



ARTÍCULO DE REVISIÓN ESPECIAL ONCOFORUM

Biomarcadores en el cáncer de pulmón de células no pequeñas: herramientas para un tratamiento personalizado

Biomarkers in non-small cell lung cancer: tools for a personalized treatment

Shania Naranjo Lima¹  , Yonathan Estrada Rodríguez¹ , Melany de la
Caridad Landín Jorrín¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Facultad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba.

Citar como: Naranjo Lima S, Estrada Rodríguez Y, Landín Jorrín MdIC. Biomarcadores del cáncer de pulmón de células no pequeñas: herramientas para un diagnóstico personalizado. EsTuSalud [Internet]. 2025 [citado colocar fecha del acceso];7(2025):e449. Disponible en:

<https://revestusalud.sld.cu/index.php/estusalud/article/view/449>.

RESUMEN

Introducción: el cáncer de pulmón se ha constituye la principal causa de muerte oncológica a nivel global. En Cuba es la neoplasia con mayor mortalidad en mujeres y la segunda en hombres, lo que subraya la necesidad urgente de biomarcadores para un diagnóstico temprano y preciso en poblaciones de riesgo.

Objetivo: explorar los avances recientes en la identificación y validación de biomarcadores en el cáncer de pulmón, así como su impacto en el diagnóstico y tratamiento.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos: SciELO, SCOPUS y PubMed; empleando los términos: “Cáncer de pulmón”, “Cáncer de pulmón de células no

pequeñas”, “Biomarcadores”. Se incluyeron 22 fuentes en esta revisión, de las cuales el 100% corresponde a los últimos cinco años.

Desarrollo: el cribado radiológico en el cáncer de pulmón presenta limitaciones dadas por falsos positivos, lo que resalta la necesidad de biomarcadores más precisos. Los marcadores tumorales en sangre, esputo y tejido pulmonar permiten caracterizar el tumor y su microambiente, crucial para decisiones terapéuticas. Así mismo, la carga mutacional tumoral emerge como predictor de respuesta a inmunoterapia. La NGS se consolida como método óptimo para un perfil molecular integral, esencial en la era de las terapias dirigidas.



Conclusiones: el cáncer de pulmón ha visto avances significativos en su manejo gracias a biomarcadores como mutaciones en EGFR, ALK, ROS1 y otros, así como LDH y cambios

Palabras clave: Biomarcadores; Cáncer de Pulmón; Oncología

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer has become the leading cause of cancer death worldwide. In Cuba, it is the neoplasm with the highest mortality in women and the second in men, highlighting the urgent need for biomarkers for early and accurate diagnosis in at-risk populations.

Objective: To explore recent advances in the identification and validation of biomarkers in lung cancer, as well as their impact on diagnosis and treatment.

Methods: A literature review was conducted in the databases: SciELO, SCOPUS, and PubMed; using the terms: "Lung cancer", "Non-small cell lung cancer", "Biomarkers". A total of 22 sources were included in this review, of which 100 % correspond to the last five years.

Development: Radiological screening in lung cancer presents limitations due to

Keywords: Biomarkers; Lung cancer; Oncology

epigenéticos, lo que permite terapias dirigidas y específicas, aunque persisten desafíos en su validación y aplicación clínica temprana.

false positives, highlighting the need for more accurate biomarkers. Tumor markers in blood, sputum, and lung tissue allow for characterizing the tumor and its microenvironment, crucial for therapeutic decisions. Similarly, tumor mutational burden emerges as a predictor of response to immunotherapy. NGS is establishing itself as the optimal method for comprehensive molecular profiling, essential in the era of targeted therapies.

Conclusions: Lung cancer has seen significant advances in its management thanks to biomarkers such as mutations in EGFR, ALK, ROS1, and others, as well as LDH and epigenetic changes, enabling targeted and specific therapies, although challenges in their validation and early clinical application persist.

