



DIAGNÓSTICO INTEGRAL DEL CÁNCER DE PULMÓN: TÉCNICAS AVANZADAS Y DESAFÍOS CONTEMPORÁNEOS

Comprehensive diagnosis of lung cancer: advanced techniques and contemporary challenges

Autor: Lianne Dunán-Cala* <https://orcid.org/0009-0000-4072-348X>

Estudiante de Medicina. Alumna ayudante de Inmunología. Universidad Médica de Santiago de Cuba. Facultad de Medicina No.1. Teléfono: 54256139. Santiago de Cuba. Cuba.

*Autor para la correspondencia: liannedunancala@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El cáncer de pulmón presenta una heterogeneidad histológica y molecular considerable, que exige un diagnóstico anatomopatológico preciso para guiar terapias personalizadas. Los avances recientes incluyen mejoras en la clasificación OMS 5ª edición, técnicas de inmunohistoquímica (IHQ), análisis molecular mediante secuenciación de nueva generación (NGS) y la incorporación de patología digital e inteligencia artificial (IA).

Objetivo: Analizar el estado actual del diagnóstico anatomopatológico del cáncer de pulmón, incluyendo clasificaciones, técnicas diagnósticas, biomarcadores esenciales y desafíos emergentes, con énfasis en técnicas avanzadas y problemas contemporáneos.

Material y Método: Se realizó una revisión crítica de la literatura publicada entre enero 2020 y abril 2025 en inglés y español, utilizando estudios sistemáticos, metaanálisis, guías clínicas, estudios observacionales y validación técnica. Se emplearon métodos histórico-lógicos, deductivo-inductivos y análisis documental para sintetizar resultados sobre metodología diagnóstica y biomarcadores. **Resultados:** Destacan la importancia de la IHQ y la genética molecular para el diagnóstico diferencial de tumores vasculares, fusiformes y mesenquimales, y la identificación de biomarcadores accionables (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS, MET, HER2, entre otros). La detección de ADN tumoral circulante (ADNtc) en sangre y orina representa un avance prometedor para métodos no invasivos que pueden facilitar el diagnóstico precoz. La patología digital e IA mejoran la objetividad y precisión, aunque enfrentan retos en estandarización y validación. **Conclusiones:** Se requiere un enfoque multidisciplinar con estandarización, manejo óptimo de muestras pequeñas, y formación continua para mejorar el diagnóstico temprano y personalizado, lo que



impactará positivamente en el tratamiento y la sobrevida del paciente con cáncer de pulmón.

Palabras clave: cáncer de pulmón, diagnóstico anatomopatológico, inmunohistoquímica, secuenciación NGS, patología digital, inteligencia artificial, biomarcadores, ADN tumoral circulante, biopsia líquida.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es una enfermedad caracterizada por el crecimiento descontrolado de células en los pulmones. ⁽¹⁾ Fue descrito por primera vez por médicos a mediados del siglo XIX. A principios del siglo XX se consideraba relativamente raro, pero a finales del siglo XX era la principal causa de muerte por cáncer en hombres en más de 25 países desarrollados. En el siglo XXI, el cáncer de pulmón se convirtió en la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo. ⁽²⁾ Según las nuevas estimaciones disponibles en el observatorio mundial del cáncer en 2024, el cáncer de pulmón fue el más frecuente en todo el mundo con 2,5 millones de nuevos casos, lo que representa el 12,4% del total de nuevos casos. ^(3,4) Fue la principal causa de muerte por cáncer (1,8 millones de muertes, que representan el 18,7% del total de muertes por cáncer) y se prevén más de 35 millones de nuevos casos de cáncer en 2050. ^(5,6)

Su extrema heterogeneidad histológica y molecular demanda un diagnóstico anatomopatológico preciso y completo para guiar decisiones terapéuticas cada vez más personalizadas. Los cánceres de pulmón a menudo se descubren durante exámenes para otras afecciones. ^(2,7) Los métodos de diagnóstico para el cáncer de pulmón incluyen la exploración física, la imagenología (como radiografías de tórax, tomografías computarizadas e imágenes de resonancia magnética), el examen del interior del pulmón mediante una broncoscopia, la toma de una muestra de tejido (biopsia) para el examen histopatológico y la definición del subtipo específico (CCPP o CNCPP) y las pruebas moleculares para detectar mutaciones genéticas específicas o biomarcadores a fin de determinar la mejor opción terapéutica. ^(1,8)

La anatomía patológica del cáncer de pulmón ha experimentado una revolución en los últimos 5 años, impulsada por la clasificación integrada de la OMS 5ª edición y los avances tecnológicos. ^(9,10) Junto con el descubrimiento continuo de nuevos biomarcadores y el advenimiento de tecnologías como la secuenciación de nueva generación (NGS) y la patología digital, han transformado radicalmente la práctica de la anatomía patológica pulmonar en los últimos años. La patología digital y la IA ofrecen herramientas poderosas para mejorar la eficiencia, la cuantificación objetiva y potencialmente la precisión diagnóstica, aunque su implementación generalizada enfrenta desafíos de estandarización y validación. Los principales retos persisten en el manejo óptimo de muestras pequeñas, la garantía de estandarización y control de calidad en todas las técnicas, y la necesidad de una colaboración multidisciplinaria estrecha. La formación continua del patólogo en estas



áreas dinámicas es crucial para mantener la excelencia diagnóstica y contribuir a la optimización del tratamiento del paciente con cáncer de pulmón. ⁽¹¹⁾

