

Epidemiología molecular: el papel del Atlas del Genoma del Cáncer a lo largo de la historia

Molecular epidemiology: the Role of the Cancer Genome Atlas throughout history

»Álvaro Zarama-Valenzuela^{1,2}



»Diego-Felipe Ballen^{1,2}



»Laura Rey-Vargas^{3,4}



»Wendy Montero-Ovalle^{3,5}



»Carlos Huertas-Caro^{3,4}



»Silvia J. Serrano-Gómez³



¹ Programa de Hemato-Oncología Clínica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

² Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología – INC, Bogotá, Colombia

³ Grupo de Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología – INC, Bogotá, Colombia

⁴ Programa de Doctorado en Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

⁵ Programa de doctorado en Oncología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Recibido el 22 de septiembre de 2025. Aceptado el 16 de diciembre de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.843>

Resumen

Introducción: el Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) ha sido un proyecto colaborativo internacional y multiinstitucional diseñado para caracterizar de manera integral las alteraciones moleculares de tumores de alta relevancia clínica. Este trabajo resume sus principales aportes, así como las limitaciones y retos derivados de su implementación.

Métodos: se realizó una búsqueda estructurada en PubMed, EMBASE y Web of Science sobre TCGA, incluyendo publicaciones relacionadas con sus resultados, metodología, limitaciones y repercusiones clínicas y traslacionales.

Resultados: se identificaron 88 publicaciones relevantes. TCGA analizó más de 20.000 muestras correspondientes a 33 tipos tumorales, integrando datos genómicos, transcriptómicos, epigenómicos y proteómicos. Entre sus contribuciones más relevantes destacan: a) la redefinición de la clasificación tumoral mediante subtipos moleculares, b) la identificación de mutaciones y vías de señalización con impacto terapéutico, como IDH1 en gliomas y subtipos moleculares en cáncer de

* **Autor para correspondencia:** Álvaro Zarama-Valenzuela, MD. Hospital Universitario San Ignacio, Centro Javeriano de Oncología – CJO, Bogotá, Colombia.

Dirección: Carrera 7 # 40-62.

Correo electrónico: zarama_alvaro@javeriana.edu.co

<https://doi.org/10.51643/22562915.843>

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/>

mama, endometrio y estómago, c) la validación de biomarcadores pronósticos y predictivos, y d) el desarrollo de bases de datos abiertas que impulsaron estudios traslacionales y ensayos clínicos tipo canasta. En 2018, el Pan-cáncer Atlas evidenció similitudes moleculares transtumorales y consolidó el concepto de “genoma teranóstico”. Persisten limitaciones relacionadas con la representatividad poblacional, la heterogeneidad clínica y la aplicabilidad en entornos con recursos limitados.

Conclusión: TCGA representó un hito en la oncología de precisión al transformar la comprensión de la biología tumoral y sentar las bases para el desarrollo de terapias dirigidas. Sus datos continúan siendo un recurso central para la investigación oncológica global.

Palabras clave: genómica; multiómica; epidemiología; bases de datos genéticas; medicina de precisión; difusión de la información.

Abstract

Background: The Cancer Genome Atlas (TCGA) was a large international, multi-institutional initiative designed to comprehensively characterize the molecular landscape of clinically relevant human cancers. This review summarizes its major contributions, as well as the limitations and challenges arising from its implementation.

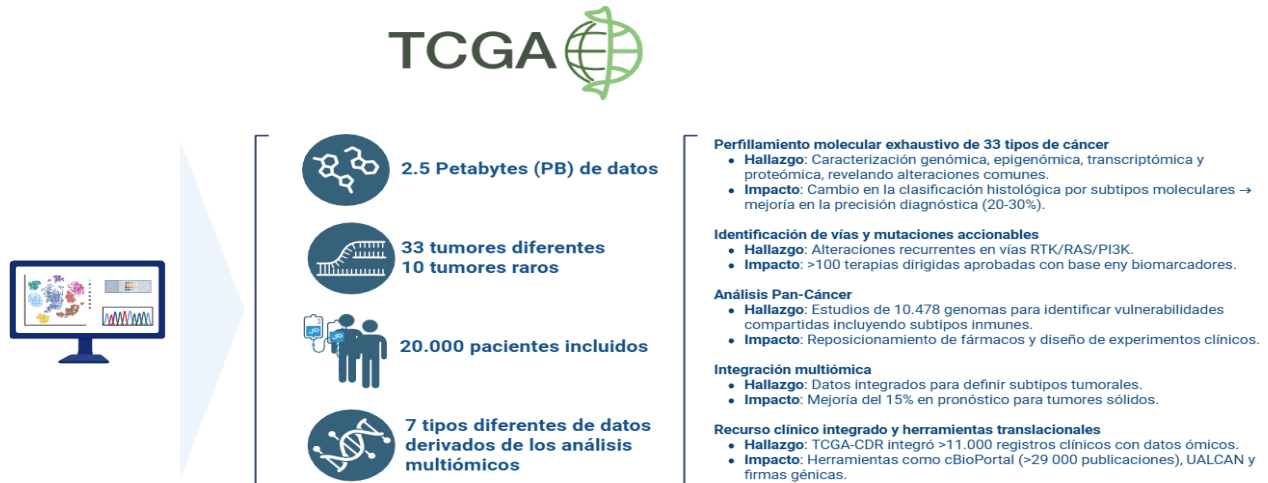
Methods: a structured literature search was conducted in PubMed, EMBASE, and Web of Science to identify publications related to TCGA, including studies reporting its results, methodological approaches, limitations, and clinical and translational implications.

