

Cáncer de pulmón. Últimas tendencias en su diagnóstico, tratamiento basado en cribado genético-molecular desde la expectativa de la medicina de precisión

(Lung cancer. Latest trends in diagnosis and treatment based on genetic-molecular screening from the perspective of precision medicine)

Araujo-Cuauro Juan Carlos¹ 

¹ Universidad del Zulia, Venezuela, Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela.

Recibido: 19 de Enero de 2026.

Aceptado: 1 de Mayo de 2026.

Publicación online: 28 de Septiembre de 2026.

[MANUSCRITO DE REVISIÓN]

PII: S2477-9369(26)1500x-R

Resumen(español)

El cáncer de pulmón como enfermedad neoplásica maligna sigue siendo hoy día un importante problema de salud pública, debido al tabaquismo como el principal factor de riesgo, ya que este se comporta como una enfermedad adictiva, crónica y recidivante. En el presente artículo se hace una revisión en las últimas tendencias en su diagnóstico, tratamiento basado en los cambios más relevantes y la importancia de los hallazgos genéticos moleculares para un mejor enfoque clínico y terapéutico desde la expectativa de la medicina de precisión. Se realizó una revisión de la literatura centrada en estudios publicados entre 2010 y 2024 en la base de datos PubMed Central para recopilar las últimas investigaciones sobre el cáncer de pulmón. Publicaciones originales, incluyendo ensayos clínicos, revisiones bibliográficas y artículos de revisión. Se seleccionaron estudios en función de su relevancia para el cáncer de pulmón; estudios que encontraron/teorizaron nuevos descubrimientos o se basaron en evidencia anterior con nuevos ensayos/investigaciones. Por lo que se puede concluir que estos descubrimientos contribuyan significativamente a mejorar el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad de mal pronóstico.

Palabras clave(español)

Cáncer de pulmón, cribado genético molecular, diagnostico, tratamiento, inteligencia artificial.

Abstract (english)

Lung cancer as a malignant neoplastic disease remains a major public health problem today, with smoking as the main risk factor, as it behaves like an addictive, chronic, and recurrent disease. This article reviews the latest trends in diagnosis and treatment based on the most relevant changes and the importance of molecular genetic findings for a better clinical and therapeutic approach from the perspective of precision medicine. A literature review was conducted focusing on studies published between 2010 and 2024 in the PubMed Central database to compile the latest research on lung cancer. Original publications, including clinical trials, literature reviews, and review articles, were included. Studies were selected based on

✉ **Autor de correspondencia:** Dr. Juan Carlos Araujo Cuauro Dirección. Av. 16 (Guajira). Ciudad Universitaria "Dr. Antonio Borjas Romero". Núcleo Humanístico. Maracaibo-Venezuela. Teléfono: 0414 6119640. Fax 0261-7873827. Email: jcaraujoc_65@hotmail.com. Email institucional: j.araujo@sed.luz.edu.ve.

their relevance to lung cancer; studies that found/theorized new discoveries or built on previous evidence with new trials/research. It can therefore be concluded that these discoveries contribute significantly to improving the prognosis of patients with this disease, which has a poor prognosis.

Keywords(english)

Lung cancer, molecular genetic screening, diagnosis, treatment, artificial intelligence.

Introducción

El cáncer de pulmón como enfermedad neoplásica maligna es uno de los tipos de cáncer más comunes representa una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. Cada año se diagnostican 2.2 millones de nuevos casos, en personas cuyo pronóstico o predicción depende de su detección precoz, así como de las características clínicas y moleculares del tumor. Aproximadamente el 85 % de las neoplasias en el pulmón ocurren en pacientes fumadores o ex fumadores de cigarrillos. Se calcula que hay alrededor de 1300 millones de consumidores de tabaco en el mundo sobre todo en países de ingresos medianos o bajos muchos de los cuales tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Por lo que sigue siendo hoy día un importante problema de salud pública, debido al tabaquismo como el principal factor de riesgo, ya que este se comporta como una enfermedad adictiva, crónica y recidivante, caracterizada por la acción y la dependencia a la nicotina como uno de sus componentes activos donde dicha sustancia acaba condicionando el abuso de su consumo y la exposición a más de 7,000 sustancias químicas presentes en el tabaco (1).

Entonces ¿Por qué el tabaquismo es un factor de riesgo? **el tabaco** es un importante factor de riesgo de muerte a nivel mundial, siendo la principal causa prevenible de enfermedad, discapacidad y muerte. Cada año, aproximadamente ocho millones de personas mueren a causa del tabaquismo entre ellas cerca de 1,6 millones que no fuman, pero están expuestas al humo ajeno. La epidemia de tabaquismo es una de las mayores y peores amenazas que enfrentan el mundo los sistemas de salud pública. La enfermedad tabáquica provoca más de 7 millones de muertes anuales, las estadísticas siguen exhibiendo cifras que, aunque la incidencia está en una tendencia hacia su disminución en algunos grupos debido a la reducción del tabaquismo, a pesar de esto sigue siendo una de las principales causas de muerte por cáncer además de discapacidades y un sufrimiento prolongado debido a las enfermedades que ocasiona. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, los niños y los adolescentes están en alto riesgo de iniciarse en el

habito tabáquico. Entre los 18 y los 25 años, un promedio del 23% al 24% de los individuos fuman, y hay un incremento en el género femenino. Aproximadamente una persona muere cada cuatro segundos a causa del tabaco (2).

El fumar tabaco es la principal causa más común de cáncer de pulmón las neoplasias pulmonares se estima que el 90% de los casos son atribuibles al tabaquismo. Son el segundo diagnóstico de cáncer más común en hombres y mujeres la incidencia de cáncer de pulmón está aumentando a nivel mundial. La edad promedio de diagnóstico es de 70 años. Los hombres fumadores tienen mayor riesgo y el doble de probabilidades de ser diagnosticados con cáncer de pulmón, lo que refleja en gran medida las diferencias en el consumo de tabaco, sin embargo, no existe una correlación exacta entre el cáncer de pulmón y el número de cigarrillos fumados al año debido a la compleja interacción entre el tabaquismo y factores ambientales y genéticos. En cuanto a las mujeres pueden ser más susceptibles debido a una mayor proporción de mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico y a los efectos del estrógeno.

El riesgo acumulado a lo largo de la vida, estandarizado por edad, de diagnóstico de cáncer de pulmón es del 3,8 % en hombres y del 1,77 % en mujeres. Y el riesgo de cáncer de pulmón secundario al tabaquismo pasivo aumenta entre un 20% y un 30%. La exposición a metales como el cromo, el níquel, el arsénico y los hidrocarburos aromáticos policíclicos también se asocia con el cáncer de pulmón. Enfermedades pulmonares como la fibrosis pulmonar idiopática aumentan el riesgo de cáncer de pulmón independientemente del tabaquismo (3).

Con respecto a su comportamiento epidemiológico a nivel mundial el cáncer de pulmón es el cáncer más frecuentemente diagnosticado, escenifica alrededor del **12,4%** de todos los cánceres diagnosticados a nivel mundial por lo representa la principal causa de muerte por cáncer. Es por esto que la Sociedad Americana del Cáncer estima una incidencia para el año 2024 de **234.580** nuevos casos y más de **125.070** muertes asociadas a esta enfermedad en Estados Unidos de Norteamérica. Por otro parte, conforme el informe de Estadísticas Mundiales del

Cáncer de 2024, el cáncer de pulmón siguió siendo la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial, con un estimado de 1,8 millones de muertes. Las tendencias futuras prevé que la carga mundial del cáncer aumentará en aproximadamente un 60% en las próximas dos décadas (2050), con un mayor crecimiento en países de ingresos medianos y bajos. Por lo que el cáncer de pulmón sigue siendo una inquietud importante a nivel mundial, siendo la principal causa de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres (4,5).

Por lo que en estas últimas dos décadas, se han reportado variaciones significativas en su clasificación, lo que ha conllevado a la participación multidisciplinaria y ha puesto de realce la progresiva contribución de los estudios de inmunohistoquímica y las técnicas moleculares a la morfología de la arquitectura genómica en el cáncer pulmonar en su sistema de clasificación (6,7).

El cáncer de pulmón se clasifica principalmente en dos tipos: **Cáncer de Pulmón Microcítico (CPM)** que viene a representar aproximadamente al alrededor de 15-20% de los casos, tiende a un crecimiento y diseminación muy rápida y agresiva, se aprecia como una gran masa central en el pulmón. Asimismo puede comprimir y obstruir estructuras vasculares cercanas (síndrome vena cava superior) y un porcentaje elevado de pacientes pueden presentar metástasis en el momento del diagnóstico. Este tiene mayor asociación al antecedente al hábito tabáquico (6).

El **Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM)** que representa en el 80% el tipo más común de los casos, se divide en tres subtipos principales: (I). **Adenocarcinoma** Es el tipo más común tanto en fumadores como en no fumadores, representa aproximadamente un 30% de los casos que se origina en las células glandulares pulmonares que producen mucosidad en el revestimiento de las vías respiratorias y suele encontrarse en la periferia del pulmón, tiende a tener un comportamiento que puede ser bastante agresivo; (II). **Carcinoma de células escamosas** se genera en las células planas escamosas que recubren la superficie de las vías respiratorias y representa alrededor del 40% de los cánceres no microcíticos. Tiende a crecer en la zona central del pulmón, está vinculado al tabaquismo; y (III). **Carcinoma de células grandes** representa el tipo menos común, por lo que puede originarse en cualquier parte del pulmón y su tendencia es a un crecimiento rápido y es inicial que aparezca en personas no fumadoras.

También existen otras neoplasias pulmonares raras que representan al menos del 5% de los casos de

neoplasias pulmonares malignas donde se incluyen el **carcinoma sarcomatoide**, que es una combinación de carcinoma y sarcoma. Esta clasificación es de suma importancia ya que nos permite determinar el tratamiento adecuado y el pronóstico del paciente, pues ambos tipos de cánceres microcítico y no microcítico se tratan de manera diferente (7-9).