Existen variantes moleculares prevalentes en poblaciones latinoamericanas (ej: mayor frecuencia de mutaciones en EGFR en mujeres no fumadoras de algunos países). Curiosamente, se encontró que diferentes poblaciones albergan características moleculares distintivas, como lo evidencian las variaciones en los perfiles de mutación genética. Además, se identifican diversos patrones de progresión histológica y molecular en el cáncer de pulmón, lo que podría ser crucial para mejorar el diagnóstico, el pronóstico y la planificación terapéutica. Junto con una plétora de alteraciones genéticas nucleares, se han identificado alteraciones mitocondriales, reprogramación epigenética, disbiosis microbiana y alteraciones inmunológicas en varios tipos de cáncer de pulmón. ^(12,13)

Este trabajo tiene como objetivos analizar el estado actual del arte en el diagnóstico patológico de todas las formas y variantes de cáncer de pulmón, analizando críticamente las clasificaciones vigentes, las técnicas diagnósticas, los biomarcadores esenciales y los desafíos emergentes, basándose en la evidencia científica más reciente, enfatizando en las técnicas avanzadas y los desafíos contemporáneos. Se plantea como problema de investigación: ¿Cuáles son los avances, consensos, técnicas y desafíos clave en el diagnóstico anatomopatológico del cáncer de pulmón?

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión sistemática de la literatura entre los meses de abril a junio del 2025, en la Facultad de Medicina No.1 de la Universidad Médica de Santiago de Cuba. Se analizó bibliografía publicada desde 2020 hasta 2025 en bases de datos para literatura latinoamericana (PubMed, SciELO, LILACS) utilizando como criterios de inclusión: estudios epidemiológicos, moleculares y de diagnóstico en cáncer de pulmón, con énfasis en América Latina y el Caribe. Adicionalmente se revisaron otras bases de Datos como MEDLINE, Embase, Web of Science y Cochrane Library.

Se seleccionaron aquellas bibliografías con fecha de publicación entre enero 2020 y abril 2025, en idioma inglés y español) y los tipos de estudio: revisión sistemática, metaanálisis, guías de práctica clínica, estudios observacionales grandes, estudios de validación técnica, estudios de implementación. Se realizó una síntesis narrativa crítica, agrupando los artículos según tipo de estudio, objetivos y temas clave como metodología diagnóstica principal (morfología, IHQ, técnicas moleculares, digitales) y hallazgos principales (actualizaciones clasificación, sensibilidad/especificidad técnicas, biomarcadores estudiados, utilidad de IA/digital, desafíos reportados). Se emplearon como métodos el histórico-lógico para conocer tendencias del fenómeno, y el método deductivo-inductivo. Se empleó además el análisis documental.

DESARROLLO

El carcinoma de pulmón es, sin duda, la causa más importante de muertes por cáncer en los países industrializados. En el momento del diagnóstico, más del 50% de los pacientes ya tienen metástasis, mientras que una cuarta parte presentan afectación de los ganglios



regionales. El pronóstico del cáncer de pulmón es desolador, con una supervivencia a los 5 años para todos los estadios combinados del 16%, cifra que no se ha modificado mucho en los últimos 30 años; incluso en la enfermedad localizada en el pulmón, la supervivencia a los 5 años solo es del 45%.⁽⁷⁾ Según fuentes como Globocan 2023 (IARC) ⁽⁶⁾ en los últimos 5 años a nivel mundial la incidencia se sitúa alrededor de 2.2 millones de casos nuevos/año. ^(3,4)

Valor de la clasificación actualizada e inmunohistoquímica (IHQ), perfil molecular para el diagnóstico diferencial

La Clasificación de Tumores Torácicos de la OMS de 2021 emplea como principios primero la morfología, con el apoyo de la inmunohistoquímica, y luego las técnicas moleculares. La clasificación precisa del cáncer de pulmón en carcinomas primarios y metastásicos es crucial para los enfoques terapéuticos. La inmunohistoquímica (IHQ) siempre ha sido fundamental para revelar los diversos linajes de diferenciación celular presentes en el cáncer de pulmón mediante el uso de biomarcadores específicos como TTF1 y p63/p40, que reflejan estrechamente la relación entre genotipo y fenotipo. La inmunohistoquímica se ha convertido en una valiosa herramienta auxiliar para la clasificación precisa de las neoplasias pleuropulmonares y mediastínicas, necesaria para la toma de decisiones terapéuticas y la predicción del pronóstico. La precisión diagnóstica ha mejorado significativamente gracias al continuo descubrimiento de biomarcadores tumorales y al desarrollo de paneles inmunohistoquímicos eficaces.^(14,15)