Results: eighty-eight relevant publications were identified. TCGA analyzed more than 20.000 tumor samples across 33 cancer types, integrating genomic, transcriptomic, epigenomic, and proteomic data. Major contributions include: a) redefinition of tumor classification through molecular subtyping; b) identification of oncogenic pathways and actionable alterations with therapeutic relevance, such as IDH1 mutations in gliomas and molecular subtypes in breast, endometrial, and gastric cancers; c) validation of prognostic and predictive biomarkers; and d) development of open-access genomic databases that enabled translational research and basket-type clinical trials. In 2018, the Pan-cáncer Atlas revealed shared biological features across tumor types, reinforcing a genome-driven, theragnostic framework. Limitations include population under-representation, clinical data heterogeneity, and barriers to implementation in resource-limited settings.

Conclusions: TCGA represented a landmark in precision oncology by transforming the understanding of tumor biology and facilitating the development of targeted therapeutic strategies. Its datasets remain a foundational resource for global cancer research and translational innovation.

Keywords: genomics; multiomics; epidemiology; genetic database; precision medicine; information dissemination.

Resumen gráfico



Puntos clave

- El Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA, por sus siglas en inglés) es el resultado de un esfuerzo colaborativo multinacional e interinstitucional, financiado principalmente con recursos públicos.
- Los objetivos principales del TCGA fueron identificar las mutaciones, las alteraciones en el número de copias y los perfiles de metilación y de expresión génica de diferentes grupos tumorales.
- El TCGA ha puesto a disposición de los investigadores de todo el mundo grandes bases de datos genómicas públicas, que permiten desarrollar proyectos orientados a mejorar los métodos diagnósticos, los tratamientos y la prevención del cáncer en todo el mundo.
- La caracterización genómica molecular realizada en el TCGA ha sido la piedra angular en el desarrollo de la medicina de precisión, identificando alteraciones potencialmente accionables que pueden presentarse en diferentes grupos tumorales y ayudando a desarrollar nuevas formas de entender la investigación clínica, como los estudios tipo canasta (basket trials).

Introducción

El término cáncer, proveniente del griego *Karkinos* (cangrejo), engloba un amplio y heterogéneo grupo de enfermedades descritas históricamente desde las civilizaciones más antiguas. Se trata de un grupo heterogéneo de patologías caracterizadas por una proliferación celular desregulada, con capacidad de invasión local y de diseminación a distancia, lo que compromete la estructura y la función del tejido afectado¹. Este proceso de transformación maligna se debe a una acumulación progresiva de alteraciones genéticas y epigenéticas, que confieren a las células tumorales ventajas proliferativas, la evasión de mecanismos de represión y la resistencia a la muerte celular².

A lo largo de la historia, se han descrito más de 200 tipos de cáncer, clasificados tradicionalmente según su localización anatómica y sus características histopatológicas. Sin embargo, los avances en la biología celular y molecular han permitido definir una serie de características biológicas fundamentales para la aparición y la progresión tumoral, descritas como los *Hallmarks del cáncer*². Dentro de estas características se encuentran: la proliferación celular sostenida, la evasión del sistema inmune, la resistencia a la muerte celular, la desregulación metabólica, la inmortalidad replicativa, la activación de la invasión y la metástasis, la inducción de la angiogénesis, la inestabilidad genómica y la capacidad de modificar el microambiente tumoral.

