

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Farmacia



**CÁNCER DE PULMÓN:
PANORAMA ACTUAL, RETOS Y
AVANCES EN EL TRATAMIENTO**

HÉCTOR SANTIAGO RUIZ

Villaviciosa de Odón, 05/06/2025

Índice

1. Introducción	2
2. Objetivos	3
2.1 Objetivo general:	3
2.2 Objetivos específicos:	3
3. Metodología	3
4. Epidemiología	4
4.1 Incidencia y prevalencia global y local	4
4.2 Factores de riesgo: tabaquismo, carcinógenos ambientales, predisposición genética	5
5. Biología del cáncer de pulmón.....	6
5.1 Tipos de cáncer de pulmón.....	6
5.2 Microambiente tumoral	7
5.3 Inflamación, hipoxia, angiogénesis y metástasis.	9
5.4 Patogénesis del cáncer de pulmón: Vías de señalización alteradas, mutaciones genéticas	10
6. Diagnóstico.....	14
6.1 Signos y síntomas clínicos	14
6.2 Métodos de diagnóstico: Imagenología, técnicas invasivas, biomarcadores	14
6.3 Estadios del cáncer de pulmón	15
7. Tratamientos actuales	16
7.1 Cirugía: Indicaciones y técnicas quirúrgicas.....	16
7.2 Radioterapia: Tipos, eficacia, efectos secundarios.....	16
7.3 Quimioterapia: Fármacos utilizados, esquemas terapéuticos.....	18
7.4 Terapias inmunológicas (anti PD-L1, anti PD-1).....	18
7.5 Terapia dirigida.....	19
8. Discusión.....	21
9. Conclusión y perspectivas de futuro	23
10. Bibliografía.....	24

Resumen

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de mortalidad oncológica mundial debido principalmente a su diagnóstico tardío y alta agresividad. Existen dos tipos principales: el carcinoma de células no pequeñas, más frecuente, y el de células pequeñas, más agresivo. Sus principales factores de riesgo incluyen el tabaquismo, los factores genéticos y la exposición a carcinógenos como el radón, asbesto, y contaminación ambiental. La biología del CP implica alteraciones moleculares y genéticas (EGFR, KRAS, ALK, entre otros) y un microambiente tumoral que favorece la inmunosupresión y la metástasis. El diagnóstico combina imagenología avanzada (TC, PET-TC, RM), técnicas invasivas (broncoscopia, biopsia líquida) e identificación de biomarcadores moleculares. La clasificación TNM permite estadificar la enfermedad y definir estrategias terapéuticas. Los tratamientos actuales incluyen cirugía en estadios iniciales, radioterapia, quimioterapia con dobletes de platino, terapias inmunológicas y terapias dirigidas contra mutaciones específicas. La inmunoterapia ha revolucionado el manejo del CP avanzado, y la medicina personalizada permite adaptar tratamientos según perfiles moleculares del tumor. Los retos actuales incluyen la resistencia terapéutica, la detección precoz, el abordaje del microambiente tumoral y la mejora en la calidad de vida del paciente.

Palabras clave: cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, epidemiología, tabaquismo, factores de riesgo, mutaciones genéticas, microambiente tumoral, metástasis, diagnóstico, inmunohistoquímica, biomarcadores, estadificación TNM, cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida.

1. Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial, con una elevada tasa de incidencia y mortalidad, representando un grave problema de salud pública. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se trata de la principal causa de muerte oncológica con millones de fallecimientos anuales. Esta alta letalidad se debe en gran parte al diagnóstico tardío, cuando el cáncer ya se encuentra en etapas avanzadas, lo que limita la eficacia de los tratamientos. El CP se caracteriza por el crecimiento descontrolado de células anormales en el tejido pulmonar con capacidad de invadir tejidos circundantes, formar tumores, y generar metástasis a través de la sangre o del sistema linfático. En la actualidad, existen dos tipos principales de CP según las características histológicas de las células afectadas: cáncer de pulmón

de células no pequeñas (CPCNP), el más abundante, y el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), más agresivo y con menor tasa de supervivencia. [1,2] En el marco de la Agenda 2030, los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) abordan el CP de forma integral. El ODS 3 se centra en reducir la mortalidad por enfermedades no transmisibles promoviendo estilos de vida saludables y mejorando el acceso universal a servicios de salud. El ODS 4 es clave para fomentar campañas de prevención y educación sobre factores de riesgo como el tabaquismo y, por último, los ODS 1 y 10 resaltan la necesidad de un acceso equitativo a tratamientos y diagnósticos tempranos adecuados para toda la población, sin distinción socioeconómica. (Figura 1)

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Analizar en profundidad el cáncer de pulmón, su impacto en la sociedad actual, epidemiología, patogénesis, métodos diagnósticos, estrategias terapéuticas actuales y emergentes con el fin de aportar conocimientos actualizados y contribuir a la sensibilización de la enfermedad desde el punto de vista de la medicina personalizada.

2.2 Objetivos específicos

- Examinar la incidencia y prevalencia del cáncer de pulmón tanto a nivel internacional como a nivel global, así como sus principales factores de riesgo.
- Descripción de la patogénesis del cáncer de pulmón incluyendo factores genéticos más importantes.
- Revisión de los métodos diagnósticos actuales incluyendo biopsias, biomarcadores moleculares e imagenología.
- Explorar las diferentes opciones de tratamiento disponibles, desde cirugía y radioterapia hasta inmunoterapia y terapias dirigidas.
- Analizar el impacto de la medicina personalizada e inmunoterapia en la mejora de los tratamientos y la supervivencia de los pacientes.

3. Metodología

Este trabajo se basa en una revisión bibliográfica sistematizada sobre el cáncer de pulmón. Se trata de un estudio basado en la recopilación, análisis y síntesis crítica de la literatura científica

publicada en bases de datos especializadas como PubMed, Scopus y Google Scholar así como informes de organismos oficiales como la OMS, la Sociedad Americana contra el cáncer o la Sociedad Española de Oncología Médica. Para garantizar la calidad y relevancia de los datos, se emplearon términos MeSH; operadores booleanos (“AND, OR, NOT”) criterios de inclusión y exclusión: estudios originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías clínicas con acceso completo publicados entre los años 2010 y 2025.

4. Epidemiología

4.1 Incidencia y prevalencia global y local

El CP es uno de los tipos de cáncer más comunes y letales a nivel mundial. Su incidencia varía según factores geográficos, hábitos de vida, exposición a sustancias nocivas y al acceso a los sistemas sanitarios. En las últimas décadas, las tendencias epidemiológicas han mostrado cambios significativos debido a la reducción del tabaquismo en algunos países, la implementación de programas de detección precoz y el desarrollo de nuevas terapias. El CP, es el segundo cáncer más diagnosticado a nivel global sólo superado por el cáncer de mama. Según la OMS y la Agencia Internacional para la investigación del Cáncer (IARC), en el año 2020 se registraron aproximadamente 2,2 millones de casos nuevos, representando el 11,4% de todos los casos a nivel mundial y 1,8 millones de muertes, lo que representa un 18% de todos los fallecimientos debidos a procesos tumorales. [2] Según la *American Cancer Society* (ACS) (Figura 2), se ha estimado que para este año 2025, la tasa de nuevos casos de CP aumentará hasta aproximadamente 225.000 nuevos casos y se producirán aproximadamente 125.000 muertes sólo en los Estados Unidos superando ampliamente las cifras estimadas de otros tipos tumorales como el de mama. [1]

La distribución histológica muestra predominancia por el adenocarcinoma (39%) seguido del carcinoma de células escamosas (25%), carcinoma de células pequeñas (11%) y carcinoma de células grandes un 8%. [3] Estas proporciones varían según el sexo y la región geográfica ya que en mujeres el adenocarcinoma representa hasta el 57% de los casos. A nivel geográfico, Asia oriental presenta la mayor incidencia seguido de Europa central y América del Norte. [2,3] A día de hoy, existe una tendencia preocupante debido al aumento significativo del número de casos en mujeres. [4] (Figura 3).

A nivel nacional, las tendencias actuales globales se mantienen (Figura 4). En el año 2024 se diagnosticaron más de 30.000 nuevos casos de CP en España. En hombres, se diagnosticaron más de 20.000 mientras que en mujeres 10.000 nuevos diagnósticos. Además, la incidencia en mujeres aumentó un 12,3% respecto al año anterior. Para este año 2025 se estima que se produzcan aproximadamente 35.000 nuevos casos de esta enfermedad. [5,6]

En cuanto a la mortalidad, según datos del Instituto Nacional de Estadística, en el año 2022 el cáncer fue la segunda causa de muerte (24,7%) sólo superado por las enfermedades cardiovasculares (26,1%) y en 2023, las cifras de mortalidad por tumores se igualaron a las cardiovasculares por primera vez en la historia con un 26,5%. [5-7]

4.2 Factores de riesgo: tabaquismo, carcinógenos ambientales, predisposición genética

El tabaco es el principal factor de riesgo de enfermedad y muerte a nivel mundial. La OMS estima que se producen aproximadamente más de 8 millones de muertes a causa del tabaco, de las cuáles, 1,3 millones se corresponden con el tabaquismo pasivo. [8,9] Respecto al CP, el tabaco representa entre el 70-90% del riesgo, dependiendo del sexo. El riesgo de padecer la enfermedad en comparación con los no fumadores es de hasta 30 veces más. [10] La propiedad carcinogénica del tabaco reside en el humo ya que contiene más de 7000 sustancias químicas, 60 de ellas reconocidas como cancerígenas.[11] Afortunadamente, la incidencia en el consumo de tabaco está disminuyendo, pero existe una tendencia preocupante por el aumento en el uso de vapeadores y cigarrillo electrónicos los cuales también contienen sustancias tóxicas y carcinogénicas. [8]

El radón es un gas radiactivo natural que se produce tras la desintegración del uranio-238 que se acumula en espacios interiores. Según la OMS, es la segunda causa principal de CP y la primera en no fumadores; y se estima que puede ser el responsable de hasta el 14% de los casos de CP. Su acción carcinogénica se debe a la radiación ionizante que provoca daño en el ADN e induce mutaciones en genes oncóticos como KRAS. [8,12]

La contaminación ambiental es otro factor clave del CP asociado a más de 250.000 muertes anuales debido a la respuesta inflamatoria y el daño oxidativo que provoca. Los principales contaminantes del aire son los hidrocarburos aromáticos policíclicos, el ozono, el dióxido de nitrógeno y el material particulado (PM), en especial la PM_{2,5}, reconocidas por la IARC como cancerígeno del grupo I y asociadas a inflamación crónica y daño oxidativo pulmonar. [8,13]