La IHQ del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) se acepta como un biomarcador predictivo para la selección de inhibidores de puntos de control inmunitario. Los laboratorios deben validar cuidadosamente todos los métodos de prueba y verificar periódicamente su rendimiento. La participación en la evaluación de calidad externa (EQA) debe centrarse tanto en la concordancia de la tinción como en la interpretación de la inmunohistoquímica de PD-L1. Según las directrices actuales, la realización de pruebas moleculares para identificar todas las posibles alteraciones tratables en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es fundamental en el proceso de decisión terapéutica.^(15,16) La histología también desempeña un papel esencial en la toma de decisiones terapéuticas para pacientes con cáncer de pulmón; sin embargo, los determinantes moleculares de la histología del cáncer de pulmón son en gran parte desconocidos.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Aunque mucho se ha avanzado en la integración de las clasificaciones histológicas actualizadas, el papel fundamental de la IHQ, el análisis molecular (secuenciación NGS, biomarcadores) y la creciente relevancia de la patología digital e inteligencia artificial (IA), aún es insuficiente para resolver este grave problema de salud y lograr el diagnóstico temprano y oportuno para recibir tratamiento que aumente la supervivencia del paciente.^(10,11) Existe la necesidad de un enfoque multidisciplinar para un diagnóstico preciso, la clasificación integral según la OMS, la determinación eficiente de biomarcadores accionables (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS, NTRK, MET, RET, HER2) y PD-L1, y los desafíos en la estandarización y el manejo de muestras pequeñas. De los biomarcadores, EGFR+ es más común en mujeres no fumadoras en algunos países.^(9,13)



Claves diagnósticas

Los cánceres de pulmón se componen principalmente de tumores epiteliales, como los carcinomas, dado que los tumores mesenquimales que surgen en el pulmón son muy poco frecuentes, y han recibido poca atención. La clasificación de tumores pulmonares de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2015 ha sido revisada, tanto para carcinomas como para tumores mesenquimales. La versión actual incluye los tumores pecomatosos, los tumores mioepiteliales y los sarcomas mixoides pulmonares con translocación EWSR1-CREB1 como nuevas entidades patológicas: ^(12, 16, 17)

1. Tumores vasculares y tumores asociados a vasos:
 - ✓ Hemangioendoteliomas epitelioides pulmonares): Inmunohistoquímicamente, estos tumores se tiñen positivamente para marcadores endoteliales (CD31, CD34 y factor VIII). Debido a su expresión ocasional de citoqueratina, los hemangioendoteliomas epitelioides pueden diagnosticarse erróneamente como carcinomas o mesoteliomas. Genéticamente, los hemangioendoteliomas epitelioides suelen albergar un gen de fusión WWTR1-CAMTA1, que no se observa en los angiosarcomas. Un informe reciente demostró la presencia de un gen de fusión YAP1-TFE3 en un subgrupo de adultos jóvenes con estos tumores.
 - ✓ Sarcoma de la íntima de la arteria pulmonar: No presentan un inmunofenotipo específico. Genéticamente, la mayoría alberga una amplificación de MDM2, que a menudo coexiste con una amplificación de PDGFRA. En conjunto, no se dispone de ningún biomarcador específico para su diagnóstico.
 - ✓ Tumor glómico pulmonar: La mutación BRAFV600E podría servir no solo como biomarcador pronóstico, sino también como diana molecular, dada la eficacia de las terapias dirigidas a BRAF contra neoplasias con mutaciones BRAF. La mayoría pertenece al subgrupo benigno. Los tumores glómicos malignos se definen como tumores que presentan todas las siguientes características malignas: (I) atipia nuclear marcada; (II) alta actividad mitótica (≥ 5 mitosis/50 campos de alta potencia); y (III) figuras mitóticas atípicas.
 - ✓ Tumor pecomatoso: Desde el punto de vista inmunohistoquímico, los tumores Pecomatosos presentan tinción positiva para el receptor de estrógeno, marcadores de melanocitos (HMB45, Melan A y S100) y marcadores de células musculares lisas. La expresión positiva de marcadores de melanocitos y RE es una clave diagnóstica para la diferenciación de los tumores pecomatosos, especialmente la linfangioleiomiomatosis, de la linfangiomatosis pulmonar difusa y los sarcomas metastásicos.
 - ✓ Linfangiomatosis pulmonar difusa: Mediante inmunohistoquímica, los vasos linfáticos proliferantes presentan tinción positiva para marcadores endoteliales linfáticos (D2-40, CD31 y factor VIII). La linfangiomatosis pulmonar difusa presenta tinción negativa para ER y HMB45, ambos expresados en los pecomas. La combinación de marcadores endoteliales linfáticos y marcadores de ER y HMB45 es útil para diferenciar la linfangiomatosis pulmonar difusa de los pecomas.
 - ✓ Hemangioma capilar pulmonar solitario (SPCH): Inmunohistoquímicamente, los capilares proliferantes se tiñen positivamente tanto para marcadores endoteliales (CD31, CD34 y factor VIII) como para α -SMA (actina del músculo liso alfa), mientras que los



capilares alveolares generalmente no expresan α -SMA. La patogénesis molecular de estos tumores no está clara y, actualmente, se diagnostican únicamente mediante hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos. Dado que la angiogénesis reactiva se diagnosticó erróneamente como SPCH en varios estudios debido a similitudes histológicas, es necesario confirmar la diferenciación entre la angiogénesis reactiva y el SPCH.

2. Tumores fusiformes no vasculares: Para un diagnóstico diferencial correcto, las técnicas inmunohistoquímicas y moleculares son indispensables. A continuación, se describen los tumores fusiformes no vasculares, centrándose en sus marcadores inmunohistoquímicos y moleculares:

✓ Tumor fibroso solitario intrapulmonar (TFS): también conocidos como hemangiopericitomas. Inmunohistoquímicamente, presentan tinción positiva para CD34, BCL2 y CD99; sin embargo, estos marcadores no son específicos de este tipo de tumor. Recientemente, STAT6 emergió como un marcador inmunohistoquímico altamente específico de los TFS.

