Open Respiratory Archives 5 (2023) 100264

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR

Open Respiratory Archives

www.elsevier.es/ora

Preguntas y respuestas

Cáncer de pulmón

Carlos Manzano[a], Álvaro Fuentes-Martín[b], María Zuil[a], Mariana Gil Barturen[c], Jessica González[a,d,*] y Ángel Cilleruelo-Ramos[b]

[a] Translational Research in Respiratory Medicine, University Hospital Arnau de Vilanova and Santa Maria, IRBLleida, Lérida, España
[b] Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Universidad de Valladolid, Valladolid, España
[c] Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid), España
[d] CIBER of Respiratory Diseases (CIBERES), Institute of Health Carlos III, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 26 de junio de 2023
Aceptado el 8 de agosto de 2023

Palabras clave:
Cáncer de pulmón
Cribado de cáncer de pulmón
Terapia neoadyuvante
Microbioma pulmonar
Inmunoterapia
Lobectomía

RESUMEN

La evidencia científica durante las últimas 2 décadas respalda que la aplicación de técnicas de cribado de cáncer de pulmón mediante tomografía computarizada (TC) de tórax de baja dosis de radiación contribuye a una reducción significativa de la mortalidad, gracias al diagnóstico en estadios potencialmente curativos. En referencia a dicho diagnóstico, existen además métodos novedosos en estudio, como la biopsia líquida, la identificación del microbioma pulmonar y la utilización de técnicas de inteligencia artificial, que desempeñarán un papel clave en un futuro próximo. En la actualidad, existe una tendencia hacia el tratamiento con cirugías cada vez menos invasivas (segmentectomía vs. lobectomía) basada en 2 ensayos clínicos recientes en tumores periféricos menores de 2 cm. A pesar de mostrar similar supervivencia, todavía existe controversia debido a la incertidumbre en cuanto a la tasa de recidiva y reserva funcional. En cuanto a la terapia adyuvante, la inmunoterapia sola o combinada con quimioterapia ofrece resultados alentadores en estadios resecables del cáncer de pulmón localmente avanzado, con respuestas patológicas completas y mejoría en la supervivencia. Tras el tratamiento con cirugía, a pesar de que no hay evidencia sólida del seguimiento a largo plazo de estos pacientes, en la práctica clínica se recomienda la realización de TC periódicas durante los primeros años.

En conclusión, en el cáncer de pulmón existen avances importantes, que han mejorado las técnicas diagnósticas utilizando nuevas tecnologías y programas de cribado. Además, el tratamiento de este cáncer cada vez es más personalizado y todo ello se traduce en una mejora de la supervivencia de los pacientes.

© 2023 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Lung Cancer

Keywords:
Lung cancer
Lung cancer screening
Neoadjuvant therapy
Lung microbiota
Immunotherapy
Lobectomy

ABSTRACT

Over the past 2 decades, scientific evidence has strongly supported the use of low-radiation dose chest computed tomography (CT) as a screening technique for lung cancer. This approach has resulted in a significant reduction in mortality rates by enabling the detection of early-stage lung cancer amenable to potentially curative treatments. Regarding diagnosis, there are also novel methods under study, such as liquid biopsy, identification of the pulmonary microbiome, and the use of artificial intelligence techniques, which will play a key role in the near future. At present, there is a growing trend towards less invasive surgical procedures, such as segmentectomy, as an alternative to lobectomy. This procedure is based on 2 recent clinical trials conducted on peripheral tumors measuring less than 2 cm. Although these approaches have demonstrated comparable survival rates, there remains controversy due to uncertainties surrounding recurrence rates and functional capacity preservation. With regard to adjuvant therapy, immunotherapy, either as a monotherapy or in conjunction with chemotherapy, has shown encouraging results in resectable stages of locally advanced lung cancer, demonstrating complete pathologic responses and improved overall survival.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jgonzalezgutierrez88@gmail.com (J. González).

https://doi.org/10.1016/j.opresp.2023.100264
2659-6636/© 2023 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

After surgery treatment, despite the lack of solid evidence for long-term follow-up of these patients, clinical practice recommends periodic CT scans during the early years.
In conclusion, there have been significant advances in lung cancer that have improved diagnostic techniques using new technologies and screening programs. Furthermore, the treatment of lung cancer is increasingly personalized, resulting in an improvement in the survival of patients.
© 2023 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

A día de hoy, el cáncer de pulmón (CP) sigue siendo el tumor más letal del mundo. Debido a este gran impacto, durante las últimas 2 décadas se han realizado importantes contribuciones y avances científicos en dicha enfermedad. Por este motivo, el objetivo de esta revisión narrativa es describir los nuevos enfoques y las novedades en el cribado, diagnóstico y tratamiento del CP. El formato elegido es de preguntas y respuestas. Para ello, los autores han seleccionado los artículos publicados en inglés en revistas indexadas que se han considerado más relevantes en cada campo, utilizando bases de datos electrónicas, como PubMed y Medline. Intentando aportar información novedosa, el marco temporal se ha centrado en los artículos publicados en los últimos 5-7 años, aunque para documentar mejor el cribado de CP los autores han utilizado literatura de hace 2 décadas.

¿Es posible realizar un programa de cribado de cáncer de pulmón?

El cribado del CP es una estrategia que permite diagnosticar el cáncer en sus etapas iniciales, cuando es tratable quirúrgicamente y la tasa de supervivencia es mayor[1]. A pesar de ser el cáncer que mayor número de muertes produce en el mundo[2], en España, a diferencia de otros países, como Estados Unidos o China, todavía no existe un programa de cribado establecido.

El método de cribado más utilizado es la realización de una tomografía computarizada de tórax de baja radiación (TCBD) anual. Esta técnica utiliza radiofrecuencia en bajas dosis en individuos seleccionados por sus características de riesgo (edad, índice de tabaquismo, comorbilidad asociada, como enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. . .).

En el año 2006, la publicación de los resultados del estudio International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP)[3] mostró que el 85% de los CP cribados fueron detectados en estadio I y, por lo tanto, con posibilidades de curación, lo que indicaba por primera vez la potencial utilidad de esta técnica en el cribado en pacientes de alto riesgo. Posteriormente, en noviembre de 2011, el estudio *National Lung Cancer Screening Trial* (NLST)[4] del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, evidenció una disminución del 20% de la mortalidad atribuible a la TCBD en comparación con la radiografía de tórax[4].

