



## Diagnóstico integral del cáncer de pulmón: técnicas avanzadas y desafíos contemporáneos

Dunán-Cala, Lianne<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad Médica de Santiago de Cuba. Facultad de Medicina No.1./ Estudiante de Medicina. Alumna ayudante de Inmunología, Santiago de Cuba, Cuba, liannedunancala@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-4072-348X>

**Resumen:** El cáncer de pulmón presenta una heterogeneidad histológica y molecular considerable, que exige un diagnóstico anatomo-patológico preciso para guiar terapias personalizadas. Con el objetivo de analizar el estado actual del diagnóstico anatomo-patológico del cáncer de pulmón, incluyendo clasificaciones, técnicas diagnósticas, biomarcadores esenciales y desafíos emergentes, con énfasis en técnicas avanzadas y problemas contemporáneos, se realizó una revisión crítica de la literatura publicada entre enero 2020 y abril 2025 en inglés y español, utilizando estudios sistemáticos, metaanálisis, guías clínicas, estudios observacionales y validación técnica. Se emplearon métodos histórico-lógicos, deductivo-inductivos y análisis documental para sintetizar resultados sobre metodología diagnóstica y biomarcadores. Destacan la importancia de la inmunohistoquímica y la genética molecular para el diagnóstico diferencial de tumores y la identificación de biomarcadores accionables. La detección de ADN tumoral circulante en sangre y orina representa un avance prometedor para métodos no invasivos que pueden facilitar el diagnóstico precoz. La patología digital e inteligencia artificial mejoran objetividad y precisión, aunque enfrentan retos en estandarización y validación. La formación continua para mejorar el diagnóstico temprano y personalizado, impactará positivamente en el tratamiento y la sobrevida del paciente con cáncer de pulmón.

**Palabras clave:** cáncer de pulmón, inmunohistoquímica, patología digital, inteligencia artificial, biomarcadores.

## INTRODUCCIÓN

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

Su extrema heterogeneidad histológica y molecular demanda un diagnóstico anatomico-patológico preciso y completo para guiar decisiones terapéuticas cada vez más personalizadas.<sup>(2,7)</sup> Los métodos de diagnóstico para el cáncer de pulmón incluyen la definición del subtipo específico y las pruebas moleculares para detectar mutaciones genéticas específicas o biomarcadores a fin de determinar la mejor opción terapéutica.<sup>(1,8)</sup> La anatomía patológica del cáncer de pulmón ha experimentado una revolución en los últimos 5 años, impulsada por la clasificación integrada de la OMS 5<sup>a</sup> edición y los avances tecnológicos.<sup>(9,10)</sup>

Junto con el descubrimiento continuo de nuevos biomarcadores y el advenimiento de tecnologías como la secuenciación de nueva generación (NGS) y la patología digital, han transformado radicalmente la práctica de la anatomía patológica pulmonar en los últimos años. La patología digital y la IA ofrecen herramientas poderosas para mejorar la eficiencia, la cuantificación objetiva y potencialmente la precisión diagnóstica, aunque su implementación generalizada enfrenta desafíos de estandarización y validación. Los principales retos persisten en el manejo óptimo de muestras pequeñas, la garantía de estandarización y control de calidad en todas las técnicas, y la necesidad de una colaboración multidisciplinaria estrecha. La formación continua del patólogo en estas áreas dinámicas es crucial para mantener la excelencia diagnóstica y contribuir a la optimización del tratamiento del paciente con cáncer de pulmón.<sup>(11)</sup>



Diferentes poblaciones que albergan características moleculares distintivas, evidencian las variaciones en los perfiles de mutación genética, diversos patrones de progresión histológica y molecular en el cáncer de pulmón, lo que podría ser crucial para mejorar el diagnóstico, el pronóstico y la planificación terapéutica. Junto con una pléthora de alteraciones genéticas nucleares, se han identificado alteraciones mitocondriales, reprogramación epigenética, disbiosis microbiana y alteraciones inmunológicas en varios tipos de cáncer de pulmón. (12,13)

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

## I. MATERIAL Y MÉTODO

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

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

como métodos el histórico-lógico para conocer tendencias del fenómeno, y el método deductivo-inductivo.

## II. DESARROLLO

La clasificación de tumores torácicos de la OMS de 2021 emplea como principios primero la morfología, con el apoyo de la inmunohistoquímica, y luego las técnicas moleculares. La clasificación precisa del cáncer de pulmón en carcinomas primarios y metastásicos es crucial para los enfoques terapéuticos.