✓ Tumor miofibroblástico inflamatorio (TMI): Inmunohistoquímicamente, estos tumores presentan tinción positiva para α -SMA, una característica, pero no específica, de los TMI y que refleja su diferenciación de los miofibroblastos. La inmunotinción para ALK es relativamente específica; sin embargo, alrededor del 50 % de los casos presentan tinción negativa para ALK, lo que reduce la sensibilidad de este marcador como biomarcador diagnóstico.

✓ Sarcoma sinovial: Inmunohistoquímicamente, estos tumores se tiñen positivamente para CD99 y BCL2, pero estos marcadores no son específicos de este tumor. El gen de fusión SYT-SSX puede servir como marcador diagnóstico acompañante para estos tumores.

✓ Sarcoma mixoide pulmonar con translocación EWSR1-CREB1: Genéticamente, este sarcoma alberga un gen de fusión EWSR1-CREB1; sin embargo, esta fusión no es específica de este tumor, ya que también se observa en otras neoplasias (p. ej., histiocitoma fibroso angiomatoide y carcinoma de células claras de tejidos blandos o del tracto gastrointestinal). La detección de esta fusión mediante FISH o RT-PCR constituye una pista diagnóstica.

3. Otros tumores mesenquimales y lesiones tumorales: Estudios recientes han demostrado que los carcinomas mioepiteliales comparten características genómicas similares a los sarcomas, aunque el carcinoma mioepitelial se ha considerado una neoplasia epitelial.

✓ Tumor mioepitelial/carcinoma mioepitelial: Inmunohistoquímicamente, estos tumores expresan citoqueratina, α -SMA, calponina, p63 y S100 en diversos grados. Si bien los carcinomas mioepiteliales difieren de los tumores epiteliales a pesar de su nombre, estos tumores se asemejan genéticamente a los sarcomas.

✓ Hamartoma pulmonar: Las características morfológicas del hamartoma pulmonar son lo suficientemente características como para que la tinción inmunohistoquímica no sea necesaria para su diagnóstico.

✓ Tumor de células granulares): Inmunohistoquímicamente, estos tumores presentan tinción positiva tanto para S100 (sugestiva de diferenciación de células neuronales) como



para CD68 (de fagolisosomas intracitoplasmáticos), que sirven como pistas diagnósticas. La mayoría de los tumores de células granulares son benignos. Los tumores malignos de células granulares se caracterizan por un aumento de la actividad mitótica (>2 mitosis/10 campos de alta concentración), necrosis, un marcado pleomorfismo celular y una alta relación núcleo-citoplasma.

- ✓ Amiloidosis pulmonar nodular: La birrefringencia verde manzana por polarización se observa específicamente en la amiloidosis, lo que sirve como pista diagnóstica. Cabe destacar que las enfermedades linfoproliferativas (generalmente linfoma), que frecuentemente coexisten con la amiloidosis, deben diagnosticarse adecuadamente para determinar una estrategia terapéutica óptima y la evolución clínica.
- ✓ Enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4): forma una lesión tumoral con proliferación fibrosa e infiltrados linfoplasmocitarios IgG4-positivos. Radiológicamente, la diferenciación suele ser difícil, incluso con tomografía por emisión de positrones. Obviamente, la inmunotinción positiva para IgG4 debe confirmarse para el diagnóstico.
- 4. Tumores mesenquimales metastásicos: diversas neoplasias, incluyendo los tumores mesenquimales, metastatizan al pulmón. Los tumores mesenquimales metastásicos suelen compartir características histológicas e inmunohistoquímicas con sus tumores primarios. Estas características compartidas sirven como claves diagnósticas.

Avances diagnósticos

Si bien los métodos invasivos, como la biopsia de tejido, se consideran el Gold Standard para el diagnóstico y la monitorización de la enfermedad, presentan varias limitaciones. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de identificar y validar biomarcadores no invasivos para el diagnóstico temprano, el pronóstico y el tratamiento del cáncer de pulmón, con el fin de mejorar el manejo del paciente. El diagnóstico ya no se basa únicamente en la morfología, sino en un pilar fundamental que integra IHQ sofisticada y análisis molecular exhaustivo, principalmente mediante NGS. La determinación precisa de biomarcadores accionables (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS, NTRK, MET, RET, HER2) y PD-L1 es esencial para el acceso a terapias dirigidas e inmunoterapia, convirtiendo al patólogo en un actor central en la medicina de precisión.⁽⁸⁾ Los exosomas contienen una rica variedad de proteínas derivadas de sus células progenitoras, lo que convierte su detección en un valioso método diagnóstico para el cáncer de pulmón. Por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un regulador crucial del crecimiento tumoral, puede detectarse en el plasma de pacientes con cáncer de pulmón en etapa temprana a través de exosomas.⁽¹³⁾

Numerosos biomarcadores no invasivos, como el ADN procedente de células tumorales y células tumorales circulantes (CTC), proteínas, lípidos, ARN y microARN (miARN), pueden detectarse en fluidos corporales como plasma, suero, orina, saliva, líquido ascítico y LCR. Dichos biomarcadores celulares son un área de amplia investigación, principalmente debido a la facilidad de muestreo y la disponibilidad de tecnologías sensibles validadas, como el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la NGS, los ensayos colorimétricos/electroquímicos y los métodos de fluorescencia. Sin embargo, debido a la inestabilidad genómica y la continua evolución en



las células de cáncer de pulmón, se espera una amplia variación en la expresión de biomarcadores específicos, y aún no se ha encontrado el biomarcador ideal. Por lo tanto, los investigadores buscan continuamente biomarcadores robustos con alta sensibilidad y especificidad que puedan utilizarse en entornos clínicos para el diagnóstico temprano. ^(14,18, 19)

Biomarcadores clave (EGFR, ALK, ROS1, PD-L1) y su prevalencia en distintas poblaciones. ⁽²⁰⁻²²⁾

Alteraciones Genómicas: EGFR (exones 18-21), ALK (IHC/FISH/NGS), ROS1 (IHC/FISH/NGS), BRAF V600E (IHC/NGS), KRAS G12C (NGS), NTRK1/2/3 (IHC pan-TRK/NGS), RET (FISH/NGS), MET exón 14 skipping (NGS), HER2 (mutaciones/MICS). Papel central para detección eficiente y simultánea.