Sin embargo, estudios europeos realizados hasta hace unos años mostraban resultados conflictivos debido a errores en el diseño, lo que dificultaba demostrar una clara reducción de la mortalidad por CP. Por eso, existían muchas expectativas con los resultados del estudio NELSON (*Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial*)[5], ya que este estudio sí que contaba con la suficiente potencia estadística para detectar una reducción de la mortalidad de CP de, al menos, el 25%. El estudio se centra de nuevo en población de riesgo, con un total de 15.000 pacientes (7.892 grupo control, 7.900 grupo cribado) seguidos a lo largo de 10 años. Alrededor del 50% de los cánceres diagnosticados en el grupo de cribado fueron en estadios iniciales, con un 65-70% de estadios IA-II. Por el contrario, el 70% de los cánceres del grupo control diagnosticados en el momento del estudio fueron estadios III/IV. Al final del estudio, la reducción de la tasa de mortalidad en varones fue del 26% y del 61% en mujeres[5]. El resumen de estos y otros programas de cribado de CP se describe en la tabla 1.

En nuestro país, existen datos descriptivos sobre la efectividad y eficiencia del programa de I-ELCAP en Pamplona (P-IELCAP), con una tasa estimada de supervivencia a 10 años del 70%[6]. Además, el mismo grupo ha publicado recientemente los datos quirúrgicos, que muestran que el 80% de los CP operables tenían una tasa de supervivencia a los 5 y 10 años del 93% y del 83%, respectivamente[7]. Debido a todo lo anterior y para acabar de demostrar la posibilidad de implementar un programa de cribado de CP en nuestro país, se está desarrollando un proyecto piloto nacional multicéntrico de cribado de CP con validez científica probada, denominado proyecto CASSANDRA. Consiste en implementar un programa de cribado de CP en la sanidad pública española mediante TCBD en combinación con prevención primaria, deshabituación tabáquica y evaluación respiratoria.

Aunque todavía existen desafíos para su implementación definitiva en el sistema nacional de nuestro país, el cribado de CP con TCBD es una estrategia que acabará marcando un antes y un después en la historia española del CP $\int$.

¿Pueden ayudar la biopsia líquida y el microbioma pulmonar al diagnóstico del cáncer de pulmón?

La biopsia líquida es uno de los biomarcadores más estudiados en los últimos años en el diagnóstico del CP. Se trata de un procedimiento que realiza un análisis del material genético en fluidos biológicos corporales de manera poco invasiva. Permite obtener muestras de ADN tumoral circulante con muestras de fácil acceso, como la extracción venosa, y emplear técnicas como la genotipificación tumoral integral, la identificación de mecanismos de resistencia emergentes y el seguimiento de la enfermedad residual mínima[8]. Uno de sus beneficios en el diagnóstico del CP se puede observar en el estudio piloto ACCELERATE[9], que demostró que el uso de la biopsia líquida para el diagnóstico inicial del CP de células no pequeñas (CPCNP) avanzado conduce a resultados moleculares más rápidos y acorta el tiempo hasta el tratamiento respecto a los programas de diagnóstico habituales en la práctica clínica. También se ha demostrado su papel en estadios precoces de la enfermedad, como se ha observado en un artículo reciente utilizando el estudio de la fragmentómica. En este estudio se analizan fragmentos de ADN libre de células en plasma en un grupo de 350 pacientes sin cáncer y en otro de 432 pacientes con CP, con el que se obtiene un modelo de identificación de enfermedad temprana con un 83,2% de sensibilidad para el estadio I del CP[10]. En la misma línea, también se han llevado a cabo ensayos clínicos con mediciones de los perfiles de actividad metabólica de las células inmunitarias (principalmente linfocitos T y B) en respuesta a los estímulos antigénicos de CP, con plataformas para realización de la prueba que muestran niveles de especificidad y sensibilidad del 94% y 97%, respectivamente, para la detección del estadio I del CP[11]. Todavía hacen falta más estudios para implementar el uso de la biopsia líquida en la

Tabla 1
Resumen de programas de cribado del cáncer de pulmón

Proyecto	Participantes (número)	Edad (años)	Seguimiento (años)	Mortalidad específica	Mortalidad global
NELSON[5]	15.422	50-75	10	Mujeres: 0,61 (0,35-1,06), Hombres: 0,74 (0,60-0,91)	No publicado
DLCST	4.104	50-75	10	1,03 (0,66-1,60)	1,01 (0,82-1,25)
MILD	4.099	49-75	10	0,73 (0,47-1,112)	0,94 (0,73-1,20)
LUSI	4.052	50-79	8,8	0,72(0,45-1,116) Mujeres: 0,31 (0,1-0,94) Hombres: 0,92 (0,54-1,58)	0,98 (0,79-1,22) Mujeres: 0,82 (0,47-1,42) Hombres: 1,02 (0,80-1,29)
DANTE	1.264	60-74	8,35	0,54 (0,41-0,7)	1,65 (1,42-1,91)
NLST[4]	53.454	55-74	7,4	0,85 (0,75-0,96)	0,94 (0,88-1,00)
P-IELCAP	2.989	≥40	3,5	nd	nd

nd: no disponible.
Fuente: Modificado de Cervera Deval et al.[62]

práctica clínica habitual, pero, sin duda, será el método diagnóstico del futuro.

Otro método diagnóstico novedoso del CP en creciente investigación es el estudio del microbioma pulmonar. Diversos estudios han demostrado que la mucosa pulmonar presenta una microbiota muy diversa respecto al tracto respiratorio superior[12] y que existen múltiples factores, como las condiciones locales, la migración de microorganismos desde el tracto respiratorio superior o la eliminación de microorganismos por diferentes vías, que afectan a esta composición[13]. Existen cambios en esta microbioma pulmonar que derivan en inflamación local y promoción de tumores, y se ha demostrado que la disbiosis y la inflamación crónica mediante vías como el aumento de citocinas inflamatorias o la producción de toxinas bacterianas están relacionadas con la carcinogénesis del CP[14]. Estos cambios pueden llevar a la diferenciación específica de comunidades bacterianas en sujetos con CP, como se ha demostrado en estudios que comparan muestras de lavados bronquioalveolares en sujetos con CP y sin CP[15]. Así mismo, la medición conjunta de la microbioma pulmonar y metabolómica de las muestras de lavados bronquioalveolares se ha demostrado útil en el diagnóstico y progresión del CP[16]. Estos hallazgos indican que la microbioma pulmonar puede desempeñar un papel como potencial herramienta diagnóstica futura en el estudio del CP.

