



ARTICULO ORIGINAL

La Bioinformática en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón

Farah de la Caridad Ramírez Pupo

Sara Elena Panizo Bruzón

Emely Rodríguez Hernández

Bryam Daniel Ramírez Pupo.

¹ Filial de Ciencias Médicas Puerto Padre. Las Tunas.



RESUMEN

Fundamento: en la actualidad la complejidad molecular y genética del cáncer de pulmón, es una preocupación global en salud. Destacándose la importancia de la bioinformática en diagnóstico temprano y su tratamiento, explorando las innovaciones más recientes como la identificación de biomarcadores, abordando diversas técnicas como análisis genómico, expresión génica y perfilado inmunogénico. **Objetivo:** describir el uso de la bioinformática y las técnicas innovadoras empleadas en diagnóstico temprano y tratamiento del cáncer de pulmón. **Material y Métodos:** durante los meses de septiembre 2023 a marzo 2024, se revisaron 46 fuentes en las bases de datos electrónicas Pubmed, Medline y SciELO, utilizando el buscador *Google académico*, con los descriptores "Cáncer de pulmón" y "Bioinformática", se utilizaron 22 citas en idioma inglés y español. Empleando un formato de preguntas y respuestas que permite una presentación clara y concisa de la información recopilada. **Conclusiones:** se describe la convergencia de la genómica y la bioinformática en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón.

Palabras clave: cáncer de pulmón; Bioinformática; Biomarcadores y Análisis genómico.

Descriptores: cáncer de pulmón; Bioinformática y genómica.

ABSTRACT

Background: currently, the molecular and genetic complexity of lung cancer is a global health concern, highlighting the importance of bioinformatics in early diagnosis and treatment, exploring the most recent innovations such as the identification of biomarkers, addressing various techniques such as genomic analysis, gene expression and immunogenic profiling. **Objective:** describe the use of bioinformatics and innovative techniques used in the early diagnosis and treatment of lung cancer. **Material and Methods:** during the months of september 2023 to march 2024, 46 sources were review in the electronic databases Pubmed, Medline and SciELO, using the Google academic search engine, with the descriptors "lung cancer" and "Bioinformatics", they used 22 quotes in English and Spanish. Using a question and answer format that allows for a clear and concise presentation of the information collected. **Conclusions:** the convergence of genomics and bioinformatics in the diagnosis and treatment of lung cancer is described.

Keywords: lung cancer; Bioinformatics; biomarkers and genomic analysis.

Descriptors: lung cancer, Bioinformatics and genomics.



Introducción

El cáncer de pulmón, es una preocupación global en materia de salud. Es la primera causa de muerte por enfermedades malignas en Cuba tanto en hombres como mujeres.¹ A lo largo del tiempo, los investigadores han dirigido sus esfuerzos hacia diversas facetas de los mecanismos patogénicos, su complejidad molecular y genética. En la investigación médica, la constante evolución de la ciencia, y la tecnología, consideran la bioinformática en la actualidad como una de las disciplinas que abre nuevas perspectivas para una comprensión más profunda y holística del cáncer de pulmón. El surgimiento de la bioinformática se debe a la gran cantidad de información que se generó a partir de la segunda mitad del siglo pasado, como consecuencia del desarrollo del proyecto genoma humano y de la secuenciación de otras especies, lo que dio lugar a la aparición de las primeras bases de datos biológicas.²

La bioinformática es el estudio de la información biológica desde su almacenamiento en el genoma hasta la obtención de los productos génicos en la célula. Tiene un impacto relevante en las ciencias biológicas, en particular en la investigación biomédica o medicina de precisión, mejorando el diagnóstico y la práctica clínica.³ Permite investigar, desarrollar y aplicar herramientas informáticas y computacionales para permitir y mejorar el manejo de datos biológicos.⁴

Abarca una amplia gama de técnicas, como la genómica, la proteómica, y la transcriptómica, entre otras. El núcleo de la bioinformática es la capacidad de secuenciar y analizar el ADN. El proyecto genoma humano, finalizado en 2003, fue un logro sin precedentes que proporcionó el plano de la vida humana. Permitió a los científicos comprender la base genética de las enfermedades y allanó el camino a la medicina personalizada por lo que la secuenciación del ADN abrió nuevas fronteras al conocimiento.⁵

Aún cuando la decodificación del genoma humano posibilita un amplio estudio acerca de este tema, son insuficientes los referentes teóricos en la literatura consultada en cuanto a esta relación de la bioinformática y el cáncer de pulmón; por lo que nos dimos la tarea de profundizar al respecto.