El auge de la genética humana se inició en el siglo XIX a partir de las leyes de la herencia postuladas por Gregorio Mendel. El crecimiento exponencial de este campo llevó al desarrollo del proyecto Genoma Humano con la publicación final de la secuencia completa y refinada en el año 2003³. Este logro marcó el inicio de la era de la genética, caracterizada por la generación

masiva de datos biológicos y, junto con ello, por el desafío de su aplicabilidad clínica⁴. Es en este punto, donde la investigación sobre el cáncer y la genética convergen al descubrir que las características biológicas de las células cancerígenas parten precisamente de alteraciones genéticas, en particular, de mutaciones conductoras que confieren ventajas proliferativas y de supervivencia celular⁵. En ese contexto, surge la necesidad de caracterizar el genoma tumoral como una oportunidad para aproximarse a los mecanismos de carcinogénesis, identificar nuevos blancos terapéuticos y avanzar hacia una medicina de precisión más efectiva⁴. Esta revisión narrativa tiene como objetivo recopilar los aspectos históricos y metodológicos, así como los principales hallazgos del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA, por sus siglas en inglés), destacando los impactos principales de este proyecto en la práctica oncológica actual y sus implicaciones a futuro.

Métodos

Con el fin de recolectar la información pertinente y actualizada sobre el tema, se realizó una búsqueda semiestructurada en las bases de datos Pubmed, EMBASE y Web of Science. Si bien se consideraron todos los tipos de publicaciones, se dio prioridad a las publicaciones provenientes directamente del grupo investigador de TCGA, especialmente a los reportes clave de cada tipo de tumor analizado y a las revisiones narrativas o sistemáticas previamente disponibles. Se incluyeron, adicionalmente, publicaciones que detallan la metodología del proyecto, así como los retos y limitaciones derivados de sus hallazgos.

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura en las bases de datos PubMed y EMBASE empleando los términos MeSH “neoplasms”, “genomics” y “atlas” y los términos Emtree

“malignant neoplasm” y “genome”. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en Google Scholar con el término completo “The Cancer Genome Atlas”. Posterior a ello, se realizó una selección de los artículos, incluyendo sólo aquellos que tuvieran dentro de su propósito principal describir hallazgos o métodos relacionados con el TCGA. Se excluyeron todos los artículos publicados previos a 2006, fecha en la que inició el proyecto, así como los escritos en idiomas distintos del español y del inglés. Finalmente, se incluyeron 88 artículos para elaborar el documento.

Resultados

Definición e historia

TCGA surgió como un proyecto conjunto, financiado públicamente en Estados Unidos por el National Cancer Institute (NCI) y el National Human Genome Research Institute (NHGRI)^{5,6}. Su ejecución comenzó en 2005 como un proyecto piloto para tres tipos de neoplasias de mal pronóstico: cáncer de pulmón, cáncer de ovario y glioblastoma^{6,7}. Esta primera fase tuvo una inversión económica cercana a los 100 millones de dólares. Posteriormente el proyecto fue ampliado en 2009 para una segunda fase de producción completa^{6,7}. De forma paralela, en el año 2008 se crearon otras iniciativas, como el International Cancer Genome Consortium (ICGC, por sus siglas en inglés), una organización científica voluntaria para la colaboración y coordinación de estudios genómicos del cáncer.

En el año 2008 se publicaron los primeros hallazgos sobre glioblastoma y, entre 2010 y 2013, se amplió el proyecto para incluir 20 tipos de cáncer, lo que aumentó el número de publicaciones y permitió analizar más de 20.000 muestras biológicas⁷. Las muestras obtenidas en el TCGA provenían exclusivamente de

instituciones de Estados Unidos, a diferencia del ICGC que incorporó muestras de otros países como Australia, Canadá, China, Francia, Alemania, India, Italia, Japón, España y el Reino Unido.

Al haberse acumulado una considerable cantidad de datos, en 2014 se inició el análisis integrativo de múltiples tipos de cáncer, denominado Atlas Pan-cáncer. Los resultados finales de este esfuerzo se presentaron en el año 2018, consolidando todo el conocimiento generado por TCGA⁸. Tras este hito, el número de publicaciones sobre TCGA ha disminuido drásticamente. Sin embargo, se realizan importantes esfuerzos para recopilar de manera ordenada la gran cantidad de información obtenida y darle una interpretación práctica en beneficio de los millones de pacientes con cáncer en todo el mundo⁶.