En general, tanto en cáncer de pulmón, así como en otras neoplasias malignas, las clasificaciones histomorfológicas se están integrando a los conocimientos biológicos (genético moleculares e inmunofenotípicos) y clínicos para desarrollar clasificaciones con sentido práctico, que permitan predecir la evolución clínica y dar un tratamiento personalizado, eficaz y curativo. Pero recientemente, se emplea la estimulación del propio sistema inmune como otra herramienta eficaz para el tratamiento del cáncer de células pequeñas y no pequeñas de pulmón la inmunoterapia.

Todo es debido a que en las últimas décadas ha habido significativos avances en la clasificación y diagnóstico del cáncer del pulmón con el avenimiento de la biología molecular y la aplicación de técnicas de inmunohistoquímica, las cuales proveen un marco referencial para los tipos de tumores que son susceptibles de análisis molecular. Además, a través de biomarcadores específicos hacen posible excluir tumores de origen metastásico todo desde la expectativa de la medicina de precisión (10, 11).

Es por todo lo expuesto es necesario entender y comprender el momento de la detección y la evolución del cáncer de pulmón, para su estadificación como ya hizo referencia de que cáncer de pulmón se clasifica en dos grupos principales: el cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico y el cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico. Es por ello que el cáncer de pulmón representa a uno de los tipos de cánceres más estudiados en inmunología. Esto se debe a que se debe a aberraciones genéticas y epigenéticas, explicadas por mutaciones que afectan a protooncogenes y supresores tumorales, con la aparición de una disregulación inmunitaria del huésped. Finalmente, los avances adicionales en la medicina de precisión van a depender del desarrollo y progreso de nuevos ensayos en los avances biotecnológicos inmunogenómicos que proporcionaran la plataforma de estudio e investigación para una mejor comprensión de los tumores pulmonares a nivel molecular y genómico (12).

En el presente artículo se hace una revisión en donde se busca obtener una comprensión más profunda de la epidemiología, de los factores de riesgo, así como de las últimas tendencias en su diagnóstico,

tratamiento basado en los cambios más relevantes y la importancia de los hallazgos genéticos moleculares para un mejor enfoque clínico y terapéutico desde la expectativa de la medicina de precisión.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura centrada en estudios publicados entre 2010 y 2024 en la base de datos PubMed Central para recopilar las últimas investigaciones sobre el cáncer de pulmón. Publicaciones originales, incluyendo ensayos clínicos, revisiones bibliográficas y artículos de revisión. Se seleccionaron estudios en función de su relevancia para el cáncer de pulmón; estudios que encontraron/teorizaron nuevos descubrimientos o se basaron en evidencia anterior con nuevos ensayos/investigaciones.

Detención precoz y diagnóstico genético molecular universal del cribado en el cáncer de pulmón

Las personas mueren de cáncer de pulmón porque, a menudo, no se diagnostica hasta que se encuentra en una etapa avanzada. Una patogénesis detallada, una detección temprana eficaz es crucial para diagnóstico temprano del cáncer de pulmón, especialmente en el cribado de poblaciones de alto riesgo como lo son los individuos fumadores con exposición a humos, yacimientos petrolíferos, entornos laborales tóxicos, entre otros., lo que genera la necesidad de identificar nuevos biomarcadores sensibles y específicos para el diagnóstico temprano. El cribado en cáncer se define como el conjunto de acciones realizadas con el objetivo de detectar las lesiones precancerosas o cáncer en estadios tempranos en individuos asintomáticos, de manera que se pueda ofrecer un diagnóstico y un tratamiento adecuado para garantizar los mejores resultados.

Un diagnóstico preciso es vital para el tratamiento más adecuado de cada paciente con cáncer de pulmón. Entonces surge la pregunta ¿Se puede detectar el cáncer de pulmón en sus comienzos? Pues la respuesta es un Sí, el cáncer de pulmón puede ser detectado en sus etapas iniciales, aunque no presente síntomas evidentes hasta que la enfermedad se encuentre en una fase avanzada. Entonces ¿Cómo se puede detectar el cáncer de pulmón en sus inicios? su detección temprana solo es posible a través de pruebas de detección y exámenes médicos, y puede aumentar significativamente las posibilidades de tratamiento exitoso. **Pruebas de detección** a través del examen médico ante la aparición de síntomas como tos persistente, dolor en el torax, tos con hepmotisis o

disnea considerable, ante la sospecha de cáncer de pulmón, se deben realizar pruebas de imagen, análisis de muestras biológicas y otros exámenes para confirmar el diagnóstico y determinar la etapa de la enfermedad.

La **tomografía computarizada de baja dosis (TCBD)** es la utilización de una cantidad mínima de radiación ionizante (-90%) para crear imágenes detalladas de los pulmones, se recomienda para personas con alto riesgo, como fumadores actuales o exfumadores con un historial de enfermedad tabáquica acentuada. Esta puede contribuir a dectetar áreas anormales en los pulmones que pueden ser cáncerosas. El cribado realizado para el cáncer de pulmón con tomografía computarizada de baja dosis es empleando en la actualidad rutinariamente, en reportes de algunos ensayos clínicos como el Ensayo Nacional de Detección del Cáncer de Pulmón (NLST) y el Ensayo aleatorizado holandés-belga de detección del cáncer de pulmón (NELSON) los cuales han demostrado que este tamizaje en particular tiene una selectividad del **85%** y una especificidad del **99%** en comparación con la ausencia de dicho cribado (13).

Por lo que es un estudio que cada día se recomienda practicar en aquellas poblaciones de alto riesgo evidente como individuos de 50 a 80 años de edad con un historial de antecedentes mínimo de tabaquismo de treinta paquetes-año o más de cigarrillos (paquetes-año = número de paquetes de cigarrillos fumados por día × el número de años fumados), que consumen actualmente o han dejado de fumar en los últimos 15 años y están libres de enfermedad en el momento del cribado. Asimismo, los recientes avances en genómica se han utilizado para definir poblaciones de alto riesgo, haciéndolas más adecuadas para el cribado del cáncer de pulmón para el diagnóstico temprano. Para estas personas, la tomografía computarizada de baja dosis practicadas anualmente que no presentan síntomas pero que tienen alto riesgo les puede ayudar a una detección temprana y así reducir el riesgo de muerte a causa de un cáncer de pulmón.

A pesar de la evidencia de los ensayos clínicos que revelan la efectividad de las pruebas anuales de detección con tomografía computarizada de baja dosis, no obstante, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de USA. (USPSTF), recomiendan a los médicos especialistas en el área Neumonología, cirugía de tórax, radióloga y oncología clínicos, a pesar de que la tasa morbilidad nacional de detección de cáncer de pulmón se mantiene en torno al 5% entre las personas elegibles, los avances en el manejo clínico del cancer de pulmon no microcítico se ha personalizado

recientemente con la implementación de pruebas de biomarcadores en sangre (14, 15).

Sin embargo, a pesar de los múltiples ensayos aleatorios controlados con resultados positivos en la detección temprana del cáncer de pulmón con la tomografía computarizada de baja dosis el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de USA y de las principales sociedades oncológicas mundiales, a pesar de su recomendación sigue siendo muy baja su aceptación como requisito adicional en la detección del cáncer de pulmón. Esto puede ser producto a la falta antecedentes de tabaquismo ya que inapreciablemente no se registran con precisión en los registros médicos o no se registran en lo absoluto cuando un individuo dejó de fumar.

Otros factores que pueden contribuir, es la falta conocimiento por el parte del personal médico o por la limitada o desinformación sobre la existencia o los daños o la dificultad de acceder a un centro asistencial con un escáner de tomografía computarizada de baja dosis, igualmente los costos financieros junto con los impedimentos estructurales dentro del sistema de atención médica. Además, la estigmatización asociada con el habito tabaquico como antecedente qué en la mayoría de las veces los fumadores evitan revelar su historial y estado de su enfermedad tabáquica lo que entorpece que los médicos o los servicios médicos sanitarios identifiquen a las personas elegibles para la detección temprana del cáncer de pulmón basada en los hallazgos del cribado tomográfico (16,17).

¿Cuales son las ventajas del protocolo basado en la tomografía computarizada de baja dosis? Su simplicidad y alta sensibilidad. Por un lado, como criterios refinados que definen los hallazgos positivos, basados principalmente en el tamaño y/o volumen de la lesión nódular pulmonar, por otro lado, se reducen las tasas de falsos positivos. Es por ello que las recomendaciones de sociedades científicas prominentes respaldan el cribado con tomografía computarizada de baja dosis a pesar de las preocupaciones con respecto a los hallazgos falsos positivos, el riesgo de sobrediagnóstico, los retos o desafíos logísticos y las diferencias en los criterios de selección. No obstante, existe la necesidad de biomarcadores basados en la evidencia para respaldar la evaluación de riesgos antes y después de la prueba tomografía computarizada de baja dosis

El cribado del cáncer de pulmón, a través de la realización de tomografía computada de baja dosis en pacientes de alto riesgo, ha demostrado ser la herramienta más eficaz en la reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón. Por cada 1.000 cribados que se

realizan de cáncer de pulmón, se logra salvar 11 vidas (18).

Imágenes por resonancia magnética (IRM) La evidencia emergente sugiere que la resonancia magnética pulmonar podría ser muy adecuada para el cribado del cáncer de pulmón en la detección y el diagnóstico temprano, su rendimiento comparable a la tomografía computarizada de baja dosis, pero con una tasa de falsos positivos más baja y sin exposición a la radiación. La resonancia magnética ha demostrado su capacidad para diferenciar el cáncer de pulmón de otras afecciones como la fibrosis grave y la neumonía obstructiva, por ejemplo.

Las técnicas innovadoras de resonancia magnética, como las secuencias de perfusión 3D dinámicas con contraste, también predicen la función pulmonar posoperatoria en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) concurrente (19,20).

Broncoscopia. Los nódulos pulmonares periféricos siguen siendo difíciles de localizar y diagnosticar con precisión. Una vez identificados, existen numerosas estrategias diagnósticas con un análisis heterogéneo de riesgos y beneficios. Nuevas técnicas, como la broncoscopia ultrafina (UTB) es un procedimiento médico que utiliza un broncoscopio de diámetro muy pequeño, generalmente entre 2.2 y 3.0 mm, para examinar y diagnosticar enfermedades en las vías respiratorias inferiores, incluyendo áreas periféricas. Esta se utiliza para diagnosticar cáncer de pulmón en etapas temprana ya que permite la obtención de muestras de tejido (biopsias) y lavados bronquiales (biopsias líquidas) para su análisis en la detección temprana del cribado genético molecular, lo que ayuda a confirmar el diagnóstico del cancer de pulmón.

