanálisis de 28 estudios de casos y controles y 17 estudios de cohortes observacionales mostraron un RR de 1,8 (IC95 % 1,6–2,0) para aquellos con un hermano/padre o un familiar de primer grado con cáncer de pulmón. El riesgo es mayor en personas con múltiples familiares afectados o que tuvieron un diagnóstico de cáncer en un momento determinado (especialmente antes de los 50 años). Aunque no hay un síndrome hereditario de alta penetrancia para el cáncer de pulmón, varios síndromes de susceptibilidad media como el Lynch, el síndrome de T790M germinal, y el síndrome de Li-Fraumeni tienen un riesgo sustancialmente mayor de cáncer de pulmón especialmente ante la exposición al tabaco (43-57).

La **Figura 5** incluye los criterios para el tamizaje adaptados a nivel local, la evaluación diagnóstica inicial y las consideraciones para la remisión de pacientes con sospecha de cáncer de pulmón.

### ¿Cuáles son los perfiles de profesionales recomendados que deben participar en el proceso de tamizaje, además del radiólogo capacitado en la lectura de imágenes en escala Lung RADS?

◆ Dentro de un programa estructurado de tamizaje de cáncer de pulmón se recomienda definir como responsable a cirugía de tórax o neumología, áreas familiarizadas con el abordaje primario del nódulo pulmonar solitario. Estos deberán establecer el riesgo a partir de los antecedentes y los hallazgos de la TAC de baja radiación a partir de la escala Lung RADS. Posteriormente, se determinará el flujo para la ejecución de intervenciones diagnósticas y terapéuticas complementarias. En escenarios con limitaciones profesionales y técnicas, el abordaje primario para el tamizaje en pacientes con



**Figura 5.** Detección temprana, evaluación diagnóstica y remisión del paciente con sospecha de cáncer de pulmón.

criterios de riesgo podría ser a partir de medicina general o enfermería con un flujo posterior a neumología o cirugía de tórax, encargados de verificar los hallazgos para determinar la necesidad de una revisión posterior por una junta multidisciplinaria.

- ◆ Se recomienda tomar en cuenta las múltiples vías de acceso para el tamizaje (seguimientos periódicos de medicina general, programas respiratorios, de cesación tabáquica, internación hospitalaria o hallazgos incidentales), por lo cual la identificación puede ser dada por diferentes actores del ámbito sanitario, una vez se haya detectado factores de riesgo que concluyan en la inclusión del paciente en el programa de tamizaje, se dará lugar a la fase de valoración del paciente por el grupo especialista (56,58-60).

### ¿Qué pacientes incluidos en un programa de tamizaje deben ser evaluados siguiendo un enfoque multidisciplinario?

- ◆ Se recomienda que todos los pacientes con criterios de riesgo y nódulos pulmonares, a 6 mm deben ser discutidos en un grupo multidisciplinario que incluya como mínimo a cirugía de tórax, neumología, radiología y patología. En adición, se sugiere discutir los casos de pacientes con nódulos pulmonares sospechosos que tienen una patología pulmonar de base que limita el abordaje diagnóstico (56,58-60).

## ¿Cuáles son los requerimientos mínimos de la biopsia y criterios que debe especificar el reporte patológico en un paciente con sospecha de CPCNP?

◆ El diagnóstico patológico del cáncer de pulmón debe realizarse por el método menos invasivo, que disponga el mayor rendimiento diagnóstico y seguridad, dependiendo de las características del paciente (localización de la lesión, comorbilidad y función respiratoria basal), y de la disponibilidad y experticia institucional para su ejecución. En todos los casos, se recomienda una estrecha colaboración entre el remitente, el operador (quien ejecuta el procedimiento) y el patólogo. Se recomienda obtener suficiente tejido para definir con precisión el tipo histológico y realizar análisis moleculares con especial énfasis en los adenocarcinomas, en los tumores no especificados, y en los carcinomas escamosos sin exposición al humo por combustión del tabaco. Idealmente se sugiere utilizar muestras obtenidas por muestreo endoscópico, biopsia transtorácica guiada por imágenes o en pieza quirúrgica. No se recomienda utilizar la citología clásica de esputo por su baja sensibilidad ( $\approx 60\%$ ) incluso en los casos de tumores centrales independientemente del riesgo. La broncoscopia flexible tiene una sensibilidad cercana al 88% para las lesiones centrales donde es factible la obtención de biopsias transbronquiales (5 biopsias endobronquiales/transbronquiales con pinzas, 5 biopsias con pinzas o 2 criobiopsias para maximizar la adquisición de tejido) pero disminuye su capacidad diagnóstica para las lesiones periféricas definidas como aquellas no visibles más allá de los bronquios segmentarios (más allá de los bronquios de cuarto orden el valor predictivo positivo disminuye al 33%). La endosonografía bronquial lineal y radial permite valorar el mediastino y tiene una sensibilidad mayor al 90% para el diagnóstico de lesiones mayores a 2 cm. En general, las complicaciones de las biopsias endoscópicas son bajas

e incluyen el neumotórax (1%) y el sangrado endobronquial (0,6-5,4%). Las biopsias con aguja gruesa guiadas por imágenes permiten acceder a las lesiones pulmonares periféricas o extratorácicas cuando se requiera confirmar la presencia de metástasis. Para las biopsias pulmonares guiadas por imágenes se recomienda el uso de agujas coaxiales que permitan obtener un núcleo de tejido en cada paso de la aguja a través del introductor. Se sugiere considerar el uso de agujas 18-20G con un introductor 17G, la toma de al menos 3 cilindros de tejido (1-2 cm) y la fijación inmediata en formalina buferizada (idealmente con reactivos que permitan la preservación del ARN) o el transporte en solución salina. En general, la sensibilidad de las biopsias pulmonares guiadas por imágenes supera el 95%, permiten el análisis patológico incluyendo la inmunohistoquímica básica (TTF1, Napsina, p40, ALK, ROS1, NTRK, PD-L1) y el estudio molecular por RT-PCR (PCR en tiempo real) y NGS (del inglés, Next Generation Sequencing). La precisión para el diagnóstico y el perfil molecular del cáncer de pulmón mediante biopsias guiadas por imágenes oscila entre el 75% y 92%. Las principales complicaciones de las biopsias transtorácicas guiadas por imágenes son el neumotórax y la hemorragia, con tasas que oscila entre el 12-45% y 2-15%, respectivamente. La probabilidad de neumotórax aumenta en  $>3$  veces según el grado de enfisema, el recorrido más largo de la aguja, el calibre de ésta, el tiempo de permanencia y el cruce de la cisura. Además, las tasas informadas de hemorragia pulmonar tras el procedimiento oscilan entre el 8 y 65%, y en casos graves puede requerirse la embolización o la cirugía (61-80). La **Tabla 2** resume las consideraciones más importantes para la toma de las biopsias pulmonares, su análisis y descripción.

La biopsia transtorácica con aguja gruesa es un método seguro y eficaz para obtener tejido suficiente para el estudio patológico y la evaluación del perfil genómico.
El uso de protocolos estandarizados que detallan el flujo de trabajo desde la revisión de las imágenes hasta la adquisición de la muestra, el etiquetado y el transporte, así como la comunicación entre los profesionales involucrados son vitales para mejorar el rendimiento del procedimiento patológico y para el análisis molecular.
Se prefieren las biopsias por punción con aguja gruesa para facilitar el análisis patológico básico y el estudio molecular; sin embargo, si solo es posible la aspiración con aguja fina FNA, por su sigla en inglés, debe intentarse la toma de 3 o más pases.
El líquido pleural también puede someterse para el análisis, especialmente si se trata de un bloque celular.
El tiempo de isquemia fría del tejido tumoral debe ser idealmente inferior a 1 hora.
Se recomienda el uso de formalina neutra buferizada (amortiguada) al 10 % para la inclusión del tejido de biopsia. En general, se deben evitar los fijadores ácidos o con base en mercurio y los agentes decalcificantes. En caso de ser necesario, se pueden utilizar protocolos de decalcificación (muestras de hueso diferentes al primario) basados en ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Para una fijación adecuada se recomiendan 6 a 48 horas.
Para el estudio patológico se recomienda seleccionar la máxima cantidad de tumor en relación con las células del estroma y las inflamatorias. El tejido ideal para estudio debe incluir más del 20% de células tumorales y se debe evitar en lo posible la contaminación cruzada. El porcentaje de células tumorales puede aumentar a través de la macro o microdissección por ultrasonido o laser (se ha demostrado que una superficie tumoral superior a 25 mm <sup>2</sup> mejora las tasas de éxito de las pruebas moleculares).
Se recomienda separar las muestras obtenidas por FNA de las de tejido, optimizar los protocolos institucionales para el corte de los tejidos con la intención de minimizar la pérdida de tejido para el estudio molecular y favorecer el uso limitado de las tinciones de inmunohistoquímica.
Para las muestras de FNA se recomienda la evaluación rápida in situ ROSE, por su sigla en inglés cuando sea posible.
Se recomienda que la evaluación macroscópica incluya un conteo exhaustivo de los fragmentos y la separación y preparación en bloques independientes. De igual forma, siempre es necesario diferenciar si la muestra proviene del primario o de una lesión metastásica.
La evaluación morfológica del tumor debe incluir el fenotipo y definir si se trata de una lesión mucinosa o con diferenciación entérica. De igual forma, debe listar los patrones histológicos y cuál de ellos predomina. Si se trata de lesiones con patrón radiológico en vidrio esmerilado se debe procesar toda la pieza derivada de la resección quirúrgica.
Las muestras resecadas quirúrgicamente suelen plantear menos problemas en cuanto a consideraciones de volumen tumoral. Siempre se debe identificar el tamaño tumoral, los márgenes de resección vascular, bronquial, parenquimatoso (distancia bronquial y pleural) y el análisis de los ganglios hiliares en el caso que se trate de piezas derivadas de lobectomías o neumonectomías.
El informe de la evaluación histopatológica debe incluir el grado del tumor, el compromiso pleural y la diseminación aerógena. También debe incluir la lateralidad, el lóbulo evaluado (en caso de lobectomías), el tipo de tumor y los patrones con sus porcentajes, el tamaño de la lesión, la focalidad, la afectación de la pleura visceral, la diseminación aerógena y linfovascular, la extensión al bronquio principal, los márgenes de resección y los ganglios hiliares. También debe incluir el TNM patológico según las estaciones ganglionares evaluadas y en caso de tener multifocalidad incluir la letra "M" y si es recurrente la letra "R". En los casos expuestos a tratamiento neoadyuvante (quimioinmunoterapia) debe especificarse el lecho, la presencia de fibrosis estromal, y el porcentaje de necrosis.
Se recomienda que la descripción patológica incluya otros hallazgos diferentes al tumor, incluyendo la hiperplasia adenomatosa atípica, la displasia escamosa, la presencia de inflamación crónica, el enfisema y otros.
La valoración patológica final siempre debe contemplar el resultado de la inmunohistoquímica y los biomarcadores realizados.

**Tabla 2.** Recomendaciones para la adquisición y el análisis de muestras de tejido tumoral por biopsia o resección quirúrgica.

