

Biología molecular del cáncer de pulmón de célula no pequeña

Molecular biology of Non-small cell lung cancer

»Jairo Zuluaga^{1,2}



»Leonardo Rojas^{1,2}



»Oscar Arrieta³



»Luis Corrales⁴



»Alejandro Ruiz-Patiño⁵



»Lucía Viola^{1,2}



»Stella Martínez^{1,2}



»Carlos Carvajal^{1,2}



»Alejandro González^{1,2}



»Clarena Zuluaga^{1,2}



»Jorge Rodríguez^{2,6}



»Fernando Rodríguez^{1,2}



»Natalia Sánchez^{1,2,7}



»Andrés F. Cardona^{1,2,7}



¹Grupo de Investigación GIGA, CTIC/Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

²Unidad Funcional Clínica Tumores Torácicos, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.

³Unidad de Oncología Torácica, Instituto Nacional de Cáncer (INCan), Ciudad de México, México.

⁴Unidad de Oncología Torácica, Centro de Investigación y Manejo del Cáncer (CIMCA), San José, Costa Rica.

⁵Unidad de Genética Clínica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.

⁶Laboratorio Clínico y de Patología, Clínica Colsanitas, grupo Keralty, Bogotá, Colombia.

⁷Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.

Recibido el 16 de agosto de 2025. Aceptado el 24 de diciembre de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.838>

Resumen

Introducción: el cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC) representa aproximadamente el 85% de los casos de cáncer de pulmón y sigue siendo una causa principal de mortalidad por cáncer a nivel mundial, con una tasa de supervivencia global a 5 años de alrededor del 20%.

Métodos: se realizó una revisión narrativa de la literatura que sintetiza el conocimiento actual sobre la biología molecular del NSCLC, enfatizando las alteraciones genómicas, la evolución tumoral y las implicaciones terapéuticas, particularmente en el adenocarcinoma (LUAD) y el carcinoma de células escamosas (LUSC).

* **Autor para correspondencia:** Jairo Zuluaga, MD MSc(c).Unidad Funcional Clínica de Tumores Torácicos, Centro de Tratamiento e Investigación Sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo– CTIC

Dirección: Cra. 14 #169-49, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: jzuluaga@fctic.org, oriajz@hotmail.com

<https://doi.org/10.51643/22562915.838>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Resultados: se destacan diferencias clave entre fumadores y no fumadores, incluyendo una mayor carga mutacional y transversiones en fumadores, frente a alteraciones genómicas accionables (AGAs) como EGFR, KRAS, ALK y ROS1 en no fumadores. La revisión discute cambios somáticos en el ADN, perfiles de expresión de ARN, comutaciones, microambiente tumoral (TME), vesículas extracelulares y enfoques multiómicos que revelan la heterogeneidad tumoral y los mecanismos de resistencia. Los aspectos traslacionales cubren diagnósticos emergentes, como el ADN tumoral circulante y los exosomas, así como terapias, incluyendo inhibidores de tirosina quinasa (TKIs), inmunoterapia y estrategias novedosas dirigidas al microbioma y a las microvesículas.

Conclusiones: la caracterización molecular del NSCLC resulta de la máxima relevancia para la toma de decisiones terapéuticas más allá de la enfermedad avanzada; a pesar de los avances, persisten brechas, subrayando la necesidad de enfoques personalizados para lograr la curación en etapas tempranas y mejorar los resultados en enfermedad avanzada.

Palabras clave: carcinoma de pulmón de células no pequeñas; biología molecular; análisis mutacional de ADN; microambiente tumoral; inmunoterapia; inhibidores de tirosina quinasa.

Abstract

Introduction: Non-small cell lung cancer (NSCLC) represents approximately 85% of lung cancer cases and remains a leading cause of cancer-related mortality worldwide, with a 5-year overall survival rate of around 20%.

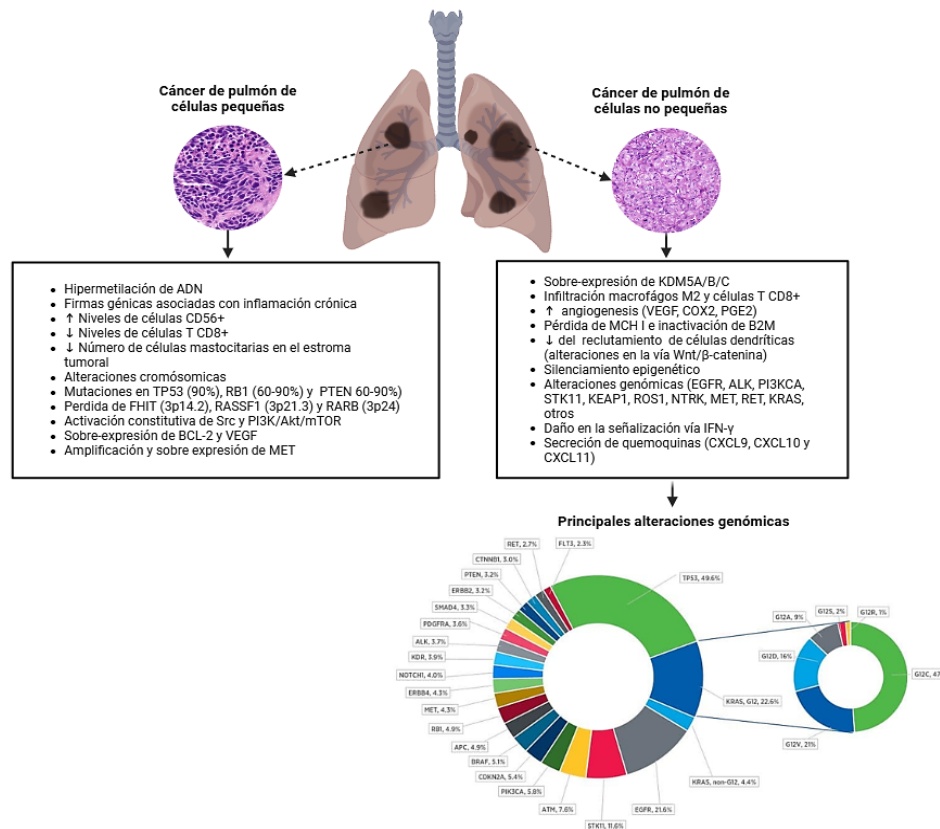
Methods: A narrative literature review was conducted that synthesizes current knowledge on the molecular biology of NSCLC, emphasizing genomic alterations, tumor evolution, and therapeutic implications, particularly in adenocarcinoma (LUAD) and squamous cell carcinoma (LUSC).

Results: Key differences between smokers and non-smokers are highlighted, including higher mutational burden and transversions in smokers versus actionable genomic alterations (AGAs) like EGFR, KRAS, ALK, and ROS1 in non-smokers. The review discusses somatic DNA changes, RNA expression profiles, co-mutations, tumor microenvironment (TME), extracellular vesicles, and multi-omics approaches that reveal tumor heterogeneity and resistance mechanisms. Translational aspects cover emerging diagnostics (e.g., circulating tumor DNA, exosomes) and therapies, including tyrosine kinase inhibitors (TKIs), immunotherapy, and novel strategies targeting microbiome and microvesicles.

Conclusion: Molecular characterization of NSCLC is of utmost importance for the decision-making process. Despite advances in TKIs and immuno-oncology, resistance and poor prognosis persist, underscoring the need for personalized approaches to achieve a cure in early stages and improve outcomes in advanced disease.

Keywords: carcinoma, non-small cell lung cancer; molecular biology; DNA mutational analysis; tumor microenvironment; immunotherapy; tyrosine kinase inhibitors.

Resumen gráfico



Puntos clave

- El cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC) representa el 85% de los casos de cáncer de pulmón, con una supervivencia global a 5 años creciente impulsada por los avances terapéuticos. Aunque los largos sobrevivientes son cada vez más frecuentes, mecanismos de resistencia limitan la curación en la mayoría de los casos.
- Existen diferencias moleculares entre fumadores (alta carga mutacional con transversiones C>A en genes como KRAS y TP53) y no fumadores (prevalencia de alteraciones genómicas accionables como EGFR, ALK y ROS1, con transiciones C>T).
- Las alteraciones genómicas accionables (AGAs) como EGFR (26%), KRAS (14%) y otras transforman el panorama terapéutico. Recientemente, el paisaje mutacional completo (ej. TP53, STK11) determina la respuesta a TKIs e inmunoterapia, promoviendo resistencia primaria o adquirida.
- El microambiente tumoral (TME), las vesículas extracelulares y el microbioma modulan la evolución tumoral, la evasión inmune y las metástasis, con implicaciones en la resistencia a las terapias y un potencial para nuevas estrategias, como exosomas modificados.
- El fin último, la oncología traslacional, provee herramientas diagnósticas como ADN tumoral circulante y exosomas, junto con terapias novedosas (TKIs aleloespecíficos, combinaciones con inmunoterapia) para superar la resistencia y personalizar el tratamiento en etapas tempranas y avanzadas.

Introducción

En las últimas tres décadas, importantes avances en el tratamiento del cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC) (a partir de un mejor entendimiento de la biología tumoral, mecanismos de progresión tumoral, así como el establecimiento de un manejo multidisciplinario y la detección de la enfermedad en etapas tempranas) han impactado los desenlaces oncológicos de alto valor. El desarrollo y uso racional de los inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) y la inmunooncología (IO), representan un avance sin precedentes, impactando a millones de pacientes. A pesar de estos avances, las respuestas sostenidas son infrecuentes y el pronóstico de la enfermedad es aún pobre, con una supervivencia global (OS) a cinco años cercana al 20% en países desarrollados y una razón mortalidad-incidencia de 0,87, con lo cual el objetivo último que constituye la curación de la enfermedad, aunque ha mejorado, permanece bajo.

El cáncer de pulmón (LC), es el cáncer más frecuentemente diagnosticado a nivel global con aproximadamente 2,5 millones de casos nuevos cada año y es también la principal causa de muerte por cáncer, con 1,8 millones de decesos anuales. En Colombia, datos de GLOBOCAN ubican al LC como la cuarta causa más frecuente de cáncer para hombres y la quinta para ambos sexos con alrededor de 7.200 casos nuevos anuales¹. Aunque se ha logrado una reducción en la mortalidad global del 8%, ha sido jalonado casi exclusivamente por países occidentales desarrollados; en Colombia, la tendencia de mortalidad ha disminuido discretamente en las últimas décadas².

