

Evolución del manejo del cáncer de pulmón

Evolution of Lung Cancer Management

Dr. Jorge Moncayo Cervantes 

Interhospital, Guayaquil, Ecuador.

Recibido: 06/06/2025

Aceptado: 15/07/2025

Publicado: 06/08/2025

El cáncer de pulmón constituye la neoplasia maligna de mayor incidencia a nivel mundial; esto lo convierte en un problema de salud pública. Según el Globocan del 2022 [1], respecto a todas las neoplasias malignas, en hombres la incidencia del cáncer de pulmón es más alta (15,2 %) que en mujeres (9,4 %). Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas y metastásicas. La visión tradicional lo dividía en dos grandes grupos: no a células pequeñas y a células pequeñas. El primero comprendía el tipo escamoso, el adenocarcinoma y de células grandes. En este contexto, alrededor de 1978, el tratamiento se basó en la quimioterapia sistémica con sales de platino; luego se adicionaron otros fármacos como los taxanos, la gemcitabina y la vinorelbina. Hasta el año 2000, la sobrevida media había pasado de 4 a 10 meses y la supervivencia global alcanzaba solo el 5 % a 5 años [2]. Después, el mejor conocimiento de la biología molecular permitió descubrir ciertas anomalías genéticas a nivel celular del tumor tipo adenocarcinoma, como mutaciones, reordenamientos, amplificaciones que le conferían ciertas características en su comportamiento biológico y que permitieron utilizar terapias dirigidas según las diferentes alteraciones presentadas.

Se sabe que en la membrana celular existen diversos receptores entre los cuales están los de tirosina quinasas, que son una familia de enzimas catalizadoras de la transferencia de un grupo fosfato a un aminoácido tirosina de una proteína, proceso llamado *fosforilación*. Este proceso interviene en la transducción de señales intracelulares, es decir, en la transmisión de información desde el exterior de la célula al interior, lo cual provoca diversos procesos celulares como la proliferación, la diferenciación, la maduración y la supervivencia celular.

Avances recientes han implicado el papel de las tirosinas quinasas en la fisiopatología del cáncer. Aunque su actividad está estrechamente regulada en células normales, puede adquirir funciones transformadoras debido a mutaciones, sobreexpresiones y estimulación autocrina y paracrina, lo que conduce a la malignidad. Las mutaciones mejor estudiadas son las del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés); la más frecuente es la del exón 19. La incidencia de la mutación es variable según las diferentes regiones geográficas, que fluctúan entre el 16 y el 60 %. Con base en estos conceptos, aparecieron fármacos que podrían bloquear todas estas actividades, llamados inhibidores de la tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés).

La primera generación fue la del gefitinib y el erlotinib [3,4], cuyos diferentes ensayos clínicos randomizados los compararon con la quimioterapia en primera línea. Los resultados en tasas de respuestas objetivas (ORR, del inglés *objective response rate*) fluctuaron entre el 58 y el 83 % para los TKI y entre el 15 y el 47,3 % para la quimioterapia. Asimismo, la supervivencia libre de progresión (PFS, del inglés *progression-free survival*) varió de 9,2 a 13,7 meses vs. 4,6 a 6,4 meses. No hubo diferencias en la sobrevida global en ninguno de los ensayos, debido, probablemente, al cruce de los pacientes con los TKI. Es importante recordar que estas altas ORR y la PFS significativas se observaron en los pacientes que tenían mutaciones, en especial la localizada en el exón 19.

* **Autor de correspondencia:** Dr. Jorge Moncayo Cervantes, jmoncayoc@outlook.com

Cómo citar: Moncayo Cervantes J. Evolución del manejo de cáncer de pulmón. *Oncología (Ecuador)*. 2025;35(2): 1-5. <https://doi.org/10.33821/809>

En la segunda generación de los TKI apareció el afatinib [5], con estudios randomizados frente a la quimioterapia, cuyos resultados fueron o variaron del 56 al 67 % vs. el 23 % para los TKI y la quimioterapia, y la PFS de 13,1 a 6,9 meses respectivamente. Para la sobrevida global se obtuvieron para los TKI 31,4 a 33,3 meses y para la quimioterapia 18,4 al 21,1. De igual manera, todos estos resultados positivos y significativos fueron observados en pacientes con mutaciones del exón 19. El otro TKI fue el dacomitib, cuyos resultados en ORR y PFS han sido similares sin impacto en la sobrevida global.

El problema del uso de los TKI es la resistencia adquirida [6] por diversos mecanismos; el principal es la mutación T790M, entre el 50 y el 70 %, y otros en porcentaje pequeños, como la amplificación de transición mesenquimatosa-epitelial (MET, del inglés *mesenchymal-epithelial transition*), HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (del inglés *human epidermal growth factor receptor 2*), *small cell* y combinaciones entre ellos.