Los principales metales pesados implicados en el desarrollo del CP son el arsénico, el cadmio y el asbesto, reconocidos por la IARC como carcinógenos pulmonares del grupo I. [8] El arsénico se asocia con la exposición crónica al agua contaminada. El cadmio se obtiene por inhalación, encontrándose elevadas concentraciones en fumadores y acumulándose en el pulmón y en el riñón; y el asbesto se estima que es responsable del 5-7% de los casos de CP a nivel global, siendo la primera causa de muerte por cáncer ocupacional. [8,14-16]

Entre los factores de riesgo intrínsecos, destacan la edad, el sexo y la predisposición genética. La edad aproximada en el momento del diagnóstico es de 65-70 años [1]. El sexo también es importante por una mayor susceptibilidad de las mujeres por factores metabólicos y hormonales; y aunque el CP no se considera hereditario, se han identificado mutaciones relacionadas con la predisposición individual. [17]

5. Biología del cáncer de pulmón

5.1 Tipos de cáncer de pulmón

La clasificación del CP se fundamenta en criterios histológicos y moleculares que permiten diferenciar los diferentes subtipos patológicos, lo cual es esencial para el diagnóstico, toma de decisiones terapéuticas y pronóstico de la enfermedad. El CP se divide en dos tipos principales:

Por un lado, el CPCNP es el principal tipo de CP, representando aproximadamente el 85% de todos los casos. El adenocarcinoma es el subtipo más común con una representación aproximada del 50% y tiene su origen en las células glandulares del epitelio pulmonar. El adenocarcinoma, presenta múltiples subtipos clínicos en función del patrón de crecimiento. Los más comunes son el patrón lepidico y el patrón acinar. No obstante, según el estado avanzado de la enfermedad, pueden coexistir diferentes patrones. [1,18,19] El carcinoma de células escamosas abarca el 30% de los casos de CPCNP. Tiene su origen en las células escamosas del tejido epitelial de las vías respiratorias centrales y se caracteriza principalmente por la hiperqueratinización del tumor que da lugar a la formación de perlas córneas observables mediante microscopía. [1,18,20] El carcinoma de células grandes es el subtipo con menor incidencia. Históricamente, representaba el 10% de los casos. Sin embargo, el desarrollo de la inmunohistoquímica ha permitido que muchas subclases se hayan reclasificado como el carcinoma basoloide, ahora clasificado como una subclase del carcinoma de células escamosas. Es por ello, que la incidencia actual se encuentra

muy reducida y se trate, por tanto, de un tumor raro. Morfológicamente, el carcinoma de células grandes es un tumor indiferenciado que se diagnostica por exclusión de los caracteres típicos del resto de neoplasias pulmonares. [18,21]

Por otro lado, el carcinoma de células pequeñas (CPCP) representa el 15% restante de todos los casos de CP y fue agrupado en el año 2015 por la OMS en el grupo de los tumores neuroendocrinos ya que el CPCP tiene su origen en las células neuroendocrinas de las vías aéreas centrales. Morfológicamente, se caracteriza por presentar células pequeñas y ovaladas con núcleos hipercromáticos, una mayor proporción núcleo-citoplasma y numerosas células en mitosis. La principal propiedad del CPCP es su gran capacidad para migrar a través de los ganglios linfáticos y vasos sanguíneos, convirtiéndole en el subtipo de CP más agresivo y con mayor mortalidad [18,22,23] Una de las subclases de tumor neuroendocrino más importantes es el carcinoma neuroendocrino de células grandes con una representación del 3% de todos los CP. [18]

5.2 Microambiente tumoral

El microambiente tumoral (TME) es el entorno celular y molecular que rodea y mantiene al tumor. El TME representa, por tanto, un ecosistema en el que las células cancerígenas y las no cancerígenas conviven sobre una matriz extracelular (MEC) vascularizada, generando un ambiente dinámico y único que evoluciona con el desarrollo de la enfermedad. Factores como el pH, el suministro de oxígeno y la accesibilidad a metabolitos y nutrientes, están en constante cambio afectando directamente a la proliferación tumoral y a la respuesta al tratamiento. [24-27]

La génesis de células cancerosas promueve el reclutamiento y diferenciación de células no malignas que provocan una modificación de la MEC y la vasculatura. La comunicación entre células sanas y malignas se produce mediante moléculas de adhesión como las selectinas o las integrinas; o a través de señales paracrinas como las citocinas o factores de crecimiento. La MEC no es un mero soporte, sino que actúa como medio de comunicación regulando la proliferación y señalización mecano-química. Las células malignas provocan daño tisular que activa el reclutamiento de las células inmunes y desencadena la respuesta innata (macrófagos tipo 1 (M1) y *natural killers* (NK)). Esta respuesta provoca la liberación de moléculas asociadas a daño que atraen a las células presentadoras de antígeno, en especial, a las células dendríticas (DC) responsables de la respuesta adaptativa al presentar los antígenos a los linfocitos T CD8 (LT-CD8)

y CD4 (LT-CD4) que llevan a cabo la respuesta citotóxica sobre las células malignas. No obstante, el TME, a parte de su actividad antitumoral, también puede potenciar la progresión de la enfermedad debido a la actividad protumoral e inmunosupresora de las células tumorales o las del entorno como los linfocitos T reguladores (Tregs), macrófagos tipo 2 (M2), fibroblastos asociados al cáncer (CAF) o células supresoras derivadas de mieloides (MDSC). [24-27] (Figura 5)

En cuanto a la inmunidad adaptativa, los LT-CD8 ejercen su actividad citotóxica mediante la liberación de perforinas y granzimas o a través del sistema FASL-FAS (CD95) que destruye las células malignas mediante la inducción de apoptosis. Sin embargo, estas células presentan en superficie altos niveles de puntos de control inmunes que las inactivan como el receptor de muerte programada (PD-1), la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), el gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3) o la inmunoglobulina de células T y dominio de mucina 3 (TIM3). Los LT-CD4 o linfocitos T *helper* (Th) se dividen en dos tipos los Th1 y los Th2. Los Th1 poseen actividad antigénica ya que son los que ayudan a la síntesis y estimulación de los LT-CD8 gracias a la secreción de interferón gamma (IFN γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α); mientras que el Th2 está relacionado con efectos carcinógenos como la activación de los M2. El IFN γ actúa potenciando la diferenciación y la citotoxicidad de los LT-CD8, induce la apoptosis de las células malignas mediante la activación de la vía JAK-STAT1 e inhibe la acción de los M2, importantes inmunosupresores. Los Tregs, son un subtipo de LT-CD4 que presenta la proteína *Forkhead box P3* (FOXP3) en superficie y ejerce una función totalmente inmunosupresora. La actividad biológica normal de estas células es evitar una respuesta excesiva de los LT-CD8 contra células propias que reconoce como antígenos. En casos tumorales, inhibe los mecanismos citotóxicos y promueve el crecimiento maligno gracias a la liberación de interleuquinas (IL-10 y IL-35) y factor de crecimiento transformante β (TGF-B). [24-27]

En cuanto a la inmunidad innata, la principal respuesta citotóxica la llevan a cabo los macrófagos asociados a tumores (MAT) y las células NK. Los MAT se clasifican en dos grupos los M1 y M2. Los M1 son los responsables de llevar a cabo la actividad anticancerígena. Se activan en presencia de IFN γ y liberan TNF α y óxido nítrico o fagocitan para eliminar las células tumorales y potenciar la inflamación mientras que los M2; fomentan el desarrollo tumoral y la inmunosupresión secretando IL-10, TGF-B y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Las CD son responsables de la regulación de la respuesta inmune adaptativa. Las CD tipo 1 inician la respuesta

citotóxica de los LT-CD8 mientras que las CD tipo 2 la respuesta de los LT-CD4. Los MDSC son células inmunosupresoras de la respuesta inmune adaptativa. Esas moléculas expresan ligandos de puntos de control inmune y liberan IL-10 y TGF-B suprimiendo la función de los LT-CD8. Además, tienen la capacidad de suprimir la actividad de las CD y NK. [24-27]

Por último, los CAF desempeñan un papel estructural fundamental ya que sintetizan las sustancias que componen la MEC, la remodelan para favorecer el crecimiento tumoral y promover la angiogénesis; y facilitan el reclutamiento de Tregs, MAT y MDSC. [24-27]

El estudio detallado de estos componentes es crucial para entender la progresión de la enfermedad y diseñar nuevas terapias. También permite establecer pronósticos más precisos ya que la predominancia de los componentes antitumorales se asociará con un pronóstico más favorable.

5.3 Inflamación, hipoxia, angiogénesis y metástasis.

El CP se desarrolla en un contexto inflamatorio que, lejos de ser solo una respuesta inmunitaria, favorece la transformación maligna, la proliferación de células tumorales, la evasión inmune y la metástasis. La exposición a agentes tóxicos daña el epitelio bronquial y estimula una respuesta inflamatoria caracterizada liberación de moléculas proinflamatorias como la (IL-6, TNF α , IL-1 β), factores de crecimiento (TGF-B, VEGF) y prostaglandinas. [10,24]

El CP se desarrolla en un TME caracterizado por la falta de oxígeno (hipoxia) y una necesidad constante de generación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) para sostener el crecimiento neoplásico. A medida que el tumor se desarrolla, las necesidades oxigénicas del tumor aumentan, lo que genera regiones de hipoxia tisular. A partir de 2 mm, el tumor debe tener su propia fuente de suministro. Bajo esta situación, las células tumorales estimulan la producción del factor inducible por hipoxia 1-alfa (HIF1 α) que activa la vía de síntesis de VEGF, promoviendo la formación de vasos sanguíneos anómalos y la evasión de la apoptosis. [24,28,29]

La metástasis representa la fase más letal del CP. Una vez que se ha establecido el tumor primario y los nuevos vasos sanguíneos necesarios para su proliferación, las células rompen la cohesión celular y degradan la MEC. Mediante la transición epitelio-mesenquimal, las células pierden la adhesión al epitelio mediante la pérdida de unión a las proteínas de anclaje y adquieren rasgos mesenquimales que aumentan la motilidad de las células. Una vez que las células tumorales entran en contacto con los vasos sanguíneos, penetran en ellos generalmente asistidas por macrófagos.

