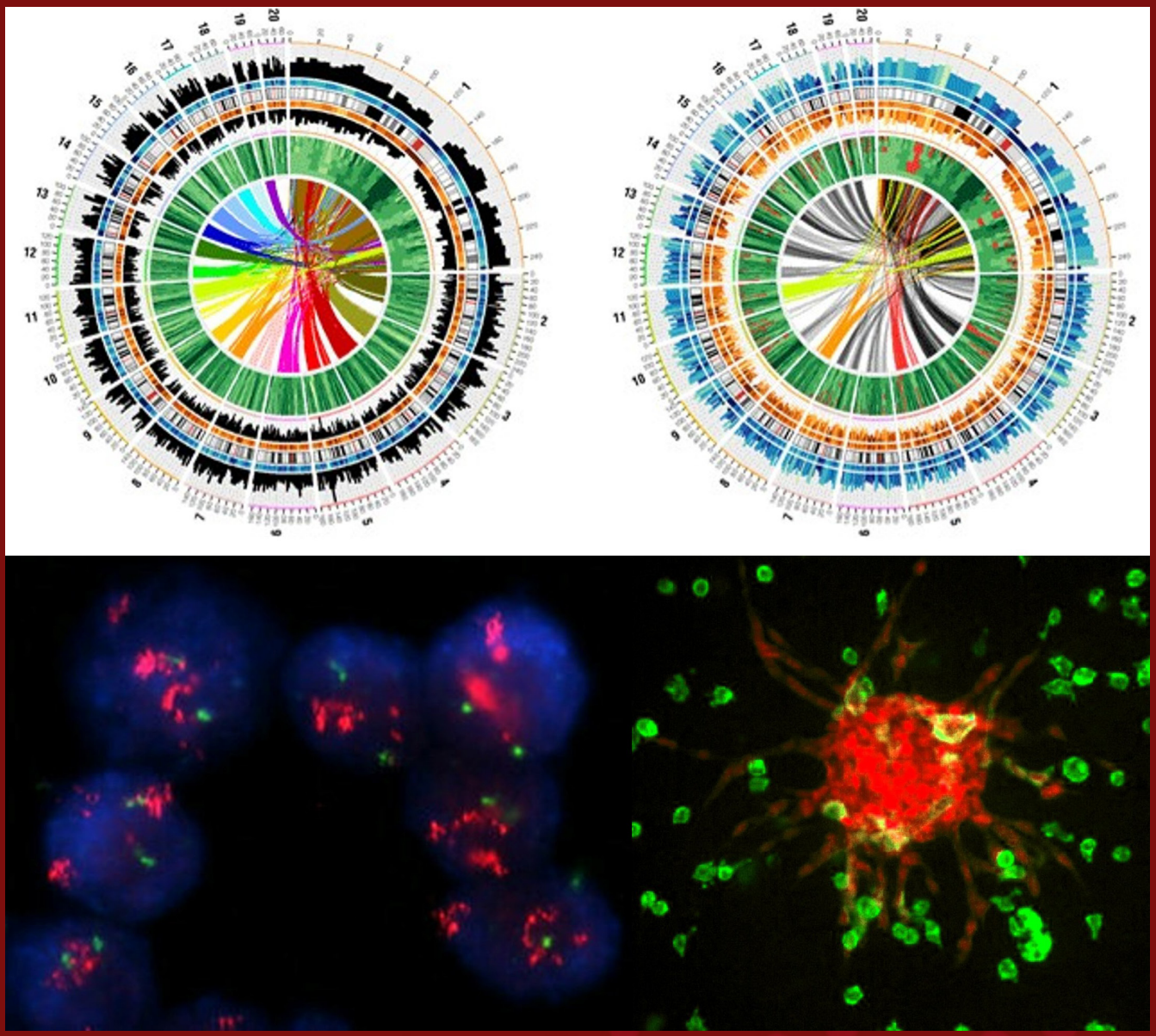
REVISTA COLOMBIANA DE

# HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA



ACHO

VOLUMEN 13 - NÚMERO 1 SUMPLEMENTO * BIOLOGÍA MOLECULAR TUMORAL: DE LA BÁSICA A LA CLÍNICA ISSN 2256-2877. * e-ISSN 2256-2915

# REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

Título abreviado: Rev Colomb Hematol Oncol

ISSN 2256-2877. * e-ISSN 2256-2915

**Periodicidad:** semestral
**Portal de Revista:** https://revista.acho.info
**Correo electrónico:** revista@acho.com.co

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

Cra. 7 A N° 123-25 Edificio MPH Piso 3
Bogotá D.C., Colombia
Tel.: (601) 745 0664
www.acho.com.co

