



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Biología molecular tumoral: de la básica a la clínica • Volumen 13 - Número 1
Suplemento

EDITORIAL

Biología molecular tumoral como modelo estructural para un nuevo TNM

Tumor molecular biology as a structural model for a new TNM

»Oscar Arrieta ¹



»Rafael Rosell ^{2,3}



»Andrés F. Cardona ⁴



¹Unidad de Oncología Torácica, Instituto Nacional de Cancerología – INCaN, Ciudad de México, México

²Servicio de Oncología del Hospital Universitari Dexeus, Instituto Oncológico Dr. Rosell (IOR), Barcelona, España

³Programa de Biología del Cáncer y Medicina de Precisión del Instituto Catalán de Oncología, Barcelona, España

⁴Dirección de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

<https://doi.org/10.51643/22562915.834>

El catálogo original del TNM se desarrolló entre 1943 y 1952, impulsado por el profesor Pierre Denoix del Instituto Gustave-Roussy en Francia¹. Posteriormente, en 1953, la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) creó un comité específico para la clasificación por estadios clínicos de los tumores sólidos (Special Committee on Clinical Stage Classification). Este comité desarrolló el proyecto para caracterizar los factores pronósticos mediante la estratificación TNM (UICC TNM Prognostic Factors Project). Casi dos décadas después, se publicó la primera versión del libro práctico del TNM (*Livre de Poche*) que dio paso a dos ediciones posteriores en 1974 y 1982². El mismo año, la FIGO (del inglés, International Federation of Gynecology and Obstetrics) desarrolló la clasificación que lleva su acrónimo

para valorar las neoplasias ginecológicas. Poco después, la AJCC (del inglés, American Joint Committee on Cancer) publicó por separado la clasificación TNM para diversas neoplasias. En 1987 se unificaron las clasificaciones de la UICC y de la AJCC para conjugar el esfuerzo global y actualmente se encuentra en curso la introducción de la 9^a edición³.

Durante setenta años, los avances en el diagnóstico y la estadificación del cáncer se sustentaron parcialmente en las características fenotípicas de la enfermedad y en su extensión orgánica. Las variaciones más significativas incluyeron el grado histológico, algunos marcadores séricos y diversos factores biológicos y genéticos relacionados con el origen y la evolu-

* Autor para correspondencia: Andrés F. Cardona, MD MSc PhD MBA. Dirección de Investigación y Educación. Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.

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

Correo electrónico: acardona@fctic.org

<https://doi.org/10.51643/22562915.834>

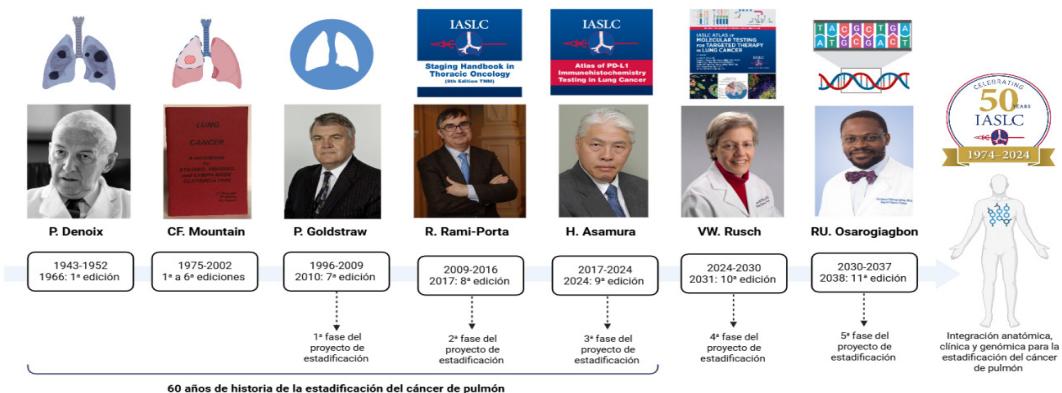
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

ción de los tumores sólidos. En este sentido, el método primario para decidir los cambios en el TNM se basa en el consenso de expertos reunidos periódicamente por la UICC. Para tal fin, se realiza una revisión estandarizada de la información, considerando las propuestas de cambio con base en la mejor evidencia disponible. En la última década, se consideró importante trascender la visión orgánica de la clasificación TNM para definir subgrupos que contemplan la diversidad biológica de la enfermedad, lo que permite una mayor precisión diagnóstica y terapéutica⁴. El análisis de múltiples bases de datos asociadas a colecciones de muestras de múltiples tumores también