La tercera generación es el osimertinib [7], utilizado en pacientes con la mutación T790M, cuyos resultados fueron una ORR similar, con una PFS prolongada y mejoría significativa de sobrevida global. Esto se dio en especial en el subgrupo del exón 19, que llegó hasta 45,7 meses en relación con el global (38,6 meses). Los resultados son significativamente mejores que con quimioterapia, pues alcanzaron una PFS de 9 a 14 meses, supervivencias medias de 18,6 a 30,5 meses y alrededor del 15 % a 5 años.

Otra mutación importante es el reordenamiento de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, del inglés *anaplastic lymphoma kinase*) descrito en el 2007 [8]. El EML4 (del inglés *echinoderm microtubule-associated protein-like 4*) es el gen de fusión más común en esta neoplasia, y permite la expresión tumoral de la proteína oncogénica de fusión EML4-ALK.

El inhibidor TKI crizotinib de primera generación fue evaluado en un ensayo clínico frente a la quimioterapia: se obtuvo una ORR del 60 al 65 %, una PFS de 10,9 vs. 7 meses y una sobrevida del 54 % a 2 años. El ceritinib alcanza ORR similares y una PFS del 61 % a 12 meses; el alectinib alcanza una ORR del 93,5 %, con una PFS de 27,7 meses y sobrevida a 2 años del 79 %. Ambos son fármacos de segunda generación.

La inmunoterapia ha cambiado de manera significativa el enfoque del tratamiento del cáncer de pulmón. Primero, porque genera una respuesta que perdura en el tiempo, debido a la generación de memoria inmunológica que permite obtener respuestas muy prolongadas no obtenidas con las terapias citotóxicas y, segundo, por su buen perfil de seguridad y sus relativos efectos secundarios menores.

El sistema inmune tiene la capacidad de evitar cualquier daño a las células normales del organismo, para ello utiliza los puestos de control, que son proteínas en las células inmunitarias. Estas proteínas funcionan como interruptores que requieren ser encendidos o apagados para iniciar una respuesta inmunitaria. Las células tumorales utilizan estos puestos para evitar ser destruidas.

En 1992, Tasuku Honjo [9] descubrió el PD1 (del inglés *programmed cell death protein 1*), una proteína expresada en la superficie de las células T que normalmente evita que sean destruidas las células normales, pero que al bloquearlas refuerzan la respuesta inmunitaria contra las células tumorales.

En 1994, James Allison [9] estudió una proteína de los linfocitos T CTLA-4 (del inglés *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) que ayuda al organismo a mantener bajo control las respuestas inmunitarias. El CTLA-4 se une a otra proteína llamada B7, lo que impide que las células T destruyan otras células como las cancerosas.

Estos descubrimientos permitieron la elaboración de fármacos dirigidos contra estos puntos de control, con el fin de provocar un bloqueo de sus funciones, llamados inhibidores de puestos de control. Han sido divididos en dos grupos, que son los inhibidores de PD1: pembrolizumab y nivolumab, y los de PD-L1: atezolizumab y durvalumab. El otro grupo inhibidor de CTLA-4 es el ipilimumab.

Los diferentes ensayos clínicos utilizados inicialmente en segunda línea [10] y luego en primera han demostrado resultados prometedores, en combinación entre ellos [11] y con otros como la quimioterapia [12]. Los resultados incluyen mayor supervivencia a largo plazo con tasas a 5 años del 20 %; menor riesgo de progresión en comparación con la quimioterapia, en especial en pacientes con alta carga mutacional del tumor; y beneficios significativos en pacientes con mutaciones específicas. Estos resultados son aún mejores cuando la expresión del marcador PD-L1 está aumentado. Se debe considerar que el tiempo de respuesta puede demorar varios meses para valorar la eficacia de la terapia. Los efectos secundarios posibles, como fatiga, diarrea, erupciones cutáneas son manejables y, en algunos casos, son reacciones autoinmunes.

Investigaciones recientes buscan nuevos genes implicados que sean útiles, como los biomarcadores: la expresión del gen ERO1A (del inglés *endoplasmic reticulum oxidoreductase 1 alpha*) [13], identificado

como indicador pronóstico pobre en las mutaciones del gen EGFR; y la expresión del ARN no codificante LNX1-AS2 de mal pronóstico para el adenocarcinoma pulmonar [14].

Existen avances en inteligencia artificial (IA) [15] que están transformando el diagnóstico y el tratamiento, sobre todo a través del análisis de datos genómicos e imágenes patológicas. El DeepGEM, modelo IA, predice mutaciones genéticas de forma rápida y precisa utilizando miles de imágenes de muestras de tejido y genera mapas de mutaciones, así se mejora la eficiencia en el diagnóstico para guiar tratamientos personalizados.

El sistema HPL [16], aprendizaje de fenotipo histomorfológico, clasifica los fenotipos tumorales; los asocia con los resultados clínicos, con una precisión del 99 % en la diferenciación de subtipos; ayuda a predecir las recurrencias y la agresividad del tumor; y permite el tratamiento óptimo para los pacientes.