## ¿Cómo realizar una estadificación óptima si hay limitaciones de acceso?

- ◆ Se recomienda como primera opción para la estadificación el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) en fusión con TAC (PET/TAC) de baja radiación. El PET/TAC permite la caracterización morfológica y funcional de los nódulos o masas pulmonares. Esta secuencia también permite la estadificación del mediastino y la detección de metástasis excluidas de la secuencia tomográfica. De igual forma, tiene utilidad para la planificación de la radiación, y para la reestadificación después del tratamiento de inducción. Esta información está respaldada por una sensibilidad y especificidad del 82% y 80% para la detección de adenopatías mediastinales, respectivamente. Después de la ejecución del PET/TAC, se recomienda la exploración mediastinal invasiva considerando que los pacientes con enfermedad clínica N1 presenta una incidencia de lesiones N2 ocultas diagnosticada por mediastinoscopia del 18% y por EBUS-FNA del 23%. En los pacientes con tumores periféricos T1 y T2 con componente en vidrio esmerilado, la probabilidad de tener ganglios positivos es baja y la estadificación invasiva resulta obsoleta **(81-88)**.
- ◆ Se recomienda realizar cirugía directa en ausencia de ganglios linfáticos sospechosos en el TAC o PET/TAC, en tumores de  $\leq 3$  cm (estado IA) o en lesiones periféricas **(89-92)**.
- ◆ Se recomienda la estadificación invasiva en todo paciente tributario de tratamiento radical que tenga un tumor  $\geq 3$  cm, lesiones centrales, compromiso N1 o sospecha de N2 en el TAC o en el PET/TAC (un PET/TAC positivo no excluye la necesidad de realizar una estadificación invasiva en los pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico) **(85-100)**.
- ◆ En pacientes con lesiones centrales o que afectan los bronquios segmentarios se recomienda realizar estadificación invasiva con EBUS/EUS o mediastinoscopia. En pacientes con PET/TAC positivo para compromiso mediastinal, la confirmación de un resultado negativo por EBUS debe realizarse mediante mediastinoscopia. La sensibilidad de la mediastinoscopia confirmatoria tras un EBUS negativo es del 67%, y para la combinación de EBUS/mediastinoscopia confirmatoria es del 97%. El valor predictivo negativo (VPN) de la mediastinoscopia confirmatoria es de 92% y su número necesario a tratar (NNT) es 24. Globalmente, la mediastinoscopia confirmatoria tras un EBUS negativo reduce la tasa de enfermedad N2/3 incidental optimizando los desenlaces y la selección de los pacientes candidatos a cirugía radical **(90-103)**.
- ◆ Para la estadificación mediastinal (vaciamiento o muestreo ganglionar sistemático) se recomienda evaluar como mínimo tres estaciones ganglionares (relacionadas con el lóbulo pulmonar intervenido) incluyendo la estación 7, y 3 estaciones ganglionares entre los niveles 10 y 14 **(90-103)**.
- ◆ No hay criterios establecidos para la reestadificación mediastinal posterior a la realización de la quimioterapia de inducción. El PET/TAC proporciona información metabólica difícil de interpretar, hallazgos que suelen ser más precisos para el T respecto del N. Se recomienda realizar un TAC o PET/TAC después de la inducción considerando una frecuencia de falsos negativos y positivos del 20% y 25%, respectivamente. En casos seleccionados, bajo la sospecha de pseudoprogresión ganglionar (“flair ganglionar”) o de enfermedad ganglionar residual que limite el procedimiento quirúrgico se sugiere realizar un EBUS (VPN del 20% a 78%) o mediastinoscopia (VPN 44% a 94% para evaluación del componente N2). Por la presencia de fibrosis no se recomienda realizar reestadificación mediastinal por mediastinoscopia después de un procedimiento asistido por video o de una linfadenectomía mediastinal transcervical extendida **(98-103)**.

Estadificación	Recomendaciones sobre la calidad para la ejecución del procedimiento
Estadificación por EBUS/EUS	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ La habilidad y experiencia del operador influyen en los resultados del EBUS/EUS. Para la correcta ejecución del EBUS se recomienda una formación inicial de 40 a 50 procedimientos supervisados. Además, se sugieren la ejecución de al menos 20 procedimientos por año para mantener la competencia. El rendimiento diagnóstico suele mejorar después de la realización de 200 procedimientos, y los centros con más de 50 procedimientos/año demuestran la menor tasa de falsos negativos (&lt;5%).</li> <li>▶ La tasa de complicaciones derivadas del EBUS no debe ser superior al 1%.</li> <li>▶ Se recomienda garantizar la revisión de la TAC de tórax antes de la ejecución del EBUS para definir las estaciones susceptibles de muestreo y la elegibilidad de los pacientes para el procedimiento.</li> <li>▶ Para la realización de las biopsias vía EBUS se recomienda el uso de agujas 19-G a 22-G, que presentan una sensibilidad entre el 88% y 92%. Las agujas 19-G tienen el mejor rendimiento para la toma de tejido útil para la ejecución de pruebas moleculares e inmunohistoquímica.</li> <li>▶ Un EBUS lineal debe registrarse como “EBUS diagnóstico” cuando el objetivo del procedimiento sea obtener tejido adecuado de un ganglio linfático presuntamente patológico o de una lesión parenquimatosa ubicada centralmente, para confirmar el diagnóstico y realizar el perfilamiento genómico que orienten la elección de la terapia neoadyuvante o adyuvante.</li> <li>▶ El EBUS lineal debe registrarse como “EBUS de estadificación” en pacientes candidatos a recibir un tratamiento con intención curativa. Un EBUS de estadificación requiere un examen sistemático de todos los ganglios linfáticos hiliares y mediastinales accesibles para muestreo considerando los criterios predefinidos para determinar la presencia o ausencia de metástasis ganglionares.</li> <li>▶ El EBUS radial puede utilizarse para confirmar la localización de las lesiones periféricas mediante un muestreo broncoscópico directo. La técnica más utilizada emplea una guía e imágenes fluoroscópicas para ayudar al despliegue preciso del instrumental en el sitio de la lesión objetivo.</li> <li>▶ El consentimiento informado debe abordar los eventos adversos relevantes relacionados con el EBUS, además de los riesgos que normalmente no exceden el 1.4% (Registro AQUIRE), incluyendo la hemorragia, infección y el neumotórax. Estas complicaciones no parecen estar relacionadas con el tamaño de los ganglios, el número de pases, la estación biopsiada y el calibre de la aguja.</li> <li>▶ En el EBUS lineal deben describirse las características de los ganglios linfáticos incluyendo su tamaño y morfología. En el caso del EBUS radial debe registrarse la visualización de las lesiones, y la posibilidad de colocar la sonda dentro o adyacente a la lesión. Las principales características ecográficas que se pueden examinar son el tamaño (generalmente registrado como la medición del eje corto), la forma (oval o redondeada), el margen (regular o irregular), la ecogenicidad (homogénea o heterogénea), la presencia o ausencia de lesiones hiliares o signos que sugieran necrosis. Los hallazgos que sugieren la presencia de ganglios anormales son: un eje corto &gt;10 mm (sensibilidad del 78% y especificidad del 76%), la forma redonda, un margen irregular (sensibilidad del 94% y especificidad del 54%), la ecogenicidad heterogénea, la ausencia de lesiones hiliares (sensibilidad del 90% y especificidad del 54%) y la presencia de necrosis (sensibilidad del 69% y especificidad del 93%).</li> </ul>

Estadificación	Recomendaciones sobre la calidad para la ejecución del procedimiento
Estadificación por EBUS/EUS	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Un EBUS de estadificación sistemática debe valorar todas las estaciones ganglionares accesibles de forma secuencial comenzando con las N3 seguidas de las N2 (incluyendo la estación 7) y N1. Cualquier ganglio linfático que cumpla con los criterios predefinidos debe contar con una biopsia transbronquial. El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE, Reino Unido) recomienda que se tomen muestras de cualquier ganglio linfático que sea anormal en la TAC, en el PET/TAC o durante la evaluación ecográfica para la estadificación sistemática. Las directrices de la Sociedad Europea de Cirujanos del Tórax (ESTS) recomienda tomar muestras de cualquier ganglio linfático &gt;5 mm en el eje corto. Una aproximación diferente es realizar un “EBUS de estadificación dirigido” en el que sólo se obtienen imágenes y muestras de los ganglios linfáticos anormales identificados en las imágenes previas al procedimiento (TAC o PET). Una forma de simplificar la recomendación es biopsiar todo ganglio &gt;3 mm que presente al menos un signo ultrasonográfico de malignidad.</li> <li>▶ Las directrices del American College of Chest Physicians (ACCP) sobre el diagnóstico y la estadificación del cáncer de pulmón sugieren considerar la estratificación de la población en cuatro grupos clínicos para los estadios I-III basándose en las imágenes por TAC. El grupo A incluye el compromiso ganglionar mediastinal a manera de conglomerado, voluminoso e invasivo, el grupo B incluye el agrandamiento discreto de los ganglios linfáticos mediastinales, el C considera el hallazgo de un tumor central o el agrandamiento de los ganglios N1 con un mediastino normal, y el grupo D, considera los tumores periféricos con agrandamiento ganglionar hilar. Se recomienda que la estadificación por EBUS se realice en todos los pacientes de los grupos B y C, dada una alta tasa de falsos positivos y negativos de las imágenes por TAC y PET/TAC para detectar metástasis ganglionares en estos grupos. También pueden existir escenarios en los que los pacientes del grupo D (por ejemplo, tumor periférico con mediastino normal en la TAC pero ganglios linfáticos ávidos de FDG en el PET/TAC) y el grupo A (para mapear con precisión las lesiones ganglionares con el fin de optimizar la planeación de la radiación) también requieran un EBUS.</li> <li>▶ Para el reporte del EBUS lineal y radial también se recomienda incluir el número de punciones por estación, el calibre de la aguja, el uso de ROSE, el tipo de broncoscopio, el uso de guía, cureta de doble bisagra, fluoroscopia y otras ayudas para navegación, y el tipo de muestreo incluyendo lavado, cepillado, y las biopsias transbronquiales por aspiración.</li> </ul>
Criterios de calidad mínima en mediastinoscopia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ La estadificación ganglionar mediastinal preoperatoria debe explorar y biopsiar al menos las siguientes estaciones ganglionares: ganglios linfáticos paratraqueales inferiores derecho e izquierdo (estaciones 4R y 4L) y ganglios linfáticos subcarinales (estación 7). Si están presentes, también se deben realizar biopsias de las estaciones paratraqueales superiores derecha e izquierda 2R y 2L. Cuando sea necesario se recomienda realizar biopsias de las estaciones 10R (debajo de la vena ácigos) y 10L (debajo del borde superior de la arteria pulmonar izquierda). En el caso de tumores del lado izquierdo, se debe realizar una biopsia de las estaciones 5 y 6 si se considera necesario para modificar la estrategia de tratamiento. Lo mismo se aplica a los ganglios linfáticos mediastinales inferiores (estaciones 8 y 9), en el caso de evidenciar enfermedad ganglionar extracapsular (no resecable) a partir de los estudios por imagen.</li> </ul>

Estadificación	Recomendaciones sobre la calidad para la ejecución del procedimiento
Criterios de calidad mínima en mediastinoscopia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Para los pacientes con tumores del lóbulo superior izquierdo, se puede realizar la estadificación quirúrgica de los ganglios de la ventana aortopulmonar (si están aumentados de tamaño en la TAC y/o presentan un PET/TAC positivo) mediante mediastinotomía anterior, toracoscopia asistida por video o mediastinoscopia cervical extendida.</li> <li>▶ Para la correcta estadificación mediastinal se recomienda considerar la localización del tumor. En pacientes con lesiones localizadas en los lóbulos superiores se debe estudiar las estaciones altas, y para los lóbulos inferiores las estaciones 7, 8, y 9. En los tumores del pulmón derecho incluir las estaciones 2 y 4R, y en los izquierdos la 7, 8, y 9. Las estaciones 5, 6 y 10 son opcionales.</li> </ul>

**Tabla 3.** Criterios de calidad mínimos para la realización de una estadificación invasiva óptima del mediastino.

### ¿Cómo es la aproximación diagnóstica del paciente con sospecha de múltiples primarios sincrónicos versus enfermedad metastásica?

Para la diferenciación de un paciente con múltiples primarios *versus* una lesión metastásica se recomienda evaluar las características imagenológicas de las lesiones, el compromiso ganglionar hilar o mediastinal, la histología e idealmente la biología molecular por NGS. La incidencia de múltiples cánceres de pulmón primarios oscila entre el 1% y el 7%. Sin embargo, varios estudios de autopsia han revelado con mayor precisión que la frecuencia de múltiples primarios pulmonares sincrónicos se encuentra entre el 4% y el 14%. Diferenciar varios primarios pulmonares sincrónicos de la enfermedad metastásica tiene importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas. Clásicamente, los criterios para diferenciar ambas condiciones incluyen la evaluación histológica integral, donde al menos una de las múltiples lesiones debe ser un adenocarcinoma *in situ* (AIS).

En adición, el subtipo histopatológico principal fue diferente entre las lesiones múltiples, o en caso de ser similar hubo diferencias en el estroma. También, el intervalo libre de enfermedad fue inferior a 2 años (103-109).

- ◆ Se recomienda considerar que las lesiones múltiples con patrón en vidrio esmerilado pueden corresponder con múltiples primarios sincrónicos.
- ◆ En caso de encontrar dos adenocarcinomas con patrón histopatológico similar se recomienda realizar un estudio de biología molecular diferencial por NGS para establecer si se trata de enfermedad sincrónica o metastásica.
- ◆ En caso de encontrar dos primarios sincrónicos debe realizarse una evaluación mediastinal exhaustiva, en lo posible diferencial.

### ¿Cuáles son los escenarios para considerar el tratamiento quirúrgico inicial?

- ◆ Se recomienda iniciar con cirugía sin recurrir a la estadificación invasiva del mediastino en

los pacientes con lesiones  $\leq 3$  cm, sin evidencia de compromiso ganglionar por imágenes (ganglios aumentados de tamaño o hipermetabolismo asimétrico de aspecto tumoral) o en tumores centrales. En todos los casos se recomienda valorar la función pulmonar basal y la cardiovascular en caso de comorbilidad subyacente.