No obstante, en el torrente circulatorio, deben resistir al estrés mecánico y a la inmunovigilancia, para lo cual es imprescindible la adhesión a las plaquetas. Cuando alcanzan el órgano diana, se adhieren al endotelio, atraviesan la pared vascular e instalan el nuevo nicho tumoral. En este punto, la interacción con los CAF, MAT y células endoteliales genera un nuevo TME rico en factores de crecimiento que promueven la supervivencia, la angiogénesis y la proliferación de las células colonizadoras. Se ha descrito que el CP muestra tropismo metastásico principalmente hacia el hueso y cerebro (30%), seguido de las glándulas suprarrenales (17%) y el hígado (13%). [24,25,28]

5.4 Patogénesis del cáncer de pulmón: Vías de señalización alteradas, mutaciones genéticas

La patogénesis del CP es un proceso complejo que se desarrolla debido a un conjunto de factores genéticos y epigenéticos. El proceso de iniciación del CP supone la transformación de una célula epitelial bronquial en una célula maligna a través de una serie de eventos genotóxicos y de selección clonal. Esta transformación se produce debido a mutaciones en genes supresores de tumores (TSG) y protooncogenes que liberan a las células de los mecanismos que regulan la apoptosis y la división celular. Los protooncogenes más comunes y frecuentes son el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), *Kirsten rat sarcoma viral oncogene* (KRAS), receptor de la tirosina quinasa del linfoma anaplásico (ALK), protooncogén B-RAF (BRAF), ROS protooncogén 1 (ROS1) y el receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos (HGFR) también conocido como MET. Los TSG más importantes en el CP son el TP53, gen que codifica la proteína de retinoblastoma 1 (RB1) y el gen homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN) [30,31]

La tirosina quinasa es una familia de enzimas que catalizan la transferencia de un grupo fosfato desde el ATP a residuos de tirosina en proteínas diana. Esta fosforilación tirosina dependiente es un mecanismo clave de señalización celular pues permite modular la actividad, localización o interacción de las proteínas implicadas en proliferación, supervivencia, diferenciación y migración celular mediante la activación de vías de señalización celular a través de receptores (RTK) como la MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK), PI3K/AKT/mTOR o JAK/STAT. [32] (Figura 6)

La vía MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK) es una de las rutas de transducción de señales más relevantes en el cáncer de pulmón, especialmente en el CPCNP. Tras la activación de un receptor tirosina quinasa como EGFR o ALK, se activa la proteína GTPasa RAS, que recluta y activa RAF (principalmente BRAF). Esta fosforila a MEK1/2, que a su vez activa ERK1/2, el cual transloca

al núcleo y regula factores de transcripción involucrados en proliferación y diferenciación celular. Mutaciones en genes como KRAS, EGFR o BRAF provocan una activación constitutiva de esta vía, independientemente del estímulo inicial lo que contribuye a la proliferación descontrolada y a la resistencia a terapias dirigidas. [33]

La vía JAK/STAT es una ruta de señalización celular clave en procesos de proliferación, supervivencia y respuesta inmune. Se activa en presencia de factores de crecimiento o citoquinas como la IL-6 o IFN γ que se unen a los receptores de membrana, provocando la fosforilación de las proteínas JAK (*Janus kinase*) que a su vez activan moléculas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT). La fosforilación de STAT forma dímeros que translocan al núcleo y regulan genes relacionados con el crecimiento celular, apoptosis e invasión tumoral. Además, esta ruta está muy relacionada con TME debido a que la activación de estas vías por citoquinas inflamatorias promueve la expresión de PD-1/PD-L1 y, por tanto, la evasión inmunológica. [34]

La vía PI3K/AKT/mTOR es fundamental en la regulación de procesos celulares. En el CPCNP esta vía suele estar hiperactivada debido a mutaciones en genes como PI3K, pérdida de función PTEN o mutaciones activadoras en EGFR o KRAS. La activación comienza cuando factores de crecimiento como EGF estimulan RTK, activando la PI3K (*phosphatidylinositol 3-kinase*) que fosforila PIP2 a PIP3. Esta molécula recluta y activa AKT, que a su vez activa mTOR induciendo la proliferación y el crecimiento celular. [31,33]

En cuanto a los protooncogenes, el EGFR es una proteína transmembrana con actividad tirosina quinasa perteneciente a la familia ErbB. Al unirse a ligandos (EGF o TGF α), se desencadenan diversas cascadas de señalización celular como PI3K/AKT/mTOR, MAPK y JAK/STAT. Cuando muta esta proteína, se produce una alteración de la conformación del dominio catalítico que favorece su activación constitutiva en ausencia de ligando. Las mutaciones activadoras se producen casi exclusivamente en el dominio quinasa y las más frecuentes son la mutación puntual L858R y las deleciones en el exón 19 representando aproximadamente el 50% de las mutaciones en dominio quinasa. Además, la mutación T790M es reconocida como mecanismo de resistencia frente a los inhibidores. Se han descrito estas mutaciones en el 15% de los casos de CPCNP en pacientes occidentales y de hasta un 40% en poblaciones asiáticas. [31-33,35]

El gen KRAS es un oncogén que pertenece a la familia RAS que codifica una proteína G con actividad GTPasa. KRAS es una isoforma de la proteína RAS que se encuentra en el 80% de los casos. Esta proteína alterna entre una forma activada unida a GTP y una forma inactiva unida a GDP. Cuando se une GTP, KRAS transmite señales a través de la vía MAPK y la vía PI3K/AKT/mTOR. Las mutaciones en KRAS impiden su inactivación, manteniéndolo en estado activo de forma continua. Las mutaciones más importantes se producen en el codón 12 del segundo exón siendo las más representativas la G12D, la G12V y G12C, esta última muy asociada al tabaquismo. Se estima que KRAS se encuentra mutada en 25-40% de los CPCNP. Además, todas las mutaciones KRAS son mutuamente excluyentes con otras mutaciones conductoras como EGFR, ALK o BRAF. [31,32,35,36]

El gen BRAF codifica una quinasa serina/treonina de la familia RAF que participa en la cascada de señalización MAPK. Las alteraciones génicas en BRAF representan el 1-3% de los casos de CPCNP. Las más frecuentes son la V600E que se encuentra en aproximadamente un 50%, seguido de la G469A (35%) y la D594G (10%) y se producen en el dominio quinasa, aunque también se pueden producir otras mutaciones como la G468A que afectan al dominio de activación del gen o a la dimerización de BRAF. [31,32,35,37]

ALK es un gen que codifica para una proteína tirosina quinasa transmembrana que forma parte de la familia de los receptores de insulina. La reordenación génica de ALK constituye un evento oncogénico clave. La mutación más determinante es la fusión entre el gen ALK y el gen de la proteína similar a la 4 asociada a los microtúbulos del equinodermo (EML4). Esta mutación origina una proteína quimérica, ALK-EML4, que conserva el dominio quinasa, pero queda desregulada y, por tanto, su activación es independiente de ligando. La activación de ALK activa las vías PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT y MAPK lo que desemboca en proliferación celular e inhibición de la apoptosis. ROS1, al igual que ALK, codifica para una tirosina quinasa de membrana homóloga a ALK (homología de un 50%) y forma parte de la familia de los receptores de la insulina. Las fusiones ROS1 resultan en quimeras con actividad constitutiva. Las más representativas son la ROS1-CD74 y ROS1-SDC4 (sindecán-4). Se han detectado la fusión ALK-EML4 y ROS1 entre un 3-7% y 1-2% respectivamente en los casos de CPCNP. [31,32,35,38,39]

El gen MET codifica para un receptor tirosina quinasa que regula la proliferación celular en respuesta a su ligando, el HGF, activando las vías PI3K/AKT/mTOR y MAPK. En el CP, MET se

convierte en un impulsor oncogénico principalmente mediante amplificación génica, lo que provoca una sobreexpresión de la proteína en la membrana, y mutaciones en el sitio de empalme del exón 14, responsable de la estabilidad y vida prolongada al eliminar el sitio de unión de la ubiquitina para su posterior degradación. La incidencia de la mutación es del 3-4% en el adenocarcinoma. [31,32,35,40]

En cuanto a los TSG, el TP53 es un gen que codifica para la proteína p53, una fosfoproteína que actúa como un factor de transcripción que regula el ciclo celular y la apoptosis. En condiciones normales, esta proteína se encuentra controlada por la MDM2 (*murine doble minute 2*) y la ubiquitina E3 encargadas de su degradación. En condiciones de estrés celular como hipoxia, daño en el ADN o estrés oxidativo, p53 se fosforila y acetila, disociándose de MDM2 e iniciando la detención del ciclo celular en fase G1, mediante la activación de p21 que inhibe las quinasas dependientes de ciclinas (CDKs); fomentando la reparación del DNA e induciendo la apoptosis con la expresión de genes apoptóticos. Las mutaciones en este gen se suelen acumular en el dominio de unión al ADN y en su gran mayoría son mutaciones sin sentido que generan proteínas incompletas que son degradadas con facilidad. Se estima que las mutaciones en TP53 se encuentran en el 50% de los casos de CPCNP y en más del 90% del CPCP. [31,41,42]

El gen Rb1 codifica para la proteína de retinoblastoma cuya función en el organismo es regular la transición G1-S del ciclo celular. En su forma inactivada, Rb se encuentra hipofosforilada y unida al factor de transcripción E2F. En presencia de estímulos mitogénicos, las CDKs se asocian con ciclinas y fosforilan Rb, liberando los factores de transcripción e induciendo la entrada programada en la fase S del ADN. Mutaciones en este gen pueden eliminar por completo la expresión de Rb, lo que les permite a las células cancerígenas evadir el punto de control G1-S de forma permanente, favoreciendo una proliferación rápida y descontrolada. Este tipo de mutaciones se encuentran en el 90% de los casos de CPCP. En el CPCNP, las mutaciones en Rb sólo se observan en un 10-15% y afectan principalmente a los inhibidores de CDKs, la p16. La vía p16^{INK4A} inhibe la fosforilación dependiente de ciclinas evitando la progresión del ciclo celular y se encuentra alterada en el 80% de los casos de CPCNP. [31,42,43]

Por último, el gen PTEN codifica una fosfatasa que transforma el PIP3 en PIP2, antagonizando la señalización de la vía PI3K/AKT/mTOR. Al eliminar PIP3, PTEN impide la activación de AKT regulando negativamente la proliferación, supervivencia y el crecimiento celular. Las mutaciones

en este gen producen una hiperactivación de la vía lo que incrementa la proliferación celular y la evasión de la apoptosis. Las mutaciones en PTEN se encuentran en el 5% de los CPCNP, aunque se ha reportado que el 75% de los CPCNP presentan una expresión reducida. [31,44]

6. Diagnóstico

6.1 Signos y síntomas clínicos

La sintomatología del CP es variada e inespecífica, lo que dificulta el diagnóstico temprano. Los síntomas respiratorios son los más frecuentes y están relacionados con la ubicación del tumor en el árbol bronquial; la tos persistente, especialmente en fumadores, es el signo inicial más común. La hemoptisis, disnea y dolor torácico también son reveladores, junto con sibilancias y síntomas generales como cansancio y pérdida de peso. Además, pueden surgir síndromes paraneoplásicos como el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética que conduce a hiponatremia y síntomas neurológicos (confusión, convulsiones, etc.); o el síndrome de Cushing. Finalmente, cuando el tumor metastatiza, pueden aparecer síndromes de compresión local como el síndrome de la vena cava superior o el síndrome de Horner. [1,30,45]