¿Qué aplicaciones tiene la inteligencia artificial en el cáncer de pulmón?

En la actualidad, se están potenciando cada vez más los sistemas de inteligencia artificial (IA) que ayudan a los clínicos a mejorar la precisión de la detección de nódulos pulmonares con el análisis de imágenes radiológicas. El estudio mediante IA de las imágenes radiológicas es conocido como radiómica, término introducido por primera vez por Lambin et al.[17]. Sin embargo, no solo se utiliza en la detección de nódulos, sino también en el cribado y estadificación del CP, analizando además imágenes del PET-TAC y determinando si las lesiones se corresponden o no a tumores potencialmente malignos[18].

En un ensayo clínico reciente, se describe un algoritmo de IA que presenta mayor precisión que la lectura del médico general y del radiólogo para la detección de nódulos pulmonares en radiografías digitales, lo que aumenta la precisión del diagnóstico del CP y evita, además, exploraciones complementarias innecesarias[19]. Del mismo modo, se ha investigado la aplicación de la IA en la TC de tórax. Se ha comprobado que la lectura radiológica asistida por IA en la TC de tórax mejora la precisión y sensibilidad para la detección de nódulos sospechosos en comparación con los informes radiológicos habituales realizados sin dicha ayuda[20], con una precisión del 98,8% y una sensibilidad del 99,1%.

La IA también podría servir para obtener información acerca del pronóstico y predicción de mutaciones del CP. Se ha observado en un estudio reciente cómo, aplicando métodos de IA en la combinación de información radiológica de la TC de tórax y clínica, se puede predecir de manera no invasiva el genotipo de *epidermal growth factor receptor* (EGFR) del CP[21]. De esta manera se identificará a pacientes con mutaciones de EGFR de mal pronóstico de cara a que se beneficien de tratamientos más específicos de una manera más rápida y menos invasiva.

De manera complementaria, la IA también tiene un papel importante en el ámbito de la histopatología: se utiliza para distinguir tejidos sanos de tejidos tumorales malignos, así como para diferenciar el adenocarcinoma de pulmón del carcinoma de células escamosas (AUC >0,75)[22].

Los sistemas de IA han avanzado de manera muy rápida en los últimos años y se están integrando cada vez más en el diagnóstico y manejo del CP. Esto obligará a los médicos a adaptarse y a integrar dichos métodos en su práctica clínica habitual en un futuro no muy lejano.

¿Continúa siendo la lobectomía la resección pulmonar indicada en el cáncer de pulmón no microcítico en estadios precoces?

La resección quirúrgica completa continúa siendo el *gold standard* dentro de los tratamientos establecidos para el CP en estadio temprano. Desde el estudio clásico del Lung Cancer Study Group de 1995, se considera que la lobectomía es la resección mínima necesaria para un tratamiento adecuado debido a su menor tasa de recurrencia y metástasis en comparación con las resecciones sublobares (RSL) y a su menor morbimortalidad postoperatoria respecto a las neumonectomías[23]. El desarrollo de técnicas de preservación pulmonar, como el *sleeve* con reconstrucción vascular o bronquial, ha reducido el porcentaje de neumonectomías realizadas en los servicios de cirugía torácica, lo cual es considerado un marcador de calidad en los programas de *benchmarking* de la especialidad[24].

Sin embargo, existe una tendencia actual hacia la realización de RSL, las cuales pueden tener resultados oncológicos similares a la lobectomía en ciertos pacientes, teniendo en cuenta factores tumorales como la histología, el tamaño, la estadificación ganglionar y los márgenes de resección[25]. Recientemente, se han publicado los

Tabla 2
Resultados de los ensayos clínicos aleatorizados fase 3 lobectomía vs. RSL

	JCOG0802 / WJOG4607L %	CALBG140503
Número de participantes totales	1.106	697
Pacientes lobectomía/RSL	554/552	357/340
RSL: anatómica vs. *wedge*	100	37,9
Adenocarcinoma en %	90	63,7
Supervivencia global 5 años tras lobectomía	91,1	78,9
Supervivencia global 5 años tras RSL	94,3	80,3
Supervivencia libre de enfermedad 5 años tras lobectomía	87,9	64,1
Supervivencia libre de enfermedad 5 años tras RSL	88	63,6
Tasa de recidiva locorregional (lobectomía)	5	10
Tasa de recidiva locorregional (RSL)	11	13,4
Disminución FEV1 tras 6 meses de lobectomía	13,1	6
Disminución FEV1 tras 6 meses de RSL	10,4	4
Disminución FEV1 tras 12 meses de lobectomía	12	Sin datos
Disminución FEV1 tras 12 meses de RSL	8,5	Sin datos

resultados de 2 ensayos clínicos aleatorizados que respaldan esta tendencia y cuyos resultados se resumen en la tabla 2.

En el año 2022 se publicaron los resultados del ensayo clínico aleatorizado fase 3 japonés JCOG0802/WJOG4607L[26], que incluyó a 1.106 pacientes con CP en estadio IA, con tumores periféricos menores de 2 cm. De estos, 554 fueron intervenidos con lobectomía y 552 con segmentectomía anatómica. A pesar de que el grupo de RSL mostró una mayor tasa de recidivas locales, se observó una mayor supervivencia global en este grupo, aunque no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia específica por cáncer. Además, no se demostró un beneficio funcional respiratorio significativo a pesar de la mayor preservación del parénquima pulmonar. Es importante destacar que el 87,5% de los tumores extirpados se identificaron como adenocarcinomas.