- ◆ Se recomienda considerar la cirugía después de la neoadyuvancia con quimioinmunoterapia o quimiorradiación en pacientes con estados IIB, ya sea por N1 o T3, en aquellos con estados IIIA, y en quienes tienen estados IB y IIA con factores de riesgo como la histología de alto grado (micropapilar o sólido), la invasión linfovascular y la propagación a través de los espacios aéreos (del inglés, STAS) **(88-103)**.

### ¿Cuáles son los perfiles y estados para considerar el uso de la neoadyuvancia?

El uso de la inmunoterapia neoadyuvante y perioperatoria ha sido evaluada recientemente en múltiples experimentos clínicos **(109)**. Una revisión sistemática que comparó la quimioterapia con la quimioinmunoterapia encontró mejores desenlaces quirúrgicos en el grupo de intervención (OR 1,39) al igual que un incremento de 7,6 veces en la rPC. En igual dimensión, la quimioinmunoterapia mejoró la supervivencia libre de enfermedad (SLE) (HR 0,55) independientemente del estado clínico basal, la histología, la expresión de PD-L1 (HR PD-L1 negativo 0,74) y la exposición previa al humo por combustión del tabaco (HR nunca fumadores 0,67). Los eventos adversos relacionados con la introducción de la inmunoterapia neoadyuvante mayores que el grado 3 fueron 1,2 veces más frecuentes en el grupo de intervención (la incidencia combinada de eventos adversos y de eventos adversos graves fue del 54,8% y 15,3%, respectivamente), confirmando un nuevo estándar de tratamiento para los pacientes con CPCNP potencialmente resecales entre los estados II y IIIB **(109)**. En los resultados del estudio Key-

note-671 que incluyó 797 pacientes tras una mediana de seguimiento de 25., meses se evidenció un impacto positivo en la SG (HR 0.73, IC95% 0.54-0.99). En general, a partir de un grupo de estudios de quimioinmunoterapia neoadyuvante (7 aleatorizados, 29 prospectivos no aleatorizados y 17 retrospectivos) se encontró que la tasa de rPM fue del 54%, la tasa de resección combinada fue 85.8% y la de conversión quirúrgica fue del 17.4%. En comparación con la quimioterapia, la quimioinmunoterapia neoadyuvante logró una rPM (53,3% vs. 28,6%; OR 6,19,  $P < 0,00001$ ) y rPC más altas (28,6% vs. 9,9%, OR 2,21,  $P = 0,0001$ ). En adición, la rPM se asoció con una mejor SLE (HR 0,28,  $P = 0,02$ ) y SG (HR 0,80,  $P < 0,0001$ ). Los pacientes con estado III vs. aquellos con I/II y PD-L1  $\geq 1\%$  (*vs.*  $< 1\%$ ) tuvieron una mayor probabilidad de alcanzar la rPM (OR 1.66,  $P = 0,04$  y OR 2,21,  $P = 0,004$ , respectivamente) **(110-112)**. La evidencia agregada sustenta la introducción sistemática de la quimioinmunoterapia neoadyuvante para mejorar la tasa de rPM, rPC, la SLE y la SG en los pacientes con CPCNP estados IB-IIIB. La **Tabla 4** incluye las principales recomendaciones hechas por el Colegio Americano de Patología (College of American Pathologists - CAP) y por la IASLC para el procesamiento de las muestras quirúrgicas de cáncer de pulmón y para la evaluación de respuesta posterior a la quimioinmunoterapia neoadyuvante **(80,113-116)**.

- ◆ Se recomienda presentar todos los pacientes candidatos a neoadyuvancia con quimioinmunoterapia en una junta multidisciplinaria de oncología torácica que incluya al menos a oncología, cirugía de tórax, patología, y radioterapia.
- ◆ Se recomienda considerar el uso preoperatorio de la quimioinmunoterapia en pacientes con estados IB a IIIB resecales.
- ◆ Por el momento la evidencia sobre el papel predictivo de la genotipificación en la selección de los pacientes candidatos a quimioinmunoterapia neoadyuvante es restringida dado que no

hay marcadores moleculares que predigan de manera uniforme la eficacia de la inmunoterapia. Sin embargo, se recomienda tener precaución en pacientes con mutaciones del EGFR y rearrreglos en ALK, ROS y RET.

- ◆ Para la quimioinmunoterapia neoadyuvante se recomienda administrar entre tres y cuatro ciclos de tratamiento, y después de cada dos se sugiere realizar una revisión y evaluación imaginológica que permita actualizar el plan de tratamiento.
- ◆ El beneficio de la inmunoterapia neoadyuvante debe evaluarse por TAC o PET/TAC, junto con la evaluación de la carga de ADN tumoral circulante (ctADN) cuando esté disponible.
- ◆ La cirugía se puede realizar 4 a 6 semanas después del último ciclo de quimioinmunoterapia neoadyuvante.
- ◆ No hay evidencia de que la quimioinmunoterapia neoadyuvante afecte negativamente la ejecución o seguridad de la cirugía.
- ◆ Para el tratamiento neoadyuvante de los tumores de Pancoast se recomienda el uso de la quimiorradiación.
- ◆ La evaluación patológica de la respuesta a la neoadyuvancia debe incluir la rPM y la rPC.
- ◆ Los pacientes con compromiso en más de dos estaciones N2, con ganglios que presentan un eje corto mayor a 2 cm o con afectación extracapsular no se consideran candidatos para recibir neoadyuvancia con quimioinmunoterapia; de igual forma, aquellos con estados IIIA y función pulmonar limítrofe que limita la reseabilidad a pesar de la prehabilitación.
- ◆ Se recomienda evaluar el estado funcional y la fragilidad basal del paciente a través de la observación de parámetros como la pérdida de peso, el grado y número de comorbilidades, la polifarmacia, el grado de dependencia, los problemas neuropsicológicos y neurocognitivos asociados, y la necesidad de asistencia para deambular.

## ¿Cuáles son las recomendaciones para el manejo de los pacientes con estadios IB – IIIA que tienen márgenes positivos?

Los márgenes positivos después de una resección pulmonar por cáncer de pulmón ocurren entre el 5% y 15% de los pacientes. La presencia de márgenes positivos impacta negativamente los resultados a largo plazo favoreciendo la recurrencia local y a distancia de la enfermedad.

- ◆ La cirugía completa (R0) constituye un factor pronóstico. Los casos con márgenes positivos requieren una evaluación multidisciplinaria para la toma de decisiones y deben incluirse en un registro que permita estimar la frecuencia de este hallazgo como criterio institucional de calidad.
- ◆ Para los pacientes en estados I y II con márgenes positivos no candidatos a reintervención quirúrgica, se recomienda el manejo con quimiorradiación como primera alternativa.
- ◆ La decisión sobre una reintervención quirúrgica debe considerar las características del margen incluyendo si es de parénquima pulmonar, bronquio, arteria o vena. También, el tiempo postquirúrgico para el procedimiento y la funcionalidad pulmonar residual. En pacientes en estadios I a IIIA operables, que toleren una resección mayor se recomienda realizar una nueva cirugía para aumentar el margen comprometido.
- ◆ En pacientes un borde positivo no reseable se sugiere considerar la ejecución de radioterapia postoperatoria, seguida de atezolizumab o pembrolizumab adyuvante. En aquellos que tengan mutaciones sensibilizantes en el EGFR o una traslocación ALK se recomienda considerar la administración de osimertinib o alectinib adyuvante, respectivamente.
- ◆ En pacientes con estado IIIA/B no reseable se recomienda iniciar quimiorradiación seguida de durvalumab por un año.

## Principios para la evaluación patológica de los tumores primarios

Valoración del lecho tumoral	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Para identificar el lecho del tumor se debe reconocer la presencia de retracción pleural palpando la muestra quirúrgica intacta.</li> <li>▶ En los casos en los que la identificación y orientación del tumor sean difíciles, la revisión de la secuencia imaginológica basal (preoperatoria) puede ser de utilidad.</li> <li>▶ Es necesario buscar marcas/puntos de identificación colocados durante el procedimiento quirúrgico.</li> <li>▶ Una vez identificado el lecho tumoral, las muestras se deben seccionar en el plano que muestra la dimensión máxima considerando su relación con las estructuras adyacentes necesarias para la estadificación y la valoración de los márgenes de resección quirúrgica.</li> <li>▶ Se recomienda fotografiar la superficie del corte para demostrar el lecho tumoral y las estructuras adyacentes, así como guardar las imágenes como registros electrónicos complementarios.</li> <li>▶ El tamaño neto del lecho tumoral debe evaluarse utilizando una regla que permita una cuantificación tridimensional.</li> <li>▶ Se recomienda documentar la distancia entre el lecho tumoral y los márgenes de resección quirúrgica en a la descripción macroscópica.</li> <li>▶ Se sugiere calcular el porcentaje de necrosis macroscópica que se debe correlacionar con la necrosis estimada en la valoración microscópica.</li> </ul>
Muestreo para la evaluación de respuesta a la terapia neoadyuvante	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Después de la medición del lecho tumoral las muestras quirúrgicas se pueden procesar frescas o fijadas en formalina tamponada neutra al 10% durante 6 a 48 horas.</li> <li>▶ Los casos con necrosis marcada y cavitación son difíciles de cortar en fresco, por lo que se recomienda hacerlo tras la fijación.</li> <li>▶ Si el tumor primario es menor de 3 cm se debe muestrear por completo.</li> <li>▶ Si el tumor mide más de 3 cm se recomienda realizar una sección transversal en su dimensión máxima de aproximadamente 5 mm de espesor. En adición, se sugiere fotografiar la sección.</li> <li>▶ En la fotografía de la muestra macroscópica se sugiere superponer un mapa de las secciones histológicas completas correspondientes a los bloques. Estas fotografías deben guardarse con el informe de patología.</li> <li>▶ Las secciones histológicas de la periferia del tumor deben incluir el borde con al menos 10 mm de parénquima pulmonar no neoplásico circundante.</li> </ul>
Evaluación histológica del primario	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Se recomienda identificar cambios reactivos en el pulmón no neoplásico circundante (incluyendo la neumonía en organización, la fibrosis intersticial, hemorragia, hiperplasia neumocitos tipo II, atipia reactiva y los infiltrados inflamatorios).</li> <li>▶ Las células inflamatorias que forman parte de los cambios reactivos que rodean el lecho tumoral deben distinguirse de la inflamación del estroma tumoral.</li> <li>▶ El verdadero lecho tumoral debe consistir únicamente en tumor viable junto con necrosis y estroma concurrentes que incluyan tanto fibrosis como inflamación. El tamaño del lecho tumoral debe ajustarse a los cambios histológicos relacionados con el tratamiento neoadyuvante.</li> <li>▶ Se sugiere correlacionar la fotografía de la pieza macroscópica con el mapeo de las secciones histológicas para determinar si la medición del tamaño del lecho tumoral es precisa o si incluye cambios reactivos no neoplásicos.</li> </ul>