permitió descubrir nuevos subtipos de cáncer previamente desconocidos. Sin embargo, los problemas contemporáneos de la clasificación incluyen preguntas como: ¿Cuántos subtipos de cáncer existen? ¿Cómo se debe evaluar la capacidad pronóstica de las modificaciones del TNM? ¿Cómo afectan la heterogeneidad y la evolución tumoral el pronóstico y la clasificación TNM considerando una perspectiva dinámica? ¿Es posible considerar clasificaciones que permitan segmentar la enfermedad según sus características multiómicas complejas?⁵. La Figura 1 muestra la evolución del TNM para el cáncer de pulmón como ilustración de la evolución desde la caracterización anatómica hasta la integración molecular.

Figura 1.

Evolución de la clasificación TNM para cáncer de pulmón (modificado de Rami-Porta R, World Lung Cancer Conference 2025).



Nosológicamente, el cáncer se divide en cerca de 200 entidades individuales, clasificadas por el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI) y organizadas según el órgano de ubicación, incluyendo los tumores relacionados con el VIH y aquellos de primario no conocido⁶. Este sistema órgano céntrico se estratifica

aún más por el tipo celular de origen conocido (astrocitomas) o por la edad de los pacientes (leucemias infantiles). Considerando que cada tipo de tumor principal tiene al menos cuatro subtipos biológicos, el número de neoplasias podría extenderse a más de 800⁵.

En la práctica clínica, el cáncer de mama se ha estratificado tradicionalmente según la expresión de los receptores hormonales y el Her2. Sin embargo, más allá de la evaluación por inmunohistoquímica, los datos de expresión génica basados en microarreglos condujeron a la división de los cánceres de mama en cinco subtipos moleculares intrínsecos, incluyendo el luminal A, luminal B, con sobreexpresión de Her2 y el triple negativo basal y normal-like^{7,8}. Recientemente, los análisis del número de copias y los datos de expresión génica en varios miles de muestras revelaron diez subtipos moleculares⁹. Entre ellos, el subtipo triple negativo se dividió aún más y el grupo basaloide se estratificó¹⁰. Varios factores contribuyen a la fragmentación evolutiva de los subtipos de cáncer; primero, actualmente los análisis de genómica incluyen cohortes más grandes, lo que permite la inclusión de casos con heterogeneidad fenotípica asociada a variantes mutacionales y fusiones génicas raras¹¹. Segundo, las técnicas de secuenciación de nueva generación permiten recopilar simultáneamente múltiples datos ómicos, incluyendo aberraciones del ADN, expresión génica y diversas características epigenéticas. Tercero, las correlaciones intrínsecas entre genes permiten generar firmas no relacionadas con el origen de la enfermedad, lo que crea posibilidades infinitas¹². Estas modificaciones podrían permitir un reconocimiento más específico de los subtipos tumorales y de los mecanismos patológicos subyacentes. No obstante, la inclusión de tal número de variaciones con una base exploratoria puede permitir la consideración de subtipos sustentados por información no robusta o replicable, o aún peor, contribuir a la creación de variantes sustentadas por datos espurios sin claras opciones de tratamiento.

Los cambios de ploidía en los genomas tumorales son un sello distintivo del cáncer¹³. La tetraploidización, que consiste en la duplicación de un conjunto completo de cromo-

somas diploides, es una anomalía que conduce a una duplicación completa del genoma (DCG). Diversos modelos celulares identificaron que la DCG surge de errores subyacentes en la división celular, se propaga debido a procesos defectuosos en el punto de control G1 y contribuye con una multitud de fenotipos malignos¹⁴. La DCG también promueve alteraciones en el número de copias (CNAs) y la aparición de aberraciones cromosómicas y de inestabilidad genómica^{15,16}. Recientemente, Bielski y colaboradores identificaron DCG en el 30% de las muestras de una cohorte de 9.692 pacientes con enfermedad metastásica, un evento que varió según el linaje tumoral y el subtipo molecular. En adición, se demostró que la DCG surgió en las etapas primarias de la patogénesis de la enfermedad de la mano, con la aparición de mutaciones conductoras, incluida la de TP53. En los tumores sólidos que presentaron un genotipo silvestre de TP53 (46%), la DCG se asoció con defectos en G1 mediados por E2F¹⁷. En concordancia, Steele y colaboradores generaron un marco conceptual multiómico para examinar los patrones de alteraciones de las CNA en 9.873 muestras que representan 33 neoplasias incluidas en el Atlas del Genoma del Cáncer (del inglés, The Cancer Genome Atlas - TCGA) y encontraron 21 firmas que explican el comportamiento biológico del 97% de las lesiones¹⁸. Diecisiete firmas de CNA son atribuibles a fenómenos biológicos por duplicación del genoma, aneuploidía, pérdida de heterocigosis, deficiencia de recombinación homóloga, cromotriplisis y haploidización. Además, algunos tipos de cáncer albergan firmas de amplicones asociadas con ADN extra-cromosómico y ganancia de protooncogenes como MDM2. Estos resultados sintetizan el panorama global de las CNA en el cáncer, revelando una diversidad de procesos mutacionales relacionados con la filogenia de la enfermedad y su pronóstico¹⁸.