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

La inmunohistoquímica (IHQ) siempre ha sido fundamental para revelar los diversos linajes de diferenciación celular presentes en el cáncer de pulmón mediante el uso de biomarcadores específicos como TTF1 y p63/p40, que reflejan estrechamente la relación entre genotipo y fenotipo. La precisión diagnóstica ha mejorado significativamente gracias al continuo descubrimiento de biomarcadores tumorales y al desarrollo de paneles inmunohistoquímicos eficaces.<sup>(14,15)</sup>

La IHQ del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) se acepta como un biomarcador predictivo para la selección de inhibidores de puntos de control inmunitario. La participación en la evaluación de calidad externa debe centrarse tanto en la concordancia de la tinción como en la interpretación de la inmunohistoquímica de PD-L1. Según las directrices actuales, la realización de pruebas moleculares para identificar todas las posibles alteraciones tratables en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es fundamental en el proceso de decisión terapéutica.<sup>(15,16)</sup>

Aunque mucho se ha avanzado en la integración de las clasificaciones histológicas actualizadas, el papel fundamental de la IHQ, el análisis molecular y la creciente relevancia de la patología digital e inteligencia artificial (IA), aún es insuficiente para resolver este grave problema de salud y lograr el diagnóstico temprano y oportuno para recibir tratamiento que aumente la sobrevida del paciente.<sup>(10,17)</sup> Existe la necesidad de un enfoque multidisciplinar para un diagnóstico preciso, la clasificación integral según la OMS, la determinación eficiente de biomarcadores accionables (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS, NTRK, MET, RET, HER2) y PD-L1, y los desafíos en la estandarización y



el manejo de muestras pequeñas. De los biomarcadores, EGFR+ es más común en mujeres no fumadoras en algunos países.<sup>(9,13)</sup>

## Avances diagnósticos

Existe una necesidad urgente de identificar y validar biomarcadores no invasivos para el diagnóstico temprano, el pronóstico y el tratamiento del cáncer de pulmón, con el fin de mejorar el manejo del paciente. El diagnóstico ya no se basa únicamente en la morfología, sino en un pilar fundamental que integra IHQ sofisticada y análisis molecular exhaustivo, principalmente mediante NGS. La determinación precisa de biomarcadores accionables (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS, NTRK, MET, RET, HER2) y PD-L1 es esencial para el acceso a terapias dirigidas e inmunoterapia, convirtiendo al patólogo en un actor central en la medicina de precisión.<sup>(8)</sup> Los exosomas contienen una rica variedad de proteínas derivadas de sus células progenitoras, lo que convierte su detección en un valioso método diagnóstico para el cáncer de pulmón.<sup>(13)</sup>

Numerosos biomarcadores no invasivos, como el ADN procedente de células tumorales y células tumorales circulantes (CTC), proteínas, lípidos, ARN y microARN (miARN), pueden detectarse en fluidos corporales como plasma, suero, orina, saliva, líquido ascítico y LCR. Dichos biomarcadores celulares son un área de amplia investigación, principalmente debido a la facilidad de muestreo y la disponibilidad de tecnologías sensibles validadas, como el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), los ensayos colorimétricos/electroquímicos y los métodos de fluorescencia. Sin embargo, debido a la inestabilidad genómica y la continua evolución en las células de cáncer de pulmón, se espera una amplia variación en la expresión de biomarcadores específicos, y aún no se ha encontrado el biomarcador ideal.<sup>(14,18, 19)</sup>

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

Es fundamental el conocimiento de alteraciones genómicas (EGFR (exones 18-21), ALK (IHQ/FISH/NGS), ROS1 (IHQ/FISH/NGS), BRAF V600E (IHQ/NGS), KRAS G12C (NGS), NTRK1/2/3 (IHQ pan-TRK/NGS), RET (FISH/NGS), MET exón 14 skipping (NGS), HER2 (mutaciones/MICS) y su papel para la detección eficiente y simultánea.

Para mejorar la detección temprana del CP, la investigación futura debe centrarse en examinar la integración de los biomarcadores utilizados actualmente con las tecnologías emergentes y de reciente desarrollo.<sup>(21,22)</sup> Varias tecnologías novedosas se encuentran actualmente en investigación. Por ejemplo, la metilación del ADN en esputo y plasma para la detección temprana. Dado que los cambios epigenéticos en el CP son comunes, esto ofrece varias dianas que pueden investigarse simultáneamente. El análisis del genoma del CP informa de una hipometilación global que provoca la desestabilización del ADN. Las pruebas epigenéticas no invasivas basadas en esputo para la detección de cambios epigenéticos/hipermetilación del ADN promotor en etapas tempranas de la tumorigénesis están bien documentadas.<sup>(20-22)</sup>