Principios para la evaluación patológica de los tumores primarios	
Registro de las características histológicas del lecho tumoral	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Se recomienda estimar los porcentajes de tumor viable, estroma y necrosis a partir de la revisión de las secciones microscópicas de cada portaobjetos y el porcentaje total de tumor viable. Los porcentajes deben sumar el 100% del lecho tumoral.</li> <li>▶ Cada componente debe evaluarse en incrementos del 10% (a menos que el monto sea inferior al 5%).</li> <li>▶ Deben considerarse dos componentes del tejido estromal: fibrosis e inflamación. Puede hacerse una valoración más detallada del estroma (tejido conectivo denso hialinizado, cicatrización fibroelástica y tejido conectivo laxo o mixoide) y del componente inflamatorio (inflamación crónica, inflamación aguda, histiocitos, cambios xantogranulomatosos, hendiduras de colesterol y reacción granulomatosa) sin que sea clínicamente relevante.</li> </ul>
Determinación de la respuesta patológica a la terapia neoadyuvante	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ La respuesta patológica debe determinarse sobre la base de las características histológicas correlacionadas con los hallazgos macroscópicos. En particular, pueden ser útiles la fotografía macroscópica, el mapeo y las secciones histológicas en los tumores marcadamente necróticos y cavitados.</li> <li>▶ Se recomienda realizar una evaluación semicuantitativa de la respuesta.</li> <li>▶ La rPM se define como la presencia de tumor viable <math>\leq 10\%</math>. Se calcula como el tamaño estimado del tumor viable dividido por el tamaño del lecho tumoral. Si después de la revisión de las secciones histológicas, el porcentaje de tumor viable está cerca del límite para una rPC, se deben enviar secciones histológicas adicionales. El informe de patología debe registrar el número total de bloques del lecho tumoral que se examinaron incluso si estos no consistían exclusivamente en el lecho, sino que también incluían pulmón no afectado. Para los tumores de patrón coloide, las secciones con mucina deben incluirse en el porcentaje de tumor viable. Sin embargo, si solo hay áreas de mucina extracelular sin células tumorales viables, se sugiere considerarla como estroma. La respuesta rPC también se puede clasificar para el tumor primario con ganglios que muestran un carcinoma metastásico viable (ypT0, N1, 2 o 3).</li> <li>▶ La rPC se define como la falta de células tumorales viables en la patología después de la evaluación completa de la muestra resecada, incluidos todos los ganglios linfáticos regionales de los que se tomaron secciones. Dichos tumores se clasificarían como ypT0N0. Si no se observa ningún tumor en las secciones iniciales y queda tejido del lecho tumoral, se recomienda realizar secciones histológicas adicionales. El número de secciones depende del tamaño del lecho y de la capacidad del laboratorio de patología. Si los cambios histológicos en las secciones iniciales obtenidas no muestran hallazgos que se ajusten a los efectos de la terapia, se debe considerar la posibilidad de que se haya muestreado un área incorrecta. El informe de patología debe registrar el número total de bloques del lecho tumoral que se examinaron y la identificación de lesiones incidentales de carcinoma de células escamosas in situ, hiperplasia adenomatosa atípica, adenocarcinoma in situ o adenocarcinoma mínimamente invasivo en el parénquima pulmonar circundante que estén claramente separadas del primario para el cual se administró la terapia neoadyuvante no descalifica el caso para rPM o rPC. En el contexto de tumores múltiples donde hay una segunda lesión intrapulmonar debe diferenciarse si se trata de un segundo primario sincrónico. Por el momento no es posible discriminar una rPM o rPC diferencial en los casos que presenten una o más lesiones primarias sincrónicas.</li> </ul>

## Principios para la evaluación patológica de los tumores primarios

<p>Determinación de la respuesta patológica a la terapia neoadyuvante</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ En ausencia de información sobre la evaluación de tumores después de la inmunoterapia y la terapia blanco-dirigida, se debe utilizar el mismo enfoque para la evaluación patológica de los cánceres de pulmón resecaados en el entorno neoadyuvante considerando el porcentaje de tumor viable, la necrosis y el estroma.</li> <li>▶ En la mayoría de los casos, los ganglios son lo suficientemente pequeños como para tomar una muestra completa, pero si se encuentra una metástasis o lecho tumoral muy grande (&gt;2 cm), el ganglio se puede dividir en dos y el corte central a través del tumor se puede enviar de forma separada. Esto también se debe hacer durante la extracción macroscópica de secciones congeladas intraoperatorias.</li> <li>▶ Para la estadificación del factor T en las muestras de resección debe considerarse que el tumor viable forma una masa discreta cuyo tamaño se puede medir con una regla, ya sea macroscópica o microscópicamente. Sin embargo, si el tumor viable no se puede medir con una regla debido a la presencia de bordes poco definidos, múltiples focos intercalados entre necrosis y/o estroma o si está presente en múltiples portaobjetos, el tamaño del tumor invasivo viable se debe estimar utilizando la siguiente fórmula: Tamaño del tumor invasivo viable (cm) = tamaño del lecho tumoral X porcentaje de tumor invasivo viable.</li> <li>▶ En los tumores que tienen un componente de crecimiento lepidico, la estimación del tamaño del tumor debe seguir los principios introducidos en la clasificación TNM (octava edición), que registra tanto el tamaño total como el del tumor invasivo. Sin embargo, solo se debe utilizar el tamaño invasivo para la determinación de la T. Por lo tanto, después de la neoadyuvancia la estimación del tamaño del tumor viable para tales casos puede necesitar dos ajustes: uno para el tamaño invasivo excluyendo el componente lepidico y otro para el porcentaje de tumor viable como se describió anteriormente.</li> <li>▶ En los casos que se presentan con múltiples tumores que se consideran metástasis intrapulmonares (T3) se debe informar la respuesta patológica o el porcentaje de tumor viable para cada tumor, a menos que el número de metástasis intrapulmonares sea demasiado numeroso para contarlos.</li> </ul>
---	--

**Tabla 4.** Recomendaciones para procesar las muestras de resección de cáncer de pulmón y definir la rPC y la rPM después de la terapia neoadyuvante.

### ¿Cuáles son los criterios mínimos para el adecuado seguimiento de pacientes en rehabilitación pulmonar prequirúrgica y postquirúrgica?

La resección quirúrgica es el tratamiento óptimo para los pacientes con CPCNP en etapa temprana que tienen suficiente reserva cardiopulmonar para soportar el procedimiento. Múltiples guías

de práctica clínica recomiendan que los pacientes con cáncer de pulmón se sometan a una evaluación preoperatoria de rutina, que consiste en la ejecución de pruebas de función pulmonar y tolerancia al ejercicio, si se reduce el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) o la capacidad de difusión pulmonar de monóxido. Aunque la resección pulmonar ofrece una posibilidad de curación, también resulta en el compromiso inmediato de la

capacidad pulmonar, reconociendo una reducción del consumo máximo de oxígeno ( $VO_2$  pico) del 12% después de una lobectomía y del 18% después de la neumonectomía. La incidencia de complicaciones pulmonares postoperatorias es mayor en pacientes tratados con una toracotomía abierta (4% al 15%) versus las cirugías mínimamente invasivas (2%). Los principales factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones pulmonares posoperatorias incluyen la edad superior a 75 años, un índice de masa corporal superior a  $30 \text{ kg/m}^2$ , el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el consumo actual de tabaco. Las complicaciones pulmonares posoperatorias después de una resección pulmonar se asocian con una estancia hospitalaria más prolongada, una tasa más alta de ingresos a la unidad de cuidados intensivos (UCI), un mayor número de reingresos a los 30 días y una SG reducida, motivo por el cual la prevención es de gran importancia. La rehabilitación y rehabilitación pulmonar para maximizar la capacidad funcional antes y después de la cirugía para cáncer de pulmón tiene el potencial de mejorar la tolerabilidad al procedimiento quirúrgico y los desenlaces a corto y largo plazo. Varios estudios integrativos han demostrado que el ejercicio reduce el riesgo de desarrollar complicaciones postoperatorias inmediatas en 67% (OR 0,33), la necesidad de analgesia y la duración de la estancia hospitalaria (OR 0,51). De igual forma, modifica positivamente la capacidad vital forzada postoperatoria, el consumo de oxígeno y la calidad de vida. Estos hallazgos han sugerido que la rehabilitación y rehabilitación deben incluirse rutinariamente y estandarizarse como parte del tratamiento para el cáncer de pulmón (121-126).

- ◆ Se recomienda evaluar factores como progresión en la prueba de la marcha (test de caminata 6 minutos), el comportamiento de las pruebas funcionales previas a la intervención, la difusión de monóxido y el consumo de oxígeno.
- ◆ Se recomienda complementar la rehabilitación pulmonar con valoración, manejo y seguimiento por nutrición, del programa de cesación de

consumo de tabaco, rehabilitación de alcoholismo y cardiopulmonar, si aplica.

- ◆ Se recomienda realizar una rehabilitación cardiopulmonar que procure mejorar el consumo de oxígeno a través de ejercicios aeróbicos por dos esquemas, con al menos 16 sesiones distribuidas en tres eventos por semana antes del procedimiento y continuar con el ejercicio aeróbico postquirúrgico inmediato (extendiéndose por lo menos 2 meses).
- ◆ Se recomienda que el paciente tenga una evaluación por fisiatría e ingrese a un programa de rehabilitación pre y postquirúrgico.

### ¿Cómo debe ser el enfoque terapéutico del paciente con cáncer de pulmón T1-3, N1 médicamente inoperable?

- ◆ Para caracterizar la inoperabilidad de un paciente, se recomienda considerar el resultado de las pruebas de función pulmonar, los antecedentes y comorbilidades (especialmente enfermedad coronaria, renal crónica y patologías hematológicas). Los criterios para la designación de inoperabilidad se han basado típicamente en valores seleccionados de la función pulmonar y en la predicción de la reserva pulmonar posterior al procedimiento. Globalmente se incluyen la presencia de un volumen espiratorio forzado inicial en 1 segundo  $<40\%$  del previsto, un volumen espiratorio forzado postoperatorio en 1 segundo  $<30\%$  del previsto, una capacidad de difusión significativamente reducida, hipoxia y/o hipercapnia basal, un consumo de oxígeno durante el ejercicio  $<50\%$ , y alto riesgo de hipertensión pulmonar.
- ◆ En pacientes mayores de 75 años se recomienda valorar la fragilidad basal de cara a considerar la ejecución de una resección sublobar cuando sea posible. Asimismo, incluir un geriatra en el grupo multidisciplinario para soportar la integralidad del manejo.

- ◆ Para los pacientes que tengan lesiones centrales o en contacto con la pared costal, se recomienda definir la dosis de radioterapia tolerable en los órganos sanos adyacentes.
- ◆ En pacientes médicamente inoperables con lesiones grandes ( $\geq 7$  cm) se sugiere considerar el hipofraccionamiento de la radioterapia con intensidad modulada (IMRT/VMAT).
- ◆ Los pacientes médicamente inoperables requieren una evaluación invasiva del mediastino para definir el campo de tratamiento, la exclusión de órganos sanos y la posibilidad de utilizar radiocirugía estereotáctica fraccionada como alternativa. En este caso, se recomienda el uso de dosis mayores a 6 Gy/fracción distribuidas entre 1 y 5 sesiones.
- ◆ El tratamiento ideal de los pacientes no quirúrgicos es la quimiorradiación seguida de durvalumab por un año.

### ¿Cuáles son las indicaciones para la realización de radiocirugía corporal (SBRT) pacientes con cáncer de pulmón en estado temprano?

Durante las últimas dos décadas, los avances tecnológicos para la delineación de los objetivos terapéuticos, el control del movimiento, la planificación y conformación del tratamiento, y el uso diario de imágenes como guía han permitido el desarrollo e implementación de la radioterapia corporal estereotáctica (Stereotactic Body Radiation Therapy - SBRT, por su sigla en inglés). La SBRT utiliza dosis altas o ablativa administradas en 1 a 5 fracciones con técnicas altamente conformadas. Los esquemas que utilizan de 6 a 10 fracciones con una dosis biológicamente efectiva (DBE) de  $\geq 100$  Gy o técnicas estereotácticas se utilizan como alternativas. Los primeros informes sobre el uso de la SBRT pulmonar aparecieron en la década de 1990, principalmente en Japón y Europa, siendo análisis retrospectivos de una sola institución con pocos pacientes. En aquel entonces hubo una marcada

variabilidad en la dosis utilizada y en cómo se prescribió, planificó y administró. Posteriormente, el estudio RTOG-0236 introdujo la consideración de que la ubicación del tumor podría influir sobre las tasas de toxicidad. Mostró que los tumores centrales y perihiliares (localizados a 2 cm del árbol traqueobronquial proximal) tenían un mayor riesgo de toxicidad significativa. Desde entonces, y con la evidencia acumulada hasta la fecha, la SBRT surgió como estándar de atención para las lesiones periféricas en etapa temprana, médicamente inoperables; sin embargo, persiste una variación significativa para otros escenarios clínicos, incluidos los tumores grandes, multifocales, recurrentes o de ubicación central. La SBRT para pacientes médicamente operables o que carecen de confirmación histológica también sigue siendo controvertida, al igual que su uso para la enfermedad recurrente (127).

- ◆ Para los pacientes con riesgo operatorio estándar (mortalidad operatoria anticipada  $< 1,5\%$ ) y CPCNP en estado I, no se recomienda la SBRT como alternativa a la cirugía fuera de un ensayo clínico dado que los resultados a largo plazo ( $> 3$  años) no están bien establecidos. Para esta población, la lobectomía con evaluación ganglionar sistemática del mediastino sigue siendo el tratamiento recomendado.
- ◆ Los pacientes con CPCNP estado I con alto riesgo operatorio (aquellos que no pueden tolerar la lobectomía, pero son candidatos para la resección sublobar), se recomienda considerar la SBRT como alternativa a la cirugía. Se sugiere informar a los pacientes que la SBRT puede tener menores riesgos a corto plazo sin evidencia contundente sobre el impacto en la SG.
- ◆ La SBRT para tumores con ubicación central conlleva riesgos significativos en comparación con el tratamiento dirigido a tumores periféricos. En este contexto se debe evitar el uso de regímenes con menos de 3 fracciones (idealmente deben usarse 4 a 5 fracciones).