Broncoscopia navegacional, también conocida como broncoscopia guiada por imágenes o broncoscopia con GPS pulmonar, es un procedimiento mínimamente invasivo que utiliza tecnología de navegación para guiar a los médicos hacia lesiones pulmonares periféricas, incluso las más pequeñas, para realizar biopsias o marcajes para otros tratamientos. Un broncoscopio flexible, equipado con un sensor, se introduce en las vías respiratorias del paciente. El software de navegación utiliza el mapa virtual y la información del sensor para guiar al broncoscopio hacia la lesión objetivo. Una vez que el broncoscopio alcanza la lesión, se pueden tomar muestras de tejido para análisis (biopsia) o se puede marcar la lesión para tratamientos futuros, como la radioterapia estereotáctica.

Tipos de broncoscopia navegacional:

Broncoscopia de navegación electromagnética (ENB).

Utiliza un campo electromagnético para guiar el broncoscopio y determinar su ubicación en tiempo real.

Broncoscopia robótica de navegación. Utiliza un sistema robótico para guiar el broncoscopio, a menudo combinando tecnología electromagnética con otras técnicas. Facilita el diagnóstico de cáncer de pulmón en etapas tempranas, lo que puede mejorar las posibilidades de tratamiento.

Ecografía endobronquial (EBUS) es un método broncoscópico relativamente nuevo que permite visualizar el árbol traqueobronquial, el parénquima pulmonar circundante y las estructuras mediastínicas, y desempeña un papel fundamental en el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento del cáncer de pulmón especialmente cuando se emplea para la aspiración con aguja transbronquial, se ha convertido en el estándar de oro para la estadificación del mediastino, proporcionando un rendimiento diagnóstico de aproximadamente el 85% para la evaluación de los ganglios linfáticos y las estructuras adyacentes. Esta técnica es particularmente valiosa para diferenciar entre afecciones malignas y benignas y para mejorar la precisión de las evaluaciones del cáncer de pulmón. Las tecnologías de guía basadas en imágenes están evolucionando para mejorar el diagnóstico de las lesiones pulmonares periféricas (21-23).

Exámenes de biomarcadores. Los biomarcadores en el cribado del cáncer de pulmón, para el cribado temprano del cancer de pulmón basado en imágenes de tomografía computrizada de baja dosis, por lo que se plantea también el uso de los biomarcadores pueden ser de utilidad para identificar a pacientes con alto riesgo, diferenciar entre lesiones benignas de las malignas poder contribuir posteriormente orientar la selección del tratamiento. ¿Que es un un biomarcador? Se define como una molécula biológica que se puede medir y evaluar objetivamente en el cuerpo y es in indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. Estos pueden ser proteínas, genes, metabolitos o incluso autoanticuerpos, y se pueden encontrar en diversas muestras como sangre, esputo, o tejidos. Pero ¿Qué son los biomarcadores en el cáncer de pulmón? son sustancias o características medibles que pueden indicar la presencia o el desarrollo de una enfermedad, como el cáncer de pulmón. En el contexto de la detección temprana, los biomarcadores pueden ayudar a: (a). Pueden contribuir a identificar a pacientes con alto riesgo en la posibilidad de desarrollar cáncer de pulmón, accediendo a orientar los esfuerzos para su

detección, (b). Pueden contribuir o permiten la diferenciación entre lesiones pulmonares de tipo benigna o malignas, evitando cirugías innecesarias o retrasos en el tratamiento de tumores malignos (24).

La presente revisión es una actualización de los esfuerzos de investigación y desarrollo relacionados con el uso de biomarcadores moleculares en el cribado del cáncer de pulmón. Entre los tipos de biomarcadores se cuenta con: **(1). Biomarcadores sanguíneos** se hace a través del análisis de muestras de sangre y pueden proporcionar información sobre el estado general del paciente, incluyendo la presencia de células cancerosas o respuestas inmunitarias; **(2). Biomarcadores en esputo**, lavado bronquial o aspirado estos biomarcadores pueden ser más específicos para el cáncer de pulmón, ya que se obtienen de muestras cercanas a las células tumorales; **(3). Biomarcadores moleculares** hacen referencia a los cambios en el ADN, ARN o proteínas de las células cancerosas, como mutaciones en genes específicos o alteraciones en la expresión de ciertos genes; **(4). Autoanticuerpos** cierto tipos de cáncer pueden inducir la producción de autoanticuerpos en el sistema inmunitario del paciente, lo que puede ser detectado en sangre; y **(5). Biomarcadores metabólicos** son aquellas sustancias producidas por el metabolismo celular que pueden variar en pacientes con cáncer de pulmón.

Entre estos biomarcadores de investigación tenemos: **PD-L1:** Una proteína cuya presencia en células tumorales puede indicar una respuesta favorable a ciertos tratamientos de inmunoterapia. **miR-155.** Un microARN que puede ser útil para la detección temprana en personas que nunca han fumado. **ADN tumoral circulante (ADNct)** Fragmentos de ADN liberados por las células tumorales en la sangre, que pueden ser analizados para detectar alteraciones genéticas. **Fusiones de genes como el ALK** que pueden ser objetivos para terapias dirigidas. **Las Mutaciones en el gen BRAF:** Algunas mutaciones pueden indicar una respuesta a inhibidores de BRAF (25).

La importancia de los biomarcadores en la detección temprana del cáncer de pulmón, como es crucial la detección temprana del cáncer para acrecentar las tasas de supervivencia, ya que permite la aplicación de medidas terapéuticas más efectivo cuando la enfermedad se encuentra en etapas iniciales. Por lo que estos son métodos de reconocimiento prometedor para obtener una detección más precisa y oportuna.

No obstante, se debe tener en consideración que muchos biomarcadores están en fase de investigación y requieren estudios adicionales para confirmar su utilidad clínica. Que la combinación de

diversos biomarcadores puede ser más efectiva que el uso de un solo biomarcador. Asimismo, junto a la elección del biomarcador mas adecuado el cual dependerá del tipo de cáncer, la etapa de la enfermedad y otros factores individuales del paciente (26).

Para que un biomarcador sea de utilidad debe contribuir a respaldar en influir en la toma de decisiones clínicas de un modo a que conlleven a una mejor atención del paciente con enfermedad neoplásica pulmonar. Un biomarcador debe minimizar el daño y el gasto sin provocar un aumento en las muertes por cáncer de pulmón. Cuando se utiliza para la caracterización de nódulos pulmonares indeterminados por lo que un biomarcador debe anteponer el diagnóstico de malignidad sin incrementar esencialmente la cantidad de métodos o procedimientos diagnóstico-ejecutados para nódulos benignos o para posponer las medidas terapéuticas cuando se trate de nódulos malignos

¿Cuales son los biomarcadores moleculares para la detección del cáncer de pulmón? La sangre es la primera elección evidente para el cribado del cáncer de pulmón como biomarcador. Ya que los biomarcadores sanguíneos aportan una percepción general de todo el cuerpo del paciente, donde se pueden incluir el tumor primario, la enfermedad metastásica, la respuesta inmunitaria y el estroma peritumoral. Pero no obstante, las muestras obtenidas por expectoración (esputo), lavado bronquial o aspirado o muestreo del epitelio de las vías respiratorias son distintivas de las neoplasias cáncer de pulmón y otros carcinomas de las vías respiratorias como probable elemento de biomarcadores alternos por estar anatómicamente más cerca de las células tumorales lo que puede brindar información sobre los cambios moleculares en el cribado del cáncer de pulmón (27).

¿Cuales son los biomarcadores aspirante para el cribado de la detección temprana del cáncer de pulmón que se encuentran en su fase de desarrollo? Son los siguientes:

1. Los autoanticuerpos pueden desplegar respuesta a un antígeno tumoral anormal en determinados pacientes con cáncer de pulmón, a menudo en la etapa preclínica mucho antes de que manifiesten la sintomatología o sea su probable detección basada en imágenes de tomografía computarizada de baja dosis. Se han identificado autoanticuerpos en todos los tipos histológicos y estadios del cáncer de pulmón. Autoanticuerpos asociados a tumores (AAb) en pacientes con cáncer de pulmón, y la prueba EarlyCDT®-Lung, que mide dichos AAb, disponible para el cribado en la detección

temprana del cáncer de pulmón en poblaciones de pacientes de alto riesgo. El análisis de estos ensayos de un panel de siete AAb antígenos asociados a tumores (p53, NY-ESO-1, Annexin I, CAGE, GBU4-5 y SOX2) aplicado en una población de alto riesgo se reporto un aumento significativo e identificaron hasta el 40 % de todos los cánceres de pulmón en los grupos de enfermedad, con una especificidad del 90 %, sin cambios importantes en la sensibilidad. La utilidad de medir AAbs antígenos asociados a tumores como una contribución a la identificación de cánceres de pulmón en etapa temprana.

Asimismo, el uso de dos antígenos asociados al cáncer adicionales MAGE A4 y HuD (n-ELAV, que tienen asociaciones particulares con el cáncer de pulmón. Es por esto que los pacientes con cáncer de pulmón, tanto de células no pequeñas o no microcitico como de células pequeñas o microcítico, debido a que generan una respuesta inmunitaria humoral contra su cáncer de pulmón no solo en el momento del diagnóstico inicial, sino también, en algunos casos, hasta cinco años antes de que se diagnostique el cáncer (28).

2. Fragmentos del complemento el desarrollo de marcadores moleculares que pueden contribuir a la identificación en aquella poblacion individuos de alto riesgo o a diagnosticar nódulos pulmonares indeterminados podría generar una gran efervescencia en el manejo clínico del cáncer de pulmón. El potencial diagnóstico de un ELISA recientemente desarrollado que detecta específicamente el complemento C4d. Los carcinomas de pulmón pueden activar la cascada del complemento a través de la vía clásica del complemento. Las concentraciones de un producto de división descendente de esta vía, C4d, aumentan en los fluidos biológicos de pacientes con cáncer de pulmón. Los niveles plasmáticos de C4d se han relacionado con un mayor riesgo de cáncer de pulmón en individuos asintomáticos, o con cáncer detectado mediante detección temprana por imágenes. Con una alta especificidad (89%), a costa de una baja sensibilidad (44%) (29).