El propósito fundamental de la presente investigación es describir el uso de la bioinformática y las técnicas innovadoras empleadas en el diagnóstico temprano y tratamiento del cáncer de pulmón. Destacando la importancia de la bioinformática y sus herramientas para analizar los datos genómicos, identificar marcadores moleculares y proporcionar información crucial para el diseño de terapias personalizadas.

Desarrollo

El cáncer se caracteriza por la proliferación descontrolada y la diseminación de células anómalas a distintas partes del organismo. Esto conduce a la aparición de tumores, que pueden ser benignos o malignos. Los tumores malignos, tienen la capacidad de invadir tejidos cercanos y, potencialmente, propagarse a otras áreas del cuerpo. La comprensión de estos procesos a nivel celular es esencial para abordar la complejidad del cáncer y desarrollar estrategias efectivas en su detección, diagnóstico y tratamiento.^{6,7}

El cáncer de pulmón es una enfermedad que surge en los tejidos pulmonares, especialmente en las células que revisten los conductos de aire. Esta afección se subdivide en dos categorías principales: el cáncer de pulmón de células pequeñas y el cáncer de pulmón de células no pequeñas, cada uno con características distintas en cuanto a crecimiento y tratamiento. El cáncer de pulmón de células no pequeñas prevalece como el tipo más común en la población.⁸

Los tipos de cáncer de pulmón que existen: cáncer de Pulmón de Células Pequeñas (CPCP): este tipo tiende a crecer y diseminarse de manera rápida, siendo menos frecuente que el de células no pequeñas. Su agresividad implica un enfoque terapéutico distinto. Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP): representa la mayoría de los casos de cáncer de pulmón y abarca subtipos como el carcinoma de células escamosas, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes. La diversidad de este tipo requiere enfoques terapéuticos más específicos. Desde el año 2020, el cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo. El cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) es el subtipo histológico más prevalente (85% de los casos) subdividiéndose en adenocarcinoma, el carcinoma de células escamosas y el

carcinoma de células grandes.⁹

La inestabilidad genómica, una característica distintiva del cáncer, engendra diversas alteraciones genéticas, desde mutaciones puntuales hasta cambios en segmentos completos de cromosomas. Esta inestabilidad, destacada en el contexto del cáncer de pulmón (CP), ha demostrado tener implicaciones clínicas significativas al correlacionarse con un pronóstico menos favorable, independientemente de factores de riesgo como el estadio tumoral, la edad y el género. Además, la diversidad genética contribuye a la resistencia a los tratamientos en pacientes con CP. Los últimos avances en Genética y el desarrollo de las tecnologías genómicas han contribuido enormemente a mejorar el diagnóstico y la caracterización de los diferentes tipos de cáncer de pulmón. Un gran ejemplo de esta mejora es la clasificación molecular de los cánceres pulmonares, que permite subclasificar el tipo de tumor, con el objetivo de ofrecer un tratamiento más adecuado.¹⁰

Actualmente diferentes instituciones en todo el mundo como la Sociedad Española de Oncología Médica o la Sociedad Americana de Oncología Médica recomiendan analizar el genoma en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en sus estadios avanzados, para clasificar mejor el tipo de tumor. Estos análisis se enfocan en la detección de mutaciones para diferentes genes relacionados con el desarrollo del tumor: EGFR, BRAF, ALK y ROS-1, principalmente. Dependiendo de qué genes están alterados en el cáncer, se recomienda utilizar un tratamiento u otro.¹⁰

Mutaciones en EGFR: si existen mutaciones en este gen, se recomienda un tratamiento a base de inhibidores de la tirosina quinasa asociada al EGFR, como gefitinib, afatinib, erlotinib o dacomitinib. En caso de resistencia a estos fármacos, se realiza un análisis más detallado, para ver si el paciente tiene la mutación T790M en EGFR. Si se detecta, se recomienda la utilización de osimertinib.

Mutaciones en ALK: en estos casos se recomienda la utilización de inhibidores de la tirosina quinasa asociada a ALK, como alectinib, brigatinib, crizotinib o ceritinib. En caso de resistencia o intolerancia, se recomienda la utilización de otros inhibidores como alectinib, ceritinib o brigatinib.

Mutaciones en ROS-1: en tumores no microcíticos con translocaciones en ROS-1 se recomienda la utilización de crizotinib.