- ◆ El cumplimiento de las restricciones volumétricas y de dosis máxima puede optimizar el perfil de seguridad del tratamiento para tumores centrales. Como alternativa puede considerarse la radioterapia hipofraccionada.
- ◆ La SBRT es una opción apropiada para tumores >5 cm considerando el cumplimiento de las restricciones volumétricas y de dosis máxima.
- ◆ La SBRT se puede administrar en pacientes que rechazan la ejecución de una biopsia, que se han sometido a una biopsia sin diagnóstico conclusivo o cuando tienen un riesgo significativo para llevar a cabo el procedimiento diagnóstico. Antes de realizar este procedimiento se sugiere realizar una discusión multidisciplinaria.
- ◆ La SBRT puede considerarse como una opción curativa para pacientes con lesiones pulmonares primarias múltiples de presentación sincrónica. Esta intervención ha logrado tasas equivalentes de control local y toxicidad, en comparación con una menor SG respecto de aquellos con tumores únicos.
- ◆ La SBRT puede ser una opción de tratamiento curativo para pacientes con tumores múltiples de presentación metacrónica, incluso después de una neumonectomía.
- ◆ Para los pacientes con tumores próximos al corazón y al pericardio, la SBRT debe administrarse en 4 a 5 fracciones. El cumplimiento de las restricciones volumétricas y de dosis máxima puede optimizar el perfil de seguridad de este tratamiento.
- ◆ La SBRT es una opción apropiada de tratamiento y debe ofrecerse para tumores T1-2 que lindan con la pared torácica. La toxicidad de la pared torácica de grado 1 y 2 es una ocurrencia común después de la SBRT que generalmente se resuelve con un tratamiento conservador.
- ◆ La SBRT se puede utilizar en pacientes con enfermedad cT3 con invasión de la pared torácica sin evidencia de toxicidad aumentada.
- ◆ El uso de la SBRT como rescate después de la radiación primaria fraccionada convencionalmente se puede ofrecer en casos seleccionados.
- ◆ Se recomienda mantener el seguimiento imagenológico por al menos 6 a 12 meses para definir la respuesta terapéutica.
- ◆ Se recomienda hacer la revisión o primer control posterior a la SBRT a las 8 semanas del procedimiento, evaluando no progresión o ausencia de la enfermedad, pues la respuesta tumoral se verá tiempo después debido al efecto inflamatorio del tratamiento.
- ◆ Se recomienda por sugerencia de medicina nuclear, no realizar PET de seguimiento antes de 8 y 12 semanas posterior a la finalización de radioterapia.

### ¿Cuáles son las indicaciones y recomendaciones para la utilización de radioterapia postoperatoria?

El CPCNP potencialmente tratable con cirugía representa alrededor de un tercio de todos los pacientes; en estos casos, la resección quirúrgica completa (R0) es la piedra angular del tratamiento. Recientemente, la introducción de la quimioinmunoterapia neoadyuvante y de la adyuvancia con inmunoterapia o con terapia blanco-dirigida contra el EGFR y ALK constituyen nuevos estándares de tratamiento **(132-134)**. No obstante, el riesgo de recaída local a cinco años oscila entre el 50% y 60%. En contraste con el consenso existente sobre el uso de la neoadyuvancia y adyuvancia sistémica, la radioterapia postoperatoria (PORT por su sigla en inglés) sigue siendo controvertida. Un metaanálisis publicado en 1998 demostró una reducción absoluta de la SG a 2 años del 7% **(135)**. El efecto deletéreo fue evidente en pacientes con pN0-N1 patológico, pero resultó menos significativo en aquellos con compromiso ganglionar pN2. El impacto inicial de este estudio integrativo se debió a las modalidades quirúrgicas existentes en el pasado, así como las limitaciones tecnológicas de la radio-

terapia realizada hace 25 años. Desde entonces, y a pesar de la limitada evidencia, la PORT se sigue realizando en pacientes con resecciones R1 y R2, en algunos estados IIIA seleccionados o cuando se documenta extensión extracapsular mediastinal. Estudios más recientes, sugieren que la PORT realizada de manera secuencial después de la adyuvancia podría mejorar la SG dada la conformación actual de los campos que permiten una menor toxicidad cardiopulmonar (136-139). Sin embargo, hace poco se publicaron dos estudios clínicos fase III con asignación aleatoria, el Lung Adjuvant Radiotherapy Trial (Lung ART) que evalúa la PORT en pacientes con resecciones R0 y compromiso mediastinal N2 que recibieron quimioterapia neoadyuvante y adyuvante, y el PORT-C que valoró el efecto de la radiación en pacientes estado IIIA tratados quirúrgicamente y con quimioterapia adyuvante. Ambos, tuvieron resultados negativos que desestiman el uso regular de la radiación excepto algunas excepciones (140-142). Por el momento se desconoce el papel de la PORT en pacientes que han recibido quimioinmunoterapia neoadyuvante, inmunoterapia adyuvante, osimertinib o alectinib postoperatorios.

- ◆ Se recomienda considerar la radioterapia postoperatoria en pacientes con enfermedad residual (R1), márgenes positivos (no candidatos a reintervención quirúrgica), pacientes seleccionados con ganglios N2 patológicos posterior a la neoadyuvancia.
- ◆ Se recomienda considerar el uso de la radioterapia o de la radiocirugía en paciente en quienes no sea factible considerar la reintervención quirúrgica.
- ◆ Se recomienda considerar el uso de la radioterapia en quienes tienen tumores centrales con compromiso cardíaco o vascular, así como en aquellos con tumores centrales no susceptibles de neumonectomía.

## ¿Cuáles son las indicaciones para la administración de adyuvancia?

Los pacientes con CPCNP temprano y localmente avanzado tienen un riesgo significativo de recurrencia y muerte (6-9). Todos los pacientes deben ser evaluados respecto a la posibilidad de recibir terapia sistémica perioperatoria (40). En los pacientes seleccionados para cirugía como primera intervención terapéutica, la quimioterapia basada en platinos es un estándar en adyuvancia (143). Varios estudios están evaluando el fármaco óptimo acompañante del platino; un estudio aleatorizado que incluyó 783 pacientes con CPCNP no escamoso detectó una tendencia no significativa en SLR favoreciendo cisplatino/pemetrexed *versus* cisplatino/vinorelbina (43 *versus* 38 meses); la SG fue comparable en ambos grupos (144). Otras opciones incluyen cisplatino combinado con docetaxel, etopósido, gemcitabina o vinorelbina. Para pacientes con comorbilidades o aquellos cisplatino ineleables, el carboplatino puede sustituir al cisplatino (145,146). Con la posible excepción de pacientes con CPCNP y rearrreglos ALK, la quimioterapia adyuvante continúa siendo una consideración importante en pacientes con otras mutaciones accionables, así como en pacientes sin mutaciones identificadas (147).

En pacientes con mutaciones clásicas del EGFR, la adición de osimertinib adyuvante representa un estándar de cuidado. En un estudio aleatorizado en cerca de 680 pacientes con CPCNP completamente resecaado y con mutaciones en EGFR, el osimertinib adyuvante administrado hasta la recurrencia o hasta 3 años demostró un beneficio en SLR y SG (SG a 5 años de 85 *versus* 73%, HR 0,49, 95% CI 0,33-0,73; P = 0,0004) (148). Pronto, los estudios NeoADAURA (NCT04351555), ADAURA-2 (NCT05120349) y TARGET (NCT05526755) definirán el rol adicional del osimertinib en otras poblaciones de interés. Recientemente, se presentó el análisis interino del estudio ALINA que comparó alectinib adyuvante por 2 años *versus* quimioterapia basada en platinos en pacientes con CPCNP resecaado y rearrreglos ALK en estadios

IB ( $\geq 4$  cm)-IIIA. Tras una mediana de seguimiento de 27 meses se evidenció un beneficio en SLR (NA *vs.* 41 meses; HR 0,24, IC 95% 0,13-0,43;  $P < 0,001$ ). Los datos respecto a SG son inadecuados con solo 2,3% eventos reportados (149). Estos resultados representan una magnitud de beneficio similar a los alcanzados con osimertinib adyuvante en pacientes con mutaciones EGFR. Estudios adicionales como NAUTIKA (NCT04302025), ALNEO (NCT05015010), HORIZON-01 (NCT05170204) en el futuro aportarán datos respecto a la utilidad del alectinib perioperatorio y posterior a quimiorradiación definitiva.

En pacientes sin alteraciones a nivel de EGFR y ALK, la inmunoterapia adyuvante ha aportado beneficios en los desenlaces de supervivencia. En un estudio previamente reportado en 882 pacientes con CPCNP estadio II-III que fueron llevados a cirugía y posteriormente recibieron quimioterapia basada en platinos, la adición de atezolizumab adyuvante por 1 año resultó en un beneficio en SG (HR 0,71 en pacientes con marcación PD-L1  $\geq 1\%$  y 0,43 en aquellos con marcación  $\geq 50\%$ ) (150). En los pacientes con PD-L1  $< 1\%$  hubo una tendencia hacia peor SG en el grupo de intervención que no alcanzó significancia estadística (HR 1,36, 95% CI 0,93-1,99). De acuerdo con estos resultados, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó su uso como terapia adyuvante posterior a la ejecución de quimioterapia basada en platinos para CPCNP estadio II-III y marcación PD-L1  $\geq 1\%$ . De manera diferencial la EMA (European Medicines Agency) y el Instituto Nacional de vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) aprobaron su uso restringido a pacientes con marcación PD-L1  $\geq 50\%$ . En el estudio PEARLS/KEYNOTE-091, que incluyó 1,177 pacientes con CPCNP resecaado en estadios IB (T  $\geq 4$  cm) a IIIA (UICC/AJCC 7ª edición), la incorporación de pembrolizumab adyuvante mejoró la SLR comparado con placebo en el análisis por intención a tratar (54 *vs.* 42 meses; HR 0,76, IC 95% 0,63-0,91), con una tendencia no significativa en aquellos pacientes con PD-L1  $\geq 50\%$  (media no alcanzada en ambos grupos; HR 0,82) (151).

Como se mencionó anteriormente, el estudio KEYNOTE-671 demostró el beneficio de adicionar pembrolizumab de forma perioperatoria a la quimioterapia neoadyuvante impactando significativamente las tasas de rPM, rPC, y la SLR y SG (152,153). Posterior a completar la quimoinmunoterapia basada en platino/pembrolizumab por 4 ciclos y ser llevados a resección quirúrgica, los pacientes completaron 13 ciclos adicionales de pembrolizumab adyuvante cada 21 días. En la actualidad, la FDA ha aprobado el uso de Nivolumab neoadyuvante y pembrolizumab perioperatorio; sin embargo, ante la pleyade de ensayos clínicos más datos y aprobaciones regulatorias ocurrirán y permitirán el uso perioperatorio de otras moléculas (154).

- ◆ Se recomienda administrar quimioterapia adyuvante a pacientes con CPCNP estado IIB-II-IB y márgenes negativos (R0) en quienes no se consideró una estrategia de terapia perioperatoria con quimoinmunoterapia. En adición, se recomienda en pacientes con estadios IB (T2aN0) a IIA (T2bN0) con factores de riesgo adicionales (tamaño de componente invasivo  $> 2$  cm, invasión vascular o linfática, compromiso de la pleura visceral, tumores pobremente diferenciados, resección en cuña, Nx).
- ◆ Se recomienda administrar osimertinib adyuvante a pacientes con CPCNP estado IB-IIIa o IIIB (T3N2) resecaado y márgenes negativos con mutaciones clásicas del EGFR (Ex19del, Ex21 L858R) posterior a completar la quimioterapia adyuvante o en quienes no son elegibles para recibir quimioterapia basada en platinos hasta por 3 años o progresión/toxicidad limitante.
- ◆ Se recomienda administrar atezolizumab o pembrolizumab a pacientes con CPCNP estado IIB-IIIb (T3N2) o IIA de alto riesgo y márgenes negativos con PD-L1  $\geq 1\%$  y sin mutaciones en el EGFR o rearrreglos ALK hasta por un año después de completar la quimioterapia adyuvante en pacientes sin contraindicaciones para recibir inmunoterapia. El beneficio de la adyuvancia con inmunoterapia en pacientes con PD-L1  $< 1\%$  es incierto.

- ◆ Se recomienda administrar alectinib adyuvante a pacientes con CPCNP ALK positivo estado IB ( $\geq 4$  cm)-IIIA (UICC/AJCC séptima edición) resecaado con márgenes negativos hasta por 2 años o ante la evidencia de progresión o toxicidad limitante.