3. Los microARN circulantes (miARN) son biomarcadores sugestivo para el cribado en la detección temprana del cancer de pulmón. Estos han surgido como posibles biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico del cáncer independientemente del estadio del tumor y la carga mutacional que se reflejan en las interacciones tumor-huésped. Los miRNA son pequeñas secuencias de ARN, que pueden regular la expresión génica postranscripcional, por lo que ejercen un rol esencial no solo como biomarcador de cribado para la indicar la detección temprana de la presencia diagnóstica del

cáncer de pulmón, sino que también pueden predecir la respuesta a la terapéutica y el pronóstico del paciente. Además, los biomarcadores de miRNA pueden obtenerse a partir de biopsias líquidas, que son menos invasivas que las biopsias pulmonares y presentan mayor accesibilidad, seguridad y repetibilidad, lo que permite su uso tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de los pacientes.

La detección de patrones específicos de miRNAs no codificantes basadas en el contexto del cribado por imágenes de la tomografía computarizada de baja dosis en las biopsias líquidas en fluidos corporales como sangre y esputo pueden reflejar cambios genéticos y moleculares asociados al tumor, lo que contribuye a identificar el cáncer de pulmón en etapas más tempranas, cuando las opciones de tratamiento son más efectivas. Con el miR-Test se ha obtenido una reducción de cinco y cuatro veces en la tasa de falsos positivos de tomografía computarizada de baja dosis con especificidad comparable 81-75% y una sensibilidad 87-78%. La biogénesis de los miRNAs esta siendo ampliamente estudiada (30).

Uno de los mayores problemas en la clasificación del cáncer de pulmón es su diagnóstico tardío, lo que disminuye contundentemente las alternativas terapéuticas en la actualidad, los miRNA como biomarcadores diagnósticos se centran en cómo las biopsias líquidas podrían transformarse en un método innovador para el diagnóstico precoz del cáncer de pulmón. Estos estudios muestran cómo la sensibilidad y la especificidad de la expresión de miARN podrían utilizarse como biomarcadores. Igualmente, los miRNA como biomarcadores de pronóstico en este tipo de neoplasia como lo es el cáncer broncogenico, se ha podido observar cómo la sobreexpresión o subexpresión de diferentes miRNAs se relaciona con una menor o mayor supervivencia (31).

4. ADN tumoral circulante (ctDNA) como biomarcador también conocido como biopsia líquida en estadios tumorales avanzados está bien establecido se refiere a fragmentos de ADN que se liberan de las células tumorales al torrente sanguíneo. Este puede ser detectado en etapas tempranas del cáncer de pulmón, incluso antes de que aparezcan algún síntoma o que los métodos de imagenología tradicionales puedan detectar el tumor. El análisis de ADNct se realiza a partir de una muestra de sangre biopsia líquida lo que lo convierte en un método no invasivo

En el cáncer de pulmón, el ADNtc se ha transfigurado en un procedimiento positivo que puede ser utilizado como un biomarcador para la detección diagnóstica, seguimiento y predicción a la respuesta a la terapéutica en pacientes con cáncer de pulmón. Por

lo que se está convirtiendo en uno de los biomarcadores plasmáticos producto del análisis de mutaciones plasmáticas basado en cfDNA ha demostrado potencial para la monitorización de las mutaciones del EGFR basadas en cfDNA como procedimiento de monitorización para la evaluación de la respuesta y predecir la supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con EGFR-TKI, con un valor predictivo similar al de la vigilancia del ADNct.

El ADNct juega un papel crucial en el desarrollo de la medicina de precisión, permitiendo terapias oncológicas más personalizadas y efectivos. Sin embargo, su utilización presenta desafíos y limitaciones significativas que pueden afectar la sensibilidad del análisis, incluidas cantidades mínimas de ctDNA para la detección temprana en el individuo asintomático (32, 33).

5. Metilación del ADN es un proceso epigenético que puede ejercer un importante papel en el desarrollo y la progresión del cáncer de pulmón. El tejido tumoral se caracteriza por un estado global de hipometilación del ADN junto con hipermetilación de islas CpG específicas en la región promotora de genes supresores de tumores. La metilación del ADN es una modificación química que sucede y acontece en el ADN y que puede averiar la expresión de los genes. La hipometilación se refiere a una degradación en la cantidad de metilación en ciertas área del ADN, lo que puede conducir a la activación de genes que normalmente están apaciguados o a la desactivación de genes que normalmente están activos.

La adición de un grupo metilo a una molécula de ADN, lo cual puede afectar la expresión génica y, por ello, la función de las células en el cáncer de pulmón, por lo que se han evidenciado patrones de metilación aberrantes, incluyendo la hipermetilación de genes supresores de tumores y la hipometilación de oncogenes, que pueden contribuir a la transformación maligna de las células. La hipometilación del ADN, es la disminución de la metilación en ciertas regiones del ADN, es un fenómeno que se observa en el cáncer de pulmón y puede contribuir a su desarrollo y progresión. Esta alteración epigenética puede afectar la expresión de genes importantes, incluyendo oncogenes y genes supresores de tumores, y está relacionada con la inestabilidad genómica y la metástasis.

En el cáncer de pulmón, la hipometilación puede aparecer en diversas regiones del genoma, implicando secuencias de cadena repetitivas como componentes nucleares diseminados y duplicaciones segmentarias. Todas estas alteraciones pueden encaminar a la activación de oncogenes, genes que

pueden fomentar el crecimiento y la división celular descontrolada, contribuyendo al desarrollo del crecimiento tumoral la activación de elementos transponibles como las secuencias de ADN que pueden moverse a través del genoma y la pérdida de impronta o la inestabilidad genómica, lo que significa que el ADN se vuelve más proclive a padecer alteraciones y errores durante la replicación, lo que contribuye a fomentar el desarrollo y la progresión del cáncer.

Asimismo, la hipometilación puede estar asociada con la metástasis, que es la propagación del cáncer a otras partes del cuerpo. La metástasis puede ser causada por la activación de genes que promueven la migración y la invasión de células cancerosas. La hipometilación del ADN como investigación y perspectivas futuras es un área activa de investigación en el cáncer de pulmón, y se están explorando como un tipo de estrategias para emplearla con propósitos terapéuticos (34, 35).

6. Perfil proteico sanguíneo producto a la gran diversidad de características moleculares y biológicas de los tipos histológicos de cáncer de pulmón, su detección temprana se hace casi imposible si no se conoce la naturaleza y el origen de las células malignas, que liberan ciertos biomarcadores proteicos al torrente sanguíneo en el cáncer de pulmón se pueden introducir pruebas para la identificación de ciertas proteínas que pueden ser indicadores de la presencia, tipo, diagnóstico, progresión, así como a la respuesta a las terapias oncológicas específicas de esta neoplasia. Entre las proteínas y biomarcadores comunes que se encuentra en las células del cáncer de pulmón se tienen: **PD-L1**, **EGFR** (factor receptor de crecimiento epidérmico), **CYFRA 21-1**, **NSE** (Enolasa Neuronal Específica), **Antígeno del Carcinoma de Células Escamosas (SCC)**, **CA-125**, **Calcitonina**, **Microglobulina Beta-2**, **AFP** (Alfa-fetoproteína) y **un AAb** (NY-ESO-1). Los perfiles proteicos ayudan a identificar el tipo de cáncer de pulmón y a diferenciar entre los tipos microcíticos y no microcíticos.

Es por todo que la identificación histológica correcta de cáncer de pulmón así como sus subtipos moleculares se hace necesaria para establecer las diferentes y debidas estrategias terapéuticas. Las células tumorales de cada uno de los tipos histológicos descargan ciertos biomarcadores proteicos a la circulación sanguínea y, por lo tanto, realizan un rol esencial en la cancerogénesis. de la expresión de biomarcadores proteicos, su especificidad, sensibilidad y su liberación por diferentes tipos de células de cáncer de pulmón. Estos análisis pueden contribuir a guiar las decisiones y evaluar la efectividad de la terapia oncológica (36,37).

7. Firma nasal y de las vías respiratorias del ARN hace referencia al conjunto de genes que se activan en una célula o tejido específico. Con relación al cáncer de pulmón, la firma de ARN en las vías respiratorias superiores (fosas nasales) e inferiores (tráquea, bronquios) podrían evidenciar información sobre la presencia de células cancerosas o cambios moleculares asociados con el desarrollo del tumor. Lo que podría ser un procedimiento beneficioso para la detección temprana y el diagnóstico del cribado del cáncer de pulmón, sobre todo en el cáncer de pulmón no microcítico. Este enfoque se basa en el análisis de la expresión génica en muestras de ARN obtenidas de estas zonas, lo que podría ayudar a identificar patrones característicos asociados con la enfermedad. La expresión génica epitelial de las vías respiratorias se ha desarrollado como un biomarcador diagnóstico para el cáncer de pulmón. Los estudios iniciales se centraron en las células epiteliales de las vías respiratorias bronquiales obtenidas mediante cepillados endobronquiales. Un biomarcador de veintitres genes medido en células epiteliales bronquiales ha demostrado una sensibilidad del 88-89% y una especificidad del 48% oncológica (38,39).

Debido a que el sistema inmunitario juega un papel crucial en el control del crecimiento y la progresión tumoral mediante la inmunovigilancia del cáncer, como se viene observando en la actualidad de las investigaciones en la inmunooncología, no obstante, se debe tener presente que muchos tipos de tumores cancerígenos como lo es el cáncer de pulmón pueden sortear la inmunovigilancia induciendo a las células T reguladoras a promover disfunciones de las células T y las células asesinas naturales. Este estado inmunosupresor en pacientes con cáncer de pulmón sobre todo el de pequeñas células puede influir en su pronóstico. Hasta la actualidad, se utilizan diferentes paneles de biomarcadores para el cribado de detección temprana para las neoplasias malignas como lo representa en cáncer de pulmón y sus subtipos, aún no se ha mostrado una disposición concreta coincidente de biomarcadores séricos capaces de diferenciar los tipos de cáncer de pulmón.