En la actualidad, factores de riesgo diferentes al tabaco tienen una relevancia incremental para la biología del cáncer y su contribución en cuanto a incidencia y prevalencia^{3,4}. No obstante, se ha

documentado que la mortalidad estandarizada por edad para el LC asociada a tabaco ha descendido del 72% al 66% globalmente, con reducciones proporcionales para hombres (81-77%) y mujeres (49- 44%). De forma contraria, la mortalidad asociada a material particulado ambiental ha incrementado globalmente y, en ciertas áreas como Pakistán, India y Bangladesh, también ha incrementado la contaminación doméstica. Independientemente de las tendencias globales, países como China, India, Indonesia, Pakistán y Bangladesh atenúan considerablemente estas reducciones⁴. Esta revisión sintetiza parte del conocimiento actual sobre la biología del NSCLC, enfatizando la patogénesis molecular, alteraciones genómicas y dinámicas evolutivas, particularmente en fumadores y no fumadores.

Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura sobre la biología molecular del cáncer de pulmón en estadios temprano, localmente avanzado y metastásico con énfasis en biología tumoral, alteraciones del ADN adquiridas somáticamente, epidemiología molecular, trayectoria genómica de la progresión tumoral, microambiente tumoral, micro vesículas, multiómica y oncología traslacional. Se realizó una búsqueda de artículos originales, revisiones, guías de práctica clínica y documentos de consenso en bases de datos como PubMed/MEDLINE, Embase y Scopus.

Resultados

Biología tumoral

Cerca del 85% de los pacientes con LC desa-

rollan anormalidades histopatológicas denominadas conjuntamente NSCLC, siendo el adenocarcinoma de pulmón (LUAD) y el carcinoma escamocelular de pulmón (LUSC) los subtipos histológicos más comunes⁵. El factor de riesgo más relevante para el desarrollo del LC sigue siendo el tabaquismo, sin embargo, las políticas antitabaco han logrado aminorar su impacto redibujando las tendencias de mortalidad. Aproximadamente el 66% del LC es atribuible a los carcinógenos presentes en el humo de la combustión del tabaco, con una asociación más fuerte con el LUSC y el LC de célula pequeña. En contraposición, el LUAD es la histología más común del LC en nunca fumadores (LCINS) que, según estimativos actuales, aporta globalmente entre un cuarto y un tercio de los casos de LC siendo aún más alto en países de Asia oriental^{6,7}.

El LC es una enfermedad molecularmente heterogénea, en la cual, del entendimiento de la biología tumoral, depende el desarrollo de mejores terapias, mayores tasas de curación en pacientes con enfermedad temprana y localmente avanzada, así como mejores tasas de OS en pacientes con enfermedad avanzada. La identificación de alteraciones genéticas accionables (AGAs) que ocurren de forma temprana durante la evolución clonal ha transformado el paradigma terapéutico, aunque virtualmente, ningún paciente con estas alteraciones logra la curación debido a mecanismos de resistencia primarios o adquiridos.

La Tabla 1 incluye la mayoría de las alteraciones genéticas identificadas en pacientes con LUAD y LUSC, siendo las AGA considerablemente más frecuentes en el LUAD. El paisaje genómico del cáncer varía significativamente entre fumadores y no fumadores, siendo mucho mayor la frecuencia mutacional en el primero, predominantemente por transversiones de nucleótidos de citosina a adenina (C>A) y por mutaciones aún no accionables en genes como KRAS, TP53, STK11, CDKN2A, KEAP1 y SMARCA4. De otro lado, el LCINS (menos de 100 cigarrillos a lo largo

de la vida) usualmente acumula mutaciones de tipo transición de citosina a timina (C>T) y tiene una alta prevalencia de AGA⁸.

Alteraciones del ADN adquiridas somáticamente: desde una perspectiva biológica, el LUAD sigue una progresión escalonada que inicia desde formas preinvasivas como el adenocarcinoma in situ y el adenocarcinoma mínimamente invasivo que cursan con mutaciones frecuentes a nivel de EGFR, RBM10, BRAF, ERBB2, TP53, KRAS, MAP2K1 y MET; las mutaciones en TP53, las alteraciones en el número de copias (CNA) a lo largo de grandes porciones cromosómicas y la pérdida de la heterocigosidad HLA, se han identificado con mayor frecuencia durante el desarrollo del adenocarcinoma invasivo⁹. En el mismo sentido, Lengel y colaboradores demostraron que los tumores primarios que desarrollan metástasis tienen distintos perfiles genómicos y que las alteraciones a nivel de TP53, SMARCA4 y CDKN2A tienen una influencia preponderante en esta etapa, influenciando el tiempo libre de metástasis y cierto organotropismo (SMARCA4 enriquecido en metástasis óseas y TP53 en metástasis ganglionares y al sistema nervioso central)¹⁰.

La mayoría de las muertes asociadas a cáncer ocurren debido a la progresión metastásica. La cascada metastásica requiere la adquisición de múltiples rasgos de diseminación adoptando diferentes estados fenotípicos celulares, la capacidad de entrar y salir de un estado de inactividad replicativa, así como la colonización de los órganos a distancia. Tras la intravasación al torrente sanguíneo, las células tumorales circulan de forma aislada o agrupadas con células madre tumorales, plaquetas, neutrófilos que las protegen de la depuración inmunológica y les permiten la posterior extravasación. La evolución clonal es multimodal, favoreciendo la heterogeneidad de las lesiones metastásicas y la plasticidad tumoral que permite modular la expresión génica en respuesta al estrés, adaptarse metabólicamente¹¹.

En enfermedad avanzada, la tasa media de mutaciones somáticas es de 8,87 por megabase de ADN (mut/Mb) para el LUAD, mientras que la media de mutaciones no sinónimas es de 6,86

mut/Mb. Mutaciones de TP53, KEAP1, NF1 y RIT1 son enriquecidas significativamente en los tumores sin AGAs¹².

Tabla 1.

Alteraciones genómicas comunes en el adenocarcinoma (LUAD) y carcinoma escamocelular (LUSC) de pulmón.

Gen/ Alteración	Tipo	Frecuencia en LUAD (%)	Frecuencia en LUSC (%)	Notas
EGFR	Mutación	26	<5	Predominantemente en no fumadores; Ex19del y L858R en LUAD; atípicas(L861G) en LUSC
KRAS	Mutación	14	<5	Variante G12C con desarrollo farmacológico; más altas en fumadores.
ALK	Fusión	4	Raro	EML4-ALK la más común; accionable con TKIs
ROS1	Fusión	2	Raro	Accionable; a menudo en LCINS
MET	Exon 14 skipping/ amplificación	4	Raro	Accionable; estabiliza la oncoproteína
BRAF	Mutación	7	Raro	V600E accionable
ERBB2 (HER2)	Mutación/ amplificación	3	Raro	Inserción en exon 20 la más frecuente
TP53	Mutación	50-60	>80	TSG; asociado con progresión tumoral
STK11	Mutación	15-20	Raro	Asociado con resistencia a IO
KEAP1	Mutación	10-15	12	Estrés oxidativo; resistencia a IO
CDKN2A	Delección/ inactivación	20-30	72	Regulador del ciclo celular; silenciamiento epigenético
PTEN	Mutación	Raro	8	Vía de señalización PI3K
PIK3CA	Mutación/ amplificación	Raro	16	Vía de señalización PI3K; amplificación 3q en LUSC
RB1	Mutación	5	7	Ciclo celular
NFE2L2	Mutación	Raro	15	Estrés oxidativo
NOTCH1	Mutación	Raro	8	Diferenciación celular
FGFR	Amplificación	Raro	10-20	Diana potencial en LUSC
SOX2	Amplificación	Raro	20-30	Amplificación 3p; diferenciación escamosa

Alteraciones genómicas complejas ocurren frecuentemente en el LUSC, con una media de 360 mutaciones exónicas, correspondiendo a una media de 8,4 mut/Mb, 323 CNA y 165 Rearreglos genómicos por tumor con mutaciones frecuentes en los genes TP53 (>80%), CDKN2A

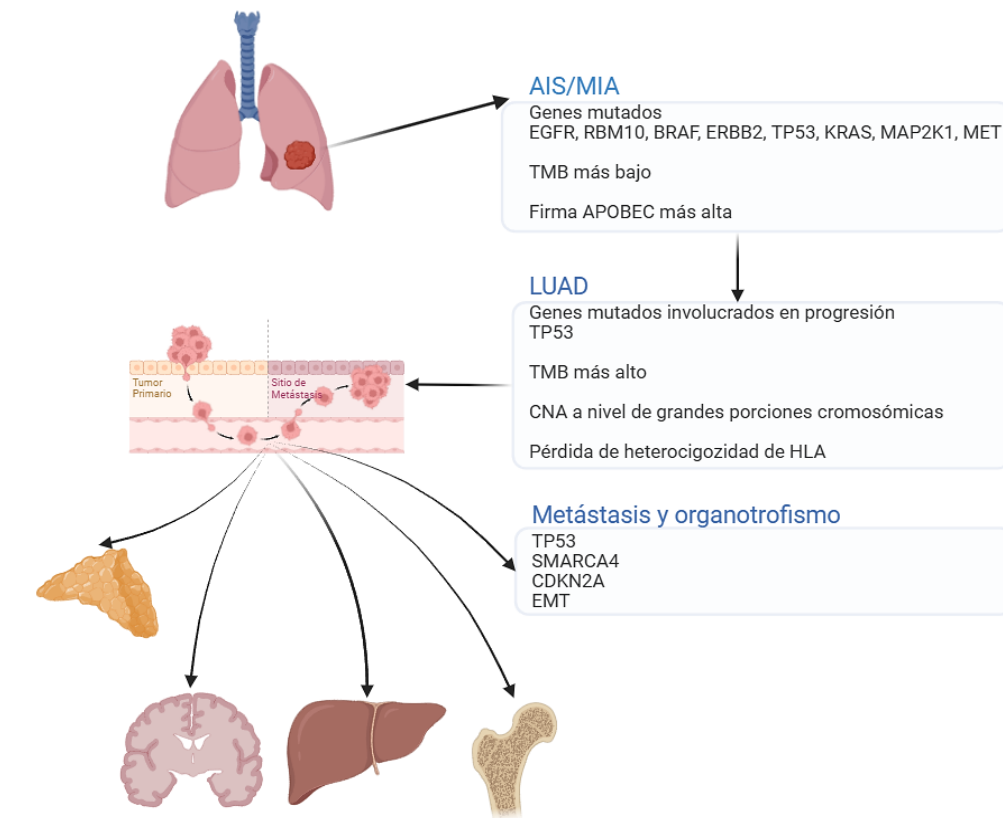
(15%), PTEN (8%), PIK3CA (16%), KEAP1 (12%), MLL2 (20%), HLA-A (3%), NFE2L2 (15%), NOTCH1 (8%) y RB1 (7%). También pueden encontrarse mutaciones en genes para diferenciación escamosa en 44% incluyendo SOX2, TP63, NOTCH1, NOTCH2, FOXP1 y ASCL4; las mutaciones en

el gen del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ocurren de forma infrecuente en el LUSC, predominando mutaciones atípicas a nivel de L861G¹³. En adición, se sugiere un rol preponderante de la evasión del control inmunológico por la presencia de mutaciones inactivadoras de HLA-A, sugiriéndose la posible selección genotípica de pacientes candidatos a recibir IO¹⁴.