REVISTA COLOMBIANA DE
# HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

VOLUMEN 13 - NÚMERO 1 SUMPLEMENTO * BIOLOGÍA MOLECULAR TUMORAL: DE LA BÁSICA A LA CLÍNICA

## Miembros de la Junta Directiva ACHO 2025 - 2026

**Presidente**
Dra. Claudia Lucía Sossa Melo

**Vicepresidente**
Dr. William Armando Mantilla Durán

**Secretario**
Dr. Jair Figueroa Emiliani

**Tesorero**
Dr. Kelman Hanael Ojeda Rodríguez

**Vocales**

Dr. Ricardo Elías Brugés Maya

Dr. Jaime Alberto González Díaz

Dra. Isabel Matilde Chinchia Arias

Dr. Juan Alejandro Ospina Idárraga

Dr. Diego Andrés Gómez Abreo

**ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA**
Cra. 7 A N° 123-25 Edificio MPH Piso 3
**Bogotá D.C., Colombia**

**Tel.:** (601) 745 0664
**www.acho.com.co**

**Encuentre toda la información de este número en**
**https://revista.acho.info**

La Revista Colombiana de Hematología y Oncología (Rev Col Hematol Oncol) es una publicación seriada de difusión científica, editada por la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) que se publica con periodicidad semestral (enero-junio y julio-diciembre).

Las opiniones y conceptos expresados en los manuscritos son responsabilidad exclusiva de los autores y, por ende, no representan los criterios de ideas y valores de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) y/o sus miembros.

La Revista Colombiana de Hematología y Oncología se publica bajo un modelo de acceso abierto y gratuito. Esta revista y sus artículos se publican bajo la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC 4.0). Cualquier reproducción, transformación o distribución con fines lucrativos debe ser autorizada por la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

REVISTA COLOMBIANA DE
HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA

VOLUMEN 13 - NÚMERO 1 SUMPLEMENTO * BIOLOGÍA MOLECULAR TUMORAL: DE LA BÁSICA A LA CLÍNICA

# Comité Editorial

## EDITOR EN JEFE

**León Darío Ortíz Gómez, MD. MSc. PhD.**
Instituto de Cancerología S.A. Clínica Las Américas - AUNA
Medellín, Colombia

## MIEMBROS DEL COMITÉ EDITORIAL

**Camilo E. Fadul, MD. Profesor de Neurología, Medicina y Neurocirugía**
University of Virginia School of Medicine
Charlottesville VA, USA

**Amado Karduss Urueta, MD. Profesor Programa Hematología.**
Universidad de Antioquia. Instituto de Cancerologia Las Americas - AUNA
Medellin, Colombia

**Andrés F. Cardona Zorrilla, MD. MSc. PhD. MBA.**
Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC)
Bogotá, Colombia

**Pedro Luis Ramos, MD. MSc.**
Sanitas
Bogotá, Colombia

**Sergio Andrés Mejía Espinosa, MD. MSc.**
IDC las Américas -AUNA. Clínica las Américas
Medellín, Colombia

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología

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

TABLA DE CONTENIDO

## EDITORIAL

9 **Cerrando la brecha: mejorando el acceso equitativo a los ensayos clínicos oncológicos en América Latina**
Ospina L.

17 **Implementación de la biología molecular tumoral y de la oncología de precisión en América Latina**
Ortíz Gómez LD et al.

27 **Biología molecular tumoral como modelo estructural para un nuevo TNM**
Arrieta et al.

## REVISIONES

38 **Señales de transducción en cáncer: una comunicación cruzada**
Garcia-Robledo et al.

53 **Citogenómica en cáncer**
Yunis et al.

72 **Epidemiología molecular: el papel del Atlas del Genoma del Cáncer a lo largo de la historia**
Zarama-Valenzuela et al.

85 **Secuenciación de próxima generación. ¿Es la última frontera?**
Ruíz-Patiño.

100 **Nuevas fronteras en la oncología de precisión: la transcriptómica y la proteómica**
Aristizábal-Pachón et al.

119 **Bioinformática en cáncer**
Rojas-Ruco et al.

137 **Patología molecular y biobancos en medicina de precisión del cáncer**
Parra-Medina et al.

161 **Ancestría genética y cáncer en América Latina: evidencia emergente y retos hacia la medicina de precisión**
Torres et al.

183 **Análisis de célula única en cáncer: aplicaciones clínicas y hoja de ruta para su implementación**
Garzon-Dangond et al.

198 **Terapia CAR-T: Fundamentos moleculares, retos clínicos y nuevas perspectivas**
Patiño-Escobar.

224 **Guía práctica para la personalización del tratamiento oncológico de los principales tumores sólidos en Colombia**
Mejía et al.

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología

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

TABLA DE CONTENIDO

## ARTÍCULOS ESPECIALES

242 **Biología molecular del cáncer de pulmón de célula no pequeña**
Zuluaga et al.