Entonces, los análisis histológicos de biopsias líquidas o de tejido tumoral junto a los estudios inmunohistoquímicos son los procedimientos o técnicas más empleados para instaurar diagnósticos precisos. Es por ello por lo que los avances más recientes en cuanto a las estrategias convencionales y prospectivas basadas en aptámeros para el descubrimiento de biomarcadores. Los aptámeros, como los anticuerpos artificiales, pueden contribuir como componentes de rastreo molecular para el

aislamiento, la detección y la búsqueda de nuevos marcadores tumorales para el carcinoma de pulmón para un diagnóstico preciso y una terapia dirigida.

En esta revisión se analiza la detección temprana del cribado biomolecular del cáncer de pulmón para una mejor comprensión de los mecanismos biológicos del desarrollo tumoral y la expresión de biomarcadores típicos y específicos del cáncer de pulmón y todos los tipos histológicos lo cual es de importancia para un diagnóstico, y para el desarrollo de farmacoterapia más precisas, muy necesaria para reducir la alta tasa de mortalidad por esta enfermedad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido el cribado como una pieza clave para la detección precoz del cáncer siempre que esté ligado al posterior diagnóstico y tratamiento.

Avances terapéuticos del cáncer de pulmón basado en el cribado genético-molecular

La caracterización molecular del cáncer de pulmón es una excelente herramienta que permite guiar adecuadamente las decisiones del tratamiento, ofreciendo la opción terapéutica más adecuada para cada paciente. Los avances en genética del cáncer y el desarrollo de la medicina de precisión han repercutido positivamente en el diagnóstico y tratamientos de los diferentes tipos de cáncer de pulmón, con algunas novedades interesantes en el último año. ¿Qué tan cerca se está de personalizar la terapia farmacológica en el cáncer de pulmón de en etapa temprana? Los avances terapéuticos en cáncer de pulmón, provocado por el cribado genético-molecular, permiten terapias oncológicas más precisas y personalizados. La identificación de las mutaciones genéticas específicas en el tumor, como las de EGFR, ALK, ROS1, y otras, facilita el uso de terapias dirigidas que bloquean el crecimiento de células cancerosas. En consecuencia, el panorama terapéutico del cáncer de pulmón se está transformando con la introducción de la medicina de precisión, la inmunoterapia y modalidades terapéuticas innovadoras.

En el cáncer de pulmón en etapa temprana, el tratamiento de elección es la cirugía, pero en aquellos pacientes que no son elegible para la cirugía o que no desean someterse a ella, la radioterapia es la principal opción terapéutica. **Radioterapia o radiocirugía** la información obtenida por el cribado genético-molecular permite que las técnicas de radioterapia o radiocirugía sean más precisa y efectiva en el tratamiento del cáncer de pulmón ya que se puede ser utilizada para personalizar la estrategia de radioterapia,

eligiendo la dosis y la técnica más adecuada al tratar a los pacientes con cáncer de pulmón como lo son:

Radioterapia esterotáctica (SRS/SBRT) se caracteriza por su alta precisión, lo que permite administrar dosis elevadas de radiación directamente al tumor mientras se protege el tejido sano circundante, se puede realizar con aceleradores lineales. Para el tratamiento del cáncer de pulmón en estadio temprano, la estrategia consiste en combinar técnicas de localización estereotáctica con hipofraccionamiento de alta dosis. Es eficaz para el cáncer de pulmón no microcítico en etapas temprana en estadio I o II, sin afectación ganglionar y médicamente inoperables (40,41).

Radioterapia de haz externo (RHE/EBT) El cribado genético-molecular identifica mutaciones específicas en las lesiones tumorales que pueden influir en la respuesta a la radioterapia para el cáncer de pulmón la cual puede ser más efectiva. Este enfoque permite adaptar el tratamiento a las características específicas de cada tumor, es un tratamiento local que utiliza haces de radiación de alta energía para destruir las células cancerosas enfocada en la radiación en el área del tumor es una técnica avanzada que permiten dirigir la radiación de forma más precisa al tumor. Al adaptar el tratamiento a las características genéticas del tumor, se puede lograr una mayor efectividad y combinada con otros tratamientos puede mejorar la supervivencia.

Radioterapia de intensidad modulada (IMRT) algunas mutaciones pueden hacer que el tumor sea más sensible a ciertos tipos de radiación, como lo es en el cáncer de pulmón, puede ser más efectiva cuando se basa en el cribado genético-molecular del tumor, ya que permite adaptar la dosis de radiación a las características específicas de cada tumor. Esto significa que se puede dirigir la radiación con mayor precisión, maximizando el daño a las células cancerosas y minimizando el daño a los tejidos sanos circundantes.

Radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT) en cáncer de pulmón se beneficia de la información genética y molecular del tumor para optimizar la administración de radiación, mejorando la precisión y reduciendo el daño a tejidos sanos circundantes. Este enfoque, al combinar imágenes tridimensionales del tumor con análisis genéticos, permite personalizar la terapia para cada paciente. La combinación de la información genética-molecular y la radioterapia conformacional tridimensional permite una mejor focalización del tratamiento en el tumor, reduciendo el riesgo de complicaciones. maximizando la eficacia y minimizando los efectos secundarios

Radioterapia guiada por imágenes (RTGM)

cuando esta se combina con el cribado genético-molecular del tumor en el cáncer de pulmón, permite una precisión sin precedentes en la administración de radiación. Esta combinación optimiza el tratamiento al adaptar la radiación a las características genéticas únicas del tumor, maximizando la destrucción de células cancerosas y minimizando el daño a tejidos sanos circundantes (42,43).

Al conocer las características moleculares del tumor, se pueden seleccionar tratamientos con radioterapia o radiocirugía más efectivos y adaptar la dosis de radiación.

Estrategias terapéuticas emergentes.

Crioablación es un procedimiento terapéutico que destruye tumores usando frío extremo. Este proceso implica conectar criosondas de argón presurizado, que enfría rápidamente la sonda al expandirse a temperaturas tan bajas como -160°C , el proceso de congelación y descongelación modifica la membrana celular e inicia una lesión microvascular, que posteriormente induce estrés hipotónico y conduce a la necrosis celular. En tumores pulmonares, la crioablación generalmente se realiza con la guía de tomografías computarizadas

Terapia fotodinámica (TFD) es un tratamiento no invasivo del cáncer de pulmón que utiliza compuestos fotosensibles y activación lumínica para destruir selectivamente las células cancerosas. Los fotosensibilizadores ejercen su actividad fotodinámica a través de mecanismos fotooxidativos desencadenando diversas reacciones bioquímicas y morfológicas que conducen a efectos citotóxicos en los tumores. La terapia de hipertermia (HT), o terapia térmica, es un tratamiento contra el cáncer que implica la elevación artificial de la temperatura del tejido corporal. Esto se logra administrando calor de fuentes externas como microondas, ondas de radio, láser, ultrasonido, entre otros., para elevar localmente la temperatura a $42\text{--}45^{\circ}\text{C}$. Este proceso tiene como propósito suprimir las células cancerosas o inhibir su crecimiento sin causar daño a los tejidos normales e induce efectos citotóxicos directos en células de cáncer de pulmón (44-49).

Estrategias terapéuticas sistémica. La terapia sistémica está compuesta de tres categorías de agentes anticancerígenos: la quimioterapia, los agentes dirigidos específicamente a una mutación en el cáncer y la inmunoterapia. La quimioterapia en cáncer de pulmón, especialmente en el no microcítico, se beneficia enormemente de la detección temprana a través del cribado genético-molecular y las biopsias líquidas, permitiendo terapias más precisas y eficaces.

Este enfoque permite identificar mutaciones específicas en el tumor, como EGFR, ALK, ROS1, BRAF, y otras, que son objetivos para terapias dirigidas como los inhibidores de tirosina kinasa (TKI). La biopsia líquida, que analiza el ADN tumoral circulante (ADNct) en sangre o esputo bronquial, que contribuyen a detectar la resistencia a estos tratamientos quimioterápicos, guiando la selección de terapias oncológicas posteriores más personalizadas.

La quimioterapia se emplea en el tratamiento del cáncer de pulmón, tanto en casos tempranos como avanzados, y puede ser administrada antes o después de la cirugía o en combinación con otros tratamientos como la inmunoterapia o terapias dirigidas. Los resultados de cribados genéticos moleculares precoces pueden influir en la elección del tratamiento, especialmente en casos de cáncer de pulmón no microcítico con mutaciones específicas.

La quimioterapia utiliza medicamentos que son tóxicos para las células cancerosas. Estos fármacos generalmente Cisplatino y Etopósido, Carboplatino y Etopósido, Cisplatino e Irinotecan y Carboplatino e Irinotecan. Esta terapéutica se usa en todas las etapas del cáncer broncogénico. Algunos fármacos quimioterapéuticos aumentan el daño que la radiación causa en las células cancerosas. Si se utiliza quimioterapia, generalmente es para aumentar la eficiencia de la cirugía o radioterapia. Se podrían usar diferentes medicamentos para tratar el cáncer de pulmón microcítico y no microcítico. Pero la quimioterapia en la actualidad se está encarando a grandes retos y desafíos generado por la resistencia intrínseca y adquirida. Los linfocitos T reguladores (Tregs) en el microambiente del cáncer de pulmón contribuyen a esta resiliencia; estudios indican que las células mesenquimales quimiorresistentes presentan niveles más bajos de E-cadherina.

En la detección del cáncer de pulmón a través del cribado genético molecular, la quimioterapia está experimentando avances significativos. Se están utilizando terapias dirigidas a alteraciones genéticas específicas encontradas en las células tumorales, como mutaciones en los genes EGFR, ALK y ROS1, que aprovechan el sistema inmunológico del paciente para combatir el cáncer.

Las investigaciones indican que el cisplatino puede potenciar la expresión de AXL en los CAF, promoviendo la migración de células de cáncer de pulmón que expresan AXL. Los pacientes con tumores AXL y estroma GAS6 mostraron tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años significativamente menores, lo que sugiere que la focalización en AXL o GAS6 podría mejorar los resultados terapéuticos (50).