Recibido: 19/06/2025

Aceptado: 05/07/2025

Publicado: 12/09/2025

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es una proliferación de clones celulares patológicos que se desarrolla con más frecuencia en los tejidos que recubren las vías respiratorias y en un

Este artículo está bajo una licencia de [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de los autores.



gran número de casos se relaciona con el hábito tabáquico o la ocupación del individuo cuando esta supone una exposición prolongada a químicos como asbesto, productos de carbón, gasolina y otros derivados del diésel, debido a las propiedades carcinogénicas de estas sustancias¹.

Antes del siglo XX esta era una patología poco reconocida que a menudo era diagnosticada erróneamente como tuberculosis, neumonía, o enfermedad del carbón. Sin embargo, el hallazgo de tumores pulmonares en secuencias de autopsias aumentó de forma progresiva en Alemania entre la segunda mitad del siglo XIX y la primera década del XX. En 1912, Isaac Adler resumió esta evidencia en la primera monografía sobre el cáncer de pulmón, donde señaló un aumento en la incidencia de neoplasias malignas de pulmón².

El cáncer de pulmón es la principal causa neoplásica de muerte en el mundo, con una tasa de 1 274 por 100 000 habitantes³. La mayoría son personas de entre 60 y 65 años, y menos del 15 % de los casos ocurren antes de los 30 años¹. En cuanto a la distribución de las variedades histológicas, aunque existen diferencias según la región, hay una tendencia universal al aumento del adenocarcinoma⁴.

El Anuario Estadístico de Salud reporta que, en el año 2023, en Cuba, la tasa de mortalidad por tipo de cáncer más elevada en ambos sexos corresponde a las neoplasias localizadas en tráquea, bronquios y pulmón. Asimismo, ocupa el primer lugar en mortalidad por neoplasia maligna en mujeres y el segundo en hombres, luego del cáncer de próstata. Fallecieron por esta causa un total de 2945 hombres y 2023 mujeres ese año⁵.

El diagnóstico precoz del cáncer de pulmón es crucial, especialmente en el cribado de poblaciones de alto riesgo como fumadores o trabajadores expuestos a tóxicos. Además, un diagnóstico preciso es vital para el tratamiento individualizado de estos pacientes. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de identificar biomarcadores sensibles y específicos para el diagnóstico temprano⁶.

En este contexto, la investigación sobre biomarcadores en el cáncer de pulmón se presenta como una herramienta fundamental para mejorar los resultados clínicos, pues no solo permite un diagnóstico más temprano y preciso, también ofrece la posibilidad de personalizar las estrategias terapéuticas, adaptándolas a las características moleculares de cada tumor. Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo explorar los avances recientes en la identificación y validación de biomarcadores en el cáncer de pulmón, así como su impacto en el diagnóstico y tratamiento.

MÉTODOS

Para el desarrollo de esta revisión bibliográfica se llevó a cabo una investigación de octubre-diciembre del año 2024. La búsqueda de información se realizó en las bases



de datos: SciELO, SCOPUS y PubMed; y se emplearon los términos: “Cáncer de pulmón”, “Cáncer de pulmón de células no pequeñas”, “Biomarcadores”

Se utilizaron filtros para la selección de artículos en los idiomas inglés y español que estuvieran enmarcados en los últimos cinco años. Los criterios de selección fueron: trabajos con sustentación en teorías o métodos de investigación científica, así como relevancia y actualidad de los artículos.

Se confeccionó el presente informe mediante el método teórico de análisis-síntesis. Fueron excluidos los trabajos que no constituían aportes relevantes a la investigación; por lo que, del total de 42 bibliografías consultadas, finalmente fueron seleccionadas e incluidas 22, con un 100 % de correspondencia con los últimos cinco años.

DESARROLLO

El cáncer de pulmón es la principal causa mundial de mortalidad relacionada con el cáncer. El diagnóstico precoz podría mejorar la tasa de supervivencia, y con este objetivo a las personas de alto riesgo generalmente se les recomienda un cribado radiológico anual. Sin embargo, estos estudios tienen una alta tasa de falsos descubrimientos, por lo que la disponibilidad de exámenes de detección de biomarcadores metabólicos plasmáticos podría ser de gran utilidad para el diagnóstico en etapas tempranas⁸.