Expresión de PD-L1 (SP142, 22C3, 28-8): Método estándar (CPS –puntuación positiva combinada– para escamoso, % células tumorales para no escamoso). Desafíos: Heterogeneidad, variabilidad entre clones/plataformas, interpretación en muestras escasas. La expresión de la proteína PD-L1 (ligando de muerte programada 1) mediante inmunohistoquímica (IHC) ha desempeñado un papel como principal biomarcador predictivo para la inmunoterapia, su rendimiento puede no ser óptimo y presenta múltiples problemas prácticos con los diferentes ensayos de diagnóstico complementario aprobados. De igual manera, la carga mutacional tumoral (TMB) presenta múltiples problemas técnicos como biomarcador predictivo.

Biomarcadores Emergentes: STK11, KEAP1, NFE2L2, amplificación de MET, HER2, fusión NRG1.

CCPP y Tumores Neuroendocrinos: Menor perfil molecular estándar, aunque se investigan alteraciones (ej., RB1, TP53, NOTCH, DLL3 - diana terapéutica). PD-L1 menos predictiva.

Para mejorar la detección temprana del CP, la investigación futura debe centrarse en examinar la integración de los biomarcadores utilizados actualmente con las tecnologías emergentes y de reciente desarrollo. ^(21,22) A continuación, se resumen ejemplos de tecnologías novedosas que se encuentran actualmente en investigación.

Metilación del ADN en esputo y plasma para la detección temprana: Dado que los cambios epigenéticos en el CP son comunes, esto ofrece varias dianas que pueden investigarse simultáneamente. El análisis del genoma del CP informa de una hipometilación global que provoca la desestabilización del ADN. Las pruebas epigenéticas no invasivas basadas en esputo para la detección de cambios epigenéticos/hipermetilación del ADN promotor en etapas tempranas de la tumorigénesis están bien documentadas. La hipermetilación de los genes MGMT y/o CDKN2A podía detectarse eficazmente, lo que indica que los marcadores epigenéticos pueden de hecho desempeñar un papel en el diagnóstico temprano del cáncer. De manera similar, la metilación de RASSF1A. Estos genes detectados participan en numerosas funciones biológicas importantes, como la regulación del ciclo celular (p16 y PAX5 β), la apoptosis (DAPK y RASSF1A), la transducción de señales (GATA5) y la reparación del ADN (MGMT). La detección de la metilación del ADN en



plasma, como herramienta para el cribado, también ha demostrado ser prometedora. Un aumento de la frecuencia de metilación de p16INK4A, las metilaciones de RASSF1A y CDKN2A detectadas en muestras de sangre se identificaron con frecuencia en el CP en fase inicial y mostraron cambios de metilación en cuatro genes supresores de tumores (Kif1a, DCC, RARB y NISCH). ⁽²³⁻²⁵⁾

El papel de los microARN en la detección: Los miARN son pequeños ARN no codificantes de 18 a 25 nucleótidos de longitud que participan en la regulación postranscripcional de la expresión génica. Se ha descubierto que se expresan de forma aberrante en el cáncer, y pueden detectarse en fluidos corporales como la orina, el esputo y la sangre. Los miARN pueden actuar como supresores tumorales u oncogenes y conservan su estabilidad a lo largo de la progresión del cáncer, desde el inicio hasta la metástasis, y algunos miARN están aún más protegidos en los exosomas. Por lo tanto, los miARN se consideran un biomarcador atractivo para el diagnóstico y la monitorización del cáncer. Utilizando tecnologías como ARN-seq y Ribo-Zero, se han descubierto miles de circARN (Otro tipo de ARN no codificante), y se predice que cada vez se encontrarán más biomarcadores de circARN válidos para el diagnóstico. ⁽²⁶⁾

El papel del ADN tumoral circulante (ADNtc) en el cáncer de pulmón: El ADNtc (ADN tumoral circulante) incluye tanto el ADN libre encapsulado (en vesículas circulantes) como el no encapsulado en la sangre u otros fluidos corporales. El ADNtc escapa de las células cancerosas mediante diversos mecanismos, como la apoptosis, la necrosis y la secreción de vesículas extracelulares, así como de células tumorales de circulantes (CTC). Por lo tanto, el análisis del ADNtc es un enfoque prometedor que podría acelerar los esfuerzos para la detección del cáncer de pulmón en fluidos corporales y superar algunos de los desafíos que plantea la biopsia tisular invasiva. Una característica importante del ctADN es que se puede encontrar en sangre antes del diagnóstico clínico. ^(16,21)