## Discusión

La categorización de la información de acuerdo con ejes temáticos resultó una estrategia útil para determinar los puntos relevantes en el proceso completo de atención de un paciente con CPCNP en estado temprano o localmente avanzado. En dicho proceso, además, se evidenció la importancia de la construcción de un documento que recopila una visión multidisciplinaria, incluyendo la posición de diversas especialidades que coparticipan en el manejo activo de esta población. Los principales resultados fueron adaptados a la realidad local, extrapolando la información de múltiples estudios con el mejor nivel de evidencia, así como la revisión y extracción de la información derivada de estudios integrativos, GPC y documentos de consenso validados mundialmente. La discusión también resultó productiva para definir ejes temáticos relacionados con el diagnóstico y la estadificación reconociendo las dificultades propias del manejo de las muestras y resultados en el país. Las discusiones multidisciplinarias también resaltaron el manejo consensuado de los pacientes en la etapa perioperatoria al igual que en el acto quirúrgico. La totalidad de las recomendaciones están orientadas a mejorar el abordaje diagnóstico, terapéutico y el seguimiento de los pacientes con cáncer de pulmón.

## Agradecimientos

Los autores agradecen el soporte proporcionado por ASOCOLTORAX y la Asociación Colombiana de Radioterapia Oncológica (ACRO).

## Declaración de autoría

Todos los autores participaron en la discusión y selección de las quince preguntas orientadoras, también en el desarrollo de las sesiones sincrónicas de discusión e hicieron parte de la votación para validar el acuerdo de las recomendaciones generadas en las sesiones de discusión y las sugerencias finales. De igual forma, revisaron el manuscrito final y los algoritmos incluidos.

## Financiación

Este estudio fue realizado gracias a la adjudicación de un estipendio sin restricción otorgado a ASOCOLTORAX por AstraZeneca.

## Declaración de conflictos de interés

MSD: Merck Sharp and Dohme; BMS: Bristol-Myers Squibb; GSK: GlaxoSmithKline; ASCO: American Society of Clinical Oncology.  
**Anexo 1.**

Autor	Consultoría/Advisory board	Honorarios como expositor/Viajes	Estipendios para investigación	Propiedad y stock de acciones
Andrés F. Cardona	Roche, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Novartis, Celldex, AstraZeneca, Astellas, Amgen, MSD, Merck Serono, Eisai, Janssen, BioNTech, Flatiron Health, Teva Pharma, BMS	Roche, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Novartis, AstraZeneca, Amgen, MSD, Merck Serono, Eisai, Janssen, BMS, Tecnofarma	Roche, Boehringer Ingelheim, Novartis, BMS, Abbie, Celldex, Idylla, Termo Fisher, Illumina, Amgen, Eli Lilly, Guardant Health, Rochem Biocare, Foundation Medicine, AstraZeneca, Roche Diagnostics, Bayer, CCF	Fundación para la Investigación Clínica y Aplicada del Cáncer (FICMAC), Foundation Medicine, INQBox, Exelixis
Lucía Viola	MSD, BMS	MSD, BMS, Bayer, AstraZeneca, GSK, Sanofi		
Iván Bobadilla		Varian, Elekta, Rocol, AstraZeneca, BMS, Dr Reddy's		
Leonardo Rojas	Roche, Boehringer Ingelheim, Pfizer, AstraZeneca, Astellas, Amgen, MSD, Janssen, BMS	Bureau MSD, AstraZeneca Zeneca, Takeda, Roche, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Astellas, Amgen, Janssen, BMS	Conquer Cancer Foundation - ASCO, AstraZeneca	
Jairo Zuluaga		BMS, MSD, AstraZeneca, Pfizer, Tecnofarma		
Stella Martínez	AstraZeneca, Medtronic, MSD, Janssen, Roche			
Alejandro Ruíz		Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, GSK, MSD, BMS, Pfizer, Janssen	Amgen, Roche, AstraZeneca	
Oscar Arrieta	Roche, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Novartis, AstraZeneca, Amgen, MSD, Janssen, BioNTech, BMS	Pfizer, Lilly, MSD, AstraZeneca, Amgen, BMS, Boehringer Ingelheim, Roche	AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Roche	
Luis García-Herreros		AstraZeneca, BMS	AstraZeneca	
Darwin Padilla	AstraZeneca, BMS	AstraZeneca		
Margarita Baldion		Astrazeneca, Amgen, MSD		
Diego Pardo	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson, Medtronic, AstraZeneca, Roche		
Iván Bustillo		Amgen, Astellas, Roche, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, MSD, Merck Serono, Novartis, Pfizer, Janssen, Sanofi, Johnson & Johnson		

### Anexo1. Declaración de conflictos de interés.

## Referencias

1. Gerstung M, Jolly C, Leshchiner I, Dentro SC, Gonzalez S, Rosebrock D, et al.; PCAWG Consortium. The evolutionary history of 2,658 cancers. *Nature*. 2020;578(7793):122-128. doi: 10.1038/s41586-019-1907-7.
2. Martincorena I, Campbell PJ. Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science*. 2015;349(6255):1483-9. doi: 10.1126/science.aab4082.
3. ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature*. 2020;578(7793):82-93. doi: 10.1038/s41586-020-1969-6.
4. Jolly C, Van Loo P. Timing somatic events in the evolution of cancer. *Genome Biol*. 2018;19(1):95. doi: 10.1186/s13059-018-1476-3.
5. ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature*. 2020;578(7793):82-93. doi: 10.1038/s41586-020-1969-6.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
7. WHO. [Internet]. WHO press release 263: Latest global cancer data. [Consultado 24 de octubre 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>
8. Cronin KA, Scott S, Firth AU, Sung H, Henley SJ, Sherman RL, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. 2022;128(24):4251-4284. doi: 10.1002/cncr.34479.
9. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
10. Pan American Health Organization. Health in the Americas+, 2017 Edition. Summary: Regional Outlook and Country Profiles. Washington, D.C.: PAHO; 2017.
11. World Health Organization. [Internet] Cancer Today. Global Cancer Observatory. Published 2020. Accessed February 15, 2021. [Consultado 24 de octubre 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
12. Pardo C, De Vries E, Buitrago L, Gamboa Ó. *Atlas de Mortalidad Por Cáncer En Colombia*. Cuarta Edición. Vol 1.; 2017. [https://www.cancer.gov.co/ATLAS\\_de\\_Mortalidad\\_por\\_cancer\\_en\\_Colombia.pdf](https://www.cancer.gov.co/ATLAS_de_Mortalidad_por_cancer_en_Colombia.pdf)
13. Piñeros M, Sierra MS, Forman D. Descriptive epidemiology of lung cancer and current status of tobacco control measures in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2016;44:S90-S99. doi:10.1016/j.canep.2016.03.002
14. Sierra MS, Soerjomataram I, Forman D. Etiology of lung cancer (C33-34) in Central and South America. In: *Cancer in Central and South America*. Int Agency Res Cancer. 2016;7:1-9.
15. Hernández Vargas JA, Ramírez Barbosa PX, Valbuena-García AM, Acuña-Merchán LA, González-Díaz JA, Lopes G. National Cancer Information System Within the Framework of Health Insurance in Colombia: A Real-World Data Approach to Evaluate Access to Cancer Care. *JCO Glob Oncol*. 2021;(7):1329-1340. doi:10.1200/go.21.00155
16. Cuenta de Alto Costo - Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2020. [internet] 2020. [Consultado 24 de octubre 2023]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-adulta-atendida-en-el-sgsss-de-colombia-2020/>
17. Ministerio de Justicia y del Derecho – Observatorio de Drogas de Colombia. Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas Colombia 2019. [Internet] 2019. [Consultado 24 de octubre 2023]. Disponible en: [https://www.unodc.org/documents/colombia/2013/septiembre/Estudio\\_Nacional\\_Consumo\\_1996.pdf](https://www.unodc.org/documents/colombia/2013/septiembre/Estudio_Nacional_Consumo_1996.pdf)
18. Rivera D esperanza, Niño AB. ABC de la ley antitabaco (ley 1335 de 2009). *Hechos & Acciones*. 2009;2(2):1-8.
19. Alarcón M, Bruges R, Carvajal C, Vallejo C, Beltrán R. Características de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. *Rev Colomb Cancerol*. 2011;17(2):642-647.
20. Cardona AF, Mejía SA, Viola L, Chamorro DF, Rojas L, Ruíz-Patiño A, et al. Lung Cancer In Colombia. *J Thor Oncol*. 2022;17(8):953-960. doi: 10.1016/j.jtho.2022.02.015.
21. Passiglia F, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, Franchina T, et al. Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;148:102862.

22. 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.
23. Li F, Chen Y, Wu J, Li C, Chen S, Zhu Z, Qin W, Liu M, Hu B, Liu S, Zhong W. The earlier, the better? A review of neoadjuvant immunotherapy in resectable non-small-cell lung cancer. *Chronic Dis Transl Med*. 2022;8(2):100-111.
24. 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.
25. Li F, Chen Y, Wu J, Li C, Chen S, Zhu Z, Qin W, Liu M, Hu B, Liu S, Zhong W. The earlier, the better? A review of neoadjuvant immunotherapy in resectable non-small-cell lung cancer. *Chronic Dis Transl Med*. 2022;8(2):100-111.
26. Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Morán T, Astudillo J, et al.; Spanish Lung Cancer Group. 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.
27. Sugarbaker DJ, Herndon J, Kohman LJ, Krasna MJ, Green MR. Results of cancer and leukemia group B protocol 8935. A multiinstitutional phase II trimodality trial for stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. *Cancer and Leukemia Group B Thoracic Surgery Group. J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109(3):473-83.
28. Kirn DH, Lynch TJ, Mentzer SJ, Lee TH, Strauss GM, Elias AD, Skarin AT, Sugarbaker DJ. Multimodality therapy of patients with stage IIIA, N2 non-small-cell lung cancer. Impact of preoperative chemotherapy on resectability and downstaging. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;106(4):696-702.
29. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, Dujon A, Pujol JL, Brichon PY, Bouchet L, Quoix E, Westeel V, Le Chevalier T. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):2981-9. doi: 10.1200/JCO.2000.18.16.2981.
30. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, Gralla RJ, Bains MS, Burt ME, et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer: the SloanKettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg*. 1993;55:1365-1374.
31. Blumenthal GM, Bunn PA Jr, Chaft JE, McCoach CE, Perez EA, Scagliotti GV, et al. Current Status and Future Perspectives on Neoadjuvant Therapy in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018;13(12):1818-1831.
32. Zhang X, Xu Q, Yu X, Huang M, Li S, Sheng L, et al. What Is Long-Term Survival and Which First-Line Immunotherapy Brings Long-Term Survival for Advanced Wild-Type Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis Based on Integrated Analysis. *Front Immunol*. 2022;13:764643.
33. Shen Z, Lu Y, Sui Y, Feng S, Feng J, Zhou J. Therapeutic Strategies for Resectable Stage-III A N2 Non-Small Cell Lung Cancer Patients: A Network Meta-Analysis. *Clin Med Insights Oncol*. 2022;16:11795549221109487.
34. 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):1301-1311.
35. Liu J, Blake SJ, Yong MC, Harjunpää H, Ngiew SF, Takeda K, et al. Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease. *Cancer Discov*. 2016;6(12):1382-1399.
36. 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):7474-7482.
37. Hwang M, Canzoniero JV, Rosner S, Zhang G, White JR, Belcaid Z, et al. Peripheral blood immune cell dynamics reflect antitumor immune responses and predict clinical response to immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2022;10(6):e004688. doi: 10.1136/jitc-2022-004688.
38. Forde PM, Chaft JE, Pardoll DM. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(9):e14.
39. Eberhardt WEE, De Ruysscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015;26:1573-88. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv187>.
40. National Comprehensive Cancer Network. [Internet]. Development and Update of Guidelines 2023. [Consultado 30 de Julio 2023] Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/development-and-update-of-guidelines>.
41. ESMO Guidelines Committee (GLC). [Internet]. ESMO Standard Operating Procedures (SOPs) for Consensus Conference (CC) recommendations. ESMO CC SOP Version 1.0.. [Consultado 20 de