Las células cancerígenas u otras células del cuerpo producen sustancias como respuesta al cáncer o a otras patologías benignas; estas sustancias se denominan marcadores tumorales. Los biomarcadores sanguíneos proporcionan una visión general del tumor primario, la enfermedad metastásica, la respuesta inmunitaria y el estroma peritumoral. Sin embargo, las secreciones del esputo, el lavado bronquial o aspirado, el aliento exhalado y las muestras de epitelio de las vías respiratorias son muestras exclusivas de los cánceres de pulmón y de las vías respiratorias. Estos pueden proporcionar información sobre cambios moleculares que pueden estar anatómicamente más cerca de las células tumorales y su microambiente y, por lo tanto, ser potencialmente más relevantes para la toma de decisiones clínicas⁹.

Esta enfermedad se divide en dos tipos principales: el cáncer de células no pequeñas (CPCNP) y el de células pequeñas (CPCP). El primero se diagnostica con una mayor frecuencia y aproximadamente representa el 85 % de todos los casos de cáncer de pulmón, incluyendo los siguientes tipos histológicos: escamoso, adenocarcinoma y de células grandes. Este tipo de cáncer crece y se disemina más lento que la variante de células pequeñas¹⁰.

En la actualidad existen al menos 10 alteraciones moleculares para las cuales hay tratamientos dirigidos altamente efectivos y probados en ensayos clínicos. Entre ellos se cuentan las mutaciones sensibles activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y las inserciones del exón 20 del mismo receptor (EGFR exón 20 ins); las mutaciones del homólogo del oncogén viral del sarcoma de Kirsten Rat (KRAS)



en el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2 erbB-2/neu); mutaciones del protooncogén B-Raf (BRAF); activación oncogénica del gen del factor de transición epitelial mesenquimal (MET); y reordenamientos de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) del oncogén c-ros 1 (ROS1), al igual que fusiones del gen reordenado durante la transfección (RET) y de receptores de tirosina quinasa neurotrófica (NTRK)¹¹.

Las mutaciones del gen EGFR y del gen ALK fueron las primeras alteraciones conductoras encontradas en el CPCNP y presentaron una alta sensibilidad a las primeras drogas dirigidas, conocidas como los inhibidores de los receptores con actividad tirosina quinasa (TK).¹¹ Las mutaciones de EGFR, KRAS y ALK también juegan un papel en la reprogramación metabólica de las células cancerosas pulmonares para apoyar la alta tasa proliferativa y las grandes demandas energéticas de estas células¹².

A nivel mundial, las mutaciones más frecuentes en el CPCNP ocurren en el gen EGFR, y las deleciones en el exón 19 y sustituciones en el exón 21 —como el cambio de leucina a arginina en la posición 858 (L858R)—, representan entre el 45 % y el 40 % de estas mutaciones, aunque se pueden encontrar otros pacientes con mutaciones atípicas en EGFR¹³. Actualmente, para los pacientes con diagnóstico de CPCNP en estadios localmente avanzados y metastásicos que poseen mutación del EGFR, los inhibidores tirosina quinasa (TKI) constituyen el tratamiento de elección¹⁴.

La sobreexpresión de quinasa del linfoma anaplásico (*anaplastic lymphoma kinase* o ALK, por sus siglas en inglés) se asocia a características clínico patológicas específicas, tales como: aparecer más frecuente en pacientes jóvenes (edad media de 52 años), no fumadores e histología de adenocarcinoma¹⁵. Esta se encuentra presente en 2-5 % de los CPNCP avanzados. Los resultados, incluyendo la supervivencia, mejoran notablemente con los TKI específicos de ALK y, en la actualidad, la mediana de supervivencia global de los pacientes en estadio IV suele superar los cinco años¹³.