Objetivos y estructura del proyecto

TCGA se planteó con tres grandes objetivos desarrollados progresivamente a medida que avanzaba el proyecto⁹. En primer lugar, se buscó describir y catalogar las alteraciones genómicas implicadas en la oncogénesis de diversos tipos de tumores, creando así un atlas completo de perfiles genómicos del cáncer que impulsara la investigación básica y clínica en este grupo de enfermedades^{7,9}. Por otra parte, se planteó realizar análisis multidimensionales e integrados de varios tipos de tumores mediante secuenciación genómica a gran escala⁹. Se estableció que los datos obtenidos durante la ejecución del proyecto serían de acceso público, con el fin de facilitar su uso y mejorar globalmente los métodos diagnósticos, los estándares de tratamiento y la prevención del cáncer⁶.

El desarrollo de TCGA requirió establecer una sólida red de investigación integrada por veinte instituciones de Estados Unidos y Canadá, con un flujo de trabajo bien definido⁹. En primer

lugar, se crearon sitios de reestablecer el recurso de tejidos (TSS) encargados de recolectar las muestras biológicas requeridas (sangre y tejidos) de los pacientes elegibles, llevándolas al recurso central de biospecímenes (BCR). El BCR se encargó, a su vez, de catalogar, procesar y verificar las muestras, siendo el productor de datos primarios; dicha información se enviaba al centro de coordinación de datos (DCC) y a los centros de caracterización y secuenciación del

genoma (GCC y GSC), que retroalimentaban al DCC con los resultados completos del análisis genómico. Finalmente, los datos genómicos se pusieron a disposición de la comunidad científica y de los centros de análisis de datos genómicos (GDAC), donde se compilaron, procesaron y analizaron para dar lugar a publicaciones sobre cada tipo de tumor estudiado⁷. La Figura 1 muestra la estructura y el flujo de trabajo del TCGA.

Figura 1.

Estructura, flujo y generación de información a partir del TCGA. El proceso comienza con la recolección de muestras de pacientes que abarcan >30 tipos de cáncer del proyecto TCGA. Todos los recursos, de diversos tipos y tamaños de datos, se integran y procesan de forma uniforme para contener datos de cuatro caracteres ómicos. MLOmics selecciona líneas base, métricas y recursos para respaldar el análisis biológico posterior. Además, ofrece una interfaz para desarrollar y evaluar otros modelos de aprendizaje automático, así como información en tres escalas de características para 20 tareas de clasificación tumoral y de agrupamiento e imputación ómica.



Metodología

Para cumplir con los objetivos anteriormente expuestos, el equipo de TCGA utilizó múltiples metodologías de análisis genómico integral, también denominado multiómica^{6,7}. Se realizó secuenciación de ARN total(perfilamiento trans-

criptómico) de las muestras tumorales mediante el sistema Illumina, así como secuenciación de microARN, con detección de secuencias cortas no codificantes, con el fin de explorar su función regulatoria en genes relacionados con la oncogénesis^{6,7}.

Por otra parte, la secuenciación inicial de ADN se realizó mediante la metodología de Sanger, una técnica que utiliza nucleótidos marcados (dideoxinucleótidos) que interrumpen la síntesis en sitios específicos, de manera que, al separar los fragmentos resultantes por electroforesis se puede leer la secuencia según el patrón de terminación. Aproximadamente después del año 2010 la secuenciación se realizó principalmente mediante NGS (Next Generation Sequencing, por sus siglas en inglés) incluyendo también secuenciamiento de exoma completo¹⁰. De esta forma se obtuvo información sobre alteraciones como inserciones, deleciones, polimorfismos, variaciones en el número de copias o en la frecuencia de mutaciones. También se utilizaron plataformas basadas en polimorfismos de nucleótido único (SNP) para analizar variaciones estructurales entre los genomas, buscando, adicionalmente, variaciones del número de copias (CNV) y pérdida de heterocigosidad (LOH)^{6,7}.

Como pruebas complementarias, se analizó el estado de metilación de ADN mediante técnicas de microarreglos con la plataforma Illumina, lo cual aportó información sobre los cambios epigenéticos en el cáncer, en particular el patrón de metilación de las islas CpG⁹. Desde el punto de vista proteómico se realizaron ensayos de matriz de proteínas en fase inversa (RPPA) basados en anticuerpos, permitiendo generar un perfil cuantitativo a gran escala de la expresión proteica. Esto contribuyó a la descripción de nuevos biomarcadores, facilitando el abordaje diagnóstico y el seguimiento de algunos tipos de cáncer^{6,7}.