6.2 Métodos de diagnóstico: Imagenología, técnicas invasivas, biomarcadores

El diagnóstico del CP requiere un enfoque escalonado y multimodal. Inicia con una evaluación clínica que incluye una anamnesis detallada de los factores de riesgo, es decir, tabaquismo, exposiciones ambientales y antecedentes familiares; así como una exploración física. Es fundamental el cribado de población de alto riesgo de entre 50-80 años, con antecedentes de tabaquismo significativo en los últimos 15 años. [46]

Los estudios de imagen confirman y precisan la extensión del proceso. La radiografía de tórax, aunque es rápida y accesible, es de baja sensibilidad por lo que se recurre a la tomografía computarizada (TC) para obtener una visión 3D del tórax, definiendo con exactitud el tamaño, forma y relación del tumor. La TC de baja dosis (LDCT) emplea una dosis reducida de radiación ionizante, lo cual la hace adecuada para programas de cribado anual a pesar de sus limitaciones como el alto coste y los falsos positivos mientras que la tomografía por emisión de positrones (PET-TC) ayuda a diferenciar lesiones malignas de benignas mediante la visualización de zonas

con elevada metabolización de glucosa. Por último, la resonancia magnética completa la estadificación al revelar información sobre posibles metástasis cerebrales. [1,30,46,47]

Para confirmar el diagnóstico se requiere la obtención de tejido pulmonar. La broncoscopia es la técnica principal para obtener muestras histológicas mientras que la ecografía endobronquial permite una biopsia mínimamente invasiva de los ganglios linfáticos. También se pueden obtener muestras mediante una citología del esputo o toracocentesis en caso de derrame pleural. [1,30,46,47] Una vez obtenido el tejido, se clasifica histológicamente mediante técnicas de caracterización molecular e inmunohistoquímica para detectar mutaciones u otros biomarcadores relevantes para el tratamiento. La inmunohistoquímica permite detectar la expresión de proteínas específicas tumorales como la napsina A y el factor de transcripción tiroideo (TTF1) del adenocarcinoma o p40 y la citoqueratina 5/6 para el carcinoma de células escamosas; y para la selección de una terapia adecuada (expresión de EGFR, KRAS, PD-1/PD-L1, etc.).[32,35] Como prueba complementaria, se puede realizar una hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) para identificar alteraciones genéticas estructurales como las amplificaciones génicas de MET o los reordenamientos cromosómicos de ALK y ROS1. Por último, la secuenciación de nueva generación (NGS) permite secuenciar masivamente y de forma paralela el genoma de las muestras con herramientas como la PCR multiplex de elevada especificidad y sensibilidad. [32]

En caso de que no se pueda obtener una muestra de tejido, se recurre a una biopsia líquida, una técnica mínimamente invasiva que permite analizar el ADN tumoral circulante y células tumorales circulantes, liberadas al torrente sanguíneo por el tumor, para detectar alteraciones genéticas del cáncer mediante técnicas NGS. [46,47]

6.3 Estadios del cáncer de pulmón

Una vez que se ha diagnosticado la enfermedad, es necesario estadificar el progreso de la enfermedad para determinar el pronóstico del paciente y seleccionar el tratamiento más adecuado. Esta clasificación se basa en el sistema TNM, elaborado por la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) y la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), y aplicable tanto para el CPCNP como para el PCP. Esta clasificación tiene en cuenta el tamaño y extensión local del tumor primario, la afectación de los ganglios linfáticos regionales y la presencia o ausencia de metástasis. Se estima que en el momento del diagnóstico del CPCNP, el 20-25% se encuentren en estadio I-

II, un 35% en estadio III y un 40% en estadio IV, mientras que, en el CPCP, un 35% se encuentran en estadios I-III (estadio limitado) y un 65% en estadio IV (estadio avanzado). [30,46] (Figura 7)

7. Tratamientos actuales

7.1 Cirugía: Indicaciones y técnicas quirúrgicas

La cirugía es fundamental en el tratamiento del CP, especialmente en los estadios I, II, y IIIA del CPCNP. El objetivo principal de la cirugía es la extirpación completa del tumor y de los tejidos y ganglios linfáticos circundantes para evaluar la propagación del cáncer y maximizar las probabilidades de curación. Existen diversas intervenciones quirúrgicas según la función pulmonar del paciente y las características del tumor. [1,30] La neumonectomía se basa en la extirpación total del pulmón y está indicada para tumores situados cerca del centro del pecho o que no se pueden extraer mediante una lobectomía. [1,48] La lobectomía consiste en la extracción completa del lóbulo que contiene el tumor y se trata de la técnica quirúrgica *gold standard* por su elevada efectividad, bajo riesgo de recurrencia y preservación pulmonar adecuada. [1,48,49] Finalmente, la segmentectomía consiste en la extracción de un segmento del lóbulo afectado y está indicada para tumores pequeños o cuando la funcionalidad pulmonar se encuentra comprometida. [1,48,49]

La cirugía del CP es una operación complicada que conlleva riesgos significativos como hemorragias, infecciones y complicaciones graves, incluida la muerte. Sin embargo, se han desarrollado nuevos mecanismos para mejorar la eficiencia de la cirugía a través de la cirugía asistida por vídeo (VATS) o por robots (RATS), que han permitido realizar incisiones más pequeñas y precisas, reduciendo complicaciones y tiempos de hospitalización. [1,50]

7.2 Radioterapia: Tipos, eficacia, efectos secundarios

La radioterapia (RT) es un tratamiento común en el cáncer que emplea altas dosis de radiación para matar o frenar el crecimiento de las células cancerosas al dañar su ADN, lo que causa que dejen de replicarse y mueran. En el CP, la RT se indica en aproximadamente el 77% de los pacientes a lo largo de su tratamiento. Este enfoque se combina frecuentemente con quimioterapia, cuando el tumor no es reseccable o el paciente no puede someterse a una cirugía. También se utiliza para tratar restos cancerígenos post-cirugía, como coadyuvante para reducir el tamaño tumoral y facilitar su extracción y, en estadios finales para ralentizar la metástasis y aliviar síntomas. [51,52]

Actualmente, existen dos tipos de RT para tratar el CP: la braquiterapia y la RT de rayo externo. La braquiterapia es exclusiva del CPCNP y se fundamenta en la aplicación de una pequeña fuente radiactiva sobre el tumor o en vías respiratorias adyacentes a través de una broncoscopia o cirugía. Su principal ventaja es la acción localizada del material radioactivo, minimizando daños en tejidos sanos. [1,53] La RT de rayo externo es la más habitual y se usa para CPCNP y CPCP. Esta terapia consiste en la aplicación de radiación externa al tumor, siendo la RT con fotones la más utilizada por una mayor eficacia y penetrabilidad que la RT con electrones, protones o neutrones, que son mejores para cánceres superficiales. [1,51,52]

Las innovaciones tecnológicas han mejorado la precisión de las radiaciones ionizantes gracias a la RT en tres dimensiones (3D) y la tomografía computarizada en cuatro dimensiones (4DCT) que permiten verificar la localización del tumor antes y durante la terapia aumentando la eficacia y minimizando reacciones adversas. [1,51,52] La RT de intensidad modulada (IMRT) es una técnica tridimensional que dirige la radiación desde varios puntos y modula la dosis que impactan en los tejidos sanos adyacentes, siendo particularmente útil cuando el tumor está cerca a otros órganos. Por otro lado, la RT ablativa estereotáctica (SABR) implica la administración de una dosis alta de radiación enfocada desde diferentes ángulos con el objetivo de reducir la cantidad de tratamientos requeridos y alcanzar la máxima precisión. [1,51,52]

SABR es la técnica de elección en pacientes con CPCNP en estadio I y II cuando la cirugía no es factible, mostrando una tasa de supervivencia general del 77% respecto a un 59% obtenido de otras técnicas radioterápicas. En estadio III, se emplea generalmente junto con quimioterapia mientras que en estadio IV, solo proporciona una leve mejora en la supervivencia y un alivio sintomático. En CPCP, la RT está indicada en estadio limitado con un beneficio de supervivencia a corto plazo (2-3 años) del 5% y una reducción tumoral del 25%. [51,52]

Sin embargo, la RT presenta ciertas limitaciones, primero, por la cantidad de reacciones adversas a corto plazo como fatigas, náuseas, vómitos, esofagitis, tos o dermatitis mientras que también se puede producir efectos crónicos que agraven la situación clínica del paciente como fibrosis pulmonar, neumonitis o afectación a estructuras vecinas; [1,51] y segundo por la resistencia a la RT que desarrollan algunos tumores. Un mecanismo de resistencia clave es la hipoxia tumoral ya que el oxígeno actúa como potenciador biológico de la radiación al participar en la formación de

radicales libres por lo que, en un entorno hipóxico, el oxígeno disponible es insuficiente para estabilizar estos radicales reduciendo el efecto citotóxico de la RT. [54]

7.3 Quimioterapia: Fármacos utilizados, esquemas terapéuticos

La quimioterapia (QT) representa un tratamiento esencial tanto en el CPCNP como en el CPCP, aunque en los últimos años, los tratamientos dirigidos y la inmunoterapia hayan transformado el manejo del CP avanzado. La QT se basa en la administración de fármacos citotóxicos para destruir las células tumorales mediante interferencias en procesos biológicos fundamentales como la replicación del ADN, la síntesis de proteínas o la mitosis. Sin embargo, estos agentes no discriminan entre las células malignas y sanas lo que origina múltiples reacciones adversas. Los esquemas de QT combinan fármacos que actúan a diferentes niveles para aumentar la eficacia antitumoral y reducir la aparición de resistencias. [1,55]

En el CPCNP, la QT neoadyuvante se emplea antes de la cirugía para reducir el tumor y los ganglios linfáticos afectados mientras que la QT adyuvante se aplica postcirugía en pacientes en estadios II y IIIA para erradicar remanencias no detectadas. [1,55] En estadios más avanzados, la QT adquiere un carácter paliativo orientado a prolongar la supervivencia y preservar la calidad de vida. En esta etapa, es fundamental el diagnóstico histológico y molecular para una adecuada selección del tratamiento. Los protocolos utilizados incluyen dobletes de platino en combinación con otros agentes como la vinblastina. En el adenocarcinoma es más efectivo el pemetrexed frente al paclitaxel o la gemcitabina, utilizados en el carcinoma de células escamosas. [56,57]

En el CPCP, la quimioterapia es el tratamiento de elección. En estadio limitado, el protocolo estándar consiste en un derivado del platino en monoterapia o con etopósido; y en estadio extenso, se mantiene el mismo esquema. En recaídas menores a tres meses, se debe iniciar tratamiento de segunda línea con un derivado del platino con irinotecán, topotecán o paclitaxel. Además, recientemente, la FDA aprobó el uso de lurbinectedina, un inhibidor de la ARN polimerasa II, como medicamento huérfano, mostrando una mejoría en la supervivencia [22,23,58]

7.4 Terapias inmunológicas (anti PD-L1, anti PD-1)

La inmunoterapia (IT) ha revolucionado el tratamiento del CP mediante inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI) que bloquean los mecanismos de evasión tumoral al sistema inmune.