Para detectar este biomarcador, se emplea la inmunohistoquímica, que constituye un método rápido y costo-efectivo, capaz de permitir la valoración de la arquitectura y las características histopatológicas del tumor. Existen diversos anticuerpos para la determinación, como D5F3 (Ventana), 5A4 (DAKO), ALK1 (DAKO) y AntiALK (Origene), pero el anticuerpo más utilizado para la determinación de ALK es el D5F3. La relevancia clínica de las diversas variantes de ALK en el CPCNP no están todavía esclarecidas, pero todo indica que pueden tener implicación tanto en pronóstico, con diferentes patrones de respuesta al tratamiento y progresión, como en los mecanismos de resistencia a las terapias dirigidas. En general, la AKL se asocia a la presencia de metástasis cerebrales, tanto en el momento del diagnóstico como durante la evolución de la enfermedad¹⁵.

La hibridación in situ con fluorescencia (FISH por sus siglas en inglés) es una técnica fiable, que raramente presenta resultados equívocos. Para dar un resultado positivo, se

deben observar señales rojas y verdes en más del 15 % de células tumorales y hay que valorar un mínimo de 50 células tumorales. Presenta un tiempo de valoración mayor y se necesita mayor cantidad de muestra de tejido en comparación con la inmunohistoquímica (IHQ)¹⁵.

La modificación por traslocaciones de ALK y en EML4 a partir de una inversión en el brazo corto del cromosoma 2, resulta en una proteína de fusión EML4-ALK, activando varias vías conductoras de proliferación y sobrevida celular. Estas traslocaciones están presentes en 3-5 % de pacientes con CPCNP, particularmente en adenocarcinomas¹⁶.

ROS1 es un receptor de tirosina kinasa de la familia de receptores de insulina. Alrededor de 12 diferentes proteínas similares forman fusiones con ROS1, generando actividad constitutiva de kinasa y conduciendo a transformación celular. Los reordenamientos de ROS1 son encontrados en el 1 % de los CPCNP y son más frecuentes en pacientes sin o con ligera historia de tabaquismo y con tumores del tipo adenocarcinoma. Estas mutaciones genéticas en el gen ROS1 se asocian frecuentemente con eventos trombóticos y tienen propensión a desarrollar metástasis en el sistema nervioso central (SNC). Se utilizan tres técnicas para detectar reordenamientos de ROS1: IHQ; técnicas citogenéticas, particularmente FISH; y técnicas moleculares como PCR con transcripción inversa (*reverse transcription PCR* [RT-PCR])^{13,16}.

Las mutaciones del protooncogén B-Raf (B-Raf proto-oncogene [BRAF]) se observan en 2 % de los carcinomas de pulmón, son excluyentes con otras y aparecen en su mayoría en adenocarcinomas, sobre todo de tipo papilar (80 %). La mutación más frecuente es la BRAFV600E (Val600Glu, 50 %), predomina en mujeres y puede implicar una mayor agresividad tumoral, mientras que el resto son más habituales en varones o pacientes con hábito tabáquico¹³.

El tabaquismo se ha asociado fuertemente con las mutaciones de KRAS en el cáncer de pulmón. Dichas mutaciones proliferan más en las poblaciones occidentales frente a las asiáticas. El estado de KRAS como factor pronóstico en el cáncer de pulmón sigue siendo un tema de debate, con varios estudios que muestran hallazgos contradictorios. KRAS es la mutación conductora más prevalente en el CPCNP en los países occidentales; sin embargo, actualmente no hay terapias dirigidas aprobadas para su uso en pacientes con mutaciones en KRAS. La técnica utilizada para identificar estas mutaciones suele ser la PCR. Hasta el momento, no se recomienda su determinación de forma aislada¹⁷.

La activación oncogénica del gen del factor de transición epitelial mesenquimal [*mesenchymal epithelial transition factor* (MET)] en el CPCNP puede ocurrir principalmente por amplificación (1-5 %) o por la presencia de mutaciones en el exón 14 (3-4 %), que reducen la degradación de la proteína MET. Las alteraciones del exón 14 de MET consisten en mutaciones de salto en el exón 14 (98 %) y mutaciones en el exón 14 Y1003 (2 %). La técnica de elección para estudiar la amplificación de MET es



FISH, ya que permite estimar con más precisión el aumento en el número de copias y la amplificación clonal¹⁸.