- Julio 2023]. Disponible en: <https://www.esmo.org/content/download/77792/1426729/1/ESMO-ConsensusConference-SOPs.pdf>.
42. National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395-409. doi: 10.1056/NEJMoa1102873.
  43. Osarogiagbon RU, Yang PC, Sequist LV. Expanding the Reach and Grasp of Lung Cancer Screening. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2023;43:e389958. doi: 10.1200/EDBK\_389958.
  44. Sands J, Tammemägi MC, Couraud S, Baldwin DR, Borondy-Kitts A, Yankelevitz D, et al. Lung Screening Benefits and Challenges: A Review of The Data and Outline for Implementation. *J Thorac Oncol.* 2021;16(1):37-53. doi: 10.1016/j.jtho.2020.10.127.
  45. 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):503-513. doi: 10.1056/NEJMoa1911793.
  46. Romero D. NELSON updated. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(4):197. doi: 10.1038/s41571-020-0342-x.
  47. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. NCCN Guidelines® Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2023. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(4):340-350. doi: 10.6004/jnccn.2023.0020.
  48. Wood DE, Kazerooni EA, Aberle D, Berman A, Brown LM, et al. NCCN Guidelines® Insights: Lung Cancer Screening, Version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(7):754-764. doi: 10.6004/jnccn.2022.0036.
  49. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM. 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):971-987. doi:10.1001/jama.2021.0377
  50. Field JK, Vulkan D, Davies MPA, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomised trial results and international meta-analysis. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;10:100179. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100179.
  51. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol.* 2019;30(10):1672. doi: 10.1093/annonc/mdz169. Erratum for: *Ann Oncol.* 2019;30(7):1162-1169.
  52. National Lung Screening Trial Research Team. Lung Cancer Incidence and Mortality with Extended Follow-up in the National Lung Screening Trial. *J Thorac Oncol.* 2019;14(10):1732-1742. doi: 10.1016/j.jtho.2019.05.044.
  53. US Preventive Services Task Force. [Internet] Lung Cancer: Screening. Final Evidence Review [Consultado 25 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/lung-cancer-screening>.
  54. Tammemägi MC, Church TR, Hocking WG, Silvestri GA, Kvale PA, Riley TL, et al. Evaluation of the lung cancer risks at which to screen ever- and never-smokers: screening rules applied to the PLCO and NLST cohorts. *PLoS Med.* 2014;11(12):e1001764. doi: 10.1371/journal.pmed.1001764.
  55. 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):3015-3025. doi: 10.1007/s11606-020-05951-7.
  56. Hunger T, Wanka-Pail E, Brix G, Griebel J. Lung Cancer Screening with Low-Dose CT in Smokers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(6):1040. doi: 10.3390/diagnostics11061040.
  57. Bonney A, Malouf R, Marchal C, Manners D, Fong KM, Marshall HM, et al. Impact of low-dose computed tomography (LDCT) screening on lung cancer-related mortality. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;8(8):CD013829. doi: 10.1002/14651858.CD013829.pub2.
  58. Armstrong C. Lung Cancer Screening Recommendations from the ACCP. *Am Fam Physician.* 2018;98(11):688-689.
  59. Mazzone PJ, White CS, Kazerooni EA, Smith RA, Thomson CC. Proposed Quality Metrics for Lung Cancer Screening Programs: A National Lung Cancer Roundtable Project. *Chest.* 2021;160(1):368-378. doi: 10.1016/j.chest.2021.01.063.
  60. Mazzone PJ, Silvestri GA, Souter LH, Caverly TJ, Kanne JP, Katki HA, Wiener RS, Detterbeck FC. Executive Summary: Screening for Lung Cancer: Chest Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021;160(5):1959-1980. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.003.
  61. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances

- Since 2015. *J Thorac Oncol.* 2022;17(3):362-387. doi: 10.1016/j.jtho.2021.11.003.
62. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol.* 2018;13(3):323-358. doi: 10.1016/j.jtho.2017.12.001.
  63. Hirsch FR, Wynes MW, Gandara DR, Bunn PA Jr. The tissue is the issue: personalized medicine for non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16(20):4909-11. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2005.
  64. Mata DA, Harries L, Williams EA, Hiemenz MC, Decker B, Tse JY, et al. Method of Tissue Acquisition Affects Success of Comprehensive Genomic Profiling in Lung Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2023;147(3):338-347. doi: 10.5858/arpa.2021-0313-OA.
  65. Penault-Llorca F, Kerr KM, Garrido P, Thunnissen E, Dequeker E, Normanno N, Patton SJ, et al. Expert opinion on NSCLC small specimen biomarker testing - Part 2: Analysis, reporting, and quality assessment. *Virchows Arch.* 2022;481(3):351-366. doi: 10.1007/s00428-022-03344-1.
  66. Penault-Llorca F, Kerr KM, Garrido P, Thunnissen E, Dequeker E, Normanno N, et al. Expert opinion on NSCLC small specimen biomarker testing - Part 1: Tissue collection and management. *Virchows Arch.* 2022;481(3):335-350. doi: 10.1007/s00428-022-03343-2.
  67. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans AM, Dooms C, Elmberger G, Garcia RC, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax.* 2016;71(2):177-84. doi: 10.1136/thorax-jnl-2014-206677.
  68. Gan Q, Roy-Chowdhuri S. Small but powerful: the promising role of small specimens for biomarker testing. *J Am Soc Cytopathol.* 2020;9(5):450-460. doi: 10.1016/j.jasc.2020.05.001.
  69. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of 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):e142S-e165S. doi: 10.1378/chest.12-2353.
  70. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest.* 2012;142(2):385-393. doi: 10.1378/chest.11-1764.
  71. Fielding DI, Chia C, Nguyen P, Bashirzadeh F, Hundloe J, Brown IG, et al. Prospective randomised trial of endobronchial ultrasound-guide sheath versus computed tomography-guided percutaneous core biopsies for peripheral lung lesions. *Intern Med J.* 2012;42(8):894-900. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02707.x.
  72. Shinagawa N. A review of existing and new methods of bronchoscopic diagnosis of lung cancer. *Respir Investig.* 2019;57(1):3-8. doi: 10.1016/j.resinv.2018.08.004.
  73. Fielding D, Kurimoto N. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Diagnosis and Staging of Lung Cancer. *Clin Chest Med.* 2018;39(1):111-123. doi: 10.1016/j.ccm.2017.11.012.
  74. Sung S, Heymann JJ, Crapanzano JP, Moreira AL, Shu C, Bulman WA, et al. Lung cancer cytology and small biopsy specimens: diagnosis, predictive biomarker testing, acquisition, triage, and management. *J Am Soc Cytopathol.* 2020;9(5):332-345. doi: 10.1016/j.jasc.2020.04.014. Epub 2020 May 28.
  75. Gilbert CR, Wahidi MM, Yarmus LB, Roy-Chowdhuri S, Pastis NJ 2nd. Key Highlights for the College of American Pathology Statement on Collection and Handling of Thoracic Small Biopsy and Cytology Specimens for Ancillary Studies. *Chest.* 2020;158(6):2282-2284. doi: 10.1016/j.chest.2020.07.053.
  76. Roy-Chowdhuri S, Dacic S, Ghofrani M, Illei PB, Layfield LJ, Lee C, et al. Collection and Handling of Thoracic Small Biopsy and Cytology Specimens for Ancillary Studies: Guideline From the College of American Pathologists in Collaboration With the American College of Chest Physicians, Association for Molecular Pathology, American Society of Cytopathology, American Thoracic Society, Pulmonary Pathology Society, Papanicolaou Society of Cytopathology, Society of Interventional Radiology, and Society of Thoracic Radiology. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;. doi: 10.5858/arpa.2020-0119-CP.
  77. Zhang HF, Zeng XT, Xing F, Fan N, Liao MY. The diagnostic accuracy of CT-guided percutaneous core needle biopsy and fine needle aspiration in pulmonary lesions: a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2016;71(1):e1-10. doi: 10.1016/j.crad.2015.09.009.
  78. Kim L, Tsao MS. Tumour tissue sampling for lung cancer management in the era of personalised therapy: what is good enough for molecular testing? *Eur Respir J.* 2014;44(4):1011-22. doi: 10.1183/09031936.00197013.

79. Schneider F, Smith MA, Lane MC, Pantanowitz L, Dacic S, Ohori NP. Adequacy of core needle biopsy specimens and fine-needle aspirates for molecular testing of lung adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol.* 2015;143(2):193-200. doi: 10.1309/AJCPMY8UI-7WSFSYY.
80. Travis WD, Dacic S, Wistuba I, Sholl L, Adusumilli P, Bubendorf L, et al. IASLC Multidisciplinary Recommendations for Pathologic Assessment of Lung Cancer Resection Specimens After Neoadjuvant Therapy. *J Thorac Oncol.* 2020;15(5):709-740. doi: 10.1016/j.jtho.2020.01.005.
81. Evison M, Crosbie P, Navani N, Callister M, Rintoul RC, Baldwin D, et al. How should performance in EBUS mediastinal staging in lung cancer be measured? *Br J Cancer.* 2016;115(8):e9. doi: 10.1038/bjc.2016.253.
82. Um SW, Kim HK, Jung SH, Han J, Lee KJ, Park HY, et al. Endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(2):331-7. doi: 10.1097/JTO.0000000000000388.
83. Nardecchia E, Cattoni M, Dominioni L. Endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: variability of results and perspectives. *J Thorac Dis.* 2017;9(Suppl 5):S418-S424. doi: 10.21037/jtd.2017.04.12.
84. Liu X, Yang K, Guo W, Ye M, Liu S. Mediastinal Nodal Staging Performance of Combined Endobronchial and Esophageal Endosonography in Lung Cancer Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg.* 2022;9:890993. doi: 10.3389/fsurg.2022.890993.
85. Sanz-Santos J, Almagro P, Malik K, Martinez-Cambor P, Caro C, Rami-Porta R. Confirmatory Mediastinoscopy after Negative Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration for Mediastinal Staging of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(9):1581-1590. doi: 10.1513/Annals-ATS.202111-1302OC.
86. Gunawan A, Manuel L, Fong LS, Bassin L. In patients with lung cancer is combined endobronchial ultrasound and endoscopic ultrasound superior to conventional mediastinoscopy in staging the mediastinum? *Ann Med Surg (Lond).* 2021;71:102953. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102953.
87. Yu Lee-Mateus A, Garcia-Saucedo JC, Abia-Trujillo D, Labarca G, Patel NM, Pascual JM, et al. Comparing diagnostic sensitivity of different needle sizes for lymph nodes suspected of lung cancer in endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration: Systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J.* 2021;15(12):1328-1336. doi: 10.1111/crj.13436.
88. Eapen GA, Shah AM, Lei X, Jimenez CA, Morice RC, Yarmus L, et al.; American College of Chest Physicians Quality Improvement Registry, Education, and Evaluation (AQuIRE) Participants. Complications, consequences, and practice patterns of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Results of the AQuIRE registry. *Chest.* 2013;143(4):1044-1053. doi: 10.1378/chest.12-0350.
89. Leong P, Deshpande S, Irving LB, Bardin PG, Farmer MW, Jennings BR, et al. Endoscopic ultrasound fine-needle aspiration by experienced pulmonologists: a cusum analysis. *Eur Respir J.* 2017;50(5):1701102. doi: 10.1183/13993003.01102-2017.
90. Steinfurt DP, Siva S, Leong TL, Rose M, Herath D, Antippa P, et al. Systematic Endobronchial Ultrasound-guided Mediastinal Staging Versus Positron Emission Tomography for Comprehensive Mediastinal Staging in NSCLC Before Radical Radiotherapy of Non-small Cell Lung Cancer: A Pilot Study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(8):e2488. doi: 10.1097/MD.0000000000002488.
91. Cole AJ, Hardcastle N, Turgeon GA, Thomas R, Irving LB, Jennings BR, et al. Systematic endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration improves radiotherapy planning in non-small cell lung cancer. *ERJ Open Res.* 2019;5(3):00004-2019. doi: 10.1183/23120541.00004-2019.
92. Ost DE, Niu J, Zhao H, Grosu HB, Giordano SH. Quality Gaps and Comparative Effectiveness in Lung Cancer Staging and Diagnosis. *Chest.* 2020;157(5):1322-1345. doi: 10.1016/j.chest.2019.09.025.
93. Evison M, Crosbie P, Martin J, Shah R, Doran H, Borrill Z, et al. EBUS-guided mediastinal lung cancer staging: monitoring of quality standards improves performance. *Thorax.* 2016;71(8):762-3. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206985.
94. Steinfurt DP, Evison M, Witt A, Tsaknis G, Kheir F, Manners D, et al.; WABIP Taskforce on Quality Indicators in EBUS Bronchoscopy. Proposed quality indicators and recommended standard reporting items in performance of EBUS bronchoscopy: An official World Association for Bronchology and Interventional Pulmonology Expert Panel consensus statement. *Respirology.* 2023;28(8):722-743. doi: 10.1111/resp.14549.
95. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and manage-