La cromotriplisis es un fenómeno mutacional caracterizado por el reordenamiento genómico

masivo y agrupado, propio del cáncer y relativamente frecuente en otras patologías crónicas. Estudios recientes con muestras de tumores sólidos sugieren que la cromotripsis puede ser más frecuente de lo estimado inicialmente mediante análisis en estudios de baja resolución para evaluar el número de copias¹⁹. Un rasgo distintivo de la cromotripsis es el hallazgo de oscilaciones múltiples entre dos o tres números de copias, inicialmente documentado en el 3% de los cánceres²⁰. Estudios con grandes conjuntos de datos basados en matrices arrojaron frecuencias entre 5% y 17%, con cifras más elevadas en los sarcomas de tejidos blandos (54% en los liposarcomas, 24% en los fibrosarcomas y 23% en los sarcomas indiferenciados)²¹. Los datos generados por la secuenciación completa del genoma (del inglés, Whole Genome Sequencing - WGS) proporcionan una visión holística de las variaciones estructurales del genoma, lo que permite establecer criterios más precisos para definir la cromotripsis. Como parte del Consorcio para el Análisis Pan-Tumoral de los Genomas Completos (PCAWG), del Consorcio Internacional para la valoración del Genoma del Cáncer (ICGC) y del TCGA, Cortés-Ciriano y colaboradores analizaron patrones de cromotripsis en 2.658 muestras correspondientes a 38 tipos de tumores sólidos diferentes²¹. A partir del uso de WGS se encontró que la cromotripsis se presentó en el ≈50% de los casos que involucran múltiples cromosomas y alteraciones estructurales adicionales. En adición, la cromotripsis contribuyó a la amplificación de oncogenes, mediante procesos asociados a la replicación de inserciones moderadas y a la inactivación de genes implicados en la corrección de errores de apareamiento²¹. El estudio también observó eventos asociados con daños canónicos por cromotripsis en el 26% de los tumores con alteraciones en rango diploide y en el 40% de los que presentaron rango poliploide. En esta dimensión, la probabilidad de que ocurra cromotripsis en un tumor poliploide (casos con ploidía $\geq 2,5$) es 1,5 veces mayor que en un tumor diploide

(IC95% 1,20-1,85; $P <0,001$). Este aumento puede explicarse por la presencia de una mayor cantidad de material genómico en los poliploides, aunque la poliploidía también reduce la sensibilidad para detectar CNA (debido a una menor cobertura de secuencia por copia)²¹. También se ha descrito la colocalización de la hipermutación mediada por APOBEC (Kataegis) con la cromotripsis entre el 9% y el 28% de los cánceres²².

Por otra parte, el TCGA describió diez vías canónicas que permiten la subestratificación tumoral²³. Sánchez-Vega y colaboradores encontraron que el 46% de los tumores presentan cambios significativos en la vía RAS, incluyendo KRAS (9%), BRAF (7%) y EGFR (4%)²³. Las alteraciones de KRAS fueron más comunes en el carcinoma pancreático (72%), en el cáncer colorrectal genéticamente estable (69%) y en el adenocarcinoma de pulmón (33%)²³. Además, se encontraron alteraciones en BRAF en el melanoma y el carcinoma de tiroides, con una frecuencia del 51% y 62% de las muestras, respectivamente. Las alteraciones en EGFR se encontraron predominantemente en el glioblastoma (50%), en los gliomas IDH silvestre (52%), en el cáncer de cabeza y cuello HPV-negativo (13%), en el adenocarcinoma de pulmón (13-50%) y en el carcinoma escamoso esofagogastrico (14%), mientras que las alteraciones de ERBB2 se evidenciaron en cáncer de mama y carcinoma esofagogastrico cromosómicamente inestable (26% alterado), así como en el carcinoma de cérvix (23%)²³. Algunos tipos de tumores, como el carcinoma de células escamosas de pulmón, el cáncer esofagogastrico EBV-positivo y el cáncer de útero no hipermutado, presentaron alteraciones en la vía PI3K en el 68%, 80%, 86% y 95% de las muestras, respectivamente. Las alteraciones en la vía WNT fueron las más variables entre los tipos de cáncer; el cáncer colorrectal presentó una activación casi universal de esta vía, mientras que otros, como los carcinomas