Las mutaciones en TP53 son más frecuentes con edad avanzada, lo que sugiere un rol en la progresión tumoral¹⁵ y contrasta con la frecuencia de mutaciones KRAS o EGFR en el LUAD que permanecen independientes del grado tumoral, sugiriendo un rol en la tumorigenesis temprana y soportando la presencia de estas en clones fundadores¹⁶. La Figura 1 describe la trayectoria genómica y evolución del adenocarcinoma de pulmón.

Figura 1.

Trayectoria genómica de la progresión del adenocarcinoma de pulmón.



Perfilamiento de la expresión del RNA mensajero (mRNA) y subclasificación: las fusiones que involucran a ALK (2%), NRG1 (<1%), NTRK (<1%), ROS1 (2%) y RET (<1%) ocurren en el LUAD con baja tasa de transversión, mientras que las mutaciones de MET pueden ocurrir por omisión del exón 14 resultando en estabilización de la proteína¹². El empalme del precursor del mRNA

es un paso trascendental en el procesamiento de los transcritos génicos, y el empalme alternativo permite la generación de mRNA y proteínas diferentes a partir de un solo transcripto, lo que juega un rol en el desarrollo y la diferenciación de las células tumorales. Las mutaciones S34F en el gen U2AF1, uno de los componentes del espliceosoma, ocurren de forma infrecuente en

el LUAD (3%) y solo recientemente se ha dilucidado su rol en la carcinogénesis, particularmente cuando coexisten con las traslocaciones de ROS1 (10% los pacientes) particularmente modulando el empalme alternativo de intrones que contienen trinucleótidos CAG, favoreciendo el empalme de la isoforma SLC34A2-ROS1 larga sobre la corta, y regulando al alza la expresión de genes involucrados en la transición epitelio-mesénquima (EMT), alteraciones todas que potencian la invasión tumoral¹⁷.

Cuatro subtipos, designados como clásico (36%), basal (25%), secretor (24%) y primitivo (15%), se han descrito para el LUSC con un correlato considerable entre el subtipo y las alteraciones genómicas. El subtipo clásico se caracteriza por alteraciones en KEAP1, NFE2L2 y PTEN y por una hipermetilación pronunciada e inestabilidad cromosómica; el amplicón 3q26, presente en todos los subtipos, es más característico del subtipo clásico y se asocia con sobreexpresión de oncogenes en 3q incluyendo SOX2, TP63 y PIK3CA. En contraste, el subtipo de expresión primitiva exhibe más frecuentemente alteraciones en RB1 y PTEN y el subtipo basal alteraciones NF1¹³.

Epidemiología molecular de las AGA: la identificación y posterior bloqueo farmacológico de las alteraciones accionables, ha cambiado radicalmente los desenlaces oncológicos en el LUAD; su prevalencia varía en función de la histología, etnia, factores de riesgo asociados, entre otros factores demográficos o patológicos⁽¹⁸⁾, siendo comunes las mutaciones a nivel de EGFR (26%), KRAS (14%), BRAF (7%), ALK (4%), MET (4%), ERBB2 (3%), ROS-1 (1%), NTRK (1%), FGFR entre otros^{12,19,20}. Otras revisiones de la literatura han revisado en extensión los conceptos básicos concernientes a la activación oncogénica y las vías de señalización secundarias de estos AGA clásicos no incluidos en la presente revisión²¹⁻²³.

Una proporción del 35-50% de los pacientes

con LUAD sin mutaciones de tirosina quinasa o rearrreglos continúa sin tener una terapia dirigida, por lo que se destaca la urgencia de nuevas estrategias diagnósticas. Recientemente se ha descrito un rol no canónico de la ribonucleasa secretoria humana 1 (RNase1), que se une y activa el ALK silvestre en el parénquima pulmonar y desencadena la señalización cascada debajo de la vía dirigiendo la proliferación celular, migración y formación de colonias tumorales ocurriendo en una proporción de pacientes con NSCLC cercana al 8%²⁴. Aunque no se han descrito mutaciones KRAS G12C o mutaciones clásicas de EGFR en LUSC, como se mencionó, algunas mutaciones sensibilizadoras atípicas del EGFR han sido descritas y se estima un importante potencial terapéutico en este subtipo histológico considerando que entre el 50 y 77% de los tumores escamosos contienen una o varias mutaciones con un efecto funcional medio a alto²⁵ y que el 40% de las mutaciones de tirosina quinasa y serina/treonina quinasa están localizadas en el dominio quinasa¹³.

Las AGA han sido tradicionalmente consideradas fenómenos mutuamente excluyentes, ya que estos genes suelen compartir las mismas vías de señalización, por lo que una doble activación no debería aportar un beneficio evolutivo. La coocurrencia de AGA en el LUAD es un evento raro, pero bien documentado a través de métodos de detección más sensibles, que afecta negativamente la tasa de respuesta global (ORR) a los TKI, entre otros desenlaces oncológicos²⁶. Hay evidencia de que en alrededor del 1% de los pacientes con mutaciones EGFR, coexisten mutaciones de KRAS²⁷; en una proporción similar se ha documentado coexistencia de mutaciones EGFR y fusión de ALK, asociados con una peor respuesta a la terapia dirigida (TT)²⁸⁻³⁰. Estas alteraciones génicas concurrentes pueden originarse de diferentes clonas celulares que colisionan aportando heterogeneidad tumoral, aunque también pueden estar presentes desde el inicio en las mismas células

tumorales³¹. El escenario terapéutico de estos pacientes es desafiante, dado que, globalmente los datos son conflictivos y poco homogéneos, con respuestas variables a los TKI en monoterapia y combinaciones. Un escenario más comúnmente encontrado es la emergencia de alteraciones genéticas coexistentes en relación con mecanismos de resistencia posterior al tratamiento con TT^{32,33}. La resistencia adquirida hace referencia a aquella desarrollada a lo largo del tiempo en clonas tumorales con respuesta inicial a la terapia, debido a cambios genéticos o fenotípicos que permiten a las células sobrevivir a pesar del bloqueo farmacológico. De otro lado, la resistencia adaptativa es un mecanismo de resistencia reversible que permite a las clonas tumorales alterar sus vías de señalización o metabolismo en respuesta al tratamiento, igualmente escapando del bloqueo farmacológico³⁴. El desarrollo terapéutico actual se ha centrado en combinaciones farmacológicas para retrasar la aparición de estos mecanismos de resistencia y mejorar los desenlaces oncológicos.

En años recientes, la evaluación de las comutaciones ha ganado relevancia, dado que modelan la evolución tumoral y la respuesta farmacológica, en particular a la IO y a la TT. En la actualidad, la caracterización molecular de estas comutaciones ayuda a la toma de decisiones terapéuticas al estratificar mejor a los pacientes. En una cohorte numerosa de pacientes con NSCLC y mutación KRAS, se detectaron co-mutaciones en TP53 (40%), STK11 (20%), KEAP1 (13%), ATM (12%), MET (15%), amplificaciones de ERBB2 (14%), SMARCA4, entre otras³⁵. La presencia de estas comutaciones estuvo asociada con la enfermedad avanzada al diagnóstico y no se asoció con la carga de tabaquismo, la edad, el género ni el subtipo histológico. Los mecanismos de resistencia primaria a los TKI en mutaciones EGFR y ALK es un territorio solo recientemente explorado³⁶, siendo las comutaciones determinantes para su mejor enten-

dimiento y desarrollo de alternativas terapéuticas.

En ausencia de AGA, las mutaciones en los genes supresores tumorales (TSG) STK11, KEAP1 o en SMARCA4 se correlacionan con una menor expresión de PD-L1, un estadio clínico más avanzado al diagnóstico, TMB, aneuploidía y se asocian a resistencia primaria a la monoterapia IO. En los pacientes tratados con quimio inmunoterapia, las delecciones en estos genes se asociaron con una peor ORR (30 vs 45%), supervivencia libre de progresión (PFS) (HR 1,5) y OS (HR 1,6)³⁷. Modelos murinos de inactivación de STK11 y KEAP1 demuestran que estos eventos genómicos son mediadores de la evasión inmune y de la resistencia de novo al bloqueo PD-(L)1; el microambiente tumoral (TME) inmune de estos tumores se caracteriza por la acumulación de células mieloides y la ausencia de linfocitos T citotóxicos CD8⁺. De forma importante, la inactivación de estos TSG, particularmente KEAP1 potencia la sensibilidad al bloqueo inmunológico dual cuando se adicionan agentes anti-CTLA4 comparado con la monoterapia al inducir un incremento significativo en subpoblaciones CD4⁺ incluyendo linfocitos T_H1, linfocitos T efectores de memoria remodelando así la presentación antigénica y la composición del TME³⁸.