La IT utiliza principalmente anticuerpos monoclonales que inhiben proteínas reguladoras (Figura 8) y se han consolidado como una opción terapéutica en estadios avanzados de la enfermedad al reactivar la respuesta inmunitaria para que los LT reconozcan y destruyan las células neoplásicas. La selección del esquema farmacológico dependerá de la expresión de los niveles de ICI y de la presencia de mutaciones oncogénicas. [26,27,57,58] En el CPCNP, la IT se ha consolidado en estadios avanzados y metastásicos donde se emplea como tratamiento de primera línea sola o combinada con QT en función de la expresión de PD-1/PD-L1. En pacientes con alta expresión de PD-L1 (>50%), el tratamiento de elección es el pembrolizumab en monoterapia. En expresiones menores, se recomienda su uso en combinación con QT. Otras alternativas son el atezolizumab o el durvalumab, tratamiento estándar de mantenimiento en pacientes en estadio III tras quimio-radioterapia. En pacientes donde la QT no se recomienda, se sugiere el tratamiento combinado de nivolumab e ipilimumab, inhibidor de CTLA-4, con el fin de potenciar la activación del sistema inmune al inicio del tratamiento. [26,57] En el CPCP, los tratamientos de primera línea son atezolizumab o durvalumab con QT. En estos esquemas, la IT, se administra de forma conjunta con la QT en la primera línea y continúa en régimen de mantenimiento con la IT. [26,58]

Actualmente se están ensayando nuevas moléculas frente a nuevos ICI como por ejemplo el relatlimab, un inhibidor de LAG-3; o el cobalimomab, inhibidor de TIM-3, así como anticuerpos biespecíficos. [27] No obstante, en presencia de mutaciones aberrantes, el tratamiento con ICI está contraindicado debido a la baja expresión tumoral de ICI y a una mayor toxicidad. [26]

7.5 Terapia dirigida

Las terapias dirigidas (TT) han transformado el paradigma terapéutico en pacientes con mutaciones oncogénicas, inhibiendo selectivamente proteínas o vías de señalización alteradas. La elección de una TT depende del estudio molecular del tumor y es crucial monitorizar la evolución del paciente para adaptar el tratamiento a la aparición de resistencias. [56,59]

Como se ha descrito, EGFR es una de las alteraciones más prevalentes en el CPCNP. Según la mutación se elige entre diferentes generaciones de inhibidores. En pacientes con la mutación en el exón 19 o L858R los inhibidores de primera (gefitinib y erlotinib) y segunda generación (afatinib y dacomitinib) son eficaces mientras que para la mutación T790M, el tratamiento de elección es el osimertinib, un inhibidor de tercera generación. Si el CP sigue progresando se deben considerar

protocolos de QT o tratamientos experimentales como el amivantamab, un anticuerpo biespecífico contra EGFR y MET. [33,56,57,59]

Respecto a KRAS, las TT no se sugieren como tratamiento de primera línea ya las mutaciones KRAS se benefician más con QT o IT. Hasta ahora, solo se han desarrollado inhibidores para la mutación G12C, el sotorasib y el adagrasib, empleados como terapia de rescate. Mutaciones como G12D y G12V todavía no cuentan con tratamientos específicos por lo que deben seguir con esquemas de QT e IT estándar. [36,56,57,59]

Para el tratamiento del CP con mutación BRAF V600E se ha aprobado el uso de una combinación de inhibidores específicos de BRAF como el dabrafenib o el encorafenib junto con los inhibidores de la MEK, trametinib y binimetinib, lo cual es más efectivo que el uso individual de los inhibidores. Esta terapia puede usarse tanto en primera como en segunda línea, pero mutaciones distintas a V600E como G469A o D594G, requieren de los esquemas de QT e IT. [56,57,59]

Las alteraciones moleculares de ALK impulsaron el desarrollo de múltiples inhibidores, siendo el primero el crizotinib, un inhibidor trifuncional que inhibe a ALK, ROS1 y MET. Sin embargo, la aparición de resistencias y su limitada penetración en el sistema nervioso central (SNC) motivaron el desarrollo de inhibidores de segunda (ceritinib, alectinib y brigatinib) y tercera generación (lorlatinib). El tratamiento de primera línea es alectinib, brigatinib o lorlatinib, este último utilizado en caso de resistencias como la mutación G1202R. [42,60,61,63] Estos inhibidores también poseen actividad anti ROS1. El tratamiento de elección en pacientes con esta mutación es el crizotinib pero debido a la falta de actividad en el SNC se han desarrollado nuevos inhibidores como entrectinib y repotrectinib así como el ensayo con los inhibidores de ALK. [56,57,59]

En relación con MET, las principales alteraciones son la amplificación del gen MET y la mutación en el exón 14. No obstante, hoy en día sólo existen terapias disponibles para pacientes con mutación del exón 14, el capmatinib y tepanomib, fármacos de primera elección mientras que en circunstancias específicas también se puede usar crizotinib. [40,56,57,59]

Finalmente, en el CPCP las TT han mostrado un desarrollo más limitado debido a que la frecuencia de mutaciones accionables es extremadamente rara y aún no se han desarrollado terapias frente a TP53, Rb1 y PTEN. [42] Aun así, se están investigando varios blancos moleculares como los

inhibidores del ligando tipo delta 3 (DLL3) o los inhibidores de la poli ADP-ribosa polimerasa (PARP) con moléculas como la rovalpituzumab tesirina o veliparib respectivamente. [58]

8. Discusión

El CP sigue representando uno de los desafíos más importantes para la salud pública mundial, no solo por su elevada incidencia y mortalidad, sino por la complejidad de su abordaje diagnóstico y terapéutico. A través de esta revisión se han abordado los principales aspectos que configuran la realidad de esta enfermedad, integrando los conocimientos sobre epidemiología, patogénesis, diagnóstico, tratamiento y perspectivas futuras en el marco de la medicina personalizada.

Desde un enfoque epidemiológico, los datos reflejan una preocupante persistencia en la alta prevalencia del CP, especialmente en países con elevado consumo de tabaco. Aunque se ha observado una leve disminución de la incidencia en varones en algunos países desarrollados, el aumento entre las mujeres y los jóvenes evidencia un cambio en los patrones de riesgo que merece una revisión continua de las políticas de prevención. La influencia del tabaquismo sigue siendo abrumadoramente dominante, pero no debe subestimarse el papel de otros factores como la exposición ambiental a carcinógenos, la contaminación atmosférica y la predisposición genética. En relación con la patogénesis, el CP es un modelo paradigmático de enfermedad oncológica con múltiples rutas de alteración molecular. Se ha confirmado el papel de las mutaciones en genes como EGFR, ALK, KRAS o ROS1, que no solo ayudan a comprender la biología tumoral, sino que han permitido desarrollar tratamientos dirigidos altamente específicos. Esta caracterización molecular ha promovido un cambio radical en la manera de concebir y tratar el CP, contribuyendo al avance de la medicina personalizada. La identificación de estos biomarcadores también ha revolucionado el diagnóstico y la clasificación tumoral, haciendo imprescindible la biopsia molecular como herramienta diagnóstica de primera línea.

En cuanto al diagnóstico, las técnicas de imagen continúan siendo una piedra angular, pero su combinación con métodos invasivos y, más recientemente, con pruebas líquidas, ha aumentado la sensibilidad y especificidad de los diagnósticos precoces. La detección temprana es un objetivo prioritario, ya que el pronóstico mejora significativamente en estadios iniciales. Sin embargo, gran parte de los diagnósticos aún se realiza en etapas avanzadas, lo que subraya la necesidad de programas de cribado más eficaces, especialmente en poblaciones de riesgo.

El abordaje terapéutico del CP ha evolucionado de forma notable en la última década. Si bien las opciones tradicionales como la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia siguen siendo fundamentales, el desarrollo de terapias dirigidas e inmunoterapias ha supuesto una revolución en la eficacia y personalización del tratamiento. La inmunoterapia, mediante inhibidores de puntos de control inmunológico, ha demostrado un beneficio significativo en la supervivencia global de pacientes con enfermedad avanzada, marcando un antes y un después en el tratamiento oncológico. Del mismo modo, las terapias dirigidas han demostrado una elevada eficacia en subgrupos específicos de pacientes con mutaciones identificadas, aunque el desarrollo de resistencias secundarias plantea nuevos retos que están siendo abordados mediante combinaciones terapéuticas o el diseño de nuevos inhibidores. En este contexto, la medicina personalizada no solo permite una mayor efectividad terapéutica, sino que reduce la toxicidad y mejora la calidad de vida del paciente, lo cual es particularmente relevante en una patología tan agresiva.

A pesar de estos avances, los retos persisten. La accesibilidad desigual a terapias de última generación, las limitaciones en recursos diagnósticos en ciertos entornos sanitarios y la necesidad de programas preventivos más agresivos siguen condicionando el impacto global de las estrategias actuales. En este sentido, la implementación de campañas de concienciación, el fomento del abandono del tabaco y el acceso equitativo a pruebas de cribado y terapias innovadoras son elementos clave para mejorar el pronóstico poblacional.

Finalmente, se vislumbran múltiples oportunidades para el futuro. La investigación en inteligencia artificial aplicada a la detección de patrones radiológicos, la mejora de las técnicas de biopsia líquida, el desarrollo de vacunas terapéuticas y la edición genética son líneas prometedoras que podrían transformar el panorama actual. Asimismo, la inclusión del paciente en la toma de decisiones terapéuticas, como parte del enfoque centrado en la persona, representa un cambio necesario en la práctica clínica moderna.

En conclusión, este trabajo ha permitido cumplir los objetivos planteados, ofreciendo una visión integral y actualizada del CP. La convergencia entre avances científicos, tecnología médica y un abordaje individualizado augura una transformación progresiva en la lucha contra esta enfermedad. No obstante, el compromiso social, político y sanitario seguirá siendo esencial para que estos avances se traduzcan en un verdadero impacto sobre la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

9. Conclusión y perspectivas de futuro

El CP continúa siendo una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial, a pesar de los significativos avances científicos y tecnológicos de las últimas décadas. Este trabajo ha permitido llevar a cabo un análisis exhaustivo de los distintos aspectos que configuran esta patología, desde su epidemiología hasta las opciones terapéuticas emergentes, subrayando la importancia de un enfoque integral y actualizado.