En 2023, se publicaron los resultados del ensayo clínico aleatorizado fase 3 CALBG140503, en el cual participaron 697 pacientes con CPCNP T1N0[27]. De ellos, 357 pacientes fueron intervenidos con lobectomía y 340 con RSL (129 sublobares anatómicas y 201 tipo *wedge*). Después de 7 años de seguimiento, no se encontró inferioridad en la supervivencia global ni en la supervivencia específica por cáncer en el grupo de RSL en comparación con el de las lobectomías. Sin embargo, el porcentaje de recidivas locorregionales fue significativamente mayor en el grupo de RSL (13,4% frente al 10%). La reserva funcional después de la resección pulmonar fue ligeramente mayor en el grupo de RSL. Aún faltan por publicar las características de los pacientes tratados con resección tipo *wedge* en cuanto a los márgenes de resección libres de tumor, así como una interpretación de la supervivencia obtenida en la muestra (el 80% a 5 años), que es inferior a la mostrada en este estadio en la serie de la IASLC[28].

Por tanto, se puede seguir considerando la lobectomía como la resección pulmonar estándar en pacientes con CP y plantear como alternativa la RSL en tumores menores de 2 cm periféricos, especialmente en pacientes frágiles o con alta comorbilidad. Sin embargo, aún existen puntos de incertidumbre en relación con los resultados de los ensayos clínicos publicados hasta la fecha.

¿Pueden ayudar la inmunoterapia o la terapia dirigida al tratamiento de cáncer de pulmón incluso en etapas más tempranas de la enfermedad? ¿Existen otras terapias adyuvantes?

Una de las principales novedades en el tratamiento de CP es la inmunoterapia, especialmente en el CPCNP. Los inhibidores de PD-1 (proteína de muerte celular programada: pembrolizumab, nivolumab), los inhibidores de PD-L1 (ligando de proteína de muerte celular programada: atezolizumab, durvalumab) y CTLA-4 (antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos: ipilimumab) se están utilizando en etapas tempranas como primera línea perioperatoria debido a los avances recientes en estas terapias.

El tratamiento neoadyuvante con inmunoterapia en estadios localmente avanzados (IIIA) se tratará con más profundidad más adelante. De manera complementaria, el ensayo controlado en fase III CheckMate 816, que evalúa la eficacia del nivolumab más quimioterapia doble con platino como tratamiento neoadyuvante en pacientes con CPCNP resecable en el estadio II-IIIA, mejoró la respuesta patológica completa (RPC) con respecto a la quimioterapia sola, así como la supervivencia libre de eventos, de manera segura y tolerable[29]. El estudio IMpower010 comparó la adyuvancia del atezolizumab con la quimioterapia en pacientes con CPCNP en estadio IB-IIIA resecables, con mejoría significativa en la supervivencia libre de enfermedad en tumores con una expresión de PD-L1 $\geq$50%[30]. Acorde con estos estudios, el ensayo KEYNOTE-091 muestra preliminarmente que el pembrolizumab mejora de forma significativa la supervivencia libre de enfermedad y disminuye el riesgo de recurrencia y muerte en pacientes con CPCNP resecable en estadio IIB-IIIA con respecto al placebo, con independencia del nivel de expresión de PD-L1[31].

Otra novedad en el CP es la terapia dirigida con fármacos específicos para tratar mutaciones genéticas, como EGFR, ALK, ROS1 y BRAF. El estudio en fase III controlado con placebo ADAURA avala el tratamiento con osimertinib adyuvante en CPCNP con mutación EGFR en estadios IB-IIIA tras la cirugía[32]. El ensayo EVIDENCE también muestra una mejoría significativa en la supervivencia libre de enfermedad en comparación con la quimioterapia en el mismo perfil de pacientes, al utilizar icotinib[33]. Sin embargo, en los análisis por subgrupos de los ensayos IMpower010[30] y KEYNOTE-091[31] mencionados, la respuesta a dichos fármacos fue mayor en los pacientes sin las mutaciones EGFR/ALK. En la tabla 3 se muestran los ensayos clínicos disponibles en el entorno adyuvante.

Paralelamente se está investigando la terapia génica denominada inmunoterapia citotóxica mediada por genes. Consiste en administrar un vector adenoviral no replicante para inducir la muerte de células cancerosas inmunogénicas. Un estudio reciente ha observado actividad inmunológica significativa tras la inyección antitumoral de adenovirus por broncoscopia en pacientes con CPCNP resecable[34].

Por último, como opciones de tratamiento en estadios tempranos no operables del CP, se ha agregado a la ya clásica radiocirugía estereotáctica[35], la radioterapia de intensidad modulada. Ensayos clínicos como RTOG 0236 y RTOG 1106 en pacientes con CP estadio III[36,37] han demostrado que esta radioterapia combinada con quimioterapia o terapia de protones reduce la toxicidad pulmonar.

Tabla 3
Ensayos clínicos disponibles en el entorno adyuvante del cáncer de pulmón