Publicaciones

Como productos de este gran esfuerzo se hicieron publicaciones con un análisis inte-

grado de los datos de cada tipo de tumor que se detallan en la Tabla 1. Los datos se dividen en cuatro niveles según su grado de procesamiento: el nivel I corresponde a datos crudos, no normalizados, directamente extraídos de los laboratorios primarios; el nivel II, a datos procesados; el nivel III, a datos de muestras individuales segmentados o interpretados; y el nivel IV, a datos resumidos⁵. Si bien todos los niveles están disponibles al público, para acceder a los datos de los niveles I y II se deben solicitar permisos especiales⁵.

Logros y beneficios

Son múltiples los logros alcanzados a partir de la gran cantidad de datos obtenidos por TCGA. En primer lugar, se logró un avance significativo en la categorización molecular y genómica de cada tipo de cáncer estudiado, lo que impactó su taxonomía y permitió plantear preguntas de investigación novedosas a partir de estos nuevos grupos biológicos⁹. En ese mismo sentido, todo el trabajo generado a partir del proyecto ha servido como plataforma para investigadores de todo el mundo que han profundizado en los datos, contribuyendo así al avance en las bases diagnósticas y terapéuticas del cáncer⁹.

La estructura investigativa creada por TCGA ejemplifica el valor de los equipos multidisciplinarios y de los consorcios en la producción científica y en la construcción de carreras en esta área del conocimiento⁶. Asimismo, se desarrollaron métodos más eficaces para el análisis genómico, acercando al talento humano que, previo a este proyecto, era ajeno a la oncología. Como ejemplo de esto, se encuentra la inclusión de profesionales en ciencia de datos y biología computacional que, de ahora en adelante, serán fundamentales en la investigación genómica⁹.

Tabla 1.

Publicaciones principales de TCGA.

Adaptado de: <https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga/studied-cancers>

Tipo de cáncer	Casos analizados (total / artículo principal)	Publicación
Leucemia mieloide aguda	200 / 200	NEJM 2013
Carcinoma suprarrenal	92 / 91	Cancer Cell 2016
Carcinoma urotelial de vejiga	412 / 131	Nature 2014; Cell 2017
Carcinoma ductal de mama	778 / 430	Nature 2012
Carcinoma lobulillar de mama	201 / 127	Cell 2015
Carcinoma de cuello uterino	307 / 228	Nature 2017
Colangiocarcinoma	51 / 38	Cell Reports 2017
Adenocarcinoma colorrectal	633 / 276	Nature 2012
Carcinoma esofágico	185 / 164	Nature 2017
Adenocarcinoma gástrico	443 / 295	Nature 2014
Glioblastoma multiforme	617 / 206	Nature 2008; Cell 2013
Carcinoma escamocelular de cabeza y cuello	528 / 279	Nature 2015
Carcinoma hepatocelular	377 / 363	Cell 2017
Carcinoma renal de células cromó-fobas	113 / 66	Cancer Cell 2014
Carcinoma renal de células claras	537 / 446	Nature 2013
Carcinoma renal papilar	291 / 161	NEJM 2016
Glioma de bajo grado	516 / 293	NEJM 2015
Adenocarcinoma pulmonar	585 / 230	Nature 2014; Nature Genetics 2016
Carcinoma escamocelular de pulmón	504 / 178	Nature 2012; Nature Genetics 2016
Mesotelioma	74 / 87	Cancer Discovery 2018
Adenocarcinoma seroso de ovario	608 / 489	Nature 2011
Adenocarcinoma ductal pancreático	185 / 150	Cancer Cell 2017
Paraganglioma y feocromocitoma	179 / 173	Cancer Cell 2017
Adenocarcinoma de próstata	500 / 333	Cell 2015
Sarcoma	261 / 206	Cell 2017

La gran cantidad de muestras y datos recopilados por TCGA, equivalente a 2,5 petabytes de información, abre la puerta al diseño de nuevos estudios estandarizados y de correlación con análisis adicionales en los casos ya recopilados⁹. A este respecto, se debe destacar la accesibilidad pública y rápida a los datos, con disponibilidad temprana, incluso antes de la publicación de los reportes formales, y adicionalmente, el desarrollo de herramientas de divulgación de la información, como el NCI Genomic Commons (GDC)⁹.

Pan-cáncer atlas

El Pan-cáncer Atlas, también denominado PanCan Atlas, fue publicado en 2018 como culminación del proyecto TCGA, desde una perspectiva de equipo coordinada¹¹. Esta iniciativa provee una visión amplia de diferentes aspectos de la biología del cáncer mediante el análisis de una gran cantidad de casos de doce tipos tumorales, agrupándolos por patrones y buscando así identificar linajes de cáncer¹¹.