268 **Biología molecular del melanoma**
Bravo et al.

281 **Biología molecular del cáncer colorrectal**
García-Foncillas et al.

310 **Biología molecular del cáncer epitelial de ovario**
Viveros-Carreño et al.

330 **Biología molecular del cáncer de próstata**
Rojas Puentes et al.

353 **Perfilamiento molecular avanzado en sarcomas: claves para la práctica oncológica moderna**
Aponte-Monsalve et al.

380 **Mieloma múltiple: del genoma a la medicina de precisión**
Abello Polo et al.

399 **Hacia una medicina de precisión: biomarcadores moleculares para la detección temprana y el pronóstico en cáncer de cuello uterino**
Combita.

425 **Relación de la ancestría genética en las alteraciones moleculares en distintos modelos de cáncer**
Rey-Vargas et al.

450 **Genómica tumoral: construcción histórica y perspectivas para el futuro**
Castillo et al.

474 **Políticas públicas para la integración de la biología molecular tumoral en la práctica oncológica: lecciones de los marcos internacionales y una hoja de ruta para América Latina**
Wagner N.

491 **Aplicaciones de la genómica en el diseño e implementación de ensayos clínicos oncológicos: hacia una nueva era en la investigación clínica**
Sánchez et al.

## CASOS CLÍNICOS

506 **Reporte de caso: ALKOMA oculto o emergente en una paciente no fumadora con cáncer de pulmón de célula no pequeña metastásico.**
Rojas et al.

519 **De la biología molecular al tratamiento: medicina de precisión en leucemia mieloide aguda**
Daza et al.

## AGRADECIMIENTOS

530 **Agradecimientos a los evaluadores. Biología molecular tumoral: de la básica a la clínica**

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología

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

TABLE OF CONTENTS

## EDITORIAL

9 **Closing the gap: Improving equitable access to cancer clinical trials in Latin America**
Ospina L.

17 **Implementation of tumor molecular biology and precision oncology in Latin America**
Ortíz Gómez LD et al.

27 **Tumor molecular biology as a structural model for a new TNM**
Arrieta et al.

## REVISIONS

38 **Signal transduction in cancer: a cross-talk**
Garcia-Robledo et al.

53 **Cytogenomics in cancer**
Yunis et al.

72 **Molecular Epidemiology: The Role of the Cancer Genome Atlas (TCGA) Throughout History**
Zarama-Valenzuela et al.

85 **Next-generation sequencing. Is it the final frontier?**
Ruíz-Patiño.

100 **New frontiers in precision oncology: transcriptomics and proteomics**
Aristizábal-Pachón et al.

119 **Bioinformatics in cancer**
Rojas-Ruco et al.

137 **Molecular pathology and biobanks in precision cancer medicine**
Parra-Medina et al.

161 **Genetic ancestry and cancer in Latin America: emergent evidence and challenges for precision medicine**
Torres et al.

183 **Single-cell analysis in cancer: clinical applications and roadmap for implementation**
Garzon-Dangond et al.

198 **CAR-T Therapy: molecular fundamentals, clinical challenges, and emerging perspectives**
Patiño-Escobar.

224 **Clinical practice guidelines for personalized oncological treatment of the main solid tumors in Colombia**
Mejía et al.

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología

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

TABLE OF CONTENTS

## SPECIAL ARTICLES

242 **Molecular biology of Non-small cell lung cancer**
Zuluaga et al.

268 **Molecular biology of melanoma**
Bravo et al.

281 **Molecular biology of colorectal cancer**
García-Foncillas et al.

310 **Molecular biology of epithelial ovarian cancer**
Viveros-Carreño et al.

330 **Molecular biology of prostate cancer**
Rojas Puentes et al.

353 **Advanced molecular profiling in sarcomas: keys to modern oncological practice**
Aponte-Monsalve et al.

380 **Multiple myeloma: from the genome to precision medicine**
Abello Polo et al.

399 **Toward precision medicine: molecular biomarkers for early detection and prognosis in cervical cancer**
Combita.

425 **Relationship of genetic ancestry to molecular alterations in different cancer models**
Rey-Vargas et al.

450 **Tumor genomics: historical development and perspectives for the future**
Castillo et al.

474 **Public policy for integrating molecular tumor biology in oncology practice: lessons from international frameworks and a roadmap for Latin America**
Wagner N.

491 **Applications of genomics in the design and implementation of cancer clinical trials: towards a new era in clinical research**
Sánchez et al.

## CLINICAL CASES

506 **Case report: Occult versus emergent ALKOMA in a never-smoker female patient with advanced non-small cell lung cancer.**
Rojas et al.