Ensayo clínico	Fase	N.º de pacientes	Años	Escenario	Brazos del tratamiento	SLE
EGFR-TKI						
BR19 (NCT00049543)	III	503	2002-2005	IB-IIIA	Gefitinib 2 años vs. placebo (tras QT adyuvante) (1:1)	Sin diferencia (HR 1,22; IC 95%: 0,93-1,61; $p = 0,15$)
ADYUVANTE-CTONG1104 (NCT01405079)	III	222	2011-2014	II-IIIA	Gefitinib 2 años vs. QT adyuvante (1:1)	30,8 vs. 19,8 m (HR 0,56; IC 95%: 0,40-0,79; $p = 0,001$)
IMPACTO (UMIN000006252)	III	234	2011-2015	II-III	Gefitinib 2 años vs. QT adyuvante (1:1)	35,9 vs. 25,1 m (HR 0,92; IC 95%: 0,67-1,28; $p = 0,63$)
RADIANTE (NCT00373425)	III	973	2007-2010	IB-IIIA	Erlotinib 2 años vs. placebo (tras QT adyuvante) (2:1)	50,5 vs. 48,2 m (HR 0,90; IC 95%: 0,74-1,10; $p = 0,324$)
SELECCIONE (NCT00567359)	II	100	2008-2012	IA-IIIA	Erlotinib 2 años (tras QT adyuvante)	No alcanzada (tasa de SLE a 5 años 56%)
EVAN (NCT01683175)	II	102	2012-2015	IIIA	Erlotinib 2 años vs. QT adyuvante (1:1)	42,4 vs. 21,0 m (HR 0,27; IC 95%: 0,14-0,53; $p < 0,0001$)
EVIDENCIA (NCT02448797)	III	322	2015-2019	II-IIIA	Icotinib 2 años vs. QT adyuvante (1:1)	47,0 vs. 22,1 m (HR 0,36; IC 95%: 0,24-0,55; $p < 0,0001$)
ADAURA (NCT02511106)	III	682	2015-2019	IB-IIIA	Osimertinib 3 años vs. placebo (tras QT adyuvante o no) (1:1)	No alcanzado vs. 27,5 m (HR 0,20; IC 99%: 0,14-0,30; $p < 0,001$)
ALK-TKI (ensayos en curso)						
ALQUIMISTA (NCT02194738)	III	8300	Septiembre de 2026	IB-IIIA	Crizotinib 2 años vs. observación (tras QT adyuvante)	Variable principal: sistema operativo
ALINA (NCT03456076)	III	257	Junio de 2023	IB- IIIA	Alectinib 2 años vs. QT adyuvante	Variable principal: SLE
NCT05341583	III	202	Junio de 2025	II-IIIB	Ensartinib 2 años vs. placebo	Variable principal: SLE
NCT05186506	II	152	Diciembre de 2025	II-IIIA	Ensartinib 2 años vs. QT adyuvante	Variable principal: SLE
NCT05241028	II	80	Febrero de 2027	IB- IIIA	Ensartinib 3 años (tras QT adyuvante)	Variable principal: SLE 3 años
ALNEO (NCT05015010)	II	33	Mayo de 2023	III	Neoadyuvancia alectinib 8 s, después adyuvancia 96 s tras cirugía	Variable principal: RPM
NAUTIKA1 (NCT04302025)	II	80	Marzo de 2023	IB-III	Neoadyuvancia Alectinib 8 s, después adyuvancia QT + alectinib 2a	Variable principal: RPM
INMUNOTERAPIA						
IMpower010 (NCT02486718)	III	1280	2015-2018	IB-IIIA	Atezolizumab 1 año vs. observación (tras QT adyuvante)	35,3 m (HR: 0,66; IC 95%: 0,50-0,88; $p = 0,0039$)
PERLAS/NOTA CLAVE-091 (NCT02504372)	III	1177	2015-2021	IB-IIIA	Pembrolizumab 1 año vs. placebo (tras QT adyuvante)	53,6 vs. 42,0 m (HR 0,76; IC 95%: 0,63-0,91; $p = 0,0014$)
LCMC3 (NCT02927301)	II	181	2017-2020	IB-IIIB N2	Neoadyuvancia atezolizumab (×2 ciclos), después adyuvancia atezolizumab 1 año	No disponible, RPM 20%
CheckMate 816 (NCT02998528)	III	773	2017-2019	IB-IIIA	Neoadyuvancia QT + nivolumab/placebo ×3 ciclos	31,6 vs. 20,8 m[a] (HR:0,63; IC 97%: 0,43-0,91; $p = 0,005$)

a: años; ALK-TKI: inhibidores de la tirosina cinasa de la cinasa del linfoma anaplásico; EGFR-TKI: inhibidores de la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico; HZ: *hazard ratio*; m: meses; QT: quimioterapia; RPM: respuesta patológica mayor; s: semanas; SLE: supervivencia libre de enfermedad.
[a] Datos de supervivencia libre de eventos.

¿Qué podemos esperar de la neoadyuvancia con quimioinmunoterapia en estadios localmente avanzados (IIIA) de cáncer de pulmón de células no pequeñas?

Para los pacientes con enfermedad resecable, las tasas de supervivencia a los 5 años pueden variar desde el 68% en estadios IB hasta el 36% en estadios IIIB[28]. Aproximadamente, el 20% de los CPCNP se diagnostican en el estadio IIIA[38], que es un grupo heterogéneo en el que la cirugía como único tratamiento conlleva riesgo de recurrencia locorregional y de metástasis a distancia[39]. Por esta razón, existe un consenso general sobre la necesidad de un tratamiento multimodal en este subconjunto de pacientes.

En los últimos años, la aparición de inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI) como anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-CTLA-4, ha cambiado la estrategia de tratamiento en el CPCNP. La evidencia de que la terapia con ICI puede generar respuestas duraderas en algunos pacientes con CPCNP metastásico[40] ha llevado al desarrollo de múltiples ensayos clínicos que incorporan la neoadyuvancia con ICI en monoterapia o con quimioinmunoterapia en el tratamiento del CPCNP resecable (tabla 3).

La administración de terapias de inducción tiene el potencial de inducir una RPC, mejorar la resecabilidad y disminuir las tasas de metástasis a distancia[41,42]. Los resultados de los ensayos NADIM y SAKK 16/14 señalan que la adición de ICI a la

Tabla 4
Recomendaciones de seguimiento por diferentes sociedades científicas

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	>5 años
SEPAR[54]	NE 3-6 meses	NE 3-6 meses	NE anual	NE anual	NE anual	No definido
SECT[55]	TC 6 meses	TC 6 meses	TC anual	TC anual	TC anual	TC anual hasta los 10 años
SEOM[56]	TC anual	TC anual	TC anual	TC anual	TC anual	No definido
ESMO[25]	TC 6 meses	TC 6 meses	TC anual	TC anual	TC anual	No definido
NCCN[57]	TC sin frecuencia establecida	TC anual				
ACCP[58]	TC 6 meses	TC 6 meses	TC anual	TC anual	TC anual	No definido
ASCO[59]	TC 6 meses	TC 6 meses	TC anual	TC anual	TC anual	No definido

NE: no especificada prueba de imagen; TC: tomografía computarizada.

quimioterapia en neoadyuvancia es factible en pacientes con enfermedad en estadio IIIA. En la mayoría de estos pacientes pudo llevarse a cabo la resección quirúrgica con altas tasas de RPC sin grandes demoras en el tiempo hasta la cirugía[29,43-45]. De hecho, los datos del CheckMate 816 han demostrado mayores tasas de RPC con nivolumab más quimioterapia que con quimioterapia sola, sin incrementar los eventos adversos[29]. Además, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global parecen ser superiores a los resultados obtenidos con el tratamiento estándar. NADIM reportó una supervivencia global a los 36 meses del 82% en el grupo de análisis por intención de tratar y del 91% en el grupo que completó el protocolo de nivolumab más quimioterapia[46].