Se puede llegar a la conclusión de que la evolución del manejo del cáncer de pulmón ha avanzado desde la quimioterapia convencional hacia terapias dirigidas basadas en alteraciones genéticas, como la EGFR y la ALK. La aparición de inhibidores de tirosina quinasa y la inmunoterapia han mejorado significativamente la supervivencia, y la IA emerge como herramienta clave para personalizar el diagnóstico y el tratamiento.

1. Abreviaturas

ALK: quinasa del linfoma anaplásico (del inglés *anaplastic lymphoma kinase*)

CTLA-4: antígeno 4 del linfocito T citotóxico (del inglés *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*)

EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico (del inglés *epidermal growth factor receptor*).

EML4: del inglés *echinoderm microtubule-associated protein-like 4*

ERO1A: del inglés *endoplasmic reticulum oxidoreductase 1 alpha*

MET: transición mesenquimatoso-epitelial (del inglés *mesenchymal-epithelial transition*)

ORR: tasa de respuesta objetiva (del inglés *objectives response rate*)

PD1: del inglés *programmed cell death protein 1*

PFS: supervivencia libre de progresión (del inglés *progression-free survival*)

TKI: inhibidores de la tirosina quinasa (del inglés *tyrosine kinase inhibitor*)

2. Información administrativa

2.1 Archivos adicionales

Ninguno.

2.2 Agradecimientos

Ninguno declarado por el autor.

2.3 Contribución de los autores

El autor realizó todas las contribuciones correspondientes: conceptualización, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

2.4 Financiamiento

Ninguno.

2.5 Disponibilidad de datos y materiales

Ninguno.

3. Declaraciones

3.1 Aprobación del comité de ética

No aplica.

3.2 Consentimiento para la publicación

No aplica, ya que el manuscrito no contiene datos personales ni información identificable de pacientes.

3.3 Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses relacionado con el contenido de este editorial.

4. Referencias

1. El Observatorio de Cáncer de Globocan. Globocan 2022. Disponible en: <https://gco.iarc.fr>
2. Johnson DH. Evolution of cisplatin-based chemotherapy in non-small cell lung cancer: A historical perspective and the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Chest*. 2000;117(4 Suppl 1):133S-37S. https://doi.org/10.1378/chest.117.4_suppl_1.133s
3. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947-57.
4. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive NSCLC (OPTIMAL): A phase 3, open-label, randomized study. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):735-42.
5. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok TS, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3327-34.
6. Hochmair MJ, Morabito A, Hao D, Yang CH, Soo RA, Yang JC, et al. Sequential afatinib and osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: Final analysis of the observational GioTag study. *Target Oncol*. 2019;14(1):75-85.
7. Hochmair MJ, Morabito A, Hao D, Yang CH, Soo RA, Yang JC, et al. Real-world experience with sequential afatinib and osimertinib in EGFR mutation-positive NSCLC. *Future Oncol*. 2019;15(27):2905-14.
8. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4–ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561-6.
9. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary>
10. Barlesi F, Steins M, Horn L, Ready N, Felip E, Borghaei H, et al. 1215PD - Long-term outcomes with nivolumab (Nivo) vs docetaxel (Doc) in patients (Pts) with advanced (Adv) NSCLC: CheckMate 017 and CheckMate 057 2-y update. *ESMO*. 2016;27(Supplement 6):VI420. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw383.15>

11. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020-31.
12. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 study. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 10;41(11):1992-1998. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01989>
13. Voronkova MA, Lavrov AV, Kolesnikov N, Tyurin A, Alexandrov M, Kudryavtseva AV, et al. Deep learning identifies molecular subtypes of non-small cell lung cancer. *NPJ Precis Oncol*. 2024;8(1):250.
14. Wang X, Yan G, Zhang X, Li D, Li G. LNX1-AS2 as a key prognostic and immunotherapy response biomarker for lung adenocarcinoma. *Curr Med Chem*. 2024. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.2174/0109298673321029241015153958>
15. Método de inteligencia artificial transforma la predicción de mutaciones genéticas en el cáncer de pulmón. *ASCO Post*. Septiembre de 2024. Disponible en: <https://ascopost.com/news/september-2024/artificial-intelligence-method-transforms-gene-mutation-prediction>
16. Quiros C, Cheng Y, Zhang X, Lin J, Reyes G, Chen LC, et al. Mapping the landscape of histomorphological cancer phenotypes using self-supervised learning on unannotated pathology slides. *Nat Commun*. 2024; 15:4596
16. Quiros C, Cheng Y, Zhang X, Lin J, Reyes G, Chen LC, et al. Mapping the landscape of histomorphological cancer phenotypes using self-supervised learning on unannotated pathology slides. *Nat Commun*. 2024; 15:4596.