No todas las comutaciones se asocian con un desenlace adverso; en pacientes con mutación KRAS G12C y alta expresión de PD-L1, la comutación TP53 identifica un subgrupo de pacientes con desenlaces muy favorables a la monoterapia IO por una mayor ORR (69 vs 46%), PFS (HR 0,59, p=0,009) y OS (HR 0,72, p=0,16) mediados por una vía de señalización de interferón gamma hiperactiva y un TME proinflamatorio³⁹. La Tabla 2 presenta las principales diferencias genotípicas en el NSCLC entre pacientes expuestos y no expuestos al humo de combustión del tabaco.

Tabla 2.

Diferencias moleculares en NSCLC entre fumadores y no fumadores.

Característica	Fumadores	No fumadores	Implicaciones clínicas
TMB	Alta (media 8-10 muts/Mb)	Baja (media 1-3 muts/Mb)	Mayor TMB en fumadores correlacionada con mayor respuesta a IO
Firma mutacional dominante	Transversiones (C>A)	Transiciones (C>T)	Refleja la exposición al tabaco vs proceso endógeno
Alteraciones comunes	KRAS, TP53, STK11, KEAP1, CDKN2A, SMARCA4	EGFR, ALK, ROS2, RET, MET	AGAs más frecuentes en no fumadores, mejor desenlace oncológico
Histología	LUSC y LUAD	LUAD predomina	LCINS aporta entre 25-33% del cáncer a nivel global; aún mayor en Asia del este
Co-mutaciones	TP53 co-mutado con KRAS (40%)	EGFR, ALK comutado con TP53 (50-60%)	Impacto en Resistencia; STK11/KEAP1 confiere resistencia a IO

Alteraciones recurrentes en vías clave: en el LUAD existen aberraciones recurrentes en las vías RTK/RAS/RAF (76%), PI3K-mTOR (25%), p53 (63%), alteraciones de los reguladores del ciclo celular (64%) y mutaciones en diversos factores de cromatina y de empalme del RNA (49%). Se han descrito 3 patrones de mTOR: 1) Activación basal de mTOR, 2) tumores con mayor actividad de mTOR en asocio con mutaciones inactivadoras de STK11 o expresión combinada baja de STK11 y baja activación de AMPK, y 3) tumores con mayor actividad de mTOR acompañados con activación de AKT, comutación PIK3CA o ambos¹². CDKN2A, el gen supresor de tumores que codifica las proteínas p16^{INKA4} y p14^{ARF} se encuentra inactivado en el 72% de los LUSC por mecanismos diversos como silenciamiento epigenético por metilación (21%), mutaciones inactivadoras (18%), omisión del exón 1β (4%) y delección homocigota (29%) (13).

Microambiente tumoral

El paisaje mutacional y el TME también dan forma a la evolución tumoral. Algunos NSCLC, particularmente las lesiones metastásicas en

pacientes fumadores tienen una alta carga mutacional tumoral (TMB) definida como el número de mutaciones no sinónimas por megabase; estas mutaciones dan origen a neoantígenos reconocidos por los linfocitos T citotóxicos que infiltran el tumor (TILS). La alta carga de neoantígenos clonales en el LUAD se asocia a un TME inflamado, con alta concentración de células T efectoras activadas y expresión de proteínas asociadas con presentación antigénica, migración de células T (CXCL-10, CXCL-9), así como reguladores negativos de la actividad de las células T como PD-L1, PD-1 y Gen de activación de linfocitos-3 (LAG-3)^{40,41}.

Algunas mutaciones tienen un impacto significativo en el TME, como la inactivación del supresor tumoral serina/treonina quinasa 11 (STK11) que induce la acumulación de neutrófilos inmunosupresores y pérdida de la expresión de PD-L1 con un impacto negativo en los TILS⁴². Hasta 64 diferentes tipos celulares pueden infiltrar al TME. El análisis multiómico segrega la composición de este en al menos 3 grupos inmunes denominados como caliente, frío - tumor enriquecido y, por último, el enriquecido en tejido normal; este último puede tener una regulación inmune

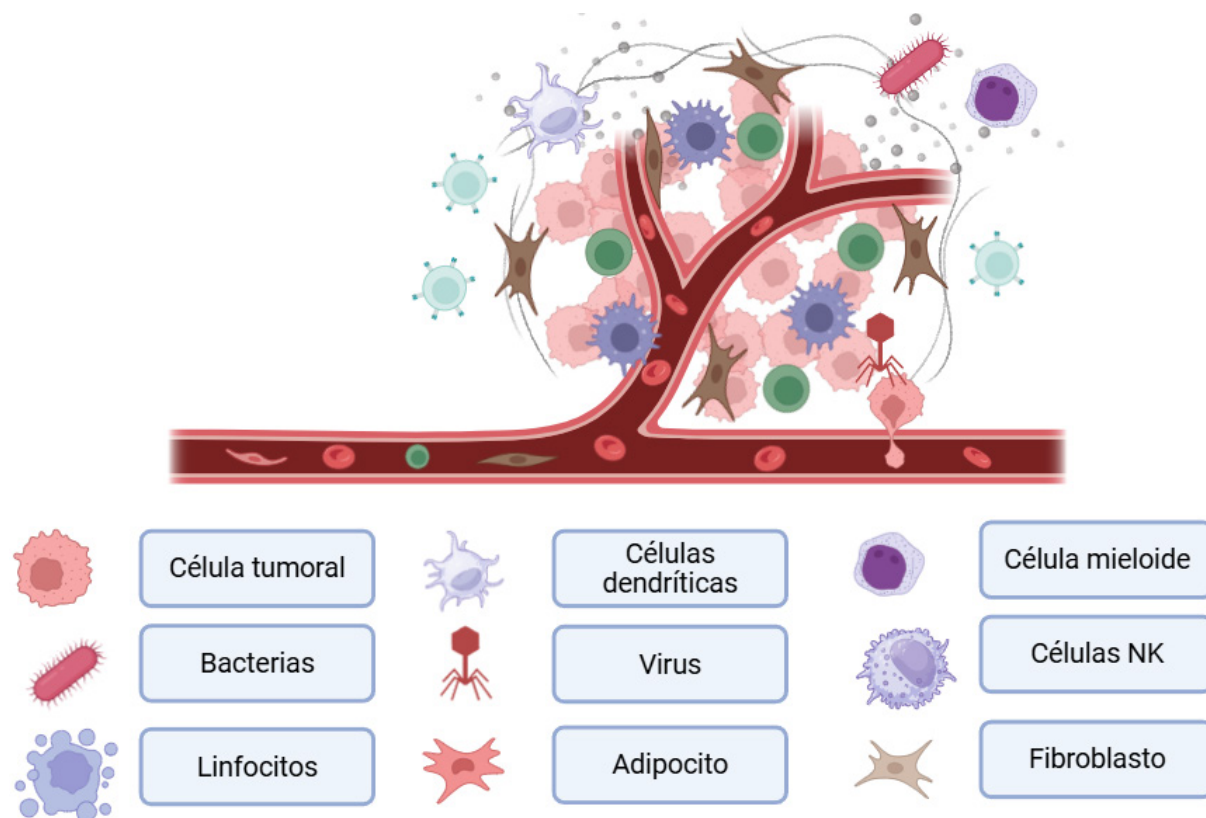
bidireccional siendo la mutación STK11 un fuerte regulador a la baja de la activación inmune por un incremento en la infiltración de células dendríticas y macrófagos, así como una firma de degranulación del neutrófilo⁴³.

Recientemente, se han hecho esfuerzos para identificar los cambios en el TME asociados a resistencia primaria y adquirida a los ICIs han arrojado datos importantes indicando una mayor expresión de interferón gamma y un cambio a linfocitos T exhaustos favoreciendo la resistencia adquirida, y niveles bajos de linfocitos B y células dendríticas mediando la resistencia primaria⁴⁴. La identificación de firmas

de ADN microbiano en regiones anatómicas consideradas previamente estériles y el descubrimiento de bacterias, virus y hongos colonizando el TME, con una composición diferente a la del pulmón sano circundante, ha dado una nueva dimensión a la biología del cáncer; la complejidad de los estudios metagenómicos y su asociación con el cáncer ha sido sujeto de debate; sin embargo, especies como firmicutes, proteobacteria, bacteroidetes entre otras muchas, coexisten en el TME modulando la carcinogénesis, evasión inmune, respuesta terapéutica y metástasis⁴⁵. La Figura 2 describe los componentes del TME en el carcinoma pulmonar de células no pequeñas.

Figura 2.

Componentes del microambiente tumoral en el NSCLC.



Micro vesículas

El transporte de moléculas vía vesículas extracelulares (EV) es un regulador clave en la comunicación intracelular dentro del TME. Las EV se pueden clasificar en diferentes tipos de acuerdo con su formación y liberación como exosomas, micro vesículas, cuerpos apoptóticos⁴⁶, y también por su origen en EV derivadas de células madre mesenquimales, derivadas de células natural killers (NK), derivadas de tumor, entre otros⁴⁷.

Los exosomas son pequeñas biovesículas (30-100 nm) derivadas de vías endosómicas con una doble capa lipídica que transportan una variedad de moléculas incluyendo proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Al poseer proteínas de superficie específicas, los exosomas pueden conectarse con células específicas y facilitar la comunicación entre células madre tumorales con otras células tumorales y los cambios fenotípicos en el TME, promoviendo el crecimiento tumoral⁴⁸ y la resistencia terapéutica⁴⁹; adicionalmente promueven la activación de linfocitos T CD4+, al contener complejo mayor de histocompatibilidad clase II y CD86⁵⁰, entre otras funciones reguladores vitales como la metástasis⁵¹ y la evasión tumoral al preparar el nicho premetastásico alterando la matriz extracelular (ECM), la promoción de la angiogénesis, la EMT y la resistencia farmacológica⁴⁷. Adicionalmente, pueden suprimir la inmunidad ya que transportan moléculas inmunosupresoras que inhiben la activación de los linfocitos T y promueven la expansión de linfocitos T reguladores⁵². En el LC, los exosomas derivados de células madre tumorales incrementan la migración e invasión tumoral regulando al alza N-cadherina, vimentina, MMP-9 y MMP-1 miR-210-3p a través del receptor FGFR1⁵³; otros exosomas han sido vinculados en resistencia a agentes platinados y EGFR TKIs⁵⁰.