Agentes dirigidos. nuevos agentes biológicos, que podrían tener menos efectos secundarios que la quimioterapia tradicional y que en algunas instancias podrían ser igualmente efectivos, están siendo utilizados en los casos indicados. Las terapias dirigidas, drogas nuevas que funcionan de manera diferente que la quimioterapia regular, han sido diseñadas para hacer blanco en mutaciones dentro de las células del cáncer de pulmón e inhibir su crecimiento. Se las puede utilizar solas o en combinación con la quimioterapia regular.

Estos agentes biológicos son diseñados para interferir con el crecimiento y la propagación de las células tumorales, minimizando el daño a las células sanas. Los agentes dirigidos son medicamentos diseñados para atacar específicamente las células cancerosas que presentan ciertas mutaciones genéticas. Algunos ejemplos de estos agentes en cáncer de pulmón incluyen: **Inhibidores de EGFR.** Atacan células con mutaciones en el gen EGFR, que controla el crecimiento celular, **Erlotinib** inhibe la tirosina quinasa del EGFR como el **Gefitinib**, uniéndose a la región de unión al ATP del receptor y bloqueando la autofosforilación. Se utiliza tanto como terapia de primera línea como en pacientes con enfermedad avanzada o metastásica. Además, Erlotinib ha demostrado una mejora significativa en la SLP en comparación con la quimioterapia en pacientes con mutaciones del EGFR. **ALK.** Dirigidos a células con alteraciones en el gen ALK, también involucrado en el crecimiento celular, hasta la fecha, numerosos ensayos clínicos están investigando inhibidores de ALK adicionales, como **Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib** y combinaciones terapéuticas para mejorar aún más los resultados en pacientes con CPNM ALK-positivo y segunda línea de pacientes con CPNM ALK-positivo. Cáncer con mutación BRAF se aprobó **Vemurafenib**.

ROS1. Similarmente, se dirigen a células con mutaciones en el gen **ROS1**. Agentes como el **Entrectinib y el Crizotinib** son terapias de primera línea para el CPNM avanzado con reordenamiento en **ROS1. BRAF.** Utilizados en casos de cáncer de pulmón con mutaciones en el gen **BRAF. RET.** Dirigidos a células con alteraciones en el gen **RET.** Inhibidores de **MET.** Atacan células con mutaciones en el gen **MET. NTRK:** Utilizados en casos con alteraciones en los genes **NTRK.**

KRAS. Atacan células con mutaciones en el gen KRAS. Sin embargo, dos inhibidores directos de KRAS, **Sotorasib y Adagrasib**, se han identificado recientemente como confiables y prometedores para tratar a pacientes con cáncer de pulmón metastásico KRAS-positivo. Sotorasib es el primer fármaco aprobado por la FDA que inactiva de forma irreversible y selectiva KRAS G12C, bloqueando la vía de señalización que

promueve el crecimiento tumoral. . **Angiogénesis.** Atacan los vasos sanguíneos que alimentan el tumor.

Beneficios de la Terapia Dirigida mayor eficacia, los tratamientos dirigidos pueden ser más efectivos que la quimioterapia tradicional en ciertos tipos de cáncer de pulmón. Al enfocarse en células cancerosas específicas, se minimiza el daño a las células sanas, reduciendo los efectos secundarios. Mayor supervivencia. En algunos casos, la terapia dirigida puede mejorar la supervivencia de los pacientes. Consideraciones. No todos los pacientes con cáncer de pulmón son candidatos a la terapia dirigida. El cribado genético es crucial para identificar a aquellos que se beneficiarán de este tipo de tratamiento (51,52).

Virus oncolíticos. Esta terapia es un tratamiento experimental para el cáncer de pulmón que usa virus modificados para infectar y destruir células cancerosas, como **Adenovirus o Virus Vaccinia**, que estimulan el sistema inmunitario para combatir el tumor, implica inducir respuestas inmunes antitumorales específicas y muerte celular selectiva, lo que resulta en la lisis de las células tumorales y una reducción en la progresión del tumor. El virus se replica selectivamente en las células tumorales, causando su muerte y liberando nuevos virus que infectan células vecinas. Además, la liberación de virus puede alertar a las células inmunitarias, que se activan para atacar al tumor. Funcionan identificando, infectando y eliminando selectivamente las células cancerosas mientras minimizan el daño a las células sanas. En la actualidad, se están realizando ensayos clínicos para evaluar la efectividad de los siguientes virus oncolíticos en el tratamiento del cáncer de pulmón: **RT-10, ADV/HSV-tk, MEM-288 y YSCH-01.** Los virus oncolíticos son una nueva opción anticancerígena con un potente efecto antitumoral, puede brindar esperanza para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón (53,54).

La inmunoterapia ha supuesto la segunda gran revolución en el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón, este gran cambio viene ligado de la mano del diagnóstico genético molecular y de la posibilidad de tratar a los pacientes de forma individualizada en función de estos hallazgos moleculares. Los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares que subyacen en el desarrollo del cáncer de pulmón de células no pequeñas han supuesto un cambio de paradigma en esta enfermedad. El éxito de los tratamientos frente a tumores con mecanismos de adicción oncogénica ha hecho que la búsqueda de nuevas dianas moleculares y de tratamientos dirigidos cada vez más activos se hayan desarrollado exponencialmente.

Inhibidores de puntos de control inmunitarios. Una característica importante del sistema inmunitario es su capacidad de evitar que él mismo ataque a otras células sanas en el cuerpo. Para ello, el sistema inmunitario utiliza proteínas de “puntos de control” en las células inmunitarias que actúan como interruptores que hay que activar (o desactivar) para iniciar una respuesta inmunitaria. A veces las células cancerosas usan estos puntos de control para evitar que el sistema inmunitario las ataque.

Inhibidores de la PD-L1. El atezolizumab (Tecentriq) y el Durvalumab (Imfinzi) atacan a la PD-L1, una proteína de control que se encuentra en algunas células tumorales y células inmunitarias. El bloqueo de esta proteína puede ayudar a estimular la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas.

Acoplador biespecífico de células T (BiTE). El Tarlatamab (Imdeltra) es un tipo de inmunoterapia conocido como acoplador biespecífico de células T (BiTE). Una vez que se inyecta en el cuerpo, una parte del medicamento se une a las células inmunitarias llamadas células T o linfocitos T, mientras que otra parte se une a la proteína DLL3 en las células del cáncer de pulmón microcítico. De esta manera se unen las dos, lo que ayuda al sistema inmunitario a atacar las células cancerosas.

Para el año 2024 en los diferentes ensayos clínicos realizados los resultados han propiciado a que se autoricen o amplíen las especificaciones de diferentes fármacos dirigidos a alteraciones genéticas concretas. En cáncer de pulmón de células no pequeñas, la utilización de **Osimertinib** en pacientes con cáncer en estadio III no reseable y mutaciones en EGFR (con deleciones en el exón 19 o la mutaciones L858R en el exón 21) que no han progresado tras la quimio y/o radioterapia. Igualmente, el **Alectinib** (Alecensa) como terapia adyuvante para cáncer de pulmón de células no pequeñas ALK-positivo en estadios IB-IIIa, en comparación con la quimioterapia basada en platino y repotrectinib en pacientes con alteraciones en el gen ROS1. El **Tepotinib** para cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con alteraciones en el exón 14 del gen *MET*. El uso de **Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab, Durvalumab, Cemiplimab y Avelumab** en combinación con quimioterapia como tratamientos neoadyuvantes en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas reseable sin mutaciones en EGFR o fusiones ALK. Ipilimumab, que bloquea el antígeno 4 del linfocito T citotóxico. Asimismo, la combinación de **Binimetinib (Mektovi)** y **Encorafenib (Braftovi)** para el tratamiento de tumores con la mutación BRAF V600E por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

El ensayo clínico **DESTINY-Lung 01** apuntan a que **Trastuzumab** deruxtecán pueden envolver una importante necesidad terapéutica no satisfecha en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico con sobreexpresión de **HER2**, ofreciendo una opción prometedora para tratar a este conjunto de pacientes que cuenta actualmente con opciones limitadas (55-61).

Vacunas contra el cáncer de pulmón. Por otro lado, las vacunas tumorales de ADN y ARNm, junto a los inmunomoduladores, la inmunidad celular y otros métodos de inmunoterapia pueden desempeñar un papel cada vez más importante en la terapia tumoral integral. Existen diversas vacunas en desarrollo o ya disponibles contra el cáncer de pulmón, principalmente terapéuticas, como la **BNT116 de BioNTech**, que enseña al sistema inmunitario a reconocer y atacar células tumorales mediante ARNs mensajero que codifican antígenos específicos del tumor. Otras vacunas; **LungVax, CIMAXvax y Racotumomab**. Estas vacunas no previenen el cáncer, sino que se utilizan para tratarlo en diferentes etapas, actuando como un nuevo recurso terapéutico para estimular las defensas del propio organismo contra el tumor. A pesar de estar en las primeras etapas de desarrollo y pruebas clínicas, las vacunas terapéuticas contra el cáncer, particularmente aquellas diseñadas para el cáncer de pulmón, muestran potencial en el tratamiento de pacientes resistentes al tratamiento estándar de atención.

Por lo estas se pueden convertir en una nueva estrategia prometedora tanto para la prevención como para el tratamiento. Este método incluye la introducción de secuencias de ADN o ARN que codifican antígenos asociados a tumores o neoantígenos, lo que resulta en la focalización específica de las células cancerosas (62, 63).

Inteligencia artificial para la detección y caracterización en el cribado del cáncer de pulmón

Como en otras áreas, la inteligencia artificial está innovando y transformando el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón, al mejorar la detección temprana de nódulos en imágenes médicas, clasificar subtipos tumorales con mayor precisión y personalizar tratamientos al analizar datos genómicos e imágenes patológicas. patológicos.