Mutaciones en BRAF: para carcinomas avanzados con la mutación BRAFV600E, se recomienda el tratamiento con dabrafenib y trametinib.¹⁰

Para la genómica del cáncer, *las mutaciones conductoras* son aquellas que entregan ventajas en el crecimiento y supervivencia, dando lugar a la expansión del clon alterado, con el consecuente inicio de un tumor. Cuando las células portadoras de mutaciones conductoras muestran sensibilidad como respuesta a una terapia dirigida, se conoce como **mutación accionable**. Por esta razón, descubrir nuevos biomarcadores y comprobar la accionabilidad de mutaciones conductoras, ayuda al desarrollo de la medicina de precisión mediante el incremento del abanico de drogas dirigidas ya que existe un porcentaje de pacientes que no portan mutaciones accionables conocidas en sus tumores, lo cual no se debe confundir con los pacientes portadores de mutaciones conductoras pero que no pueden ser atacadas farmacológicamente, como las mutaciones conductoras presentes en los genes *TP53* y *MYC*.¹¹ Hay que considerar que un tumor de NSCLC puede contener desde menos de cincuenta a más de quinientas mutaciones, y debido a la gran cantidad de mutaciones reportadas a partir del uso de la secuenciación de próxima generación (NGS), se ha diseñado un sistema para clasificar las mutaciones somáticas, de acuerdo con su impacto en la práctica clínica. La clasificación TIER I agrupa las mutaciones con un fuerte significado clínico, ya que cuentan con terapias aprobadas por la *Agencia Federal de Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU.* (FDA) y por estar incluidas en las guías clínicas; TIER II agrupa las mutaciones con el potencial de ser tratadas con drogas validadas pero en otros tumores, y TIER III y IV son para las mutaciones de significado clínico incierto y mutaciones benignas, respectivamente. Las mutaciones accionables y conductoras pueden ser clasificadas clínicamente como mutaciones TIER I y II de acuerdo con la evidencia clínica que presenten.¹¹

Los genes supresores tumorales suelen experimentar inactivación debido a alteraciones genéticas en el ADN, que incluyen mutaciones puntuales, deleciones (pérdidas) y reordenamientos de ambas copias del gen. En el contexto de la carcinogénesis, se destacan eventos epigenéticos como la metilación del ADN, así como la hipometilación e hipermetilación

de histonas. La metilación del promotor de los genes supresores tumorales emerge como una característica distintiva en el cáncer de pulmón (CP), siendo un evento temprano en el proceso de carcinogénesis. Este fenómeno puede coincidir con mutaciones o deleciones que resultan en la inactivación de los genes supresores tumorales.¹²

Los genes estabilizadores, conocidos como vigilantes del genoma o cuidadores, codifican proteínas que reparan defectos genéticos derivados de la replicación del ADN, exposición a radiación ionizante o carcinógenos. Dichas mutaciones pueden dar lugar a daño irreparable en el ADN o afectar otros genes como protooncogenes y genes supresores tumorales. Ejemplos de estos genes incluyen ATM y BRCA1, ambos considerados genes supresores tumorales.¹² El análisis del genoma de 110 pacientes con carcinoma de células pequeñas de pulmón (SCLC) reveló la pérdida casi universal de los genes supresores TP53 y RB1. Además, se observa la metilación de promotores en genes supresores tumorales como p16INK4a, RASSF1A, APC, RAR β , CDH1, CDH13, DAPK, FHIT y MGMT. Estos eventos genéticos y epigenéticos subrayan la complejidad molecular del SCLC y sugieren posibles objetivos terapéuticos basados en la comprensión de estas alteraciones.¹³

La comprensión actual de la biología tumoral ha propiciado el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas vinculadas a biomarcadores moleculares. En el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), los biomarcadores moleculares desempeñan un papel crucial al orientar las decisiones terapéuticas, monitorizar el tratamiento, evaluar la recurrencia y servir como factores pronósticos. En la actualidad, los biomarcadores moleculares incorporados al diagnóstico rutinario del CPCNP avanzado incluyen mutaciones de EGFR, como la resistencia T790M, rearranglos de ALK y ROS1, así como la expresión de PD-L1. Otros biomarcadores valiosos para la selección del tratamiento en CPCNP no escamoso son BRAFV600E, NTRK, RET y METex14. Para aquellos pacientes con biomarcadores emergentes, como KRASG12C, inserciones del exón 20 de EGFR/HER2 o mutaciones de HER2, la participación en ensayos clínicos puede ser la opción terapéutica más adecuada. La integración efectiva de biomarcadores moleculares en la práctica clínica diaria sigue siendo un desafío significativo. Los médicos tratantes deben estar al tanto de los biomarcadores convencionales para cada paciente, siendo conscientes de que otros biomarcadores pueden convertirse rápidamente en estándares de prueba. La elección del tipo de muestra para realizar la prueba debe ser considerada, optando por biopsias de tejido tumoral en el momento del diagnóstico y, posiblemente, recurriendo a biopsias líquidas durante la recurrencia y/o resistencia a medicamentos debido a su carácter menos invasivo y su capacidad para ofrecer información valiosa sobre el comportamiento tumoral.¹⁴