Entre las conclusiones más relevantes, destaca el papel central del tabaquismo como factor de riesgo primario, lo que pone en evidencia la necesidad de fortalecer las políticas de prevención primaria, especialmente en poblaciones vulnerables y jóvenes. Asimismo, la detección precoz continúa siendo una meta prioritaria. A pesar de los avances en imagenología y marcadores moleculares, una gran proporción de diagnósticos se realiza en estadios avanzados, lo cual limita las posibilidades terapéuticas y reduce drásticamente la supervivencia.

Desde el punto de vista patogénico, el conocimiento profundo de las alteraciones moleculares ha transformado el paradigma de tratamiento de la enfermedad. La identificación de mutaciones específicas ha permitido la introducción de terapias dirigidas altamente eficaces para subtipos concretos de pacientes, mejorando notablemente la supervivencia y reduciendo la toxicidad. En paralelo, la irrupción de la inmunoterapia ha abierto nuevas vías terapéuticas, aunque no exentas de desafíos, como la aparición de resistencias o la identificación de pacientes respondedores.

Uno de los principales logros del trabajo es la validación del valor de la medicina personalizada como eje estratégico en el manejo actual del cáncer de pulmón. Esta aproximación no solo permite una mejor selección de tratamientos, sino que contribuye a optimizar recursos y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, para consolidar este modelo, es indispensable garantizar el acceso equitativo a los estudios moleculares y a los tratamientos innovadores, algo que aún representa un reto en muchos sistemas sanitarios.

La revisión también ha puesto de manifiesto la importancia de la colaboración multidisciplinar en el abordaje de la enfermedad. El trabajo coordinado entre diferentes especialidades médicas y científicas ha demostrado ser clave para lograr diagnósticos precisos, seleccionar tratamientos adecuados y realizar un seguimiento eficaz del paciente.

En cuanto a las perspectivas futuras, se vislumbran varios ejes de desarrollo que podrían redefinir el abordaje del CP en los próximos años. Por un lado, la mejora de las técnicas de biopsia líquida y la implementación de tecnologías de secuenciación de nueva generación facilitarán un

diagnóstico menos invasivo, más rápido y preciso. Por otro, la aplicación de algoritmos de inteligencia artificial en la interpretación de imágenes diagnósticas y la predicción de respuesta terapéutica promete aumentar la eficiencia clínica.

Además, el desarrollo de vacunas terapéuticas, las estrategias de combinación inmunoterapéutica y la ingeniería genética mediante técnicas como CRISPR representan avances que aún están en fases tempranas, pero con gran potencial transformador. CRISPR (del inglés *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) es una herramienta de edición genética que permite modificar secuencias específicas del ADN de forma precisa, con aplicaciones potenciales en la corrección de mutaciones asociadas al cáncer o en la potenciación del sistema inmune frente a células tumorales. Aunque todavía se encuentra en fase experimental en oncología, su versatilidad y precisión abren nuevas posibilidades terapéuticas para el futuro. En paralelo, la educación sanitaria y la promoción de estilos de vida saludables deben reforzarse para incidir en la prevención primaria, aspecto esencial para reducir la carga de enfermedad.

Finalmente, el empoderamiento del paciente, la toma de decisiones compartida y el seguimiento centrado en la persona se perfilan como componentes imprescindibles en la medicina del futuro. No solo desde una perspectiva ética, sino también como herramienta para mejorar la adherencia terapéutica y los resultados clínicos.

En resumen, aunque el CP sigue siendo una patología compleja y letal, los avances científicos, el desarrollo tecnológico y el enfoque personalizado abren un horizonte esperanzador. Será necesario mantener el esfuerzo investigador, optimizar la gestión de recursos y fomentar la equidad en el acceso para que el conocimiento acumulado se traduzca en beneficios reales para los pacientes.

10. Bibliografía

1. ¿Qué es el cáncer de pulmón? (s. f.). <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-pulmon/acerca/que-es-cancer-de-pulmon.html>
2. The International Agency for Research on Cancer (IARC). (s. f.). *Global Cancer Observatory*. <https://gco.iarc.fr/en>
3. Zhang, Y., Vaccarella, S., Morgan, E., Li, M., Etxeberria, J., Chokunonga, E., Manraj, S. S., Kamate, B., Omonisi, A., & Bray, F. (2023). Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study. *The Lancet Oncology*, 24(11), 1206-1218. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00444-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00444-8)

4. Florez, N., Kiel, L., Riano, I., Patel, S., DeCarli, K., Dhawan, N., Franco, I., Odai-Afotey, A., Meza, K., Swami, N., Patel, J., & Sequist, L. V. (2023). Lung Cancer in Women: The Past, Present, and Future. *Clinical Lung Cancer*, 25(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2023.10.007>
5. Home | Redecan. (s. f.). <https://redecan.org/es>
6. Sistema. (s. f.). El cáncer en cifras | SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. <https://seom.org/publicaciones/el-cancer-en-espanyacom>
7. INE - Instituto Nacional de Estadística. (s. f.). <https://www.ine.es/>
8. Shehata, S. A., Toraih, E. A., Ismail, E. A., Hagra, A. M., Elmorsy, E., & Fawzy, M. S. (2023). Vaping, Environmental Toxicants Exposure, and Lung Cancer Risk. *Cancers*, 15(18), 4525. <https://doi.org/10.3390/cancers15184525>
9. World Health Organization: WHO. (2023, 31 julio). Tabaco. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
10. Walser, T., Cui, X., Yanagawa, J., Lee, J. M., Heinrich, E., Lee, G., Sharma, S., & Dubinett, S. M. (2008). Smoking and Lung Cancer: The Role of Inflammation. *Proceedings Of the American Thoracic Society*, 5(8), 811-815. <https://doi.org/10.1513/pats.200809-100th>
11. Warren, G. W., & Cummings, K. M. (2013). Tobacco and Lung Cancer: Risks, Trends, and Outcomes in Patients with Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 33, 359-364. https://doi.org/10.14694/edbook_am.2013.33.359
12. Zeeb, Hajo, Shannoun, Ferid & World Health Organization. (2009). WHO handbook on indoor radon: a public health perspective. *World Health Organization*. <https://iris.who.int/handle/10665/44149>
13. Cohen, A. J., Brauer, M., Burnett, R., Anderson, H. R., Frostad, J., Estep, K., Balakrishnan, K., Brunekreef, B., Dandona, L., Dandona, R., Feigin, V., Freedman, G., Hubbell, B., Jobling, A., Kan, H., Knibbs, L., Liu, Y., Martin, R., Morawska, L., . . . Forouzanfar, M. H. (2017). Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *The Lancet*, 389(10082), 1907-1918. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30505-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30505-6)
14. Wei, S., Zhang, H., & Tao, S. (2019). A review of arsenic exposure and lung cancer. *Toxicology Research*, 8(3), 319-327. <https://doi.org/10.1039/c8tx00298c>

15. Nawrot, T. S., Martens, D. S., Hara, A., Plusquin, M., Vangronsveld, J., Roels, H. A., & Staessen, J. A. (2015). Association of total cancer and lung cancer with environmental exposure to cadmium: the meta-analytical evidence. *Cancer Causes & Control*, 26(9), 1281-1288. <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0621-5>
16. Ospina, D., Villegas, V. E., Rodríguez-Leguizamón, G., & Rondón-Lagos, M. (2019). Analyzing biological and molecular characteristics and genomic damage induced by exposure to asbestos. *Cancer Management and Research*, Volume 11, 4997-5012. <https://doi.org/10.2147/cmar.s205723>
17. Brennan, P., Hainaut, P., & Boffetta, P. (2010). Genetics of lung-cancer susceptibility. *The Lancet Oncology*, 12(4), 399-408. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70126-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70126-1)
18. Travis, W. D., Brambilla, E., Nicholson, A. G., Yatabe, Y., Austin, J. H., Beasley, M. B., Chirieac, L. R., Dacic, S., Duhig, E., Flieder, D. B., Geisinger, K., Hirsch, F. R., Ishikawa, Y., Kerr, K. M., Noguchi, M., Pelosi, G., Powell, C. A., Tsao, M. S., & Wistuba, I. (2015). The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *Journal Of Thoracic Oncology*, 10(9), 1243-1260. <https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000630>
19. Young, T. J., Salehi-Rad, R., Ronaghi, R., Yanagawa, J., Shahrouki, P., Villegas, B. E., Cone, B., Fishbein, G. A., Wallace, W. D., Abtin, F., & Barjaktarevic, I. (2022). Predictors of Invasiveness in Adenocarcinoma of Lung with Lepidic Growth Pattern. *Medical Sciences*, 10(3), 34. <https://doi.org/10.3390/medsci10030034>
20. Niu, Z., Jin, R., Zhang, Y., & Li, H. (2022). Signaling pathways and targeted therapies in lung squamous cell carcinoma: mechanisms and clinical trials. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01200-x>
21. Rekhtman, N., & Travis, W. D. (2019). Large No More: The Journey of Pulmonary Large Cell Carcinoma from Common to Rare Entity. *Journal Of Thoracic Oncology*, 14(7), 1125-1127. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.04.014>
22. Wang, Y., Zou, S., Zhao, Z., Liu, P., Ke, C., & Xu, S. (2020). New insights into small-cell lung cancer development and therapy. *Cell Biology International*, 44(8), 1564-1576. <https://doi.org/10.1002/cbin.11359>
23. Megyesfalvi, Z., Gay, C. M., Popper, H., Pirker, R., Ostoros, G., Heeke, S., Lang, C., Hoetzenecker, K., Schwendenwein, A., Boettiger, K., Bunn, P. A., Renyi-Vamos, F., Schelch, K., Prosch, H., Byers, L. A., Hirsch, F. R., & Dome, B. (2023). Clinical insights