Los reportes generados por el Pan-cáncer Atlas se dividen en distintas categorías así:

- Por célula de origen: realizan agregación tumoral basándose en un enfoque de sistema biológico (p. ej., pan-ginecológico, pan-gastrointestinal) o en subtipo histológico (p. ej., pan-escamoso)¹¹.
- Por procesos oncogénicos: exploran similitudes en la oncogénesis entre los distintos tipos tumorales descritos¹¹.
- Por vías de señalización: estudian el papel que cada vía desempeña en el desarrollo de los tumores¹¹.

Hallazgos destacados y traducción a la práctica clínica: el paradigma del genoma teranóstico

El primer y fundamental hallazgo que cabe destacar de TCGA es que el cáncer no se debe a una mutación individual, sino a la acumulación de múltiples y diversas alteraciones genómicas que afectan vías clave del funcionamiento celular¹². El agrupamiento de estas alteraciones en vías moleculares y en firmas mutacionales ha impulsado y facilitado el estudio de terapias dirigidas en diferentes modelos tumorales, además de permitir el entendimiento de la resistencia a la quimioterapia¹².

Por otra parte, los datos obtenidos en este proyecto permitieron demostrar que la clasificación molecular de los tumores puede divergir de la anatomía tradicional, y que estas características biológicas subyacentes son mejores predictores de la respuesta al tratamiento¹³. En particular, se demostró la similitud de los patrones genéticos entre los tumores de colon y recto, lo que explica los desenlaces terapéuticos similares¹³. Adicionalmente, se describieron los subtipos moleculares del carcinoma de mama: Luminal A, Luminal B, Basal-like y HER-2 positivo¹⁴. Si bien su diagnóstico preciso ameritaría una caracterización molecular de difícil acceso, su homologación con técnicas de inmunohistoquímica permite emplear la clasificación de forma generalizada y actualmente forma parte integral del algoritmo terapéutico de este tumor¹⁴. Adicionalmente, la caracterización del perfil de expresión genética de cada subtipo dio paso al desarrollo de puntajes de riesgo genético, como Oncotype DX y MammaPrint, que se utilizan ampliamente para determinar el beneficio de la quimioterapia adyuvante¹³.

Otro ejemplo notable del impacto de TCGA en la taxonomía tumoral con influencia clínica se encuentra en el campo de los gliomas, donde se estableció la gran importancia de la mutación

de IDH1 y de la codeleción 1p/19q, y se asoció el estado de metilación del promotor de MGMT con la respuesta a los alquilantes⁷. Estos dos parámetros son ampliamente utilizados en la práctica actual, en particular el estado IDH-Wild Type en gliomas grado 2/3 implica un comportamiento más agresivo que acarrea un tratamiento concordante⁷.

En el carcinoma de endometrio y en el gástrico también se desarrollaron nuevas clasificaciones moleculares que demostraron predecir con mayor precisión la agresividad tumoral. El carcinoma de endometrio se dividió en ultramutado con POLE, hipermutado con inestabilidad microsatelital, de bajo número de copias y de alto número de copias (seroso-like)¹³. Por su parte, el carcinoma gástrico se dividió en positivo para EBV, inestabilidad microsatelital, genéticamente estables y cromosómicamente inestables¹³. Cabe destacar que, hasta el momento, estas clasificaciones son menos utilizadas en el contexto actual de Colombia, al no contar con acceso fácil a la caracterización molecular y al no tener una implicación terapéutica extendida en las guías de práctica clínica.

El Pan-cáncer Atlas también permitió identificar similitudes moleculares entre subtipos de cáncer en diferentes localizaciones, lo que demuestra, una vez más, la superioridad del perfilamiento genómico y de la clasificación por célula de origen sobre la clasificación genómica tradicional⁸. Es un ejemplo de esto la similitud entre el carcinoma de mama basal-like y los tumores serosos de ovarios, lo que explica en parte los datos clínicos de sensibilidad a los platinos en estos tumores⁸. Algunas firmas genéticas, como la inestabilidad microsatelital, se encontraron en diversos tipos tumorales como colon, endometrio y gástrico, y hoy son de gran utilidad para dirigir el tratamiento específico de estos pacientes, siendo, por ejemplo, un criterio agnóstico del sitio de origen para el beneficio de inmunoterapia⁸.