La bioinformática, en sentido amplio, se podría definir como la disciplina científica que utiliza la tecnología de la información para organizar, analizar y distribuir información biológica, con la finalidad de responder preguntas complejas en biología, es decir, una disciplina que engloba métodos matemáticos, estadísticos y computacionales para solucionar problemas biológicos usando ADN, ARN, secuencias de aminoácidos e información relacionada. Desempeña un papel fundamental en la identificación de biomarcadores en el cáncer de pulmón al permitir el análisis de grandes conjuntos de datos genómicos, transcriptómicos y proteómicos.¹⁵

Estos análisis computacionales utilizan complejos programas informáticos para la identificación de cambios o variaciones en la secuencia del ADN o el ARN mensajero, los niveles de expresión de las proteínas, sus posibles modificaciones postraduccionales, o la concentración de metabolitos. La integración de estos modelos computacionales con los datos clínicos y las evidencias previas descritas en la literatura científica, persigue identificar nuevos biomarcadores de diagnóstico y pronóstico, que una vez validados en ensayos clínicos se vayan incorporando a la práctica clínica. No obstante, el reto tecnológico es enorme. Basta una rápida revisión de los datos ya generados para advertir la magnitud del problema: la secuenciación del genoma de un único paciente ocupa unos 100 gigabytes, y esta cantidad puede triplicarse tras el análisis. Así, sólo con ordenadores cada vez más potentes y la sofisticación de los programas bioinformáticos podremos desentrañar la complejidad biológica inherente al cáncer.¹⁵

El empleo de las técnicas innovadoras de la Bioinformática en el CP encontramos:

Análisis Genómico y Molecular: se emplea para identificar mutaciones genéticas específicas que puedan guiar el tratamiento personalizado. Algunas de las formas en las que se utiliza este análisis incluyen la identificación de mutaciones driver, la

determinación de la sensibilidad a la inmunoterapia y el seguimiento de la progresión de la enfermedad.¹⁶

Análisis de Expresión Génica: se utiliza para estudiar los niveles de actividad de los genes en las células tumorales y compararlos con los de las células normales. Esto puede proporcionar información sobre los mecanismos moleculares subyacentes al cáncer, identificar subtipos de tumores con características distintas y predecir la respuesta a ciertos tratamientos.¹⁷

Perfilado Inmunogénico: se utiliza para estudiar la interacción entre el sistema inmunitario y las células tumorales, identificando marcadores inmunológicos que pueden influir en la respuesta al tratamiento y en el pronóstico de los pacientes. Este enfoque permite caracterizar la respuesta inmunitaria del paciente frente al tumor y puede ser útil para predecir la eficacia de la inmunoterapia.¹⁸

La bioinformática desempeña un papel fundamental en el tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón al proporcionar herramientas y enfoques que permiten una planificación más precisa y personalizada de las intervenciones. Existen diversas modalidades terapéuticas para abordar el cáncer de pulmón, y la combinación de estas dependerá de la extensión de la enfermedad y las características biológicas del tumor. El propósito de la cirugía es erradicar completamente todas las células tumorales, buscando la cura definitiva para la enfermedad.¹⁹

Caracterización Molecular del Tumor: es una herramienta importante en el campo de la bioinformática, porque implica el análisis de datos biológicos a gran escala como los datos genómicos, transcriptómicos y proteómicos, para comprender mejor la biología del cáncer y desarrollar estrategias terapéuticas personalizadas.²⁰

Perfil Genómico Personalizado: se emplea para identificar mutaciones genéticas específicas en el tumor que puedan influir en la respuesta al tratamiento y en el pronóstico del paciente. Esta información molecular permite seleccionar terapias dirigidas contra mutaciones específicas, como inhibidores de EGFR, ALK, ROS1, BRAF y otros, o determinar la idoneidad de la inmunoterapia en función del perfil genético del tumor.¹⁶

Evaluación de la Respuesta a la Terapia: se puede realizar mediante diferentes métodos, como la evaluación radiológica con tomografía computarizada, la medición de marcadores tumorales en sangre, el análisis histopatológico de la muestra quirúrgica y la evaluación molecular del tumor.²¹

En el Tratamiento no quirúrgico la bioinformática desempeña un papel crucial en el ámbito de la quimioterapia del cáncer de pulmón, proporcionando herramientas y enfoques analíticos que mejoran la eficacia y la personalización de los tratamientos.