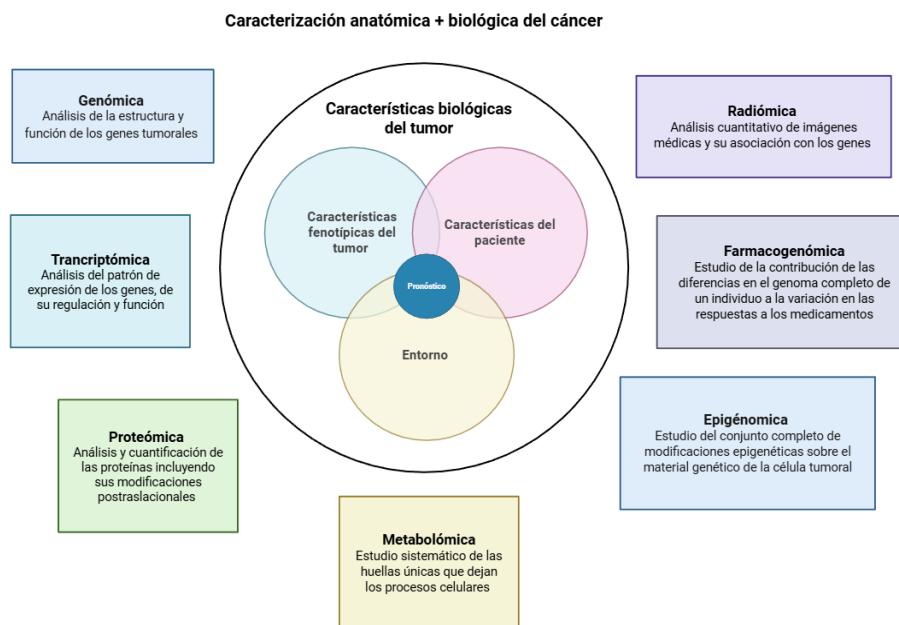
de células renales y el cáncer de mama, presentaron frecuencias muy bajas. La vía de respuesta al estrés oxidativo/NRF2 presentó la frecuencia general más baja (4%) y se alteró con mayor frecuencia en el carcinoma escamocelular de

pulmón (25%) y en el carcinoma esofagogastrico (23%)²³. La Figura 2 describe la adaptación de la clasificación TNM que considera la integración de la evaluación multiómica de la enfermedad.

Figura 2.

Adaptación de la clasificación del TNM desde una visión fenotípica hacia la integración biológica de la enfermedad.

Adaptación de la clasificación TNM integrando la evaluación multiómica de la enfermedad



Recientemente, Kinnersley y colaboradores analizaron los resultados de la secuenciación genómica completa de 10.478 pacientes con 35 tipos diferentes de tumores sólidos, reclutados a través del proyecto de 100.000 genomas del Reino Unido. En este, se identificaron 330 genes promotores, incluidos 74 nuevos en cualquier tipo de neoplasia. Además, se estimó que aproximadamente el 55% de los pacientes evaluados presentaba al menos una mutación clíni-

camente relevante para predecir la respuesta a tratamientos blanco dirigidos o la potencial elegibilidad para participar en estudios clínicos²⁴. En comparación con otros análisis, solo se encontró una coincidencia fenotípica y genotípica del 61%, considerando las alteraciones canónicas informadas por el catálogo de mutaciones somáticas en cáncer incluidas en COSMIC, en IntOGen y en el TCGA; así mismo, el número de genes conductores del cáncer varió

entre las neoplasias, siendo los colorrectales y cervicales los que tuvieron la mayor cantidad (60 genes). En los 35 cánceres evaluados no se encontró una correlación significativa entre la carga mutacional promedio y el número de genes conductores²⁴.