Otro hallazgo fundamental del Pan-cáncer Atlas fue la alteración genómica común en diferentes tipos tumorales de vías de señalización celular implicadas directamente en los *hallmarks* del cáncer⁸. Destacan en particular las vías de las MAPK, PI3K/AKT/mTOR, ERBB2/HER2 y NOTCH, que pasaron a ser dianas terapéuticas claves con utilidad en varios modelos tumorales¹³. Otras mutaciones accionables de frecuencia no despreciable, como EGFR, ALK, NTRK, FGFR y BRCA1/2, fueron identificadas, y hoy en día forman parte del arsenal diagnóstico y terapéutico en algunos modelos tumorales como el carcinoma de pulmón¹³.

TCGA también ha traído avances indiscutibles en el área de los biomarcadores terapéuticos y pronósticos, que ahora se utilizan ampliamente en la práctica clínica⁹. En particular, se caracterizaron mutaciones accionables con fármacos dirigidos como BRAF V600E en melanoma, FGFR2 en colangiocarcinoma, EGFR/ALK/ROS 1 en cáncer de pulmón, KIT/PDGFR en GIST, BRCA 1/2 en ovario y cáncer de mama^{14,15}. Esto llevó no solo al desarrollo de fármacos de terapia dirigida, sino también a la creación de paneles genéticos comerciales para diagnosticar estas alteraciones genéticas en pacientes con cáncer, lo que cambió radicalmente el pronóstico en estadios avanzados de la enfermedad. Adicionalmente el conocimiento de las mutaciones conductoras ha producido el desarrollo de moléculas dirigidas específicamente a estas alteraciones moleculares, que permiten ser empleadas independiente del sitio de origen del tumor, algo conocido como terapias agnósticas, y que han aparecido a partir de los estudios tipo canasta (traducido de *basket* en inglés) que han permitido la inclusión de pacientes caracterizados por la alteración molecular independiente del órgano en el cual se originó el tumor¹⁶.

Todo lo expuesto en esta sección ha llevado al advenimiento del llamado genoma teranóstico,

definido como el conjunto creciente de genes (hasta el momento 257) cuya expresión puede tener aplicaciones diagnósticas y terapéuticas simultáneamente, siendo blancos moleculares altamente expresados en los tumores¹⁷.

Limitaciones y perspectivas a futuro

Al ser un proyecto tan extenso y ambicioso, TCGA se enfrentó a una serie de limitaciones que se hicieron evidentes durante su desarrollo. Principalmente, el desafío radica en integrar la información. Los datos clínicos obtenidos fueron heterogéneos entre los distintos tipos tumorales y provenían de distintas plataformas, lo que dificultó la comparación directa y la agrupación de la información al realizar el análisis y las publicaciones⁸. Por otra parte, durante el desarrollo del proyecto no se consideró el análisis uniforme de las etiologías infecciosas asociadas a la oncogénesis ni el comportamiento biológico de la enfermedad metastásica en los diferentes modelos tumorales⁸.

La gran cantidad de datos generados por TCGA constituye una herramienta invaluable para comprender la biología molecular del cáncer. Sin embargo, la cohorte estudiada no representa con exactitud la población general de pacientes con cáncer y, por tanto, su generalizabilidad es limitada⁷. En ese contexto, este esfuerzo ha inspirado el desarrollo de iniciativas en otras latitudes, como el Japanese Cancer Genome Atlas (JCGA)¹⁸. Actualmente, es claro que la heterogeneidad genética racial conduce a cambios en la ancestría tumoral, lo que puede tener impactos significativos en la utilidad de algunos tratamientos¹⁸.

Finalmente, existen varias limitaciones prácticas para la implementación de la medicina genómica impulsada por TCGA en la práctica clínica habitual, particularmente en países en

vías de desarrollo. Por una parte, se requiere una gran inversión en infraestructura y tecnología para desarrollar las técnicas diagnósticas pertinentes y disponer de los medicamentos de terapia dirigida⁷. Adicionalmente, se requiere personal con entrenamiento altamente especializado para el procesamiento e interpretación de la información genética, que desafortunadamente, no está disponible en todos los contextos⁷.

A futuro, se espera que el uso de estos datos y la integración de diferentes campos del conocimiento en el proceso de investigación oncológica traslacional lleve a avances significativos en las técnicas preventivas, diagnósticas y terapéuticas del cáncer¹⁹. En ese sentido, la información generada por TCGA constituye la materia prima para el avance de la oncología de precisión en los próximos años. Herramientas avanzadas de bioinformática que utilicen inteligencia artificial facilitarán el análisis de la gran cantidad de datos obtenidos. Una implementación global de este abordaje oncológico requerirá esfuerzos coordinados de los sistemas de salud, además de una importante inversión en infraestructura, tecnología y educación⁴.