Las mutaciones en el gen que codifica el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, también llamado ERBB2) impulsan aproximadamente el 3 % de los CPCNP no escamosos y se relacionan con el sexo femenino, los antecedentes de nunca fumar y un pronóstico precario, así como con una edad ligeramente más temprana y una incidencia más alta de metástasis cerebrales que el CPCNP sin mutaciones en HER2 o con otras mutaciones. En relación con las metodologías para evaluar el estado de HER2, la NGS basada en ADN o ARN es el método más apropiado para seleccionar a los pacientes, frente a la IHQ y el FISH¹⁹.

Las fusiones del gen reorganizado durante la transfección (*rearranged during transfection* [RET]) se observan en distintos tipos de tumores, con frecuencia en CPNCP de 1-2 %, principalmente en adenocarcinomas de pacientes no fumadores. El método de detección óptimo de la fusión RET es la NGS, pero también se pueden utilizar FISH o PCR²⁰. Las fusiones del receptor tirosin-kinasa neurotrófico (*neurotrophic tyrosine receptor kinase* [NTRK]) pueden estar presentes en una gran variedad de tumores, tanto en adultos como en pacientes de edad pediátrica, con frecuencia estimada en CPNCP menor de 1 %. Para la detección de estas alteraciones se recomiendan dos estrategias: mediante NGS, con un panel que incluya el estudio de los tres genes (es decir, NTRK1, 2 y 3) y un adecuado número de parejas de reordenamiento; o un cribado mediante IHQ con confirmación posterior obligatoria de todos los resultados positivos obtenidos mediante NGS^{13,19}.

Un biomarcador más accesible es la lactato deshidrogenasa (LDH), una enzima involucrada en el metabolismo anaerobio que ha sido asociada con procesos inflamatorios y de proliferación celular. Niveles elevados de LDH en suero se han vinculado con un mayor grado de agresividad tumoral y peor pronóstico en varios tipos de cáncer, incluyendo el CPCNP. Estudios recientes sugieren que la LDH podría ser un biomarcador útil en la monitorización de la respuesta a los inhibidores del punto de control inmunitario, debido a su relación con el microambiente tumoral y la inflamación sistémica²¹.

Los cambios epigenéticos son cambios heredables en el fenotipo o en la expresión genética, no atribuibles a cambios en la secuencia de ADN. Los dos principales tipos de regulación epigenética son metilación del ADN y modificación de histonas. Se evalúan biomarcadores epigenéticos de CP; por ejemplo, la hipermetilación de promotores parece un evento inicial en la carcinogénesis pulmonar, lo que es útil en la detección precoz. Es importante mencionar que algunos de estos cambios epigenéticos precoces se detectan con técnicas de recolección de muestras no invasivas o mínimamente invasivas, una característica importante para la pesquisa del cáncer. Por ejemplo, la metilación aberrante del ADN se detecta en esputo, lavado broncoalveolar y saliva de pacientes con CP²².



La carga de mutación tumoral, también conocida como la carga de mutación, es un biomarcador independiente para la inmunoterapia en muchos tipos de tumores, incluyendo el cáncer de pulmón. Esta se refiere al número de mutaciones somáticas presentes en el tumor después de la eliminación de los polimorfismos y mutaciones de línea germinal en el exoma estudiado. Las mutaciones adquiridas por las células tumorales pueden reflejarse como una estructura de la proteína anormal. A pesar de que este biomarcador aún no está validado para la práctica clínica, puede ser de ayuda para seleccionar pacientes candidatos a inmunoterapia. Los CPCNP con una alta carga de mutaciones son más sensibles a estos nuevos tratamientos²².