ADN libre de células en orina (ucfDNA) en el diagnóstico del cáncer de pulmón: Los avances en el conocimiento y las tecnologías para el aislamiento y análisis de biomarcadores en orina ofrecen nuevas oportunidades para las aplicaciones clínicas de biomarcadores urinarios de cáncer. La presencia de biomarcadores como células exfoliadas de cáncer de vejiga, ADNc, proteínas, miARN y exosomas en la orina se ha investigado en el contexto de diferentes cánceres primarios, como el de pulmón. Supone una gran ventaja en comparación con las biopsias de tejido y las imágenes radiológicas. Los métodos asociados con la extracción y clasificación de los componentes urinarios son múltiples y diversos, y pueden variar desde métodos para el perfilado de proteínas y genómico hasta técnicas de microfluidos. Las mutaciones del EGFR (T790M, L858R y delecciones del exón 19) se identificaron con éxito en la orina de pacientes con CNCP y que los resultados fueron congruentes con el estado de la mutación del EGFR identificado mediante biopsia tisular. ^(16,26)

Firma de ARN de las vías respiratorias y nasales: El enfoque del análisis del ARN obtenido de muestras de las vías respiratorias se centra en los perfiles de expresión génica de los procesos asociados al cáncer que afectan al árbol traqueobronquial. Un estudio identificó un panel de biomarcadores de 23 genes a partir de cepillados endobronquiales de



pacientes sometidos a broncoscopia para investigar el CP. En consecuencia, dos cohortes prospectivas independientes mostraron una SN del 88% al 89% y una SP del 48% para dicho clasificador de expresión génica. Como biomarcadores, estos 23 genes fueron especialmente indicativos de un posible cáncer subyacente. ^(16,27)

Firmas radiómicas de lesiones pulmonares malignas primarias y secundarias: Los avances tecnológicos han permitido la extracción y el procesamiento de una gran cantidad de datos de imágenes cuantitativas, en un proceso denominado radiómica, pueden combinarse con el perfil molecular y genético del tumor (genotipo); este último se conoce como radiogenómica. En el contexto del CP primario, ha surgido un interés significativo en el uso de la radiómica para predecir las características histológicas y moleculares y se han encontrado características radiómicas que predicen el subtipo histológico (CPNM vs. CPNMc). Como nueva tecnología, la radiómica se encuentra en sus primeras etapas; por lo tanto, su aplicación clínica aún es limitada. ^(28,29)

biomarcadores exhalados (be), compuestos Volátiles y Otros Metabolitos: para detectar una mutación específica del EGFR (EGFR T790M) como una alternativa adecuada y no invasiva a las muestras de plasma. Se requieren estudios más robustos con muestras de mayor tamaño. ^(21,30)

Análisis de imágenes basado en células del esputo: La citología mejorada implica algoritmos complejos de evaluación de escaneos combinados con inteligencia artificial (IA). En los estudios se requirieron menos células cuando los datos clínicos, moleculares o citológicos convencionales del esputo se integraron con los hallazgos de la TC, lo que proporcionó un mejor rendimiento diagnóstico. ⁽²⁷⁾

Nuevas formas de utilizar los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) para la detección temprana del CP: Los conjuntos de datos GWAS representan una valiosa fuente de información para evaluar la asociación entre los genes de susceptibilidad y el CP. Los avances en las capacidades matemáticas y estadísticas permiten integrar un gran número de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) con IA, modelos de riesgo y algoritmos de aprendizaje automático. ^(27,31)

Firmas transcriptómicas, proteómicas y metabólicas en saliva: Estudios de otros tumores, han mostrado resultados prometedores en la detección del cáncer mediante firmas transcriptómicas, proteómicas y metabólicas en saliva. La proteómica es el estudio a gran escala de los proteomas, y un proteoma es un conjunto de proteínas producidas tanto en estados fisiológicos como patológicos, mientras que la metabolómica es el estudio de todo el conjunto de metabolitos presentes en un organismo, célula o tejido. ^(27,31)

Un desafío en el campo del desarrollo de biomarcadores ha sido la falta de estandarización y consistencia en el proceso de recolección, almacenamiento y procesamiento de muestras, lo que probablemente ha afectado negativamente los resultados de las revisiones sistemáticas y los metanálisis. La evolución tumoral inevitablemente causa diversidad mutacional, lo que resulta en heterogeneidad intertumoral e intratumoral, lo que a su vez causa variación en la calidad y cantidad de un biomarcador en un tumor



primario específico. La ausencia de un biomarcador ideal como Gold Standard dificulta la validación de nuevos biomarcadores de cáncer para un diagnóstico eficiente, es decir, establecer su relevancia y aplicabilidad clínica. El desarrollo de nuevos biomarcadores en el cáncer implica un proceso complejo, largo y costoso desde el laboratorio hasta la práctica clínica. La creciente necesidad de biomarcadores moleculares y clínicos predictivos para evaluar tumores en estadio temprano detectados mediante cribado exige que los investigadores se centren en la integración de biomarcadores moleculares y radiológicos prometedores. Esto puede lograrse mediante el uso de modernos algoritmos matemáticos y de aprendizaje automático. Las nuevas tecnologías y la mejora en el procesamiento de datos digitales mediante IA y modelos matemáticos avanzados permitirán impulsar la detección, el diagnóstico y la monitorización del tratamiento del CP a un nivel superior. (24-30)