- into small cell lung cancer: Tumor heterogeneity, diagnosis, therapy, and future directions. *CA A Cancer Journal for Clinicians*, 73(6), 620-652. <https://doi.org/10.3322/caac.21785>
24. De Visser, K. E., & Joyce, J. A. (2023). The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell*, 41(3), 374-403. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.02.016>
25. Lim, J. U., Lee, E., Lee, S., Cho, H. J., Ahn, D. H., Hwang, Y., Choi, J. Y., Yeo, C. D., Park, C. K., & Kim, S. J. (2023). Current literature review on the tumor immune microenvironment, its heterogeneity and future perspectives in treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Translational Lung Cancer Research*, 12(4), 857-876. <https://doi.org/10.21037/tlcr-22-633>
26. Cascone, T., Fradette, J., Pradhan, M., & Gibbons, D. L. (2021). Tumor Immunology and Immunotherapy of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 12(5), a037895. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a037895>
27. Wang, L., Jia, Q., Chu, Q., & Zhu, B. (2023). Targeting tumor microenvironment for non-small cell lung cancer immunotherapy. *Chinese Medical Journal - Pulmonary and Critical Care Medicine*, 1(1), 18-29. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2022.11.001>
28. Popper, H. H. (2016). Progression and metastasis of lung cancer. *Cancer And Metastasis Reviews*, 35(1), 75-91. <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9618-0>
29. Lugano, R., Ramachandran, M., & Dimberg, A. (2019). Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cellular And Molecular Life Sciences*, 77(9), 1745-1770. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03351-7>
30. Smolarz, B., Łukasiewicz, H., Samulak, D., Piekarska, E., Kołaciński, R., & Romanowicz, H. (2025). Lung Cancer—Epidemiology, Pathogenesis, Treatment and Molecular Aspect (Review of Literature). *International Journal of Molecular Sciences*, 26(5), 2049. <https://doi.org/10.3390/ijms26052049>
31. Cooper, W. A., Lam, D. C. L., O'Toole, S. A., & Minna, J. D. (2013). Molecular biology of lung cancer. *PubMed*, 5 Suppl 5, S479-90. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.03>
32. Zhu, Q., Zhang, S., Ding, X., He, B., & Zhang, H. (2017b). Driver genes in non-small cell lung cancer: Characteristics, detection methods, and targeted therapies. *Oncotarget*, 8(34), 57680-57692. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17016>

33. Wee, P., & Wang, Z. (2017). Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways. *Cancers*, 9(5), 52. <https://doi.org/10.3390/cancers9050052>
34. Mohrherr, J., Haber, M., Breitenacker, K., Aigner, P., Moritsch, S., Voronin, V., Eferl, R., Moriggl, R., Stoiber, D., Györffy, B., Brcic, L., László, V., Döme, B., Moldvay, J., Dezső, K., Bilban, M., Popper, H., Moll, H. P., & Casanova, E. (2019). JAK–STAT inhibition impairs K-RAS-driven lung adenocarcinoma progression. *International Journal Of Cancer*, 145(12), 3376-3388. <https://doi.org/10.1002/ijc.32624>
35. Villalobos, P., & Wistuba, I. I. (2016). Lung cancer biomarkers. *Hematology/Oncology Clinics Of North America*, 31(1), 13-29. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2016.08.006>
36. Karimi, N., & Moghaddam, S. J. (2023). KRAS-Mutant Lung Cancer: Targeting Molecular and Immunologic Pathways, Therapeutic Advantages and Restrictions. *Cells*, 12(5), 749. <https://doi.org/10.3390/cells12050749>
37. Uehara, Y. (2023). Molecular mechanism and clinical outcome of non-small cell lung cancer patients with high BRAF expression. *Translational Lung Cancer Research*, 12(3), 401-404. <https://doi.org/10.21037/tlcr-23-103>
38. Elshatlawy, M., Sampson, J., Clarke, K., & Bayliss, R. (2023). EML4-ALK biology and drug resistance in non-small cell lung cancer: a new phase of discoveries. *Molecular Oncology*, 17(6), 950-963. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13446>
39. Neel, D. S., Allegakoen, D. V., Olivas, V., Mayekar, M. K., Hemmati, G., Chatterjee, N., Blakely, C. M., McCoach, C. E., Rotow, J. K., Le, A., Karachaliou, N., Rosell, R., Riess, J. W., Nichols, R., Doebele, R. C., & Bivona, T. G. (2018). Differential Subcellular Localization Regulates Oncogenic Signaling by ROS1 Kinase Fusion Proteins. *Cancer Research*, 79(3), 546-556. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-1492>
40. Robinson, K. W., & Sandler, A. B. (2013). The Role of MET Receptor Tyrosine Kinase in Non-Small Cell Lung Cancer and Clinical Development of Targeted Anti-MET Agents. *The Oncologist*, 18(2), 115-122. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0262>
41. Mogi, A., & Kuwano, H. (2011). TP53 Mutations in Nonsmall Cell Lung Cancer. *BioMed Research International*, 2011(1). <https://doi.org/10.1155/2011/583929>
42. Papavassiliou, K. A., Sofianidi, A. A., Gogou, V. A., Anagnostopoulos, N., & Papavassiliou, A. G. (2024). P53 and Rb Aberrations in Small Cell Lung Cancer (SCLC): From Molecular

- Mechanisms to Therapeutic Modulation. *International Journal Of Molecular Sciences*, 25(5), 2479. <https://doi.org/10.3390/ijms25052479>
43. Bhateja, P., Chiu, M., Wildey, G., Lipka, M. B., Fu, P., Yang, M. C. L., Ardeshir-Larijani, F., Sharma, N., & Dowlati, A. (2019). Retinoblastoma mutation predicts poor outcomes in advanced non small cell lung cancer. *Cancer Medicine*, 8(4), 1459-1466. <https://doi.org/10.1002/cam4.2023>
44. Sirhan, Z., Alojair, R., Thyagarajan, A., & Sahu, R. P. (2023). Therapeutic Implications of PTEN in Non-Small Cell Lung Cancer. *Pharmaceutics*, 15(8), 2090. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15082090>
45. Kim, J., Lee, H., & Huang, B. W. (2022, 15 mayo). *Lung Cancer: Diagnosis, Treatment Principles, and Screening*. AAFP. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2022/0500/p487.html>
46. Nooreldeen, R., & Bach, H. (2021). Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *International Journal Of Molecular Sciences*, 22(16), 8661. <https://doi.org/10.3390/ijms22168661>
47. Ning, J., Ge, T., Jiang, M., Jia, K., Wang, L., Li, W., Chen, B., Liu, Y., Wang, H., Zhao, S., & He, Y. (2021). Early diagnosis of lung cancer: ¿which is the optimal choice? *Aging*, 13(4), 6214-6227. <https://doi.org/10.18632/aging.202504>
48. Kang, M. (2025). Evolution of Lung Cancer Surgery: Historical Milestones, Current Strategy, and Future Innovations. *Journal Of Chest Surgery*. <https://doi.org/10.5090/jcs.25.025>
49. Bertolaccini, L., Casiraghi, M., Uslenghi, C., Diotti, C., Mazzella, A., Caffarena, G., & Spaggiari, L. (2024). Advances in lung cancer surgery: the role of segmentectomy in early-stage management. *Expert Review Of Respiratory Medicine*, 18(9), 669-675. <https://doi.org/10.1080/17476348.2024.2324083>
50. Sihoe, A. D. L. (2020). Video-assisted thoracoscopic surgery as the gold standard for lung cancer surgery. *Respirology*, 25(S2), 49-60. <https://doi.org/10.1111/resp.13920>
51. Vinod, S. K., & Hau, E. (2020). Radiotherapy treatment for lung cancer: Current status and future directions. *Respirology*, 25(S2), 61-71. <https://doi.org/10.1111/resp.13870>

52. Brown, S., Banfill, K., Aznar, M. C., Whitehurst, P., & Finn, C. F. (2019). The evolving role of radiotherapy in non-small cell lung cancer. *British Journal of Radiology*, 92(1104). <https://doi.org/10.1259/bjr.20190524>
53. Skowronek, J. (2015). Brachytherapy in the treatment of lung cancer – a valuable solution. *Journal Of Contemporary Brachytherapy*, 4, 297-311. <https://doi.org/10.5114/jcb.2015.54038>
54. Beckers, C., Pruschy, M., & Vetrugno, I. (2023). Tumor hypoxia and radiotherapy: A major driver of resistance even for novel radiotherapy modalities. *Seminars In Cancer Biology*, 98, 19-30. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.11.006>
55. Cortés, Á. A., Urquizu, L. C., & Cubero, J. H. (2015). Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: state-of-the-art. *PubMed*, 4(2), 191-197. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2014.06.01>
56. Riely, G. J., Wood, D. E., Ettinger, D. S., Aisner, D. L., Akerley, W., Bauman, J. R., Bharat, A., Bruno, D. S., Chang, J. Y., Chirieac, L. R., DeCamp, M., Desai, A. P., Dilling, T. J., Dowell, J., Durm, G. A., Gettinger, S., Grotz, T. E., Gubens, M. A., Juloori, A., . . . Hang, L. (2024). Non-Small cell lung cancer, version 4.2024. *Journal Of the National Comprehensive Cancer Network*, 22(4), 249-274. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2204.0023>
57. Planchard, D., Popat, S., Kerr, K., Novello, S., Smit, E., Faivre-Finn, C., Mok, T., Reck, M., Van Schil, P., Hellmann, M., & Peters, S. (2018). Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Of Oncology*, 29, iv192-iv237. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>
58. Yang, S., Zhang, Z., & Wang, Q. (2019). Emerging therapies for small cell lung cancer. *Journal Of Hematology & Oncology*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0736-3>
59. Guo, H., Zhang, J., Qin, C., Yan, H., Liu, T., Hu, H., Tang, S., Tang, S., & Zhou, H. (2022). Biomarker-Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer: Current Status and Perspectives. *Cells*, 11(20), 3200. <https://doi.org/10.3390/cells11203200>

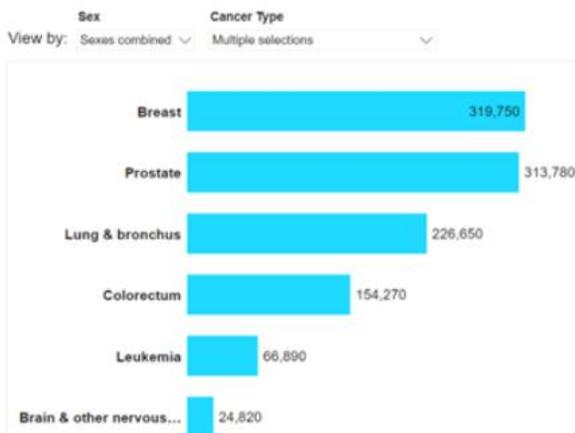
Anexo



Figura 1: Objetivos de desarrollo sostenible de la Agenda 2030 de la ONU. Imagen obtenida de Desarrollo Sostenible. (2017, 13 noviembre). La Asamblea General adopta la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible. <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/2015/09/la-asamblea-general-adopta-la-agenda-2030-para-el-desarrollo-sostenible/>

2025 Estimated New Cancer Cases

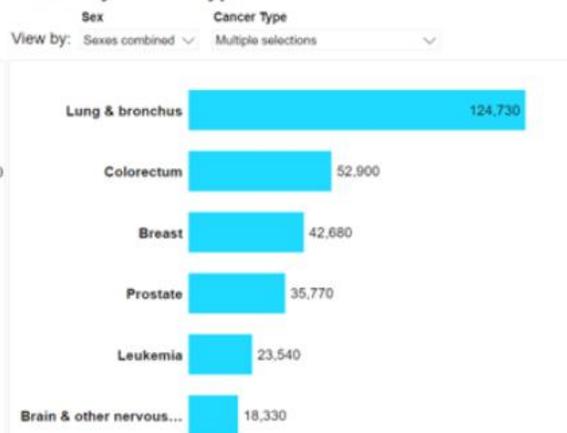
Cases by Cancer Type



©American Cancer Society, 2025
Colorectum includes appendix.
Male & female breast cancers combined for whole U.S.