Es de destacar que la secuenciación de próxima generación con un panel que evalúe todos los genes accionables se considera hoy en día el enfoque recomendado más eficiente para llevar a cabo un diagnóstico molecular preciso y completo. Esto se debe a la capacidad de esta técnica.

CONCLUSIONES

El cáncer de pulmón constituye la principal causa de mortalidad por neoplasias a nivel mundial, con una incidencia y letalidad significativas. El diagnóstico temprano y preciso es fundamental para mejorar el pronóstico de los pacientes, los biomarcadores son una herramienta clave en este proceso. La identificación de alteraciones genómicas, como mutaciones en EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS, MET, HER2, RET y NTRK, permitió el desarrollo de terapias dirigidas que mejoran la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Así mismo, la lactato deshidrogenasa y los cambios epigenéticos, han surgido como herramientas prometedoras para evaluar la agresividad tumoral y la respuesta a terapias, incluida la inmunoterapia. La carga de mutación tumoral también se perfila como un predictor relevante de respuesta a tratamientos innovadores, aunque requiere mayor validación clínica. No obstante, se necesitan más investigaciones para optimizar la aplicación de estos biomarcadores en la práctica clínica, sobre todo en poblaciones de alto riesgo y en estadios iniciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zavala Hoppe AN, Recalde Chávez JZ, Saldarriaga García AJ, Quiroz Villafuerte WA. Epidemiología y factores de riesgo asociados al cáncer de pulmón en los países de Latinoamérica y Europa. MQRInvestigar [Internet]. 2024 [citado 26 de octubre de 2024];8(1):1483-99. Disponible en: <https://www.investigarmqr.com/ojs/index.php/mqr/article/view/957>
2. Arrieta O. Historia del cáncer de pulmón: desde Doll y Hill hasta las terapias de precisión. Med. [Internet]. 2021 [citado 26 de octubre de 2024];43(1):107-39. Disponible en: <https://revistamedicina.net/index.php/Medicina/article/view/1589>
3. Pupo Cruz VL, Hernández Velázquez FM, Santiesteban



- Rodrigues Bd, Aguilar Torres ES. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con cáncer de pulmón de células grandes en el Centro Oncológico de Holguín. *HolCien* [Internet]. 2021 [citado 26 de octubre de 2024]; 2 (3):e186. Disponible en: <https://revholcien.sld.cu/index.php/holcien/article/view/186>
4. Nazario DAM. Algunas especificidades en torno al cáncer de pulmón. *Rev Cub Med Mil* [Internet]. 2021 [citado 26 de octubre de 2024] ;50(1):e210725. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedmil/cmm2021/cmm211r.pdf>
 5. Cuba. Ministerio de Salud Pública (MINSAP). Anuario Estadístico de Salud 2023 [Internet]. La Habana: MINSAP. Dirección Nacional de Estadísticas de Salud; 2024 [citado 26 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadistica/ssalud/2024/09/30/anuarioestadistico-de-salud-2023/>
 6. Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci*. [Internet]. 2021 [citado 26 de octubre de 2024];22(16):8661. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34445366/>
 7. Xie Y. Early lung cancer diagnostic biomarker discovery by machine learning methods. *Transl Oncol*. [Internet]. 2021 [citado 26 de octubre de 2024];14(1):100907. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33217646/>
 8. 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*. [Internet]. 2019 [citado 27 de octubre de 2024];14(3):343-357. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30529598/>
 9. Valencia-Rico CL. Cáncer de pulmón, tendencias desde la perspectiva del cuidado. *Revista urug. enferm*. [Internet] 2022 [citado 27 de octubre de 2024]; 17(2):e504. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2301-03712022000101504&lng=es.
 10. Waisberg F, Basbus L, Rodríguez A, Ángel M, Sánchez R, Castagneris N, Enrico D, Mandó P. Recomendaciones de la Asociación Argentina de Oncología Clínica de testeo molecular para alteraciones somáticas en cáncer de mama, colon, pulmón no micrótico y tumores genitourinarios. *RevOnco* [Internet]. 2024 [citado 27 de octubre de 2024];29(1):15. Disponible en: <https://oncologiaclinica.aaoc.org.ar/index.php/oncologiaclinica/article/view/168>
 11. Rivasa S, Armiséna R. El cáncer de pulmón de células no pequeñas en la era de la medicina de precisión. *Rev. Med. Clin. Condes* [Internet]. 2022 [citado 27 de octubre de 2024];