Multiómica

La evaluación de las trayectorias proteogenómicas del tejido pulmonar normal, en comparación con lesiones preinvasivas y el LC, ha aportado luz sobre la arquitectura implicada en la progresión tumoral. Zhan y colaboradores, han identificado tres subtipos proteómicos y delecciones de 4q12 como eventos claves asociados con la progresión tumoral y el pronóstico oncológico⁵⁴. Aunque la caracterización molecular ha descrito un número significativo de adicciones oncogénicas y facilitado el desarrollo de TKIs altamente efectivos en NSCLC asociado a mutaciones en EGFR, ALK, BRAF, ERBB2, FGFR, KRAS, MET, NRG1, NTRK, ROS1 y RET, una proporción significativa de LUAD permanece en una zona gris, aun sin alteraciones accionables identificadas.

La caracterización proteogenómica exhaustiva permite avanzar en la taxonomía tumoral y en la oncogénesis, segregando el LUAD en al menos cuatro grupos. Los grupos 1 y 4 se traslapan con los grupos caracterizados previamente basados en mRNA, siendo el inflamatorio-proximal (C1) asociado con señalización inmune por incremento en la expresión de genes relacionados con el sistema inmunológico, TP53 enriquecido, STK11 no mutado y un fenotipo metilador de islas de CpG (CIMP) alto, y el de la unidad respiratoria terminal (C4) asociado con metabolismo surfactante, señalización MAPK1/MAPK3, regulación MECP2 y organización de cromatina en el acetilproteoma, enriquecido para mutaciones EGFR y fusiones EML4-ALK. El grupo proliferativo-proximal se subdivide en 2, un subgrupo (C2) presente en pacientes occidentales enriquecido en EGFR y TP53 no mutados y CIMP intermedio, y el grupo 3 (C3) enriquecido en pacientes vietnamitas y con mutación STK11⁴³.

Desde la perspectiva de fosfoproteómica, es posible identificar los eventos asociados con la

fusión ALK que incluyen fosforilación de SND1, HDLBP y ARHGEF5, proporcionando nuevas perspectivas sobre la señalización oncogénica, marcadores diagnósticos y accionabilidad de fusiones de ALK⁴³. El análisis proteogenómico expone también vulnerabilidades explotables terapéuticamente asociadas con mutaciones KRAS (SOS1) así como en EGFR y ALK (PTPN1), el incremento en el riesgo del tromboembolismo venoso (VTE) en pacientes con LC, así como los riesgos de la anticoagulación profiláctica; el análisis proteico sugiere que el manejo anticoagulante en estos pacientes puede ser personalizado por el tipo de mutaciones, cubriendo una brecha en la evidencia actual para la profilaxis y tratamiento del VTE⁴³.

Oncología traslacional

El mejor entendimiento de los fenómenos biológicos y su evolución incluso a nivel de células aisladas tumorales representa también una ventana para el desarrollo de nuevos fármacos, combinaciones farmacológicas y, como fin último, la intercepción del cáncer. Las terapias moleculares para el manejo del NSCLC irrumpieron desde finales del siglo pasado; habiendo eludido la mutación KRAS el bloqueo farmacológico dirigido, los EGFR-TKIs irrumpieron primero en el escenario terapéutico en poblaciones no seleccionadas⁵⁵ y solo hasta 2015, los inhibidores del punto de control inmunológico (ICI) alcanzaron la primera aprobación regulatoria para el manejo del NSCLC en segunda línea⁵⁶. Desde entonces, una mirada de TKIs y fármacos de IO han dado forma a una nueva era en el tratamiento del LC. Una de las principales limitantes de la TT es la emergencia de clones resistentes. El paradigma actual de la oncología a partir del mejor entendimiento de los mecanismos de resistencia adquirida es la prevención de su surgimiento¹⁶, requiriendo un enfoque en la clona dominante y simultáneamente en subclonas para obtener un beneficio más duradero⁵⁷.

Diagnóstico: a la fecha, los fármacos dirigidos a bloquear los mediadores de la diseminación metastásica no han incursionado satisfactoriamente en el manejo de las micro metástasis. La futura identificación de biomarcadores de enfermedad micro metastásica inactiva, potencialmente la detección de DNA circulante tumoral, o la determinación de células tumorales diseminadas en médula ósea pueden proveer avenidas para el desarrollo de biomarcadores predictivos en tiempo real, discriminando mejor los pacientes que deben iniciar o continuar terapia sistémica para controlar las micro metástasis vs optar por observación¹¹. Plataformas de tamizaje genómico que usan secuenciación transcriptómica completa como la LC-SCRUM-Asia permiten la identificación de nuevas fusiones accionables como la LTK-CLIP1 en 0,4% de los pacientes; Izumi y colaboradores demostraron la actividad quinasa de esta proteína de fusión⁵⁸.

Los exosomas actúan como transductores de señalización entre células y diversas funciones biológicas. La expresión anormal del RNA circular (circRNA), una forma de RNA no codificante estable en los exosomas, se ha asociado como biomarcador y potencial diana farmacológica en múltiples condiciones, incluido el LC. Una selección de circRNA detectado vía reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa reversa (RT-qPCR) en pacientes con LUAD temprano tiene el potencial de aportar en el diagnóstico temprano de la enfermedad⁵⁹ facilitado por la potencial evaluación de estos en sangre, saliva u orina. No obstante, la regulación al alza o a la baja de los exosomas se cuantifica en centenares; algunos, como el circ-0043273, circ-0033861 y circ-0011959 han capturado la atención para exploración de potencial función y biomarcación para LUAD⁶⁰. Múltiples técnicas como la ultra centrifugación, exclusión por cromatografía, precipitación polimérica, inmuno afinidad entre otras, han sido desarrolladas para el aislamiento de los exosomas, cada

una con potenciales ventajas y desventajas⁵⁰.

Terapia: la potencial aplicabilidad de los diferentes aspectos inherentes a la biología tumoral en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que involucran la combinación de fármacos ya existentes y el desarrollo de nuevos grupos farmacológicos es inagotable. Muchos pacientes con NSCLC exhiben un beneficio clínico limitado a la quimioterapia limitado por los efectos adversos, resistencia inducida y la modificación del TME hacia un fenotipo frío⁴⁴. La divergencia existente entre la resistencia primaria y secundaria con el uso de IO justifica el desarrollo de aproximaciones terapéuticas diferentes tras la progresión; la incorporación de moléculas que puedan reclutar y reactivar a los linfocitos T exhaustos puede resultar atractiva en la resistencia secundaria, mientras que el uso de moléculas con menor dependencia del sistema inmune como los conjugados anticuerpo fármaco o la terapia radio ligando, pueden aportar en el escenario de la resistencia primaria⁴⁴.

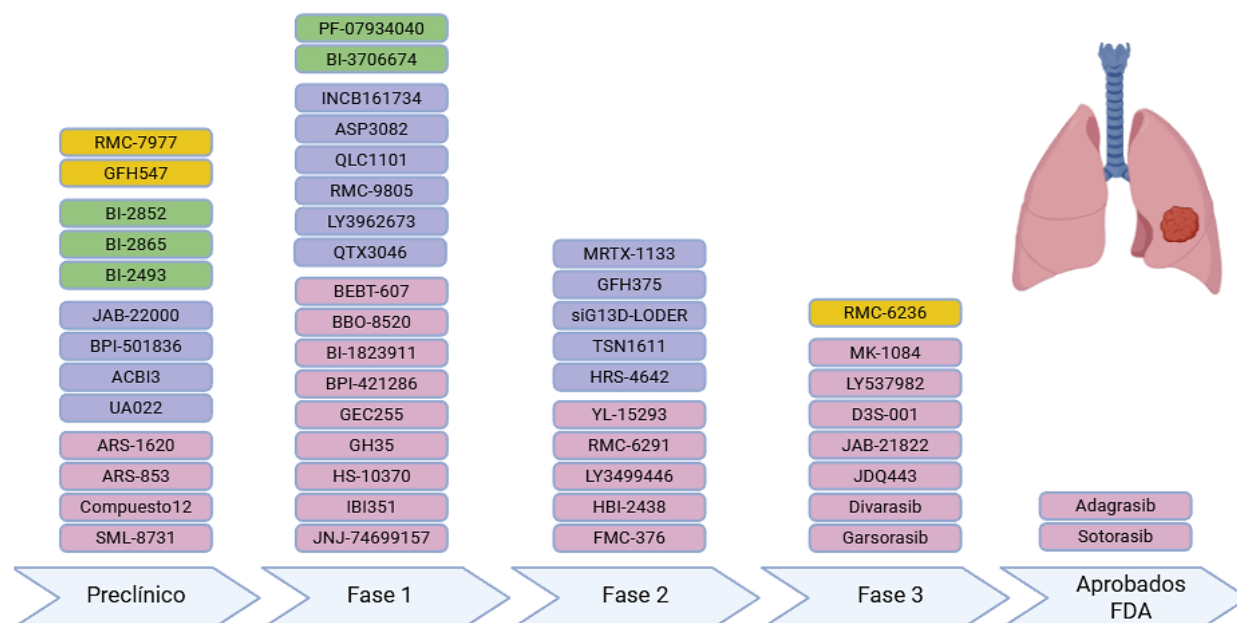
La incursión de múltiples TKI para el manejo de AGA representa un aporte importante en las últimas décadas, su reciente incorporación en el manejo del LC en ventana de curación ha aportado un beneficio destacado en supervivencia libre de recurrencia y OS, cambiando el panorama terapéutico de los pacientes con LUAD⁶¹⁻⁶³. Las TT son terapias antitumorales diseñadas para inhibir los productos proteicos de los oncogenes activados o sus vías oncogénicas resultantes⁶⁴; aunque estas tienen un rol citotóxico, el mayor beneficio deriva en retrasar la recurrencia de la enfermedad en una población no seleccionada de pacientes que no fueron curados por la terapia radical quirúrgica o radioterápica. Ingentes esfuerzos

para disgregar mejor a los pacientes a través de la enfermedad molecular residual (MRD) representará un nuevo paso en la medicina personalizada y logrará reducir la toxicidad farmacológica y financiera⁶⁵. En el escenario de enfermedad avanzada, una pequeña pero significativa proporción de pacientes con AGA progresa en los primeros 3 meses tras el inicio de la TT, y una proporción similar se ha evidenciado en los estudios que han evaluado combinaciones de terapia anti-EGFR con quimioterapia o con biespecíficos. El mejor entendimiento de los mecanismos que median la resistencia primaria a la TT es de capital importancia para mejorar los desenlaces en estos pacientes⁶⁶.