Técnicas Avanzadas en el laboratorio de anatomía patológica

Secuenciación de nueva generación (NGS): Se ha convertido en estándar para la evaluación simultánea de múltiples biomarcadores en CNCPP. Ventajas: Eficiencia, uso eficiente de tejido, detección de alteraciones raras. Desafíos: Coste, complejidad analítica/bioinformática, necesidad de validación robusta, manejo de variantes de significado incierto (VUS). NGS en muestras pequeñas y líquidas (cfDNA). (31,32)

Patología digital: La digitalización facilita consultas remotas, almacenamiento, educación y análisis cuantitativo. Por su parte la Inteligencia Artificial (IA) con aplicaciones prometedoras permiten la detección y clasificación de patrones histológicos (ej., identificación de adenocarcinoma lepidico), cuantificación automatizada de PD-L1 (reduciendo variabilidad), detección de mitosis y cálculo de Ki-67, predicción de mutaciones a partir de H&E, control de calidad (detección de errores de corte/tinción). Tiene como principal desafío la necesidad de grandes conjuntos de datos etiquetados, generalización, integración en el flujo de trabajo, regulación. (33)

Biopsia líquida: Además, si bien el tejido tumoral es históricamente la bioespecie estándar aceptada para estos análisis moleculares, existen considerables limitaciones innatas. Por lo tanto, la biopsia líquida representa una alternativa práctica para investigar alteraciones somáticas derivadas del tumor. Si bien los datos son más sólidos en el CPNM, los pacientes con otros tipos de cáncer también pueden beneficiarse de este enfoque mínimamente invasivo para facilitar la selección de terapias dirigidas. El enfoque de la biopsia líquida incluye diversas metodologías para analitos circulantes. Desde un punto de vista clínico, el ADN tumoral circulante plasmático es la alternativa más estudiada y ampliamente adoptada a la genotipificación tumoral tisular en tumores sólidos, incluido el CPNM, y se incorpora por primera vez a la práctica clínica para la detección de mutaciones del EGFR en el CPNM. Desde la publicación de la primera declaración de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) sobre biopsia líquida en 2018, se han producido varios avances adicionales en este campo, lo que ha conllevado cambios en el algoritmo de toma de decisiones terapéuticas. (33)



CONCLUSIONES

La epidemiología es diversa y América Latina presenta disparidades marcadas, con alta incidencia en el Cono Sur y Cuba, vinculada a tabaquismo y exposición laboral. El Perfil molecular es variable, con mayor frecuencia de EGFR+ en mujeres no fumadoras, mientras que KRAS y TP53 predominan en fumadores. Se hace necesario priorizar biomarcadores accionables y garantizar la evaluación sistemática y eficiente de los biomarcadores obligatorios. Se debe optimizar el manejo de muestras y desarrollar protocolos institucionales para utilizar técnicas optimizadas (IHQ en citología, NGS con bajo input) e integrando biopsia líquida (NGS líquido) cuando sea apropiado y validado. Se debe promover y fomentar la educación médica continuada en patología molecular, interpretación de biomarcadores, patología digital e IA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leiter A, Veluswamy RR, and Wisnivesky JP. The global burden of lung cancer: current status and future trends. *Nat Rev Clin Oncol*. (2023) 20:624–39. doi: 10.1038/s41571-023-00798-3
2. Rekhtman N, Montecalvo J, Chang JC, Alex D, Ptashkin RN, Ai N, et al. SMARCA4-Deficient Thoracic Sarcomatoid Tumors Represent Primarily Smoking-Related Undifferentiated Carcinomas Rather Than Primary Thoracic Sarcomas. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2020;15(2):231–247. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.023>
3. International Agency for Research on Cancer (IARC).-World Health Organization. 2024. <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>
4. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC) Organización Panamericana de la Salud. 2024 <https://www.paho.org/es/noticias/1-2-2024-crece-carga-mundial-cancer-medio-creciente-necesidad-servicios>
5. Robbins y Kumar V. *Patología humana*, 11.ª edición, de Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster, Andrea T. Deyrup y Abhijit Das. Elsevier España, S.L.U. 2024
6. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). International Agency for Research on Cancer (IARC).2023. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
7. PAHO. Pan American Health Organization (PAHO). Lung Cancer in the Americas 2023. Disponible en: <https://www.paho.org/en/topics/cancer>
8. Saman H, Raza A, Patil K, Uddin S, Crnogorac-Jurcevic T. Non-Invasive Biomarkers for Early Lung Cancer Detection. *Cancers*. 2022; 14(23): 5782. <https://doi.org/10.3390/cancers14235782>
9. Hess LM, Krein PM, Haldane D, Han Y, Sireci AN. Biomarker Testing for Patients With Advanced/Metastatic Nonsquamous NSCLC in the United States of America,