La hipermetilación de los genes MGMT y/o CDKN2A podía detectarse eficazmente, lo que indica que los marcadores epigenéticos pueden de hecho desempeñar un papel en el diagnóstico temprano del cáncer. De manera similar, la metilación de RASSF1A. Estos genes detectados participan en numerosas funciones biológicas importantes, como la regulación del ciclo celular (p16 y PAX5  $\beta$ ), la apoptosis (DAPK y RASSF1A), la transducción de señales (GATA5) y la reparación del ADN (MGMT). La detección de la metilación del ADN en plasma, como herramienta para el cribado, también ha demostrado ser prometedora. Un aumento de la frecuencia de metilación de p16INK4A, las metilaciones de RASSF1A y CDKN2A detectadas en muestras de sangre se identificaron con frecuencia en el CP en fase inicial y mostraron cambios de metilación en cuatro genes supresores de tumores (Kif1a, DCC, RARB y NISCH).<sup>(23-25)</sup>

Los microARN se expresan de forma aberrante en el cáncer, y pueden detectarse en fluidos corporales como la orina, el esputo y la sangre. Pueden actuar como supresores tumorales u oncogenes y conservan su estabilidad a lo largo de la progresión del cáncer, desde el inicio hasta la metástasis, y algunos están aún más protegidos en los exosomas. Por lo tanto, se consideran un biomarcador atractivo para el diagnóstico y la monitorización del cáncer.<sup>(26)</sup>

El papel del ADN tumoral circulante (ADNtc) en el cáncer de pulmón incluye tanto el ADN libre encapsulado (en vesículas circulantes) como el no encapsulado en la sangre u otros fluidos corporales. El ADNtc escapa de las células cancerosas mediante



diversos mecanismos, como la apoptosis, la necrosis y la secreción de vesículas extracelulares, así como de células tumorales de circulantes. <sup>(16,21)</sup>

Los avances en el conocimiento y las tecnologías para el aislamiento y análisis de biomarcadores en orina ofrecen nuevas oportunidades para las aplicaciones clínicas de biomarcadores urinarios de cáncer. La presencia de biomarcadores como células exfoliadas de cáncer de vejiga, ADNc, proteínas, miARN y exosomas en la orina se ha investigado en el contexto de diferentes cánceres primarios, como el de pulmón. Supone una gran ventaja en comparación con las biopsias de tejido y las imágenes radiológicas. <sup>(16,26,27)</sup> También el enfoque del análisis del ARN obtenido de muestras de las vías respiratorias se centra en los perfiles de expresión génica de los procesos asociados al cáncer que afectan al árbol traqueobronquial. <sup>(28)</sup>

Los avances tecnológicos han permitido la extracción y el procesamiento de una gran cantidad de datos de imágenes cuantitativas, en un proceso denominado radiómica, pueden combinarse con el perfil molecular y genético del tumor (genotipo); este último se conoce como radiogenómica. Como nueva tecnología, la radiómica se encuentra en sus primeras etapas; por lo tanto, su aplicación clínica aún es limitada. <sup>(28)</sup>

La citología mejorada implica algoritmos complejos de evaluación de escaneos combinados con inteligencia artificial (IA). Los conjuntos de datos representan una valiosa fuente de información para evaluar la asociación entre los genes de susceptibilidad y el CP. Los avances en las capacidades matemáticas y estadísticas permiten integrar un gran número de polimorfismos de un solo nucleótido con IA, modelos de riesgo y algoritmos de aprendizaje automático. Estudios de otros tumores, han mostrado resultados prometedores en la detección del cáncer mediante firmas transcriptómicas, proteómicas y metabolómicas en saliva. <sup>(27)</sup>

Un desafío en el campo del desarrollo de biomarcadores ha sido la falta de estandarización y consistencia en el proceso de recolección, almacenamiento y procesamiento de muestras. La creciente necesidad de biomarcadores moleculares y clínicos predictivos para evaluar tumores en estadio temprano detectados mediante cribado exige que los investigadores se centren en la integración de biomarcadores moleculares y radiológicos prometedores. Esto puede lograrse mediante el uso de modernos algoritmos matemáticos y de aprendizaje automático. Las nuevas tecnologías

y la mejora en el procesamiento de datos digitales mediante IA y modelos matemáticos avanzados permitirán impulsar la detección, el diagnóstico y la monitorización del tratamiento del CP a un nivel superior. <sup>(27,28)</sup>

### III. CONCLUSIONES

Se hace necesario priorizar biomarcadores accionables para diagnóstico temprano y garantizar la evaluación sistemática y eficiente de los biomarcadores obligatorios y optimizar el manejo de muestras y empleo de técnicas optimizadas, así como promover y fomentar la educación médica continuada en patología molecular, interpretación de biomarcadores, patología digital e IA.