La quimioterapia sigue siendo un componente fundamental en el tratamiento sistémico del cáncer de pulmón, ya sea como agente único o en combinación con otras terapias.²²

Perfil Genómico para Identificación de Objetivos Terapéuticos: se emplea para identificar mutaciones genéticas específicas que puedan influir en la respuesta a determinadas terapias dirigidas. Estas mutaciones pueden ser utilizadas para seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente, como la terapia con inhibidores de tirosina quinasa para tumores con mutaciones en el gen EGFR o terapias inmunoncológicas para tumores con alta expresión de PD-L1.²¹

Detección de Resistencia a la Quimioterapia: el seguimiento del perfil genómico a lo largo del tratamiento puede ayudar a detectar la aparición de resistencia a la quimioterapia y guiar decisiones terapéuticas posteriores, como el cambio a terapias alternativas o combinaciones de fármacos.²²

La inmunoterapia representa un avance significativo en el tratamiento del CP al estimular la respuesta inmunitaria del paciente para reconocer y destruir las células tumorales. Puede ser utilizada como tratamiento único o en combinación con la quimioterapia, seleccionándose en base a marcadores evaluados en la muestra del tumor.¹⁹

Conclusiones

La convergencia de la genómica, la bioinformática y la oncología, ofrece un enfoque más personalizado y efectivo para el diagnóstico del cáncer de pulmón. Que junto a la Identificación de Biomarcadores, el Análisis de expresión génica, el Análisis genómico y molecular, y el Perfilado inmunogénico permite estrategias terapéuticas innovadoras y específicas en esta

patología.

Referencias Bibliográficas

- 1- Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud 2022. [internet]. [Citado 2023 sept 15]. La Habana. Disponible en <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
- 2- Gonzalez-Arzote J. La bioinformática en las especialidades médicas: ¿porqué y para qué? Revista Cubana de Reumatología. [internet]. 2017; [citado: 11/12/2023]; 19(3): Disponible en: <https://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/>
- 3- Portillo Bobadilla T. Pérez Hernández B. Pérez Hernández V. y Hernández Guzmán M. Una introducción a la bioinformática: avances en la biología y ciencias de la salud. [internet]. 2022. [Citado 2023 oct. 3] Disponible en <http://biosensor.facmed.unam.mx>
- 4- ¿Qué es la bioinformática y que aplicaciones tiene en biomedicina? [internet]. Instituto de Salud Carlos III. Información ciudadanos. Divulgación u cultura científica 2020; [citado: 11/12/2023] Disponible en: <https://www.isciii.es/InformacionCiudadanos/DivulgacionCulturaCientifica/DivulgacionISCIII/Paginas/Divulgacion/Bioinformatica.aspx#:~:text=%E2%80%8BLa%20bioinform%C3%A1tica%20permite%20investigar,la%20automatizaci%C3%B3n%20de%20tecnolog%C3%ADas%20diagn%C3%B3sticas>.
- 5- Bioinformática el colosal código de la biotecnología. [internet]. 2023. [Citado 2023 nov. 10]. Disponible en: <https://www.tomorrow.bio/es/post/bioinform%C3%A1tica-el-colosal-c%C3%B3digo-de-la-biotecnolog%C3%ADa-2023-09-51412889>
- 6- ¿Qué es el cáncer? National Cancer Institute. [internet]. 2021. [Citado 2024 feb 8]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
- 7- Ordoñez Espinosa. Resignificando la vida, dentro de la complejidad e incertidumbre del proceso de padecimiento de la enfermedad, del sobreviviente al cáncer hematológico [Tesis de doctorado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina/Unidad de Posgrado; 2023. [Citado 2024 ene 12]. Disponible en <https://cybertesis.unmsm.edu.co>
- 8- Cáncer de pulmón: MedlinePlus en español. Biblioteca Nacional de Medicina. [internet]. 2023. [Citado 2024 feb 7]. Disponible en <https://medlineplus.gov/spanish/lungcancer.html>
- 9- Cáncer de pulmón. Instituto Nacional del Cáncer. Versión para profesionales de la salud. [internet]. [Citado 2024 feb 8]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/pro>
- 10- Megía González R. Cómo la genética ha cambiado el diagnóstico del cáncer de pulmón. Rev Genética médica y genómica. [internet]. 2023. [Citado 2024 feb 20]. Disponible en: <https://genotipia.com/como-la-genetica-ha-cambiado-el-diagnostico-del-cancer-de-pulmon/>
- 11- Rivas S. Armisén R. El cáncer de pulmón de células no pequeñas en la era de la medicina de precisión. Rev Médica Clínica Las Condes. (2022) [Citado 2024 feb 20]; 33.1:25-35. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864022000025>
- 12- Fera Díaz Gisela Eduarda, González Benítez Sonia Noemí, Miguel Cruz Manuel Alejandro. Genes involucrados en el cáncer pulmonar. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2021 Jun [citado 2024 Mar 24]; 40(2): e1189. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002021000300018&lng=es.
- 13- Lallo A, Gulati S, Schecenk MW, Khandelwal G, Berglund UW, Pateras IS, et al. Ex vivo culture of cells derived from circulating tumour cell xenograft to support small cell lung cancer research and experimental therapeutics. British Journal Pharmacology. 2019 [Citado: 20/02/2024]; 176:436-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6329630/pdf/BPH-176-436.pdf>