- ment of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(Suppl 5):e211S–e250S.
96. Lung Cancer Clinical Expert Group. Endobronchial ultrasound service specifications. <https://www.roycastle.org/app/uploads/2020/12/Appendices-1-4-EBUS-service-specification-final-to-NHSE.pdf>116.
  97. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(5):787-98. doi: 10.1093/ejcts/ezu028.
  98. Turna A, Melek H, Kara HV, Kiliç B, Erşen E, Kaynak K. Validity of the updated European Society of Thoracic Surgeons staging guideline in lung cancer patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(2):789-795. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.09.090.
  99. Dooms C, Vansteenkiste J. Prognostic value of fluorodeoxyglucose uptake in non-small cell lung cancer: time for standardization and validation. *J Thorac Oncol*. 2010;5(5):583-4. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181d95cc8.
  100. De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, Lerut T, Coosemans W, Decker G, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with mediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3333-9. doi: 10.1200/JCO.2006.05.6341.
  101. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(6):1229-35. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.08.070.
  102. Jiang L, Huang W, Liu J, Harris K, Yarmus L, Shao W, et al.; AME Lung Cancer Collaborative Group. Endosonography with lymph node sampling for restaging the mediastinum in lung cancer: A systematic review and pooled data analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;159(3):1099-1108.e5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.07.095.
  103. Chang YL, Wu CT, Lin SC, Hsiao CF, Jou YS, Lee YC. Clonality and prognostic implications of p53 and epidermal growth factor receptor somatic aberrations in multiple primary lung cancers. *Clin Cancer Res*. 2007;13(1):52-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1743.
  104. Dijkman BG, Schuurbiens OC, Vriens D, Looijen-Salamon M, Bussink J, Timmer-Bonte JN, et al. The role of (18)F-FDG PET in the differentiation between lung metastases and synchronous second primary lung tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(11):2037-47. doi: 10.1007/s00259-010-1505-2.
  105. Arai J, Tsuchiya T, Oikawa M, Mochinaga K, Hayashi T, Yoshiura K, et al. Clinical and molecular analysis of synchronous double lung cancers. *Lung Cancer*. 2012 Aug;77(2):281-7. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.04.003.
  106. Detterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, Girard N, Arenberg DA, Travis WD, et al.; IASLC Staging and Prognostic Factors Committee; Advisory Boards; Multiple Pulmonary Sites Workgroup. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposed Criteria to Distinguish Separate Primary Lung Cancers from Metastatic Foci in Patients with Two Lung Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016 ;11(5):651-665. doi: 10.1016/j.jtho.2016.01.025.
  107. Wu C, Zhao C, Yang Y, He Y, Hou L, Li X, et al. High Discrepancy of Driver Mutations in Patients with NSCLC and Synchronous Multiple Lung Ground-Glass Nodules. *J Thorac Oncol*. 2015 ;10(5):778-783. doi: 10.1097/JTO.0000000000000487.
  108. Detterbeck FC, Marom EM, Arenberg DA, Franklin WA, Nicholson AG, Travis WD, et al.; IASLC Staging and Prognostic Factors Committee; Advisory Boards; Multiple Pulmonary Sites Workgroup. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposals for the Application of TNM Staging Rules to Lung Cancer Presenting as Multiple Nodules with Ground Glass or Lepidic Features or a Pneumonic Type of Involvement in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification. *J Thorac Oncol*. 2016;11(5):666-680. doi: 10.1016/j.jtho.2015.12.113.
  109. Marinelli D, Gallina FT, Pannunzio S, Di Civita MA, Torchia A, Giusti R, et al. Surgical and survival outcomes with perioperative or neoadjuvant immune-checkpoint inhibitors combined with platinum-based chemotherapy in resectable NSCLC: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;192:104190. doi: 10.1016/j.critrevonc.2023.104190.
  110. Chen Y, Qin J, Wu Y, Lin Q, Wang J, Zhang W, et al. Does major pathological response after neoadjuvant Immunotherapy in resectable non-small-cell lung cancers predict prognosis? A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2023;109(9):2794-2807. doi: 10.1097/JS9.0000000000000496.

111. Wu Y, Verma V, Gay CM, Chen Y, Liang F, et al. Neoadjuvant immunotherapy for advanced, resectable non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2023;129(13):1969-1985. doi: 10.1002/cncr.34755.
112. Jiang J, Wang Y, Gao Y, Sugimura H, Minervini F, Uchino J, et al. Neoadjuvant immunotherapy or chemoimmunotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2022;11(2):277-294. doi: 10.21037/tlcr-22-75.
113. Travis WD, Dacic S, Sholl LM, Wistuba II. Pathologic Assessment of Lung Squamous Cell Carcinoma After Neoadjuvant Immunotherapy. *J Thorac Oncol*. 2021;16(1):e9-e10. doi: 10.1016/j.jtho.2020.11.009.
114. Weissferdt A, Pataer A, Swisher SG, Heymach JV, Gibbons DL, Cascone T, et al. Controversies and challenges in the pathologic examination of lung resection specimens after neoadjuvant treatment. *Lung Cancer*. 2021;154:76-83. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.02.014.
115. Pataer A, Weissferdt A, Vaporciyan AA, Correa AM, Sepesi B, Wistuba II, et al. Evaluation of Pathologic Response in Lymph Nodes of Patients With Lung Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *J Thorac Oncol*. 2021;16(8):1289-1297. doi: 10.1016/j.jtho.2021.03.029.
116. Weissferdt A, Pataer A, Vaporciyan AA, Correa AM, Sepesi B, Moran CA, et al. Agreement on Major Pathological Response in NSCLC Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(4):341-348. doi: 10.1016/j.clc.2019.11.003.
117. Predina JD, Keating J, Patel N, Nims S, Singhal S. Clinical implications of positive margins following non-small cell lung cancer surgery. *J Surg Oncol*. 2016;113(3):264-9. doi: 10.1002/jso.24130.
118. Owen RM, Force SD, Gal AA, Feingold PL, Pickens A, Miller DL, et al. Routine intraoperative frozen section analysis of bronchial margins is of limited utility in lung cancer resection. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(6):1859-65; discussion 1865-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.12.016.
119. Hancock JG, Rosen JE, Antonicelli A, Moreno A, Kim AW, Detterbeck FC, et al. Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(2):406-13. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.09.033.
120. Feizi I, Sokouti M, Golzari SE, Gojazedeh M, Farahnak MR, Hashemzadeh S, et al. Determination of safe margin in the surgical pathologic specimens of non-small cell carcinoma of the lung. *Pneumologia*. 2013;62(1):16-8.
121. Cavalheri V, Granger C. Preoperative exercise training for patients with non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD012020. doi: 10.1002/14651858.CD012020.pub2.
122. Athanassiadi K, Magouliotis D, Chatzimichali E, Liverakou E, Katsandri A, Kalomenidis I, et al. Prehabilitation in lung cancer surgery: A review and meta-analysis of RCT studies. *Eur Resp J*. 2023;62:PA3773; DOI: 10.1183/13993003.congress-2023.PA3773
123. Voorn MJJ, Driessen EJM, Reinders RJE, van Kampen-van den Boogaart VEM, Bongers BC, Janssen-Heijnen MLG. Effects of exercise prehabilitation and/or rehabilitation on health-related quality of life and fatigue in patients with non-small cell lung cancer undergoing surgery: A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2023;49(10):106909. doi: 10.1016/j.ejso.2023.04.008.
124. Goldsmith I, Chesterfield-Thomas G, Toghil H. Pre-treatment optimization with pulmonary rehabilitation in lung cancer: Making the inoperable patients operable. *EClinicalMedicine*. 2020;31:100663. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100663.
125. 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):724-732. doi: 10.1016/j.clon.2022.08.028.
126. Stout NL, Santa Mina D, Lyons KD, Robb K, Silver JK. A systematic review of rehabilitation and exercise recommendations in oncology guidelines. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(2):149-175. doi: 10.3322/caac.21639.
127. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, Heinzerling J, Karas TZ, Kelsey CR, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an AS-TRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7(5):295-301. doi: 10.1016/j.prro.2017.04.014.
128. Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB, Antonoff MB, Broderick S, Feldman J, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(7):710-719. doi: 10.1200/JCO.2017.74.9671.

- 129.** Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. *Treatment of stage I and II 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):e278S-e313S. doi: 10.1378/chest.12-2359.
- 130.** Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, Hoogeman MS, Hoyer M, Hurkmans C, et al. *ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer.* *Radiother Oncol.* 2017;124(1):11-17. doi: 10.1016/j.radonc.2017.05.012.
- 131.** Tandberg DJ, Tong BC, Ackerson BG, Kelsey CR. *Surgery versus stereotactic body radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer: A comprehensive review.* *Cancer.* 2018;124(4):667-678. doi: 10.1002/cncr.31196.
- 132.** Levy A, Mercier O, Le Péchoux C. *Indications and Parameters Around Postoperative Radiation Therapy for Lung Cancer.* *J Clin Oncol.* 2022;40(6):556-566. doi: 10.1200/JCO.21.01774.
- 133.** 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.
- 134.** Le Péchoux C, Mercier O, Belemsagha D. *Role of adjuvant radiotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer.* *EJC.* 2013;Suppl 11:123-130.
- 135.** *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(9124):257-63.
- 136.** Burdett S, Rydzewska L, Tierney J, Fisher D, Parmar MK, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C; PORT Meta-analysis Trialists Group. *Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD002142. doi: 10.1002/14651858.CD002142.pub4.
- 137.** Chien JC, Hu YC, Tsai YJ, Chien YT, Feng IJ, Shiu YL. *Predictive Value of Clinicopathological Factors to Guide Post-Operative Radiotherapy in Completely Resected pN2-Stage III Non-Small Cell Lung Cancer.* *Diagnostics (Basel).* 2023;13(19):3095. doi: 10.3390/diagnostics13193095.
- 138.** Kim BH, Kim JS, Kim HJ. *Exploring the past, present, and future of postoperative radiotherapy for N2 stage non-small cell lung cancer.* *Radiat Oncol J.* 2023;41(3):144-153. doi: 10.3857/roj.2023.00430.
- 139.** Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, DeWees T, Waqar SN, Morgensztern D, et al. *Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base.* *J Clin Oncol.* 2015;33(8):870-6. doi: 10.1200/JCO.2014.58.5380.
- 140.** Mikell JL, Gillespie TW, Hall WA, Nickleach DC, Liu Y, Lipscomb J, et al. *Postoperative radiotherapy is associated with better survival in non-small cell lung cancer with involved N2 lymph nodes: results of an analysis of the National Cancer Data Base.* *J Thorac Oncol.* 2015;10(3):462-71. doi: 10.1097/JTO.0000000000000411.
- 141.** 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):1178-1185. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.
- 142.** 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): an open-label, randomised, phase 3 trial.* *Lancet Oncol.* 2022 Jan;23(1):104-114. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00606-9. . Erratum in: *Lancet Oncol.* 2022;23(7):e319.
- 143.** 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. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030.
- 144.** Kenmotsu H, Yamamoto N, Misumi T, Yoh K, Saito H, Sugawara S, et al. *Five-Year Overall Survival Analysis of the JIPANG Study: Pemetrexed or Vinorelbine Plus Cisplatin for Resected Stage II-IIA Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer.* *J Clin Oncol.* 2023;41(34):5242. doi: 10.1200/JCO.23.00179.
- 145.** Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. *Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan.* *Ann Oncol.* 2007;18(2):317. doi: 10.1093/annonc/mdl377.
- 146.** Belani CP, Ramalingam S, Perry MC, LaRocca RV, Rinaldi D, Gable PS, et al. *Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administra-*

- tion of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(3):468. doi: 10.1200/JCO.2007.13.1912.
147. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem K, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1711. doi: 10.1056/NEJMoa2027071.
148. 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. doi: 10.1056/NEJMoa2304594.
149. Solomon B, Ahn JS, Dziadziuszko R, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, et al. Alina: efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage ALK+ NSCLC. LBA2. ESMO Congress. 2023.
150. Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallières E, Martínez-Martí A, Rittmeyer A, et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol.* 2023;34(10):907. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.001.
151. 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. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6.
152. 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. doi: 10.1056/NEJMoa2302983.
153. Spicer JD, Gao S, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, et al. Overall Survival in the KEYNOTE-671 Study of Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage NSCLC. LBA56. ESMO Congress. 2023.
154. Yasuhiro Tsutani, Kentaro Imai, Hiroyuki Ito, Takahiro Mimae, Yoshihiro Miyata, Norihiko Ikeda, et al. Adjuvant chemotherapy for pathological stage I non-small cell lung cancer with high-risk factors for recurrence: A multicenter study. Abstract 8500. ASCO Annual Meeting. 2019.