Por otro lado, las principales preocupaciones quirúrgicas después del tratamiento de inducción están relacionadas con el potencial retraso de la cirugía, la posibilidad de resección completa, la mayor complejidad quirúrgica o una mayor tasa de eventos adversos postoperatorios[47]. NEOSTAR evaluó la complejidad quirúrgica y la función pulmonar tras ICI neoadyuvante y reveló su escaso impacto en la tasa de resección y su dificultad, sin efectos adversos que afecten al pronóstico perioperatorio[48,49]. En la misma línea, en el 89% de los pacientes en estadio IIIA resecable incluidos en NADIM pudo llevarse a cabo la cirugía y en el 85%, lobectomía, con un 51% de abordaje por videotoracoscopia y resección completa (R0) en todos ellos, con una tasa de complicaciones postoperatorias aceptables y sin mortalidad a 30 y 90 días[46,50].

Aunque estos resultados son alentadores, muchos factores siguen sin determinarse, como la identificación de predictores de respuesta, la determinación de los pacientes que se beneficiarán más y la exploración de los mecanismos de resistencia primaria y secundaria a la inmunoterapia. Nuevos ensayos clínicos en curso son esenciales para determinar la mejor forma de integrar la inmunoterapia en el tratamiento del CPCNP en etapas tempranas. Ha cambiado en la actualidad el paradigma del tratamiento del CPCNP en el estadio IIIA.

¿Cuál es el mejor seguimiento a largo plazo de los pacientes operados de cáncer de pulmón de células no pequeñas?

A pesar del tratamiento quirúrgico con intención curativa de los pacientes diagnosticados de CPCNP, su tasa de supervivencia a 5 años después de la resección pulmonar oscila entre el 41% y el 90%, según el estadio patológico[21], debido al alto riesgo de recurrencia de la enfermedad y de desarrollo de un segundo cáncer primario de pulmón[51]. Debido a la necesidad de diagnosticar de forma precoz estos casos, la TC[52] se ha convertido en la prueba de seguimiento radiológico estandarizada de los pacientes oncológicos tratados quirúrgicamente por CP, aunque la evidencia científica disponible es limitada[53].

En la literatura, dependiendo de la institución o sociedad involucrada, existen múltiples recomendaciones sobre la frecuencia de seguimiento radiológico en estos pacientes, si bien todas ellas tienen un nivel de evidencia bajo y se basan en recomendaciones de expertos. Aún no existen datos sólidos sobre la influencia de la periodicidad del seguimiento en la supervivencia.

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)[54], la Sociedad Española de Cirugía Torácica (SECT)[55], la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)[56] o instituciones internacionales como la European Society of Medical Oncology (ESMO)[25], el National Comprehensive Cancer Network (NCCN)[57], el American College of Chest Physicians Evidence (ACCP)[58] o la American Society of Clinical Oncology (ASCO)[59] recomiendan diferentes frecuencias de seguimiento radiológico, que varían desde la realización de TC con frecuencia trimestral hasta anual (tabla 4). Esta frecuencia de seguimiento se mantiene de forma generalizada durante los 2 primeros años después de la resección, intervalo temporal en el que se observa una mayor incidencia de recidiva. Posteriormente, es común la adopción de una frecuencia de seguimiento menor, como la periodicidad anual.

A pesar de las recomendaciones descritas, en estudios recientes se advierte que una vigilancia radiológica postoperatoria más frecuente mediante TC después de la resección del CP no se asocia con mejores resultados oncológicos en pacientes con estadios iniciales[60], lo que abre la puerta a la necesidad de individualizar la frecuencia de seguimiento según las características del paciente y el tumor[61].

Financiación

Los autores declaran no haber recibido ninguna financiación económica para la elaboración de este artículo.

Contribuciones de los autores

Todos los autores han colaborado en la preparación, revisión y aprobación del documento.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses respecto al tema tratado.