Los inhibidores aleloespecíficos y los paninhibidores de KRAS han hecho la transición desde los estudios preclínicos hasta los ensayos clínicos y tienen un potencial significativo para mejorar los desenlaces de pacientes con mutaciones más allá de la G12C en los próximos años. Comparado con la población KRAS^{non-G12D}, el NSCLC con mutación KRAS^{G12D} se caracteriza por tener una menor carga tabáquica, una menor TMB, ser enriquecido en LCINS y en comutaciones a nivel de NKX2-1/TTF-1 y CDKN2A; los pacientes con mutación KRAS^{G12D} que reciben IO tienen desenlaces oncológicos peores cuando reciben monoterapia IO, pero no cuando reciben combinaciones de quimioterapia e inmunoterapia (67). Adicionalmente, en el estudio POSEIDON, en 19% de los pacientes se documentó mutación KRAS^{G12D}, en quienes no se observó un beneficio en OS con la combinación de quimioterapia más durvalumab pero si con la combinación de quimioterapia, durvalumab y tremelimumab⁶⁸. La Figura 3 incluye diversas terapias blanco dirigidas contra la vía RAS y sus fases de desarrollo clínico.

Figura 3.

Desarrollo de los inhibidores RAS en NSCLC. Se indica el desarrollo clínico de cada inhibidor RAS de acuerdo a las flechas; las cajas rojas representan inhibidores KRAS G12C; las cajas moradas representan los inhibidores KRAS G12D; las cajas verdes representan pan-inhibidores KRAS; las cajas amarillas representan inhibidores pan RAS.



En ausencia de biomarcadores adecuados para seleccionar los pacientes que reciben inmunoterapia y aún menos para la elección de ICI dual, la expresión de PD-L1 y el TMB ha sido explorada como biomarcador potencial del uso de ICI; niveles elevados de TMB se asocian con infiltración de células inmunes y una respuesta inflamatoria mediada por linfocitos T, resultando en mayor sensibilidad a la IO a lo largo de diferentes expresiones de PD-L1⁶⁹. Sin embargo, en la actualidad persiste una falta de consenso acerca del umbral óptimo para definir el TMB que mejor discrimine la respuesta a la ICI. Los pacientes con mutaciones en STK11 y/o KEAP1 derivan en un beneficio clínico con la combinación de inhibidores de PD-(L)1 y anti-CTLA4, pero no del agente PD-(L)1 en adición a la quimioterapia³⁸. Estos datos soportan el uso de combinaciones como las usadas en los estudios POSEIDON⁷⁰ y CM9LA⁷¹ para atenuar

la resistencia a la inhibición PD-(L)1 en estos pacientes.

El ácido láctico (LA), un producto derivado del metabolismo tumoral y del TME, favorece la acidosis, angiogénesis, inmunosupresión, proliferación celular y también modifica el paisaje inmune al suprimir la proliferación de células efectoras inmunes^{72,73}; algunos compuestos farmacológicos pueden prevenir la resistencia a cisplatino mediada por LA afectando el eje FBXO22/p53 a través de FOXO3 y modificar el TME inmunosupresor⁷⁴.

La interacción entre las células tumorales madre y los exosomas mantiene la promesa para el desarrollo de nuevas terapias dirigidas al cáncer principalmente enfocadas en el sistema inmune a través de nanopartículas, dado que tienen un rol en la promoción del cáncer y exhiben

un rol inhibitorio complejo⁴⁷. La ingeniería de exosomas es un desarrollo tecnológico que puede representar un importante avance terapéutico ya que permite modificar y potenciar sus funciones al tener el potencial de ser el vehículo de TT, factores proapoptóticos, antiinflamatorios o terapias basadas en RNA o ácido desoxirribonucleico (DNA)⁴⁷. La asociación de las células T con receptores de antígeno quimérico (CAR T) con los exosomas debe investigarse; en la actualidad existen múltiples plataformas que servirán como base para decodificar su complejidad, trasladarla a una actividad molecular accionable farmacológicamente y soportar decisiones terapéuticas personalizadas^{75,76}. Adicionalmente, Chan y colaboradores han evaluado el potencial terapéutico de las EV derivadas de NK⁷⁷. Las EV derivadas de células madre mesenquimales de la médula ósea pueden entregar miRNA-LET-7i, lo que reduce la proliferación celular a través del eje KKM3A/DCLK1/FXYD3⁷⁸. En la actualidad, hay estudios preclínicos y clínicos en curso con diferentes modalidades terapéuticas que impactan diversas áreas, como la resistencia a la quimioterapia y la radioterapia⁷⁹, la combinación de exosomas con terapia fotodinámica o fototérmica, la edición génica mediante CRISPR/Cas9, entre otros⁸⁰. Los inhibidores de la biogénesis exosómica también constituyen una aproximación terapéutica emergente para el cáncer⁴⁹.

El LC también puede ser una enfermedad demográficamente distintiva, con una incidencia distinta de AGAs. En los países del este asiático predomina el LCINS, especialmente en mujeres, con inicio de enfermedad temprana y el predominio de mutaciones EGFR. Este panorama genómico es significativamente diferente de los estudios que incluyen pacientes con LC fuma-

dores, identificándose 5 perfiles mutacionales similares a los mutágenos endógenos y agentes ambientales⁸¹.

Las firmas mutacionales de APOBEC explican el desarrollo temprano de otros tipos de cáncer como el carcinoma escamocelular de piel en personas con epidermólisis ampollosa distrófica recesiva⁸². La firma mutacional de mujeres jóvenes con LUAD temprano sin mutación EGFR revela una alta prevalencia de transiciones C>T y señalización APOBEC, que se asocia con una supervivencia libre de progresión prolongada con ICI^{81,83}, lo que sugiere una utilidad potencial de la firma de APOBEC para seleccionar pacientes que puedan responder a inmunoterapia⁸¹.

De forma muy preliminar, Zha y colaboradores demostraron una respuesta terapéutica intrigante en pacientes con NSCLC y activación de ALK dirigida por RNAsa1 (RDAA-positivo) tras ser tratados con inhibidores de ALK, proponiendo una nueva estrategia diagnóstica y terapéutica en pacientes sin AGA²⁴. En la misma proporción, Izumi y colaboradores demostraron una respuesta notable a lorlatinib a nivel de modelos celulares y en pacientes con fusiones LTK-CLIP1, así como las mutaciones de resistencia como la L650F que pueden ser superadas con inhibidores de siguiente generación como gilteritinib^{58,84}. Futuras investigaciones deben establecer el impacto de la comutación U2AF1 en LUAD, particularmente en fusiones ROS1 y otras AGA, así como la actividad terapéutica de los TKIs o combinaciones¹⁷. La Tabla 3 presenta una descripción detallada de la influencia de las comutaciones en la respuesta tumoral del NSCLC.

Tabla 3.

Impacto de las comutaciones en la respuesta a diferentes terapias en NSCLC.

Mutación	Co-mutación	Frecuencia (%)	Impacto en la terapia	Mecanismo
KRAS	TP53	40	Mejor desenlace con la IO (ORR 69 vs 46%)	Firma IFN-gamma hiperactiva; TME pro inflamatorio
KRAS	STK11	20	Resistencia primaria a IO; peor PFS/OS	Evasión inmune; acumulación células mieloides en TME; CD8+ bajo
KRAS	KEAP1	13	Resistencia primaria a IO; mejor respuesta a IO dual	Remodelación del TME; Incremento en CD4+ TH1 y linfocitos T de memoria
EGFR	TP53	60	Factor pronóstico negativo	Células persistentes resistentes a fármacos
ALK	TP53/ CDKN2A/ SMARCA4	30	Factor pronóstico negativo	Células persistentes resistentes a fármacos
Ninguna	STK11/ KEAP1/ SMARCA4	10-20	Resistencia a IO; menor expresión de PD-L1	Estadio clínico más alto al diagnóstico; mayor aneuploidía

El reconocimiento creciente del microbioma tumoral en LC abre nuevas vías de investigación incluyendo terapias basadas en microbioma⁴⁵. Estudios recientes han dilucidado las complejas interacciones microbiota-huésped, sugiriendo que la terapia dirigida al microbiota intratumoral mediante probióticos o antibióticos puede complementar las terapias actuales. Ciertos microorganismos se han asociado con una regulación al alza de la depuración inmune promoviendo la activación de linfocitos T citotóxicos y NK⁸⁵.

Conclusiones

El LC continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, a pesar de los avances significativos en la comprensión de la biología molecular. La caracterización molecular ha permitido descifrar numerosas AGA, transformando el para-

digma terapéutico mediante el uso racional de inhibidores de tirosina quinasa (TKI) e impactando los desenlaces oncológicos de alto valor. Sin embargo, la heterogeneidad tumoral, la evolución clonal y los mecanismos de resistencia primaria y adquirida limitan las respuestas sostenidas y la curación.

Las diferencias moleculares entre fumadores y no fumadores son clave: mayor carga mutacional tumoral (TMB) y transversiones en fumadores, asociadas a mutaciones en TP53, STK11 y KEAP1, frente a transiciones y AGA en no fumadores. Las comutaciones modulan la respuesta a terapias dirigidas e inmunoterapia, como las alteraciones en STK11/KEAP1 que confieren resistencia primaria a inhibidores de PD-(L)1, registrándose una discreta mejoría con combinaciones de inmunoterapia.

El microambiente tumoral (TME), las vesículas extracelulares (exosomas) y el microbioma intratumoral emergen como reguladores

críticos de la progresión, metástasis, evasión inmune y resistencia terapéutica. Los enfoques multiómicos han refinado la subclasificación tumoral, revelando vulnerabilidades explotables y biomarcadores predictivos.