Los tumores sólidos y hematológicos que afectan a la población pediátrica representan un reto significativo para la investigación en cáncer, especialmente por su incidencia relativa y por las limitaciones para implementar programas de investigación clínica y de transferencia a gran escala. No obstante, el cáncer representa la principal causa de muerte infantil en los países con ingresos altos; en este escenario, uno de cada seis niños con la enfermedad no alcanza los 5 años de supervivencia global y muchas de las neoplasias infantiles no han presentado variación en las tasas de mortalidad en las últimas décadas²⁵. En este grupo etario, el diagnóstico temprano suele ser difícil, y en los últimos 30 años la FDA (Federal Drug Administration, Estados Unidos) solo ha aprobado siete medicamentos para tratar el cáncer en niños, mientras que en ese mismo periodo se han aprobado más de 300 moléculas innovadoras para adultos. Además, uno de cada 285 niños será diagnosticado con cáncer antes de cumplir 20 años en 2025, lo que refleja una incidencia global próxima a 410.000 casos/año²⁵. Con una tasa de crecimiento anual en la incidencia de cáncer infantil del 0,5% y un aumento en el número de casos en los países con ingresos medios y bajos donde la mortalidad puede ser hasta 10 veces mayor, urge encontrar nuevos modelos biológicos para segmentar los tumores sólidos y hematológicos en los niños. En este sentido, Ma y colaboradores reportaron un análisis genómico integrado de 1.699 pacientes con leucemias y tumores sólidos²⁶ que evidenció 142 genes conductores de los cánceres pediátricos, de los cuales solo el 45% coincidía con los reportados previamente en

adultos. Curiosamente, las alteraciones del número de copias y las variantes estructurales constituyeron la mayoría de los eventos (62%), y se identificaron once firmas mutacionales, incluida una atribuible a la exposición crónica a la luz ultravioleta en ocho casos de leucemias con aneuploidía²⁶. En adición, la transcripción del alelo mutado fue detectable en el 34% de las alteraciones codificantes, y el 20% tuvo una expresión compatible. Estos datos proporcionaron información invaluable sobre la arquitectura genómica de los tumores pediátricos, lo que permitió enfatizar la necesidad de desarrollar nuevas terapias blanco dirigidas. Por otra parte, la tasa mutacional media osciló entre 0,17 Mut/Mb para los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) y tumores de Wilms, y 0,79 Mut/Mb en los osteosarcomas, hallazgo inferior al informado para el rango de la población adulta (entre 1 y 10 Mut/Mb)²⁷. Respecto del análisis genotípico de las firmas, nueve presentaron correlación con estructuras conocidas y contempladas en COSMIC, mientras que las T10 y 11 fueron nuevas y estuvieron Enriquecidas con mutaciones de baja fracción alélica (<0,3)²⁶. En oposición, las firmas T1 y T4 estuvieron presentes en las muestras de leucemias linfoides agudas T (LLA-T) (97%), en las LMAs (63%), en las LLAs de células B (36%) y en la cuarta parte de los tumores de Wilms. Las firmas T2 y T7 (APOBEC) enriquecieron la población de pacientes con LLA-B portadores de fusiones ETV6-RUNX1, y la T3 (deficiencia de recombinación homóloga) en neuroblastomas, osteosarcomas y tumores de Wilms. La firma T8 resultó dominante en los linfomas anaplásicos (LNA; 36%), y la T9 (deficiencia de reparación del ADN) en las LLAs-B que presentaron una mutación somática por desplazamiento del marco de lectura de MSH6²⁶.

En una dirección similar, Gröbner y colaboradores estudiaron la biología de 961 tumores infantiles y de adultos jóvenes, identificando

24 subtipos moleculares diferentes²⁸. En estos, las alteraciones genéticas en 149 genes putativos permitieron clasificar la enfermedad en dos estratos específicos, uno con mutaciones limitadas, y otro, con variantes estructurales y en el número de copias (que se correlaciona con alteraciones de línea germinal). Las alteraciones estructurales, la hiperdiploidía y la cromotripsis estuvieron vinculadas a mutaciones en TP53 y a firmas mutacionales específicas²⁸. Estos datos también sugirieron que hasta el 8% de los niños estudiados son portadores de variantes de línea germinal predisponentes e inequívocas, y que, casi el 50% de las neoplasias pediátricas albergan un evento somático potencialmente modulable con medicamentos dirigidos²⁸. En este escenario, la firma de exposición a la luz ultravioleta (T5) fue relevante en un subgrupo de pacientes con LLA-B y bajo TMB (<0.72 Mt/Mb), hallazgo cien veces inferior a la tasa promedio de mutaciones en el cáncer de piel en adultos. Este resultado indicó que la exposición a la radiación UV podría contribuir a la leucemogénesis pediátrica.