### REFERENCIAS

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

# I Simposio de Neumología. NeumoHolguín 2025



9. Hess LM, Krein PM, Haldane D, Han Y, Sireci AN. Biomarker Testing for Patients With Advanced/Metastatic Nonsquamous NSCLC in the United States of America, 2015 to 2021. *JTO clinical and research reports*, 2022;3(6): 100336.
10. WHO. Classification of Tumours Editorial Board. *Thoracic Tumours*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. (WHO Classification of Tumours Series, 5th ed.; vol. 5.
11. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2022;17(3):362–387.
12. Hashimoto H, Tsugeno Y, Sugita K, Inamura K. Mesenchymal tumors of the lung: diagnostic pathology, molecular pathogenesis, and identified biomarkers. *Journal of Thoracic Disease*. 2019; 11 (1).
13. Tong Zhou, Hui Ma, Zhikang Li, Yijun Xu, Lingling Zhao. Exosomes in lung cancer: a role in early diagnosis. *Front. Oncol.* 2025;11.
14. Arıcı MÖ, Demirkan B, Taştekin E, Kivrak Salim D. Molecular Profiling in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Single-Center Study on Prevalence and Prognosis. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 2025;32(5): 274.
15. Alsatari ES, Smith KR, Galappaththi SP, Turbat-Herrera EA, Dasgupta, S. The Current Roadmap of Lung Cancer Biology, Genomics and Racial Disparity. *International journal of molecular sciences*, 2025;26(8): 3818.
16. Tang, M., Abbas, H.A., Negrao, M.V. Maheshwari Ramineni, Xin Hu, Shawna Marie Hubert, et al. The histologic phenotype of lung cancers is associated with transcriptomic features rather than genomic characteristics. *Nat Commun* 2021; 12: 7081.
17. Tsai CM, Lin CH, Chou YY, Jen HY, Jain, S. Clinical Applications of Comprehensive Genomic Profiling in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer-A Case Series. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 2024;31(6): 3161–3176.
18. Nambirajan A, Dutta R, Malik PS, Bubendorf L, Jain D. Cytology of SMARCA4-Deficient Thoracic Neoplasms: Comparative Analysis of SMARCA4-Deficient Non-Small Cell Lung Carcinomas and SMARCA4-Deficient Thoracic Sarcomas. *Acta Cytol.* 2021;65(1):67-74.

- 19.Hirsch FR, Kim, C. The Importance of Biomarker Testing in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Podcast. *Oncol Ther* 2024;12:223–231.
- 20.Borghaei H, Edelman MJ. Biomarker Testing in Lung Cancer—What Does It Mean? *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e207171. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.7171.
- 21.35.Zhao D, Li H , Mambetsariev I , Mirzapoiazova T , Chen C , Fricke J , Kulkarni P et al. Clinical and Molecular Features of KRAS-Mutated Lung Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancers*. 2022 Oct;14(19):4933.
- 22.Mino-Kenudson M, Schalper K, Cooper W, Dacic S, Hirsch FR, Deepali J, et al. Predictive Biomarkers for Immunotherapy in Lung Cancer: Perspective From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee, *Journal of Thoracic Oncology*.2022;17(12):1335-1354.
- 23.Botezatu IV, Kondratova VN, Shelepov VP, Mazurenko NN, Tsyganova IV, Susova OY,et al. Asymmetric mutant-enriched polymerase chain reaction and quantitative DNA melting analysis of KRAS mutation in colorectal cancer. *Anal. Biochem.* 2020, 590:113517.
- 24.Ren S, Ren X, Guo H,Liang L, Wei K,Guo L,et al. Concentration and integrity indexes of urine cell-free DNA as promising biomarkers for early lung cancer diagnosis. *Pers. Med.* 2021; 18: 129–139.
- 25.Ren S, Ren XD, Guo LF, Qu XM, Shang MY, Dai XT, et al. Urine cell-free DNA as a promising biomarker for early detection of non-small cell lung cancer. *J. Clin. Lab. Anal.* 2020; 34: e23321.
- 26.Naeli P, Yousefi F, Ghasemi Y, Savardashtaki A, Mirzaei H. The Role of MicroRNAs in Lung Cancer: Implications for Diagnosis and Therapy. *Curr. Mol. Med.* 2020; 20:90–101.
- 27.Leighl NB, Page RD, Raymond VM, Daniel DB, Divers SG, Reckamp KL, et al .Clinical Utility of Comprehensive Cell-free DNA Analysis to Identify Genomic Biomarkers in Patients with Newly Diagnosed Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2019;25(15):4691–4700.

# I Simposio de Neumología. NeumoHolguín 2025



28. Wang Z, Zheng F, Sui X, Han W, Xue F, Xu X, et al. Optimizing the timing of diagnostic testing after positive findings in lung cancer screening: A proof of concept radiomics study. *J. Transl. Med.* 2021;19:191.