En oncología traslacional, herramientas como ADN tumoral circulante, exosomas y plata-

formas de secuenciación avanzada aportan en el diagnóstico precoz y monitoreo en tiempo real. Estrategias terapéuticas de nuevo desarrollo, incluyendo inhibidores pan-KRAS, conjugados anticuerpo-fármaco, terapias contra microvesículas y modulación del microbioma, abren escenarios para abordar la resistencia.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento públicas, comerciales o sin fines de lucro.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener relaciones comerciales o personales que influyan en el desarrollo del presente manuscrito.

Contribución de autoría

Los autores declaran haber contribuido de igual manera con el análisis del material científico, de los datos que se consideraron útiles para la revisión y en la redacción del manuscrito.

Referencias

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2024;74(3):229-263. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Cardona AF, Mejía SA, Viola L, Chamorro DF, Rojas L, Ruíz-Patiño A, et al. Lung Cancer in Colombia. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2022;17(8):953-960. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.02.015>
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2024;74(3):229-263. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
4. Jani CT, Kareff SA, Morgenstern-Kaplan D, Salazar AS, Hanbury G, Saliccioli JD, et al. Evolving trends in lung cancer risk factors in the ten most populous countries: an analysis of data from the 2019 Global Burden of Disease Study. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2025;79:103033. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.103033>
5. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: Epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2008;83(5):584-594. Disponible en: <https://doi.org/10.4065/83.5.584>
6. Yano T, Miura N, Takenaka T, Haro A, Okazaki H, Ohba T, et al. Never-smoking nonsmall cell lung cancer as a separate entity: Clinicopathologic features and survival. *Cancer*

- [Internet]. 2008;113(5):1012-1018. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.23679>
7. Toh CK, Gao F, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Yap SP, et al. Never-smokers with lung cancer: Epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006;24(15):2245-2251. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.8033>
 8. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debievre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* [Internet]. 2016;387(10026):1415-1426. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00004-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00004-0)
 9. Chen H, Carrot-Zhang J, Zhao Y, Hu H, Freeman SS, Yu S, et al. Genomic and immune profiling of pre-invasive lung adenocarcinoma. *Nat Commun* [Internet]. 2019;10(1):5472. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13460-3>
 10. Lengel HB, Mastrogiacomo B, Connolly JG, Tan KS, Liu Y, Fick CN, et al. Genomic mapping of metastatic organotropism in lungadenocarcinoma. *Cancer Cell* [Internet]. 2023;41(5):970-985.e7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.03.018>
 11. Gerstberger S, Jiang Q, Ganesh K. Metastasis. *Cell* [Internet]. 2023;186(8):1564-1579. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.003>
 12. Collisson EA, Campbell JD, Brooks AN, Berger AH, Lee W, Chmielecki J, et al. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma: The Cancer Genome Atlas Research Network. *Nature* [Internet]. 2014;511(7511):543-550. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature13385>
 13. Hammerman PS, Voet D, Lawrence MS, Voet D, Jing R, Cibulskis K, et al. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature* [Internet]. 2012;489(7417):519-525. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature11404>
 14. Naranbhai V, Viard M, Dean M, Groha S, Braun DA, Labaki C, et al. HLA-A*03 and response to immune checkpoint blockade in cancer: an epidemiological biomarker study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2022;23(1):172-184. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00582-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00582-9)
 15. Ahrendt SA, Hu Y, Buta M, McDermott MP, Benoit N, Yang SC, et al. p53 mutations and survival in stage I non-small-cell lung cancer: Results of a prospective study. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2003;95(13):961-970. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/95.13.961>
 16. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature* [Internet]. 2018;553(7689):446-454. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature25183>
 17. Esfahani MS, Lee LJ, Jeon YJ, Flynn RA, Stehr H, Hui AB, et al. Functional significance of U2AF1 S34F mutations in lung adenocarcinomas. *Nat Commun* [Internet]. 2019;10(1):5712. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13392-y>
 18. Hill W, Lim EL, Weeden CE, Lee C, Augustine M, Chen K, et al. Lung adenocarcinoma promotion by air pollutants. *Nature* [Internet]. 2023;616(7955):159-167. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05874-3>

19. Arrieta O, Cardona AF, Martín C, Más-López L, Corrales-Rodríguez L, Bramuglia G, et al. Updated frequency of EGFR and KRAS mutations in NonSmall-cell lung cancer in Latin America: The Latin-American consortium for the investigation of lung cancer (CLICaP). *J Thorac Oncol* [Internet]. 2015;10(5):838-843. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000481>
20. Saldanha EF, Cordeiro de Lima VC, Fares A, Corassa M, Gil-Santana L, Arrieta O, et al. Real-world characteristics and outcomes of ERBB2-mutant NSCLC in Latin American patients (CLICaP). *Oncologist* [Internet]. 2025;30(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae347>
21. Fois SS, Paliogiannis P, Zinellu A, Fois AG, Cossu A, Palmieri G. Molecular epidemiology of the main druggable genetic alterations in non-small cell lung cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(2):612. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22020612>
22. Voena C, Ambrogio C, Iannelli F, Chiarle R. ALK in cancer: from function to therapeutic targeting. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2025;25(5):359-378. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41568-025-00797-9>
23. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature* [Internet]. 2018;553(7689):446-454. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature25183>
24. Zha Z, Liu C, Yan M, Chen C, Yu C, Chen Y, et al. RNase1-driven ALK-activation is an oncogenic driver and therapeutic target in non-small cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2025;10(1):124. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02206-x>
25. Reva B, Antipin Y, Sander C. Predicting the functional impact of protein mutations: Application to cancer genomics. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2011;39(17):e118. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nar/gkr407>
26. Chen M, Xu Y, Zhao J, Zhong W, Zhang L, Bi Y, et al. Concurrent Driver Gene Mutations as Negative Predictive Factors in Epidermal Growth Factor Receptor-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *EBioMedicine* [Internet]. 2019;42:304-310. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.023>
27. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2005;97(5):339-346. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/djio55>
28. Chen M, Xu Y, Zhao J, Zhong W, Zhang L, Bi Y, et al. Concurrent Driver Gene Mutations as Negative Predictive Factors in Epidermal Growth Factor Receptor-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *EBioMedicine* [Internet]. 2019;42:304-310. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.023>
29. Galetta D, Catino A, Misino A. Concomitant EGFR mutations/ALK rearrangements: Beyond a simple dual target. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2016;5(1):143-144. Disponible en: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2016.01.09>
30. Lo Russo G, Imbimbo M, Corrao G, Proto C, Signorelli D, Vitali M, et al. Concomitant EML4-ALK rearrangement and EGFR mutation in non-small cell lung cancer patients: A literature review of 100 cases. *Onco-target* [Internet]. 2017;8(35):59889-59900.

Disponible en: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17431>

31. Baldi L, Mengoli MC, Bisagni A, Banzi MC, Boni C, Rossi G. Concomitant EGFR mutation and ALK rearrangement in lung adenocarcinoma is more frequent than expected: Report of a case and review of the literature with demonstration of genes alteration into the same tumor cells. *Lung Cancer* [Internet]. 2014;86(2):291-295. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.09.011>
32. Awad MM, Liu S, Rybkin II, Arbour KC, Dilly J, Zhu VW, et al. Acquired Resistance to KRAS G12C Inhibition in Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;384(25):2382-2393. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105281>
33. Chmielecki J, Gray JE, Cheng Y, Ohe Y, Imamura F, Cho BC, et al. Candidate mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. *Nat Commun* [Internet]. 2023;14(1):1070. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-35961-y>
34. Isermann T, Sers C, Der CJ, Papke B. KRAS inhibitors: resistance drivers and combinatorial strategies. *Trends Cancer* [Internet]. 2025;11(2):91-116. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2024.11.009>
35. Scheffler M, Ihle MA, Hein R, Merkelbach-Bruse S, Scheel AH, Siemanowski J, et al. K-ras Mutation Subtypes in NSCLC and Associated Co-occurring Mutations in Other Oncogenic Pathways. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2019;14(4):606-616. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.12.013>
36. Tu X, Lu Z, Hei F, Zhang T, Wang X, Chen D, et al. Putative mechanisms of primary resistance to EGFR-targeted therapies: A retrospective study. *Lung Cancer* [Internet]. 2024;197:107942. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.107998>
37. Gandhi MM, Elkrief A, Moore CG, Ricciuti B, Alessi JV, Richards AL, et al. Gene Copy Deletion of STK11, KEAP1, and SMARCA4: Clinicopathologic Features and Association With the Outcomes of Immunotherapy With or Without Chemotherapy in Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2025;20(6):725-738. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2025.01.016>
38. Skoulidis F, Araujo HA, Do MT, Qian Y, Sun X, Cobo AG, et al. CTLA4 blockade abrogates KEAP1/STK11-related resistance to PD-(L)1 inhibitors. *Nature* [Internet]. 2024;635(8038):462-471. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07943-7>
39. Bischoff P, Reck M, Overbeck T, Christopoulos P, Rittmeyer A, Lüders H, et al. Outcome of First-Line Treatment With Pembrolizumab According to KRAS/TP53 Mutational Status for Nonsquamous Programmed Death-Ligand 1-High ($\geq 50\%$) NSCLC in the German National Network Genomic Medicine Lung Cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2024;19(5):803-817. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.12.015>
40. Robinson DR, Wu YM, Lonigro RJ, Vats P, Cobain E, Everett J, et al. Integrative clinical genomics of metastatic cancer. *Nature* [Internet]. 2017;548(7667):297-303. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature23306>
41. McGranahan N, Furness AJS, Rosenthal R, Ramskov S, Lyngaa R, Saini SK, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science* [Internet].