La teoría fundacional del cáncer, basada en una arquitectura mutacional somática, se formuló en 2014²⁷ y ha sido aceptada de forma progresiva gracias a la explosión de los recursos derivados de la secuenciación de siguiente generación (NGS, por sus siglas en inglés). Recientemente, dicha tecnología ha abierto nuevas grietas en el paradigma de la genética del cáncer gracias al análisis de célula única, a la comprensión de la heterogeneidad tumoral y de la evolución subclonal. Además, existe una sólida controversia respecto de la paradoja derivada de la inconsistencia intertumoral en la presencia de mutaciones conductoras, así como de la presencia de mutaciones canónicas en tejido normal²⁹. La genotipificación a gran escala ha descubierto una fascinante variedad de mutaciones asociadas con la enfermedad. Esta vasta, casi caótica diversidad de alteraciones genéticas

encontrada dentro de un mismo tipo nominal de tumores y entre pacientes, cuestiona la lógica determinística de la causalidad del cáncer. Los patrones de las firmas mutacionales y los reordenamientos cromosómicos son característicos de diversos tipos de cáncer e indican una compleja interacción entre elementos estocásticos y la evolución biológica regulada. Parte de la discusión procede de la búsqueda frenética de biomarcadores predictivos que ha originado el abandono parcial del “pensamiento profundo por la secuenciación profunda”, promoviendo la interpretación de los datos a través de la lente de la investigación de transferencia y no de la biología fundamental³⁰.

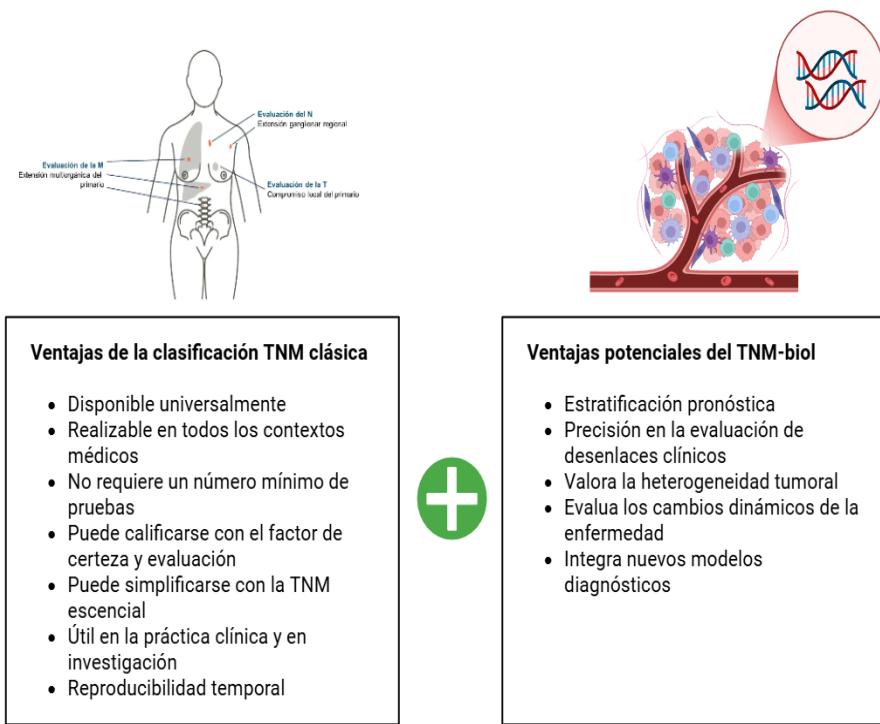
No se debe postular el fin de un paradigma fenotípico o genotípico del cáncer sin especificar las alternativas que puedan corregirlo o reemplazarlo. En primer lugar, el cáncer no es una enfermedad de los genes o su senescencia, sino de su regulación, y por lo tanto, de la célula y su entorno (estroma tumoral). En segundo lugar, el cáncer no es una enfermedad de la célula, sino de los tejidos y de la organización tisular³¹. Incluso la noción de que el cáncer es una enfermedad celular que transforma irreversiblemente su fenotipo hacia lo maligno es debatible; la normalización del fenotipo logrado a través del contacto físico con un campo embrionario sugiere la presencia de alteraciones en la diferenciación celular^{32,33}. La normalización es quizás la anomalía más prosaica del paradigma mutacional. Cuando Peter Nowell popularizó la evolución clonal de las células tumorales³⁴, otros mostraron evidencia de que la inyección de células de teratoma en embriones de ratón dio lugar a elementos quiméricos sin cáncer, en los que las células tumorales estaban presentes en la mayoría de los órganos. La normalización también se ha observado durante la maduración tumoral, en la que las células maduras se transforman en elementos no proliferativos, como ocurre en el neuroblastoma. De forma comple-

mentaria, se ha descrito que algunas terapias blanco dirigidas a menudo desencadenan una ola de diferenciación de las células tumorales en estructuras postmitóticas especializadas. La

Figura 3 integra las ventajas de la clasificación TNM convencional y de la inclusión de los caracteres biológicos de la enfermedad.