- 14- Bornstein Quevedo L. Biomarcadores en cáncer pulmonar. Pulmon.mx.[Internet] (2020, December 21). [Citado 2024 feb 27] .Disponible en: <https://pulmon.mx/2020/12/21/biomarcadores-en-cancer-pulmonar/>
- 15- Los avances en bioinformática permiten identificar genes clave en condiciones médicas complejas como el cáncer o el autismo. Academia de Ciencias Médicas de Bilbao.[internet], [29/sept/2023]. [Citado: 24 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.acmbilbao.org/los-avances-en-bioinformatica-permiten-identificar-genes-clave-en-condiciones-medicas-complejas-como-el-cancer-o-el-autismo/>
- 16- Yang, S. R. Shulteis, A.M., Yu, H., Mandelker, D., Ladanyi, M., & Buttner, R.(2022) Precision medicine in non-small cell lung cancer biology,84,184-198. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730814/>
- 17- Masciale V. Banchelli F, Grisendi G., D´amico R., Maiorana A.Stefani A., Morandi U., Dominici M., And Aramini B., New perspectives in Different Gene Expression Profiles for early and locally Advanced Non-Small Cell Lung Stem Cells.Front,Oncol. (2021, march)11:613198. [Citado 2024 march 3] Disponible en: <https://frontiers.altmetric.com/details/103393842>
- 18- Tang S, Qin C, Hu H, Liu T, He Y, Guo H, Yan H, Zhang J, Tang S, Zhou H. Immune Checkpoint Inhibitors for Non-Small Cell Lung Cancer: Progress, Challenges, and Prospectecs. Cell.2022 Jan 19;11(3),320. [Citado 2024 march 10] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8834198/>
- 19- Sanchez Lorete D. Molins Lopez-Rodó L. Rodriguez Mues M.C. Reguart Aransay N Viñolas Segarra N. Marrades Sicart Ramón Tratamiento del Cáncer de Pulmón . Hospital Clinic Barcelona.. (2023) [Citado Feb 9, 2024[Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/cancer-de-pulmon/tratamiento>
- 20- Bitter AK, Keup C, Hoffman O, Hauch S, Kimmig R, Kasimir-Bauer S. Molecular characterization of circulating tumour cells identifies predictive markers for autcome in primary, triple-negative breast cancer patiens. J Cell Mol Med. (2020) Aug;24(15):8405-8416. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32558176/>
- 21- Llewelyn R, Knipe H, Bell D, et al. Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos. Artículo de referencia, Radiopaedia.org. (2023). (Citado 2024 abril 14) Disponible en: <https://radiopaedia.org/articles/19147>
- 22- Marquina Escalante F, Lévano Díaz C, Fuster Guillén D. Nuevos avances terapéuticos en pacientes con cáncer de pulmón inmunosuprimidos con enfermedades crónicas pulmonares en el periodo 2014-2022 a partir de la revisión de la literatura. Rev Esp Salud Pública. .[internet], 2023;14;97:e202302015. Disponible en:<https://pdfs.semanticscholar.org/9553/fe5aff457a1259bd33bc377872db.pdf>