- 2016;351(6280):1463-1469. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.aaf1490>
42. Koyama S, Akbay EA, Li YY, Aref AR, Skoulidis F, Herter-Sprie GS, et al. STK11/LKB1 deficiency promotes neutrophil recruitment and proinflammatory cytokine production to suppress T-cell activity in the lung tumor microenvironment. *Cancer Res* [Internet]. 2016;76(5):999-1008. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1439>
43. Gillette MA, Satpathy S, Cao S, Dhanasekaran SM, Vasaikar SV, Krug K, et al. Proteogenomic Characterization Reveals Therapeutic Vulnerabilities in Lung Adenocarcinoma. *Cell* [Internet]. 2020;182(1):200-225.e35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.013>
44. Lee LH, Xu X, Mourikis T, Tang F, Fairchild L, Ji L, et al. Defining Non-small Cell Lung Cancer Tumor Microenvironment Changes at Primary and Acquired Immune Checkpoint Inhibitor Resistance Using Clinical and Real-World Data. *Cancer Res Commun* [Internet]. 2025;5(6):1049-1059. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/2767-9764.crc-24-0605>
45. Zhao Y, Yang Z, Wu D, Zhao H. Dissecting the intratumoral microbiome landscape in lung cancer. *Front Immunol* [Internet]. 2025;16:1614731. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1614731>
46. Doyle LM, Wang MZ. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis. *Cells* [Internet]. 2019;8(7):727. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells8070727>
47. Lin H, Zhou J, Ding T, Zhu Y, Wang L, Zhong T, et al. Therapeutic potential of extracellular vesicles from diverse sources in cancer treatment. *Eur J Med Res* [Internet]. 2024;29(1):350. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01937-x>
48. Liu X, Jiang F, Wang Z, Tang L, Zou B, Xu P, et al. Hypoxic bone marrow mesenchymal cell-extracellular vesicles containing miR-328-3p promote lung cancer progression via the NF2-mediated Hippo axis. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2021;25(1):96-109. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcmm.15865>
49. Santos P, Almeida F. Role of exosomal mirnas and the tumor microenvironment in drug resistance. *Cells* [Internet]. 2020;9(6):1450. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells9061450>
50. Zabeti Touchaei A, Norollahi SE, Najafzadeh A, Babaei K, Bakhshalipour E, Vahidi S, et al. Therapeutic combinations of exosomes alongside cancer stem cells (CSCs) and of CSC-derived exosomes (CSCExs) in cancer therapy. *Cancer Cell Int* [Internet]. 2024;24(1):334. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12935-024-03514-y>
51. Deng Y, Zhang L, Luo R. LINCo1783 facilitates cell proliferation, migration and invasion in non-small cell lung cancer by targeting miR-432-5p to activate the notch pathway. *Cancer Cell Int* [Internet]. 2021;21(1):234. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01912-0>
52. Hosseini R, Asef-Kabiri L, Yousefi H, Sarvnaz H, Salehi M, Akbari ME, et al. The roles of tumor-derived exosomes in altered differentiation, maturation and function of dendritic cells. *Mol Cancer* [Internet]. 2021;20(1):83. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01376-w>

53. Wang L, He J, Hu H, Tu L, Sun Z, Liu Y, et al. Lung CSC-derived exosomal miR-210-3p contributes to a pro-metastatic phenotype in lung cancer by targeting FGFR1. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2020;24(11):6324-6339. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcmm.15274>
54. Zhang Y, Fu F, Zhang Q, Li L, Liu H, Deng C, et al. Evolutionary proteogenomic landscape from pre-invasive to invasive lung adenocarcinoma. *Cell Rep Med* [Internet]. 2024;5(1):101358. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101358>
55. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2003;21(12):2237-2246. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.10.038>
56. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(2):123-135. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>
57. Blakely CM, Watkins TBK, Wu W, Gini B, Chabon JJ, McCoach CE, et al. Evolution and clinical impact of co-occurring genetic alterations in advanced-stage EGFR-mutant lung cancers. *Nat Genet* [Internet]. 2017;49(12):1693-1704. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ng.3990>
58. Izumi H, Matsumoto S, Liu J, Tanaka K, Mori S, Hayashi K, et al. The CLIP1-LTK fusion is an oncogenic driver in non-small-cell lung cancer. *Nature* [Internet]. 2021;600(7888):319-323. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04135-5>
59. Chen F, Huang C, Wu Q, Jiang L, Chen S, Chen L. Circular RNAs expression profiles in plasma exosomes from early-stage lung adenocarcinoma and the potential biomarkers. *J Cell Biochem* [Internet]. 2019;121(3):2525-2533. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jcb.29475>
60. Zhu W, Zhang H, Tang L, Fang K, Lin N, Huang Y, et al. Identification of a Plasma Exosomal lncRNA- and circRNA-Based ceRNA Regulatory Network in Patients With Lung Adenocarcinoma. *Clin Respir J* [Internet]. 2024;18(10):e70026. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/crj.70026>
61. Lu S, Kato T, Dong X, Ahn MJ, Quang LV, Soparattanapaisarn N, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med* [Internet]. 2024;391(7):585-597. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2402614>
62. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med* [Internet]. 2023;389(2):137-147. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304594>
63. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, et al. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2024;390(14):1265-1276. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310532>
64. Chaft JE, Shyr Y, Sepesi B, Forde PM. Preoperative and Postoperative Systemic Therapy for Operable Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022;40(6):546-

555. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.21.01589>
65. Herbst RS, John T, Grohé C, Goldman JW, Kato T, Laktionov K, et al. Molecular residual disease analysis of adjuvant osimertinib in resected EGFR-mutated stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer. *Nat Med* [Internet]. 2025;31(6):1958-1968. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03577-y>
66. Qin K, Hou H, Liang Y, Zhang X. Prognostic value of TP53 concurrent mutations for EGFR- TKIs and ALK-TKIs based targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer* [Internet]. 2020;20(1):328. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06805-5>
67. Ricciuti B, Alessi JV, Elkrif A, Wang X, Cortellini A, Li YY, et al. Dissecting the clinicopathologic, genomic, and immunophenotypic correlates of KRASG12D-mutated non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2022;33(10):1029-1040. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.005>
68. Peters S, Cho BC, Luft AV, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy in First-Line Metastatic NSCLC: Five-Year Overall Survival Outcomes From the Phase 3 POSEIDON Trial. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2025;20(1):76-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.09.1381>
69. Ricciuti B, Wang X, Alessi JV, Rizvi H, Mahadevan NR, Li YY, et al. Association of High Tumor Mutation Burden in Non-Small Cell Lung Cancers with Increased Immune Infiltration and Improved Clinical Outcomes of PD-L1 Blockade Across PD-L1 Expression Levels. *JAMA Oncol* [Internet]. 2022;8(8):1160-1168. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.1981>
70. Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, et al. Durvalumab with or Without Tremelimumab in Combination with Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2023;41(6):1213-1227. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00975>
71. Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open* [Internet]. 2021;6(5):100273. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100273>
72. Niu D, Luo T, Wang H, Xia Y, Xie Z. Lactic acid in tumor invasion. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2021;522:61-69. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.08.011>
73. Wang JX, Choi SYC, Niu X, Kang N, Xue H, Killam J, et al. Lactic acid and an acidic tumor microenvironment suppress anti-cancer immunity. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21(21):8363. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21218363>
74. Bo W, Wang X, Yu N, Wang C, Liu C. Shenqi-fuzheng injection inhibits lactic acid-induced cisplatin resistance in NSCLC by affecting FBXO22/p53 axis through FOXO3. *Respir Res* [Internet]. 2024;25(1):396. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12931-024-03013-8>
75. Gutiérrez-Sandoval R, Gutiérrez-Castro F,

- Muñoz-Godoy N, Rivadeneira I, Sobarzo A, Alarcón L, et al. The Design of a Multistage Monitoring Protocol for Dendritic Cell-Derived Exosome (DEX) Immunotherapy: A Conceptual Framework for Molecular Quality Control and Immune Profiling. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2025;26(12):5444. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms26125444>
76. Samadani AA, Keymoradzdeh A, Shams S, Soleymanpour A, Rashidy-Pour A, Hashemian H, et al. CAR T-cells profiling in carcinogenesis and tumorigenesis: An overview of CAR T-cells cancer therapy. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2021;90:107201. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107201>
 77. Chan AML, Cheah JM, Lokanathan Y, Ng MH, Law JX. Natural Killer Cell-Derived Extracellular Vesicles as a Promising Immunotherapeutic Strategy for Cancer: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(4):4026. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms24044026>
 78. Liu J, Feng Y, Zeng X, He M, Gong Y, Liu Y. Extracellular vesicles-encapsulated let-7i shed from bone mesenchymal stem cells suppress lung cancer via KDM3A/DCLK1/FXYD3 axis. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2021;25(4):1911-1926. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcmm.15866>
 79. Sun H, Zhu R, Guo X, Zhao P, Zhang R, Zhao Z, et al. Exosome miR-101-3p derived from bone marrow mesenchymal stem cells promotes radiotherapy sensitivity in non-small cell lung cancer by regulating DNA damage repair and autophagy levels through EZH2. *Pathol Res Pract* [Internet]. 2024;256:155237. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155271>
 80. Shokati A, Rahnama MA, Jalali L, Hoseinzadeh S, Masoudifar S, Ahmadvand M. Revolutionizing cancer treatment: engineering mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles. *Cancer Cell Int* [Internet]. 2025;25(1):275. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12935-025-03900-0>
 81. Chen YJ, Roumeliotis TI, Chang YH, Chen CT, Han CL, Lin MH, et al. Proteogenomics of Non-smoking Lung Cancer in East Asia Delineates Molecular Signatures of Pathogenesis and Progression. *Cell* [Internet]. 2020;182(1):226-244.e17. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.012>
 82. Cho RJ, Alexandrov LB, den Breems NY, Atanasova VS, Farshchian M, Purdom E, et al. APOBEC mutation drives early-onset squamous cell carcinomas in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Sci Transl Med* [Internet]. 2018;10(455):eaas9668. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aas9668>
 83. Hellmann MD, Nathanson T, Rizvi H, Creelan BC, Sanchez-Vega F, Ahuja A, et al. Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Cell* [Internet]. 2018;33(5):843-852.e4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.018>
 84. Mori S, Izumi H, Araki M, Liu J, Tanaka Y, Kagawa Y, et al. LTK mutations responsible for resistance to lorlatinib in non-small cell lung cancer harboring CLIP1-LTK fusion. *Commun Biol* [Internet]. 2024;7(1):412. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06116-6>
 85. Cameron G, Nguyen T, Ciula M, Williams SJ, Godfrey DI. Glycolipids from the gut

symbiont *Bacteroides fragilis* are agonists for natural killer T cells and induce their regulatory differentiation. Chem Sci [Internet]. 2023;14(29):7887-7896. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/d3sc02124f>