Figura 3.

Ventajas de la clasificación TNM convencional y de la ampliación para categorización biológica del cáncer.



Dado que la genómica permite la segregación de la mayoría de los tumores sólidos y hematológicos, parece claro que la inclusión de los análisis multiómicos podría redefinir hasta el 30% de las neoplasias clasificadas según la patología convencional ³⁵. Estos hallazgos podrían perfeccionar el pronóstico de la enfermedad, integrar nuevos modelos diagnósticos, facilitar el análisis patológico y la selección de medicamentos asociados a genes sensores de la enfermedad. En este caso, la clasificación genotípica permitiría el rápido desarrollo de

fármacos y su asociación a blancos específicos en más del 40% de los casos. Lo que inició siete décadas atrás de manera tímida y dependiente de la anatomía, hoy es el reflejo de la explosión de conocimiento con aplicabilidad biológica. La estadificación de la enfermedad simula actualmente los principios de los sistemas biológicos, organizaciones que abarcan varias escalas y se determinan en función de diferentes estructuras de su ecología. De cara al futuro, el TNM-Biol parece ser la aproximación del cáncer al mundo real.

Referencias

1. Brierley J, National Cancer Institute of Canada Committee on Cancer Staging. The evolving TNM cancer staging system: an essential component of cancer care. *CMAJ*. [Internet]. 2006;174(2):155-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1503/cmaj.045113>
2. Greene FL, Sabin LH. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. *CA Cancer J Clin*. [Internet]. 2008;58(3):180-90. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/ca.2008.0001>
3. Sabin LH. TNM: principles, history, and relation to other prognostic factors. *Cancer*. [Internet]. 2001;91(8 Suppl):1589-92. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010415\)91:8+<1589::aid-cncr1170>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010415)91:8+<1589::aid-cncr1170>3.0.co;2-k)
4. Weitzel JN, Blazer KR, MacDonald DJ, Culver JO, Offit K. Genetics, genomics, and cancer risk assessment: State of the Art and Future Directions in the Era of Personalized Medicine. *CA: a cancer journal for clinicians*. [Internet]. 2011;61(5):327-359. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.20128>
5. Song Q, Merajver SD, Li JZ. Cancer classification in the genomic era: five contemporary problems. *Hum Genomics*. [Internet]. 2015;9:27. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40246-015-0049-8>
6. Levy MA, Lovly CM, Pao W. Translating genomic information into clinical medicine: lung cancer as a paradigm. *Genome research* [Internet]. 2012; 22(11):2101-2108. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/gr.131128.111>
7. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. [Internet]. 2000;406(6797):747-752. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/35021093>
8. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*. [Internet]. 2003;100(14):8418-8423. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.0932692100>
9. Need AC, McEvoy JP, Gennarelli M, Heinzen EL, Ge D, Maia JM, et al. Exome sequencing followed by large-scale genotyping suggests a limited role for moderately rare risk factors of strong effect in schizophrenia. *Am J Human Gen*. [Internet]. 2012;91(2):303-312. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.06.018>
10. Ali HR, Rueda OM, Chin SF, Curtis C, Dunning MJ, Aparicio SA, et al. Genome-driven integrated classification of breast cancer validated in over 7,500 samples. *Genome Biol* [Internet]. 2014;15(8):431. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13059-014-0431-1>
11. Heim D, Budczies J, Stenzinger A, Treue D, Hufnagl P, Denkert C, et al. Cancer beyond organ and tissue specificity: next-generation-sequencing gene mutation data reveal complex genetic similarities across major cancers. *Int J Cancer*. [Internet]. 2014;135(10):2362-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.28882>
12. Hoadley KA, Yau C, Wolf DM, Benz CC, Perou CM, Stuart JM. Multiplatform analysis of 12 cancer types reveals molecular classification within and across tissues of origin. *Cell*. [Internet]. 2014;158(4):929-944. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.041>