Conclusión

TCGA representa un esfuerzo invaluable y meritorio para describir y comprender la biología molecular del cáncer. Su ejecución representó un avance significativo en la integración de equipos multidisciplinarios coordinados y, en especial, en la aplicación de la bioinformática a la investigación oncológica. Sin embargo, su aplicación a la práctica médica actual evidencia que la producción de datos a gran escala no es suficiente para tener un impacto real en los desenlaces oncológicos de los pacientes. Por el contrario, el desafío de analizar, discernir

y aplicar los datos de laboratorio de TCGA a una práctica clínica real sigue vigente y consti-

tuye un punto de partida para el avance de la oncología de precisión.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener relaciones de interés comercial o personal en el marco de la investigación que condujo a la elaboración del manuscrito.

Contribución de autoría

Todos los autores colaboraron desde la concepción y el diseño de la revisión hasta la redacción del manuscrito y la revisión del contenido final.

Referencias

- Salaverry O. Cancer etymology and its historical curious course. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2013;30(1):137-141. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1726-46342013000100026>.
- Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov* [Internet]. 2022;12(1):31-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>.
- Watson JD, Cook-Deegan RM. Origins of the Human Genome Project. *FASEB J* [Internet]. 1991;5(1):8-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1096/fasebj.5.1.1991595>.
- Chin L, Gray JW. Translating insights from the cancer genome into clinical practice. *Nature* [Internet]. 2008;452(7187):553-563. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature06914>.
- Wang Z, Jensen MA, Zenklusen JC. A Practical Guide to The Cancer Genome Atlas (TCGA). *Methods Mol Biol* [Internet]. 2016;1418:111-141. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3578-9_6.
- Hutter C, Zenklusen JC. The Cancer Genome Atlas: Creating Lasting Value beyond Its Data. *Cell* [Internet]. 2018;173(2):283-285. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.042>.
- Tomczak K, Czerwińska P, Wiznerowicz M. The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge. *Contemp Oncol (Pozn)* [Internet]. 2015;19(1A):A68-77. Disponible en: <https://doi.org/10.5114/wo.2014.47136>.
- Weinstein JN, Collisson EA, Mills GB, Mills-Shaw KR, Ozenberger BA, Ellrott K. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. *Nat Genet.* [Internet] 2013;45(10):1113-1120. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ng.2764>.
- National Cancer Institute. The Cancer Genome Atlas Program (TCGA) [Internet]. 2025. Disponible en: <https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga>
- Eren K, Taktakoglu N, Pirim I. DNA Sequencing Methods: From Past to Present. *Eurasian J Med* [Internet]. 2022;54(Suppl 1):S47-S56. Disponible en: <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2022.22280>.

11. Li Y, Kang K, Krahn JM, Croutwater N, Lee K, Umbach DM et al. A comprehensive genomic pan-cancer classification using The Cancer Genome Atlas gene expression data. *BMC Genomics* [Internet]. 2017;18(1):508. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12864-017-3906-0>.
12. Ganinin C, Amelio I, Bertolo R, Bove P, Buonomo OC, Candi E et al. Global mapping of cancers: The Cancer Genome Atlas and beyond. *Mol Onc* [Internet]. 2021; 15(11):2823-2840. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13056>.
13. Cooper LA, Demicco EG, Satlz JH, Powell RT, Rao A, Lazar AJ. PanCancer insights from The Cancer Genome Atlas: the pathologist's perspective. *J Pathol* [Internet]. 2018;244(5):512-524. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/path.5028>.
14. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* [Internet]. 2012;490(7418):61-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature11412>.
15. Chang JTH, Lee YM, Huang RS. The impact of the Cancer Genome Atlas on lung cancer. *Transl Res* [Internet]. 2015;166(6):568-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.08.001>.
16. Xu X, Jané P, Taelman V, Jané E, Dumont RA, Garama Y et al. The Theranostic Genome. *Nat Commun* [Internet]. 2024;15(1):10904. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-55291-x>.
17. Ditttrich C. Basket trials: From tumour gnostic to tumour agnostic drug development. *Cancer Treatment Reviews* [Internet]. 2020;90:102082. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102082>.
18. Nagashima T, Yamaguchi K, Urakami K, Shimoda Y, Ohnami S, Ohshima K. Japanese version of The Cancer Genoma Atlas, JCGA, established using fresh frozen tumors obtained from 5143 cancer patients. *Cancer Sci* [Internet]. 2020;111(2):687-699. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cas.14290>.
19. The future of cancer genomics. *Nat Med* [Internet]. 2015;21(2):99. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nm.3801>.