Bibliografía

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006;3:e442, http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442.
2. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. Lung Cancer. 2001;31:123–37, http://dx.doi.org/10.1016/s0169-5002(00)00197-5.
3. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med. 2006;355:1763–71, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa060476.
4. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011;365:395–409, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1102873.
5. 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;382:503–13, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911793.
6. Sanchez-Salcedo P, Berto J, de Torres JP, Campo A, Alcaide AB, Bastarrika G, et al. Lung cancer screening: Fourteen year experience of the Pamplona Early Detection Program (P-IELCAP). Arch Bronconeumol. 2015;51:169–76, http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.09.019.
7. Mesa-Guzmán M, González J, Alcaide AB, Bertó J, de Torres JP, Campo A, et al. Surgical outcomes in a lung cancer-screening program using low dose computed tomography. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021;57:101–6, http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2020.03.026.
8. Stroun M, Lyautey J, Lederrey C, Olson-Sand A, Anker P. About the possible origin and mechanism of circulating DNA apoptosis and active DNA release. Clin Chim Acta. 2001;313:139–42, http://dx.doi.org/10.1016/s0009-8981(01)00665-9.
9. Garcia-Pardo M, Czarnecka K, Law JH, Salvarrey A, Fernandes R, Fan J, et al. Plasma-first: Accelerating lung cancer diagnosis and molecular profiling through liquid biopsy. Ther Adv Med Oncol. 2022;14, http://dx.doi.org/10.1177/17588359221126151.
10. Wang S, Meng F, Li M, Bao H, Chen X, Zhu M, et al. Multidimensional cell-free DNA fragmentomic assay for detection of early-stage lung cancer. Am J Respir Crit Care Med. 2023;207:1203–13, http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202109-2019OC.
11. Shai S, Patolsky F, Drori H, Scheinman EJ, Davidovits E, Davidovits G, et al. A novel, accurate, and non-invasive liquid biopsy test to measure cellular immune responses as a tool to diagnose early-stage lung cancer: A clinical trials study. Respir Res. 2023;24:52, http://dx.doi.org/10.1186/s12931-023-02358-w.
12. Erb-Downward JR, Thompson DL, Han MK, Freeman CM, McCloskey L, Schmidt LA, et al. Analysis of the lung microbiome in the "healthy" smoker and in COPD. PloS One. 2011;6:e16384, http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0016384.
13. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Towards an ecology of the lung: New conceptual models of pulmonary microbiology and pneumonia pathogenesis. Lancet Respir Med. 2014;2:238–46, http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70028-1.
14. Pizzo FF, Maroccia Z, Hammarberg Ferri I, Fiorentini C. Role of the microbiota in lung cancer: Insights on prevention and treatment. Int J Mol Sci. 2022;23:6138, http://dx.doi.org/10.3390/ijms23116138.
15. Wang D, Cheng J, Zhang J, Zhou F, He X, Shi Y, et al. The role of respiratory microbiota in lung cancer. Int J Biol Sci. 2021;17:3646–58, http://dx.doi.org/10.7150/ijbs.51376.
16. Liu B, Li Y, Suo L, Zhang W, Cao H, Wang R, et al. Characterizing microbiota and metabolomics analysis to identify candidate biomarkers in lung cancer. Front Oncol. 2022;12:1058436, http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.1058436.
17. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RG, Granton P, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. Eur J Cancer. 2012;48:441–6, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.036.
18. Sibille L, Seifert R, Avramovic N, Vehren T, Spottiswoode B, Zuehlsdorff S, et al. ^{18}F-FDG PET/CT uptake classification in lymphoma and lung cancer by using deep convolutional neural networks. Radiology. 2020;294:445–52, http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2019191114.
19. Yoo H, Kim KH, Singh R, Digumarthy SR, Kalra MK. Validation of a deep learning algorithm for the detection of malignant pulmonary nodules in chest radiographs. JAMA Netw Open. 2020;3, http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.17135.
20. Zhang Y, Jiang B, Zhang L, Greuter MJ, de Bock GH, Zhang H, et al. Lung nodule detectability of artificial intelligence-assisted ct image reading in lung cancer screening. Curr Med Imaging. 2022;18:327–34, http://dx.doi.org/10.2174/1573405617666210806125953.
21. Wang S, Yu H, Gan Y, Wu Z, Li E, Li X, et al. Mining whole-lung information by artificial intelligence for predicting EGFR genotype and targeted therapy response in lung cancer: A multicohort study. Lancet Digit Health. 2022;4:e309–19, http://dx.doi.org/10.1016/S2589-7500(22)00024-3.
22. Kanavati F, Toyokawa G, Momosaki S, Takeoka H, Okamoto M, Yamazaki K, et al. A deep learning model for the classification of indeterminate lung carcinoma in biopsy whole slide images. Sci Rep. 2021;14:8110, http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-87644-7.
23. Lung Cancer Study GroupGinsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 1995;60(3):615–22, http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975(95)00537-u, discussion pp.622-3.
24. Brunelli A. European Society of Thoracic Surgeons Risk Scores. Thorac Surg Clin. 2017;27(3):297–302, http://dx.doi.org/10.1016/j.thorsurg.2017.03.009.
25. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28 suppl 4:iv1–21, http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx222.
26. Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, et al., West Japan Oncology Group and Japan Clinical Oncology Group. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): A multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2022;399:1607–17, http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02333-3.
27. Altorki N, Wang X, Kozono D, Watt C, Landrenau R, Wigle D, et al. Lobar or sublobar resection for peripheral stage IA non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2023;388:489–98, http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2212083.
28. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2016;11:39–51, http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009.
29. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. N Engl J Med. 2022;386:1973–85, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2202170.
30. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021;398:1344–57, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02098-5.
31. 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;23:1274–86, http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00518-6.
32. Wu YT, John T, Grohe C, Majem M, Goldman JW, Kim SW, et al. Postoperative chemotherapy use and outcomes from ADAURA: Osimertinib as adjuvant therapy for resected EGFR-mutated NSCLC. J Thorac Oncol. 2022;17:423–33, http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2021.10.014.
33. He J, Su C, Liang W, Xu S, Wu L, Fu X, et al. Icotinib versus chemotherapy as adjuvant treatment for stage II-IIIA EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EVIDENCE): A randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021;9:1021–9, http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00134-X.
34. Predina JD, Haas AR, Martinez M, O'Brien S, Moon EK, Woodruff P, et al. Neoadjuvant gene-mediated cytotoxic immunotherapy for non-small-cell lung cancer: Safety and immunologic activity. Mol Ther. 2021;29:658–70, http://dx.doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.11.001.
35. Videtic GM, Reddy CA, Woody NM, Stephans KL. Ten-year experience in implementing single-fraction lung SBRT for medically inoperable early-stage lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021;111:436–42, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.05.116.
36. Timmerman RD, Hu C, Michalski JM, Bradley JC, Galvin J, Johnstone DW, et al. Long-term results of stereotactic body radiation therapy in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. JAMA Oncol. 2018;4:1287–8, http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1258.
37. Kong F-M, Hu C, Ten Haken R, Xiao Y, Matuszak M, Hirsh V, et al. NRG-RTOG 1106/ACRIN 6697: A phase IIR trial of standard versus adaptive (mid-treatment PET-based) chemoradiotherapy for stage III NSCLC—Results and comparison to NRG-RTOG 0617 (non-personalized RT dose escalation). J Clin Oncol. 2021;39, http://dx.doi.org/10.1200/JCO. 2021.39.15_suppl.8548, 8548-8548.
38. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70:7–30, http://dx.doi.org/10.3322/caac.21590.
39. Rosner S, Forde PM. Chemotherapy + PD-1/PDL1 blockade should be the preferred option in the neoadjuvant therapy of NSCLC. J Thorac Oncol. 2022;17:503–9, http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1801005.
40. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felipe E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non–small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378:2078–92, http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1801005.
41. Cascone T, William WN, Weissferdt A, Leung CH, Lin HY, Pataer A, et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: The phase 2 randomized NEOSTAR trial. Nature. 2021;27:504–14, http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-01224-2.
42. Shukla N, Hanna N. Neoadjuvant and adjuvant immunotherapy in early-stage non-small cell lung cancer. Lung Cancer (Auckl). 2021;28:51–60, http://dx.doi.org/10.2147/lctt.s277717.
43. Rothschild S, Zippelius A, Eboulet EI, Prince SL, Betticher D, Bettini A, et al. SAKK 16/14: Anti-PDL1 antibody durvalumab in addition to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIIA(N2) non-small cell lung cancer (NSCLC)—A multicenter single-arm phase II trial. J Clin Oncol. 2020;38, http://dx.doi.org/10.1200/jco.21.00276, abstr 9016.
44. Provencio M, Nadal E, Insa A, García Campelo MR, Casal Rubio J, Domine M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung

cancer (NADIM): An open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020;21:1413–22, http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30453-8.
45. Shu CA, Gainor JF, Awad MM, Chiuzan C, Grigg CM, Pabani A, et al. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: An open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020;21:786–95, http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30140-6.
46. Provencio M, Serna-Blasco R, Nadal E, Insa A, García-Campelo MR, Casal Rubio J, et al. Overall survival and biomarker analysis of neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in operable stage IIIA non-small-cell lung cancer (NADIM phase II trial). J Clin Oncol. 2022;40:2924–33, http://dx.doi.org/10.1200/jco.21.02660.
47. Lee JM, Kim AW, Marjanski T, Falcoz PE, Tsuboi M, Wu YL, et al. Important surgical and clinical end points in neoadjuvant immunotherapy trials in resectable NSCLC. JTO Clin Res Rep. 2021;2:100221, http://dx.doi.org/10.1016/j.jtocrr.2021.100221.
48. Sepesi B, Zhou N, William WN Jr, Lin HY, Leung CH, Weissferdt A, et al. Surgical outcomes after neoadjuvant nivolumab or nivolumab with ipilimumab in patients with non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2022;164:1327–37, http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2022.01.019.
49. Liang W, Cai K, Cao Q, Chen C, Chen H, Chen J, et al., on behalf of CATO consensus group. International expert consensus on immunotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2022;11:1742–62, http://dx.doi.org/10.21037/tlcr-22-617.
50. Romero Román A, Campo-Canaveral de la Cruz JL, Macía I, Escobar Campuzano I, Figueroa Almanzar S, Delgado Roel M, et al. Outcomes of surgical resection after neoadjuvant chemoimmunotherapy in locally advanced stage IIIA non-small-cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2021;60:81–8, http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezab007.
51. Leroy T, Monnet E, Guerzider S, Jacoulet P, De Bari B, Falcoz PE, et al. Let us not underestimate the long-term risk of SPLC after surgical resection of NSCLC. Lung Cancer. 2019;137:23–30, http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.09.001.
52. Calman L, Beaver K, Hind D, Lorigan P, Roberts C, Lloyd Jones M. Survival benefits from follow-up of patients with lung cancer: A systematic review and meta-analysis. J Thorac Oncol. 2011;6:1993–2004, http://dx.doi.org/10.1097/jto.0b013e31822b01a1.
53. Ng C, Pircher A, Augustin F, Kocher F. Evidence-based follow-up in lung cancer? Memo. 2020;13:73–7, http://dx.doi.org/10.1007/s12254-020-00575-3.
54. Villar Álvarez F, Muguruza Trueba I, Belda Sanchís J, Molins L, Rodríguez Suárez PM, Sánchez de Cos J, et al. Executive summary of the SEPAR recommendations for the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer. Arch Bronconeumol. 2016;52:378–88, http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.02.016.
55. Cilleruelo Ramos Á, Figueroa Almánzar S, López Castro R, Martínez Hernández NJ, Mezquita Pérez L, Moreno Casado P, et al. Spanish Society of Thoracic Surgery (SECT) consensus document. Long-term follow-up for operated patients with lung cancer. Cir Esp. 2022;100:320–8, http://dx.doi.org/10.1016/j.cireng.2022.05.024.
56. Majem M, Juan O, Insa A, Reguar N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer. Clin Transl Oncol. 2019;21:3–17, http://dx.doi.org/10.1007/s12094-018-1978-1.
57. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, et al. Non-small cell lung cancer, version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15:504–35, http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2017.0050.
58. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, Slatore CG, Unger M, Quadrelli S. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143:e437S–54S, http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-2365.
59. Schneider BJ, Ismaila N, Aerts J, Chiles C, Daly M, Detterbeck F, et al. Lung cancer surveillance after definitive curative-intent therapy: ASCO guideline. J Clin Oncol. 2020;38:753–66, http://dx.doi.org/10.1200/jco.19.02748.
60. Heiden BT, Eaton DB, Chang SH, Yan Y, Schoen MW, Thomas TS, et al. Association between imaging surveillance frequency and outcomes following surgical treatment of early-stage lung cancer. J Natl Cancer Instit. 2023;115:303–10, http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djac208.
61. Fuentes Martín Á, Cilleruelo Ramos Á, Figueroa Almánzar S, Martínez Hernández N, Cabañero Sánchez A, Call Caja S, et al. ¿Un seguimiento estrecho mejora los resultados oncológicos en el cáncer de pulmón resecado? Comunicación oral: XIII Congreso Sociedad Española de Cirugía Torácica (SECT), Las Palmas de Gran Canaria, 10-12 de mayo de 2023. Cir Esp. 2023;101 Supl 2 https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-congresos-xiii-congreso-sociedad-espanola-cirugia-155-sesion-comunicaciones-orales-7463-comunicacion-un-seguimiento-estrecho-mejora-los-90715
62. Cervera Deval J, Barrios Benito M, Peñalver Cuesta JC, Martínez Pérez E, Sandiego Contreras S, Cruz Mojarrieta J, et al. Lung cancer screening: Survival in an extensive early. Detection program in Spain (I-ELCAP). Arch Bronconeumol. 2022;58:406–11, http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2021.10.005.