2025 Estimated Cancer Deaths

Deaths by Cancer Type



©American Cancer Society, 2025
Colorectum includes appendix.
Male & female breast cancers combined for whole U.S.

Figura 2. Estimación de la ASC del número nuevo de casos de cáncer de pulmón en los Estados Unidos (izquierda) respecto a otros tipos de cánceres en comparación con su índice de mortalidad (derecha) estimada para el año 2025. Imagen obtenida de la *American Cancer Society*

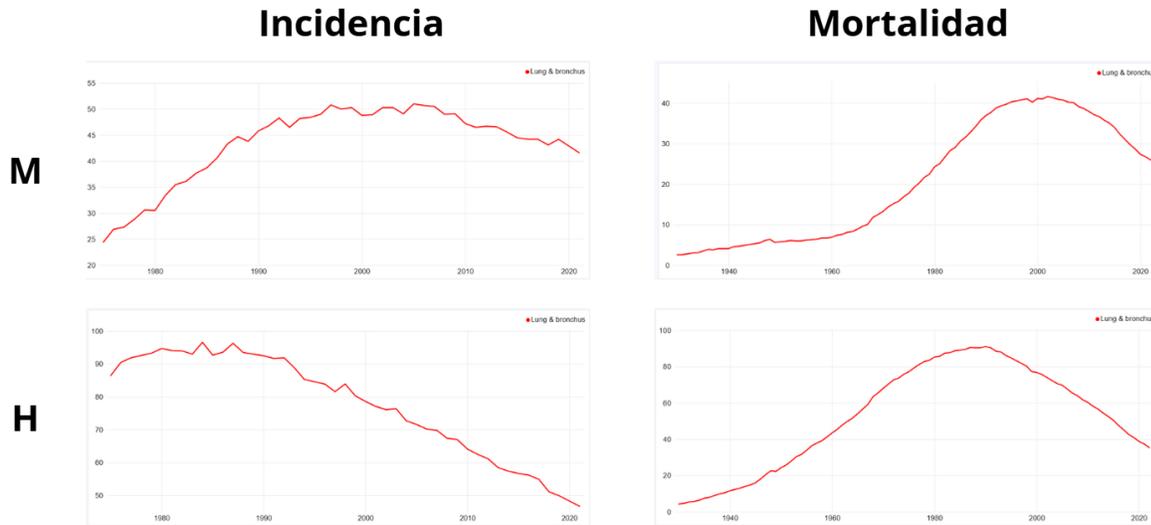


Figura 3: Representación de las diferencias en la evolución de la incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón desde 1945 hasta 2020 en EEUU. La primera columna hace referencia a la incidencia y la primera fila a la variable de las mujeres. Imágenes obtenidas de la *American Cancer Society*

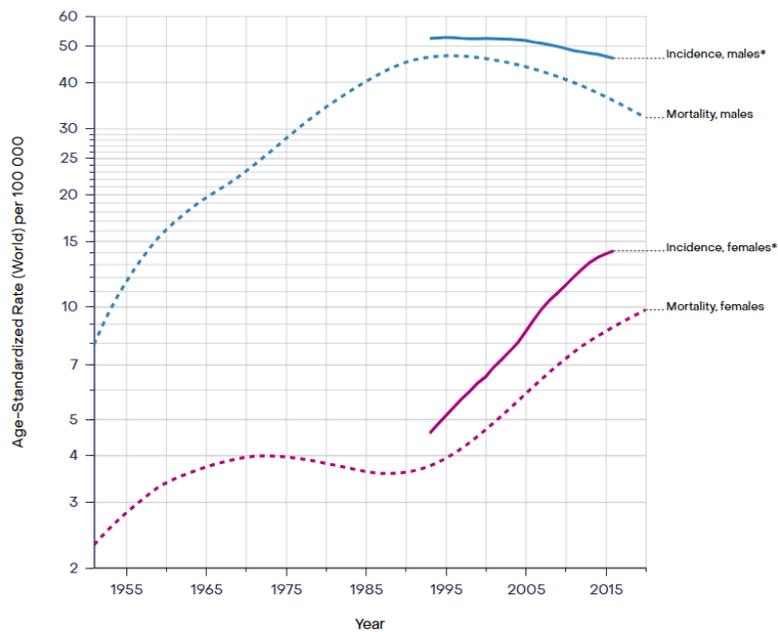


Figura 4: Representación de las diferencias en la evolución de la incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón desde 1945 hasta 2020 en España por sexo. Imagen obtenida de la IARC.

Actividad de los componentes celulares del TME	
Actividad protumoral	Actividad antitumoral
Tregs	LT-CD8
MDSC	DC
M2	M1
CAF	NK
Th2	Th1

Figura 5: Clasificación de los subtipos celulares presentes en el TME según su actividad protumoral o antitumoral. Elaboración propia. [24-27]

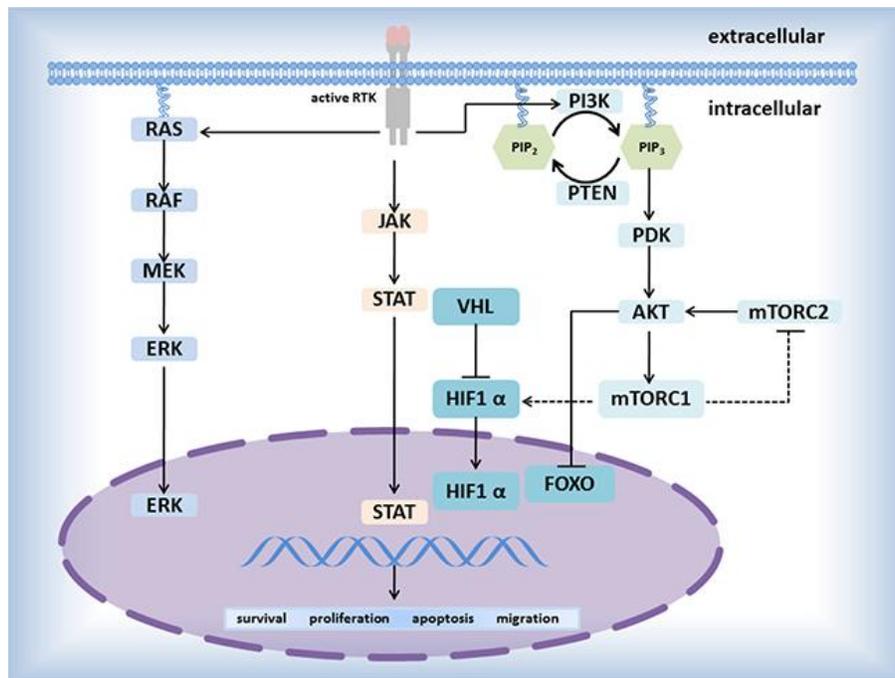


Figura 6: Principales vías de transducción mediadas por un receptor de tirosina quinasa (RTK). [32]

Etapas	Tamaño	Ganglios linfáticos	Metástasis
IA	1 cm	-	-
	1-2 cm	-	-
	2-3 cm	-	-
IB	3-4 cm	-	-
IIA	4-5 cm	-	-
IIB	1-3 cm	Broncopulmonares	-
	3-5 cm	Broncopulmonares	-
	5-7 cm	-	-
IIIA	1-5 cm	Mediastínicos	-
	5-7 cm	Mediastínicos	-
	>7 cm	Broncopulmonares	-
IIIB	>5 cm	Mediastínico	-
	1-5 cm	Supraclavicular	-
IIIC	>5 cm	Supraclaviculares	-
IVA	Cualquiera	Cualquiera	Pulmón opuesto o un único órgano distal
IVB	Cualquiera	Cualquiera	Metástasis múltiple

Figura 7: Clasificación TNM del cáncer de pulmón. Elaboración propia. [30,46]

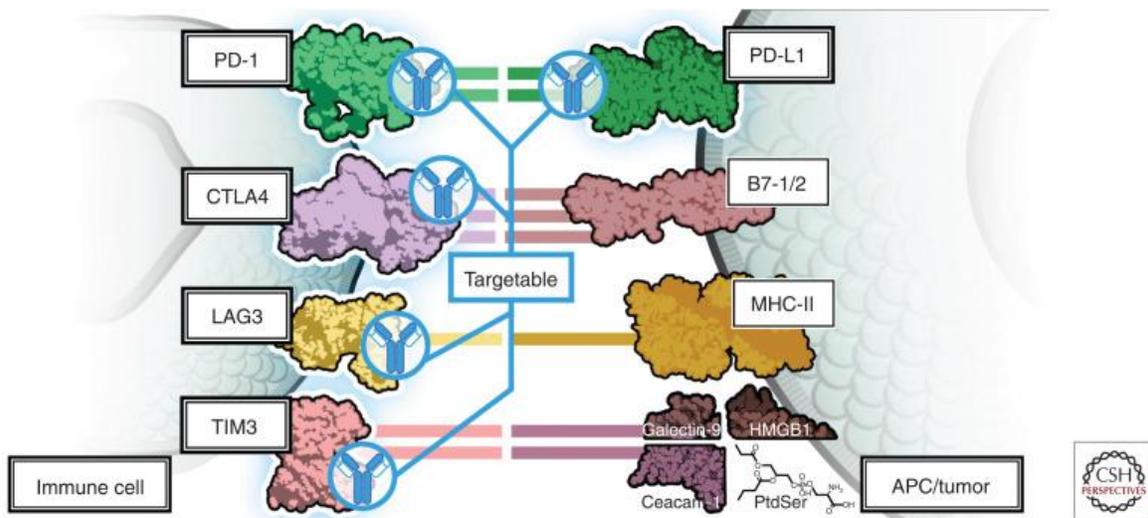


Figura 8: Receptores de puntos de control inmune (izquierda) y sus respectivos ligandos expresados en las células tumorales (derecha). [26]