- en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.06.049>
13. Van de Peer Y, Mizrahi E, Marchal K. The evolutionary significance of polyploidy. *Nat Rev Genet.* [Internet]. 2017;18(7):411-424. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.26>
 14. Storchova Z, Pellman D. From polyploidy to aneuploidy, genome instability and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* [Internet]. 2004;5(1):45-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrm1276>
 15. Carter SL, Cibulskis K, Helman E, McKenna A, Shen H, Zack T, et al. Absolute quantification of somatic DNA alterations in human cancer. *Nat Biotechnol.* [Internet]. 2012;30(5):413-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nbt.2203>
 16. Zack TI, Schumacher SE, Carter SL, Cherniack AD, Saksena G, Tabak B, et al. Pan-cancer patterns of somatic copy number alteration. *Nat Genet.* [Internet]. 2013;45(10):1134-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ng.2760>
 17. Bielski CM, Zehir A, Penson AV, Donoghue MTA, Chatila W, Armenia J, et al. Genome doubling shapes the evolution and prognosis of advanced cancers. *Nat Genet.* [Internet]. 2018;50(8):1189-1195. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0165-1>
 18. Steele CD, Abbasi A, Islam SMA, Bowes AL, Khandekar A, Haase K, et al. Signatures of copy number alterations in human cancer. *Nature.* [Internet]. 2022;606(7916):984-991. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04738-6>
 19. Stephens PJ, Greenman CD, Fu B, Yang F, Bignell GR, Mudie LJ, et al. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell.* [Internet]. 2011;144(1):27-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.11.055>
 20. Kloosterman WP, Guryev V, van Roosmalen M, Duran KJ, de Brujin E, Bakker SC, et al. Chromothripsis as a mechanism driving complex de novo structural rearrangements in the germline. *Hum Mol Genet.* [Internet]. 2011;20(10):1916-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr073>
 21. Cortés-Ciriano I, Lee JJ, Xi R, Jain D, Jung YL, Yang L, et al.; PCAWG Structural Variation Working Group; Park PJ; PCAWG Consortium. Comprehensive analysis of chromothripsis in 2,658 human cancers using whole-genome sequencing. *Nat Genet.* [Internet]. 2020;52(3):331-341. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0576-7>
 22. Voronina N, Wong JKL, Hübschmann D, Hlevnjak M, Uhrig S, Heilig CE, et al. The landscape of chromothripsis across adult cancer types. *Nat Commun.* [Internet]. 2020;11(1):2320. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16134-7>
 23. Sanchez-Vega F, Mina M, Armenia J, Chatila WK, Luna A, La KC, et al.; Oncogenic signaling pathways in The Cancer Genome Atlas. *Cell.* [Internet]. 2018;173(2):321-337.e10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.035>
 24. Kinnersley B, Sud A, Everall A, Cornish AJ, Chubb D, Culliford R, et al. Analysis of 10,478 cancer genomes identifies candidate driver genes and opportunities for precision oncology. *Nat Genet.* [Internet]. 2024;56(9):1868-1877. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41588-024-01785-9>

25. Huang J, Chan SC, Ngai CH, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE, et al. Global incidence, mortality and temporal trends of cancer in children: A joinpoint regression analysis. *Cancer Med.* [Internet]. 2023;12(2):1903-1911. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cam4.5009> doi.org/10.1038/nature13061
26. Ma X, Liu Y, Liu Y, Alexandrov LB, Edmonson MN, Gawad C, Zhou X, Li Y, et al. Pan-cancer genome and transcriptome analyses of 1,699 paediatric leukaemias and solid tumours. *Nature.* [Internet]. 2018;555:371-376. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature25795>
27. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* [Internet]. 2013;500:415-421. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature12477>
28. Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, Buchhalter I, Kleinheinz K, Rudneva VA, et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature.* [Internet]. 2018;555:321-327. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature25480>
29. Versteeg R. Cancer: Tumours outside the mutation box. *Nature.* [Internet]. 2014;506:438-439. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature12477>
30. Huang S, Soto AM, Sonnenschein C. The end of the genetic paradigm of cancer. *PLoS Biol.* [Internet]. 2025;23(3):e3003052. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3003052>
31. Demichelis R, Hrushesky WJM. Reimagining Cancer: Moving from the Cellular to the Tissue Level. *Cancer Res.* [Internet]. 2023;83(2):173-180. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-22-1601>
32. Pierce GB. On the boundary between development and neoplasia. An interview with Professor G. Barry Pierce. Interview by Juan Arechaga. *Int J Dev Biol.* [Internet]. 1993;37(1):5-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1387/ijdb.8507570>
33. Fathi AT, Stein EM, DiNardo CD, Levis MJ, Montesinos P, de Botton S. Differentiation syndrome with lower-intensity treatments for acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* [Internet]. 2021;96(6):735-746. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.26142>
34. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science.* [Internet]. 1976;194(4260):23-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.959840>