- 33(1) 25-35. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864022000025>
12. Isla D, et al. Nueva actualización de las recomendaciones para la determinación de biomarcadores predictivos en el carcinoma de pulmón no célula pequeña: Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. Rev. Esp. Patol. [Internet]. 2023 [citado 27 de octubre de 2024];56(2): 97-112. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699885523000077?via%3Dihub#sec0070>
 13. Cáceres Lavernia HH. Tratamiento con inhibidores tirosina cinasa en pacientes con cáncer de pulmón. Rev Cub Oncol [Internet]. 2022 [citado 27 de octubre de 2024]; 20(1): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <https://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/173>
 14. Páramo González DL, Flores Vega YI, Gracia Medina EA. Evolución del tratamiento del cáncer de pulmón no células pequeñas con enfermedad ALK positiva. Rev Cub Oncol [Internet]. 2020 [citado 27 de octubre de 2024]; 18 (1):e07. Disponible en: <https://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/7>
 15. Casallas-Gómez A. Inmunohistoquímica y arquitectura genómica en el cáncer pulmonar: perspectiva desde la cirugía de tórax. rev. colomb. neumol. [Internet]. 2021 [citado 27 de octubre de 2024];33(1):6-18. Disponible en: <https://revistas.asoneumocito.org/index.php/rcneumologia/articulo/view/547>
 16. Corral de la Fuente E, Olmedo Garcia ME, Gomez Rueda A, Lage Y, Garrido P. Targeting KRAS in Non-Small Cell Lung Cancer. Front Oncol. [Internet]. 2022 [citado 28 de octubre de 2024];11:792635. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2021.792635/full>
 17. Tan AC, Tan DSW. Targeted Therapies for Lung Cancer Patients With Oncogenic Driver Molecular Alterations. J Clin Oncol.[Internet]. 2022 [citado 28 de octubre de 2024];40(6):611-625. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34985916/>
 18. B.T. Li. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant NonSmall-Cell Lung Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2022 [citado 28 de octubre de 2024]; 386(3):241-251. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34534430/>
 19. Belli C. Progresses Toward Precision Medicine in RETaltered Solid Tumors. Clin Cancer Res [Internet]. 2022 [citado 28 de octubre de 2024]; 26(23):6102-6111. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-1587>
 20. Rosique Aznar C, Valcuende Rosique A, Rosique Robles D, Sánchez Alcaraz A. Relación entre la lactato deshidrogenasa y la supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que reciben inmunoterapia.

- Granja Hosp. [Internet]. 2024 [citado 28 de octubre de 2024]: S1130-6343(24)00151-X. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39358085/>
21. Feria Díaz GE, González Benítez SN, Miguel Cruz MA. Genes involucrados en el cáncer pulmonar. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2021 [citado 28 de octubre de 2024]; 40(2): e1189. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002021000300018&lng=es.
22. Herbst R. LBA79 Association between tissue TMB (tTMB) and clinical outcomes with pembrolizumab monotherapy (pembro) in PD-L1-positive advanced NSCLC in the KEYNOTE-010 and -042 trials. Ann. Oncol. [Internet]. 2021 [citado 28 de octubre de 2024]; 30(Supl5):v916-v917. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092375341960437>

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

SNL: conceptualización e ideas; metodología; investigación; curación de datos; análisis formal; visualización; redacción borrador original; redacción, revisión y edición.

YER: conceptualización e ideas; metodología; investigación; curación de datos; visualización; redacción, revisión y edición.

MdICMJ: investigación; curación de datos; redacción, revisión y edición.

Todos estuvieron de acuerdo con la versión final del trabajo.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

No se recibió financiación externa.