Por ejemplo, una aproximación reciente es DeepGEM, un modelo de inteligencia artificial que analiza muestras histológicas de cáncer de pulmón para predecir mutaciones genéticas de forma rápida y precisa, empleando miles de imágenes de muestras de

tejido es capaz de generar mapas de mutaciones a nivel celular, mejorando así la accesibilidad y eficiencia en el diagnóstico de mutaciones clave para guiar tratamientos personalizados.

Otra tecnología de inteligencia artificial, el sistema de Aprendizaje de fenotipo histomorfológico utiliza aprendizaje profundo para identificar patrones en imágenes de cáncer de pulmón y otros tipos de cáncer. Aprendizaje de fenotipo histomorfológico clasifica los fenotipos tumorales y asocia estas características con los resultados clínicos de los pacientes, logrando una precisión del 99% en la diferenciación de subtipos, como el cáncer de pulmón escamoso.

Los algoritmos de inteligencia artificial como sistema de aprendizaje automático y profundo junto a la radiómica han evidenciado capacidades de suficiencia en la detección y caracterización de nódulos pulmonares, lo que subvenciona a la precisión en la detección y el diagnóstico del cáncer de pulmón. Estos sistemas pueden analizar diversas modalidades de imagen, como tomografías computarizadas de baja dosis, imágenes PET-CT e incluso radiografías de tórax, identificando con precisión los nódulos sospechosos y facilitando una intervención oportuna. La inteligencia artificial también potencia la optimización de la radioterapia para pacientes con cáncer de pulmón, igualmente esta ayuda en el diseño de nuevos fármacos y predice la respuesta terapéutica, aunque aún existen desafíos en cuanto a la integración en la práctica clínica y el acceso a la tecnología.

Es por ello que sus amplias aplicaciones en el cribado genético-molecular el diagnóstico precoz, la selección de las medidas terapéutica y en la predicción de la respuesta al mismo ofrecen prometedoras posibilidades para mejorar los resultados en la práctica clínica de los pacientes e impulsar el progreso de la medicina de precisión (64- 70).

Conclusión

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial. A pesar de las diversas opciones aún se necesitan nuevas opciones diagnósticas y terapéuticas. El progreso en la lucha contra el cáncer de pulmón ha sido asombrosamente rápido, durante la última década, los biomarcadores tisulares y/o sanguíneos han ayudado a orientar puede las decisiones de tratamiento de los pacientes con

cáncer de pulmón avanzado. La detección de biomarcadores ha proporcionado una vía para la subagrupación de pacientes. La evidencia demuestra que el realizar pruebas de biomarcadores del cribado genético molecular para determinar el tratamiento óptimo. con terapias dirigidas ofrece mejores resultados.

La medicina de precisión el análisis del cribado genético molecular en la identificación de alteraciones genéticas biológicamente significativas en el cáncer de pulmón que conducen a la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumores tiene el potencial de brindar nuevas oportunidades terapéuticas. Por lo que se puede concluir que estos descubrimientos contribuyan significativamente a mejorar el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad de mal pronóstico.

Declaración de financiación

El autor declara no haber recibido apoyo financiero para la investigación y/o publicación de este artículo.

Incompatibilidad

El autor declara que la investigación se llevó a cabo en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Declaración de inteligencia artificial generativa

El autor declara que no se utilizó inteligencia artificial generativa en la creación de este manuscrito.

Declaración de financiación

El autor declara no haber recibido apoyo financiero para la investigación y/o publicación de este artículo.

Incompatibilidad

El autor declara que la investigación se llevó a cabo en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Declaración de inteligencia artificial generativa

El autor declara que no se utilizó inteligencia artificial generativa en la creación de este manuscrito.

Referencias

1. Mercer, R. Estadísticas canadienses sobre el cáncer: Informe especial de 2020 sobre el cáncer de pulmón; Centro Canadiense de Investigación Aplicada para el Control del Cáncer: Vancouver, BC, Canadá, 2020.
2. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Aluru JS, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2021; 25: 45-52. [\[PubMed\]](#)
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68: 394-424. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Keith RL. Cáncer de pulmón [Internet]. 2023 [citado 24 de octubre de 2024]. [\[Google Scholar\]](#)
5. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L. [citado 5 de mayo de 2024]. Global Cancer Observatory: Cancer Today. 2024. [\[Google Scholar\]](#)
6. Travis, WD: Actualización sobre el carcinoma de células pequeñas y su diferenciación del carcinoma de células escamosas y otros carcinomas de células no pequeñas. *Mod. Pathol*. 2012 , 25, S18-S30.
7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71: 209-49. [\[PubMed\]](#)
8. Barrionuevo Cornejo Carlos, Dueñas Hanco Daniela. Clasificación actual del carcinoma de pulmón. Consideraciones histológicas, inmunofenotípicas, moleculares y clínicas. *Horiz. Med*. [Internet]. 2019;19: 74-83.
9. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67: 93-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Sun Q, Zheng S, Tang W, Wang X, Wang Q, Zhang R, Zhang N, Ping W. Prediction of lung adenocarcinoma prognosis and diagnosis with a novel model anchored in circadian clock-related genes. *Sci Rep*. 2024. 14: 18202 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Casallas Gómez A. Inmunohistoquímica y arquitectura genómica en el cáncer pulmonar: perspectiva desde la cirugía de tórax. *Revista Colombiana de Neumología* 2021; 33: 5-18. [\[Google Scholar\]](#)
12. Zhang Y, Vaccarella S, Morgan E, Li M, Etxeberria J, Chokunonga E, Manraj SS, Kamate B, Omonisi A, Bray F. Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2023; 24: 1206-18. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, Eapen GA, Ettinger DS, Hou L, Jackman DM, Klippenstein D, Kumar R, Lackner RP, Leard LE, Lennes IT, Leung ANC, Makani SS, Massion PP, Mazzone P, Merritt RE, Meyers BF, Midthun DE, Pipavath S, Pratt C, Reddy C, Reid ME, Rotter AJ, Sachs PB, Schabath MB, Schiebler ML, Tong BC, Travis WD, Wei B, Yang SC, Gregory KM, Hughes M. Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16: 412-41. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. De Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K., Heuvelmans MA, Lammers JJ, Weenink C., Yousaf-Khan U., Horeweg N. Reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón con detección por tomografía computarizada de volumen en un ensayo aleatorizado. *N. inglés. J Med*. 2020; 382: 503-13.
15. Ye J, Liu H, Xu ZL, Zheng L, Liu RY. Identification of a multidimensional transcriptome prognostic signature for lung adenocarcinoma. *J Clin Lab Anal*. 2019; 33: e22990. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011; 365: 395-409. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Cotton LB, Bach PB, Cisar C, Schonewolf CA, Tennefoss D, Vachani A, Carter-Bawa L, Zaidi AH. Innovations in Early Lung Cancer Detection: Tracing Evolution and Advancements in Screening. *J Clin Med*. 2024; 13: 4911. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. Amos CI, Dennis J, Wang Z, Byun J, Schumacher FR, Gayther SA, Casey G, Hunter DJ, Sellers TA, Gruber SB, Dunning AM, Michailidou K, Fachal L, Doheny K, Spurdle AB, Li Y, Xiao X, Romm J, Pugh E, Coetzee GA, Hazelett DJ, Bojesen SE, Caga-Anan C, Haiman CA, Kamal A, Luccarini C, Tessier D, Vincent D, Bacot F, Van Den Berg DJ, Nelson S, Demetriades S, Goldgar DE, Couch FJ, Forman JL, Giles GG, Conti DV, Bickeböller H, Risch A, Waldenberger M, Brüske-Hohlfeld I, Hicks BD, Ling H, McGuffog L, Lee A, Kuchenbaecker K, Soucy P, Manz J, Cunningham JM, Butterbach K, Kote-Jarai Z, Kraft P, FitzGerald L, Lindström S, Adams M, McKay JD, Phelan CM, Benlloch S, Kelemen LE, Brennan P, Riggan M, O'Mara TA, Shen H, Shi Y, Thompson DJ, Goodman MT, Nielsen SF, Berchuck A, Laboissiere S, Schmit SL, Sheldorf T, Edlund CK, Taylor JA, Field JK, Park SK, Offit K, Thomassen M, Schmutzler R, Ottini L, Hung RJ, Marchini J, Amin Al Olama A, Peters U, Eeles RA, Seldin MF, Gillanders E, Seminara D, Antoniou AC, Pharoah PD, Chenevix-Trench G, Chanock SJ, Simard J, Easton DF. The OncoArray Consortium: A Network for Understanding the Genetic Architecture of Common Cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017; 26: 126-35. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Ohno Y, Koyama H, Nogami M, Takenaka D, Matsumoto S, Yoshimura M, Kotani Y, Sugimura K. Postoperative lung function in lung cancer patients: comparative analysis of predictive capability of MRI, CT, and SPECT. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 189: 400-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Sommer G, Tremper J, Koenigkam-Santos M, Delorme S, Becker N, Biederer J, Kauczor HU, Heussel CP, Schlemmer HP, Puderbach M. Lung nodule detection in a high-risk population: comparison of magnetic resonance imaging and low-dose computed tomography. *Eur J Radiol*.