- 2015 to 2021. JTO clinical and research reports, 2022;3(6): 100336.
<https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2022.100336>
10. WHO. Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. (WHO Classification of Tumours Series, 5th ed.; vol. 5. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Thoracic-Tumours-2021>.
<https://www.iarc.who.int/news-events/publication-of-the-who-classification-of-tumours-5th-edition-volume-5-thoracic-tumours/>
 11. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 2022;17(3):362–387.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.003>
 12. Hashimoto H, Tsugeno Y, Sugita K, Inamura K. Mesenchymal tumors of the lung: diagnostic pathology, molecular pathogenesis, and identified biomarkers. Journal of Thoracic Disease. 2019; 11 (1).<https://jtd.amegroups.org/article/view/25940/html>
 13. Tong Zhou, Hui Ma, Zhikang Li, Yijun Xu, Lingling Zhao. Exosomes in lung cancer: a role in early diagnosis. Front. Oncol. 2025;11.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1599608>
 14. Arıcı MÖ, Demirkan B, Taştekin E, Kıvrak Salim D. Molecular Profiling in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Single-Center Study on Prevalence and Prognosis. Current oncology (Toronto, Ont.), 2025;32(5): 274.
<https://doi.org/10.3390/curroncol32050274>
 15. Alsatari ES, Smith KR, Galappaththi SP, Turbat-Herrera EA, Dasgupta, S. The Current Roadmap of Lung Cancer Biology, Genomics and Racial Disparity. International journal of molecular sciences, 2025;26(8): 3818.
<https://doi.org/10.3390/ijms26083818>
 16. Tang, M., Abbas, H.A., Negrao, M.V. Maheshwari Ramineni, Xin Hu, Shawna Marie Hubert, et al. The histologic phenotype of lung cancers is associated with transcriptomic features rather than genomic characteristics. Nat Commun 12, 7081 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27341-1>
 17. Tsai CM, Lin CH, Chou YY, Jen HY, Jain, S. Clinical Applications of Comprehensive Genomic Profiling in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer-A Case Series. Current oncology (Toronto, Ont.), 2024;31(6): 3161–3176.
<https://doi.org/10.3390/curroncol31060239>
 18. Nambirajan A, Dutta R, Malik PS, Bubendorf L, Jain D. Acta Cytol. 2021;65(1):67–74. doi: 10.1159/000510323. Cytology of SMARCA4-Deficient Thoracic Neoplasms: Comparative Analysis of SMARCA4-Deficient Non-Small Cell Lung Carcinomas and SMARCA4-Deficient Thoracic Sarcomas.
 19. Hirsch FR, Kim, C. The Importance of Biomarker Testing in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Podcast. Oncol Ther 2024;12:223–231.
<https://doi.org/10.1007/s40487-024-00271-w>



20. Borghaei H, Edelman MJ. Biomarker Testing in Lung Cancer—What Does It Mean? JAMA Netw Open. 2020;3(6):e207171. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.7171.
- 21.35. Zhao D, Li H , Mambetsariev I , Mirzapioazova T , Chen C , Fricke J , Kulkarni P et al. Clinical and Molecular Features of KRAS-Mutated Lung Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. Cancers. 2022 Oct;14(19):4933. DOI: 10.3390/cancers14194933. PMID: 36230855; PMCID: PMC9562655.
22. Mino-Kenudson M, Schalper K, Cooper W, Dacic S, Hirsch FR, Deepali J, et al. Predictive Biomarkers for Immunotherapy in Lung Cancer: Perspective From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee, Journal of Thoracic Oncology, Volume 17, Issue 12, 2022, Pages 1335-1354, ISSN 1556-0864, <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.09.109>.
23. Botezatu IV, Kondratova VN, Shelepov VP, Mazurenko NN, Tsyganova IV, Susova OY, et al. Asymmetric mutant-enriched polymerase chain reaction and quantitative DNA melting analysis of KRAS mutation in colorectal cancer. Anal. Biochem. 2020, 590, 113517.
24. Ren S, Ren X, Guo H, Liang L, Wei K, Guo L, et al. Concentration and integrity indexes of urine cell-free DNA as promising biomarkers for early lung cancer diagnosis. Pers. Med. 2021, 18, 129–139.
25. Ren S, Ren XD, Guo LF, Qu XM, Shang MY, Dai XT, et al. Urine cell-free DNA as a promising biomarker for early detection of non-small cell lung cancer. J. Clin. Lab. Anal. 2020; 34: e23321.
26. Naeli P, Yousefi F, Ghasemi Y, Savardashtaki A, Mirzaei H. The Role of MicroRNAs in Lung Cancer: Implications for Diagnosis and Therapy. Curr. Mol. Med. 2020; 20:90–101.
27. Leighl NB, Page RD, Raymond VM, Daniel DB, Divers SG, Reckamp KL, et al. Clinical Utility of Comprehensive Cell-free DNA Analysis to Identify Genomic Biomarkers in Patients with Newly Diagnosed Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research, 2019;25(15):4691–4700. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0624>
28. Wang Z, Zheng F, Sui X, Han W, Xue F, Xu X, et al. Optimizing the timing of diagnostic testing after positive findings in lung cancer screening: A proof of concept radiomics study. J. Transl. Med. 2021, 19, 191.
29. Khawaja A, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Karwoski RA, Varghese C, Maldonado F, et al. Do we need to see to believe?—radiomics for lung nodule classification and lung cancer risk stratification. J. Thorac. Dis. 2020, 12, 3303–3316.
30. Chabon JJ, Hamilton EG, Kurtz DM, Esfahani MS, Moding EJ, Stehr H, et al. Integrating genomic features for non-invasive early lung cancer detection. Nature 2020, 580, 245–251.



31. Subramanian I, Verma S, Kumar S, Jere A, Anamika K. Multi-omics Data Integration, Interpretation, and Its Application. *Bioinform. Biol. Insights* 2020, 14, 1177932219899051.
32. Bonanno L, Dal Maso A, Pavan A, Zulato E, Calvetti L, Pasello G et al. Liquid biopsy and non-small cell lung cancer: are we looking at the tip of the iceberg? *British Journal of Cancer*. 2022 Aug;127(3):383-393. DOI: 10.1038/s41416-022-01777-8. PMID: 35264788; PMCID: PMC9345955.
33. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1491-1505. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.014