- 2014; 83: 600-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Khan KA, Nardelli P, Jaeger A, O'Shea C, Cantillon-Murphy P, Kennedy MP. Navigational Bronchoscopy for Early Lung Cancer: A Road to Therapy. *Adv Ther.* 2016; 33: 580-96. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Sehgal IS, Agarwal R, Dhooria S, Prasad KT, Aggarwal AN. Role of EBUS TBNA in Staging of Lung Cancer: A Clinician's Perspective. *J Cytol.* 2019; 36: 61-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
23. Kokkonouzis I, Strimpakos AS, Lampaditis I, Tsimpoukis S, Syrigos KN. The role of endobronchial ultrasound in lung cancer diagnosis and staging: a comprehensive review. *Clin Lung Cancer.* 2012; 13: 408-15. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Feldman R, Kim ES. Biomarcadores pronósticos y predictivos tras terapia con intención curativa. *Ann Transl Med.* 2017; 5: 374. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
25. Seijo LM, Peled N, Ajona D, Boeri M, Field JK, Sozzi G, Pio R, Zulueta JJ, Spira A, Massion PP, Mazzone PJ, Montuenga LM. Biomarkers in Lung Cancer Screening: Achievements, Promises, and Challenges. *J Thorac Oncol.* 2019; 14: 343-57. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
26. Carnio S, Novello S, Papotti M, Loiacono M, Scagliotti GV. Prognostic and predictive biomarkers in early stage non-small cell lung cancer: tumor based approaches including gene signatures. *Transl Lung Cancer Res.* 2013;2: 372-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. Lam S, Boyle P, Healey GF, Maddison P, Peek L, Murray A, Chapman CJ, Allen J, Wood WC, Sewell HF, Robertson JF. EarlyCDT-Lung: an immunobiomarker test as an aid to early detection of lung cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4: 1126-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
28. Chapman CJ, Healey GF, Murray A, Boyle P, Robertson C, Peek LJ, Allen J, Thorpe AJ, Hamilton-Fairley G, Parsy-Kowalska CB, MacDonald IK, Jewell W, Maddison P, Robertson JF. EarlyCDT®-Lung test: improved clinical utility through additional autoantibody assays. *Tumour Biol.* 2012; 33: 1319-26. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. Ajona D, Okrój M, Pajares MJ, Agorreta J, Lozano MD, Zulueta JJ, Verri C, Roz L, Sozzi G, Pastorino U, Massion PP, Montuenga LM, Blom AM, Pio R. Complement C4d-specific antibodies for the diagnosis of lung cancer. *Oncotarget.* 2017;9: 6346-55. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Wadowska K, Bil-Lula I, Trembecki Ł, Śliwińska-Mossoń M. Genetic Markers in Lung Cancer Diagnosis: A Review. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 4569. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
31. Lobera ES, Varela MA, Jimenez RL, Moreno RB. miRNA as biomarker in lung cancer. MiARN como biomarcador en cáncer de pulmón. *Mol Biol Rep* ; 50: 9521–7. [\[PubMed\]](#)
32. Duffy MJ. Circulating tumor DNA (ctDNA) as a biomarker for lung cancer: Early detection, monitoring and therapy prediction. *Tumour Biol.* 2024; 46: S283-95. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Behel V, Chougule A, Noronha V, Patil VM, Menon N, Singh A, Chopade S, Kumar R, Shah S, More S, Banavali SD, Chandrani P, Prabhaskar K. Clinical Utility of Liquid Biopsy (Cell-free DNA) Based EGFR Mutation Detection Post treatment Initiation as a Disease Monitoring Tool in Patients With Advanced EGFR-mutant NSCLC. *Clin Lung Cancer.* 2022;23: 410-18. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
34. Hoang PH, Landi MT. DNA Methylation in Lung Cancer: Mechanisms and Associations with Histological Subtypes, Molecular Alterations, and Major Epidemiological Factors. *Cancers (Basel).* 2022; 14: 961. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
35. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209-49. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
36. Zamay TN, Zamay GS, Kolovskaya OS, Zukov RA, Petrova MM, Gargaun A, Berezovski MV, Kichkailo AS. Current and Prospective Protein Biomarkers of Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2017; 9: 155. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
37. Voronkova MA, Johnson B, Gandhi N, Koomen JM, Patrick M, Shanthi Bhupathi S, Wu VM, Elliott A, Vanderwalde A, Halmos B, Hazlehurst LA.. ERO1A levels are a prognostic indicator in EGFR mutated non small cell lung cancer. *NPJ Precis Oncol.* 2024; 8: 250. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
38. Chen R, Manochakian R, James L, Azzouqa AG, Shi H, Zhang Y, Zhao Y, Zhou K, Lou Y. Emerging therapeutic agents for advanced non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol.* 2020; 13: 58. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
39. Altorki NK, Bhinder B, Borczuk AC, Elemento O, Mittal V, McGraw TE. A signature of enhanced proliferation associated with response and survival to anti-PD-L1 therapy in early-stage non-small cell lung cancer. *Cell Rep Med.* 2024; 5: 101438. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
40. Wurster S, Keller C, Imhoff D, Rades D, Dunst J, Rödel C, Hildebrandt G, Blanck O. Breathing-motion-compensated robotic guided stereotactic body radiation therapy : Patterns of failure analysis. *Strahlenther Onkol.* 2018; 194:143-55. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
41. Abreu CE, Ferreira PP, de Moraes FY, Neves WF Jr, Gadia R, Carvalho Hde A. Stereotactic body radiotherapy in lung cancer: an update. *J Bras Pneumol.* 2015; 41: 376-87. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
42. Vlaskou Badra E, Baumgartl M, Fabiano S, Jongen A, Guckenberger M. Stereotactic radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer: current standards and ongoing research. *Transl Lung Cancer Res.* 2021; 10: 1930-49. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
43. Shibamoto Y, Miyakawa A, Otsuka S, Iwata H. Radiobiology of hypofractionated stereotactic radiotherapy: what are the optimal fractionation schedules? *J Radiat Res.* 2016; i76-i82. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
44. La'ah AS, Chiou SH. Cutting-Edge Therapies for Lung Cancer. *Cells.* 2024; 13: 436. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
45. Medlej ZAA, Medlej W, Slaba S, Torrecillas P, Cueto A, Urbaneja A, Garrido AJ, Lugnani F. Cryoablation and Immunotherapy: An Enthralling Synergy for Cancer Treatment. *Curr Oncol.* 2023; 30: 4844-60. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
46. Ma QL, Shen MO, Han N, Xu HZ, Peng XC, Li QR, Yu TT, Li LG, Xu X, Liu B, Chen X, Wang MF, Li TF. Chlorin e6 mediated photodynamic therapy triggers resistance through ATM-related DNA damage response in lung cancer cells. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022; 37: 102645. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

47. Sonokawa T, Obi N, Usuda J, Sudo Y, Hamakubo T. Development of a new minimally invasive phototherapy for lung cancer using antibody-toxin conjugate. *Thorac Cancer*. 2023;14: 645-53. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
48. Dunne M, Regenold M, Allen C. Hyperthermia can alter tumor physiology and improve chemo- and radio-therapy efficacy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;163-164: 98-124. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
49. Wang, M., Herbst, RS y Boshoff, C. Hacia enfoques terapéuticos personalizados para el cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Nat Med* 2021; 27: 1345–56 (). [\[Google Scholar\]](#)
50. Zhang LN, Xin T, Chen M, Gao P. Chemoresistance in mesenchymal lung cancer cells is correlated to high regulatory T cell presence in the tumor microenvironment. *IUBMB Life*. 2019; 71: 986-991. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
51. Bao R, Chan P. Novel compounds in the treatment of lung cancer: current and developing therapeutic agents. *J Exp Pharmacol*. 2011; 3: 21-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
52. Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 8661. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
53. Sun L, Zhao Q, Miao L. Combination therapy with oncolytic viruses for lung cancer treatment. *Front Oncol*. 2025; 15:1524079. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
54. Meyer ML, Fitzgerald BG, Paz-Ares L, Cappuzzo F, Jänne PA, Peters S, Hirsch FR. New promises and challenges in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet*. 2024;404: 803-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
55. Somasundaram A, Burns TF. The next generation of immunotherapy: keeping lung cancer in check. *J Hematol Oncol*. 2017; 10: 87. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
56. Hayashi H, Nakagawa K. Combination therapy with PD-1 or PD-L1 inhibitors for cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020; 25: 818-30. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
57. Bylicki O, Barazzutti H, Paleiron N, Margery J, Assié JB, Chouaïd C. First-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) with Immune Checkpoint Inhibitors. *BioDrugs*. 2019; 33: 159-71. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
58. Zhang Y, Zhou H, Zhang L. Which is the optimal immunotherapy for advanced squamous non-small-cell lung cancer in combination with chemotherapy: anti-PD-1 or anti-PD-L1? *J Immunother Cancer*. 2018; 6: 135. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
59. Li Y, Yan B, He S. Advances and challenges in the treatment of lung cancer. *Biomed Pharmacother*. 2023; 169:115891. . [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
60. Liu X, Zhang Y, Zhang X, He G, Cai W. [Progress of IL-21 and Tfh Mediated Immunotherapy in Non-small Cell Lung Cancer]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2024; 27: 550-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
61. Leonetti A, Wever B, Mazzaschi G, Assaraf YG, Rolfo C, Quaini F, Tiseo M, Giovannetti E. Molecular basis and rationale for combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Drug Resist Updat*. 2019; 46: 100644. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
62. Ramlogan-Steel CA, Steel JC, Morris JC. Lung cancer vaccines: current status and future prospects. *Transl Lung Cancer Res*. 2014;3: 46-52. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
63. Eager R, Nemunaitis J. GM-CSF gene-transduced tumor vaccines. *Mol Ther*. 2005; 12: 18-27. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
64. Bidzińska J, Szurowska E. See Lung Cancer with an AI. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 19;15:1321. [\[PubMed\]](#)
65. Schreuder A, Scholten ET, van Ginneken B, Jacobs C. Artificial intelligence for detection and characterization of pulmonary nodules in lung cancer CT screening: ready for practice? *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10: 2378-88. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
66. Grenier PA, Brun AL, Mellot F. The Potential Role of Artificial Intelligence in Lung Cancer Screening Using Low-Dose Computed Tomography. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12: 2435. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
67. Cellina M, Cè M, Irmici G, Ascenti V, Khenkina N, Toto-Brocchi M, Martinenghi C, Papa S, Carrafiello G. Artificial Intelligence in Lung Cancer Imaging: Unfolding the Future. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12: 2644. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
68. Quanyang W, Yao H, Sicong W, Linlin Q, Zewei Z, Donghui H, Hongjia L, Shijun Z. Artificial intelligence in lung cancer screening: Detection, classification, prediction, and prognosis. *Cancer Med*. 2024;13: e7140. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
69. de Margerie-Mellon C, Chassagnon G. Artificial intelligence: A critical review of applications for lung nodule and lung cancer. *Diagn Interv Imaging*. 2023; 104: 11-17. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar éste artículo. Araujo-Cuauro JC. Cáncer de pulmón. Últimas tendencias en su diagnóstico, tratamiento basado en cribado genético-molecular desde la expectativa de la medicina de precisión. *Avan Biomed* 2026; 15: XXX.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://q.me-qr.com/Tnm7YwtI>