519 **From molecular biology to treatment: precision medicine in acute myeloid leukemia**
Daza et al.

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología

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

EDITORIAL

# Cerrando la brecha: mejorando el acceso equitativo a los ensayos clínicos oncológicos en América Latina

## Closing the gap: Improving equitable access to cancer clinical trials in Latin America

» Laura Ospina[1]

[1] Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

https//doi.org/10.51643/22562915.831

Recientemente se publicó el artículo "The WHO global landscape of cancer clinical trials", un estudio de corte transversal basado en el registro de The International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) que evaluó 89.069 ensayos clínicos oncológicos de intervención registrados entre 1999 y 2022. El artículo tuvo como objetivo primario describir los ensayos clínicos según su distribución geográfica, el nivel de ingresos y la carga de enfermedad de los países donde fueron realizados, así como la fase de los estudios, el tamaño de muestra, los rangos de edad, el tipo de intervención y la categoría del patrocinador, con énfasis en las disparidades regionales y socioeconómicas que existen en el contexto de ensayos clínicos en oncología.

Dentro de los principales hallazgos expuestos, se pone en evidencia el crecimiento significativo en el número ensayos clínicos desde 2005, con un aumento anual del 7,3% alcanzando un incremento del 207% hasta 2021 [1]. Lo anterior es consistente con otras series, en donde se reporta que en los últimos 20 años se ha observado un marcado aumento en el número de ensayos clínicos sobre el cáncer particularmente en China, que ha emergido como el principal generador de ensayos de fase 1, desplazando a Estados Unidos y a la Unión Europea, que históricamente dominaban estos espacios[2].

El aumento en el número de publicaciones se explica en gran medida por el avance en la comprensión genómica del cáncer, impulsado por la implementación de la secuenciación de próxima generación (NGS). Esta tecnología ha permitido analizar de manera rápida y exhaustiva el perfil genético de los tumores, identificando mutaciones, alteraciones estructurales y firmas mutacionales específicas con alta precisión, lo que ha permitido un entendimiento más profundo de la biología molecular detrás del cáncer [3]. Lo anterior ha permitido identificar blancos terapéuticos, que han sentado las bases de la oncología moderna y del incremento de

*** Autor para correspondencia:** Laura Ospina, MD. Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.
**Dirección:** Cra. 24 #63C-69, Bogotá, Colombia.
**Correo electrónico:** lospinad@gmail.com
https//doi.org/10.51643/22562915.831
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/

ensayos clínicos guiados por biomarcadores, lo que ha llevado al desarrollo de terapias dirigidas y estrategias de tratamiento personalizado. Adicionalmente, es importante señalar que el registro de los ensayos clínicos se hizo obligatorio por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) a partir de 2005 y por la Organización Mundial de la Salud desde 2006, lo cual ha conllevado a un incremento significativo del número de ensayo clínicos registrados en esta plataforma [2].

En términos del nivel de ingreso de los países, llama la atención que la proporción de ensayos en fases iniciales, fase I y II, entre 2005 y 2021, muestra una tendencia a la disminución en la participación de países de altos ingresos y un incremento en países de ingresos medio y altos, reflejando cambios en favor de los países de menores ingresos [2]. Adicionalmente, se ha descrito que el 77% de los ensayos completados se realizaron en países de altos ingresos, frente a sólo 1% en países de bajos ingresos [2]. Pese a que los países de bajos recursos se verán afectados de manera desproporcionada por el aumento en la incidencia de casos de cáncer y representarán el 70% de las muertes por cáncer a nivel mundial[1]. Aunque la mayoría de los ensayos oncológicos se concentran en países de ingresos altos, se debe tener en cuenta que se trata de países muy concretos: Estados Unidos representa casi un tercio de los ensayos registrados, seguido por China y Japón [2]. Además, la expansión de la investigación tiende a centrarse en grandes ciudades y hospitales, dejando fuera las zonas rurales y las poblaciones vulnerables; incluso dentro de EE. UU se observan importantes disparidades interestatales y rurales: menos de la mitad de los condados de EE. UU han tenido algún ensayo clínico de cáncer de fases I a III en los últimos 15 años [4], lo que ilustra que la falta de acceso no es solo un fenómeno internacional, sino también en países de ingresos altos.

También es importante destacar que el 61% de los ensayos clínicos en oncología a nivel global se centra en intervenciones farmacológicas, 11% en procedimientos, 6% en terapias biológicas, 3% en radioterapia, 3% en terapias conductuales, 3% en dispositivos médicos y 13% en otras intervenciones [2]. Aunque el ICTRP refleja que la mayoría de los ensayos están registrados por instituciones académicas y públicas, los autores advierten que el campo *primary sponsor* no siempre identifica al financiador real; por tanto, la influencia de la industria farmacéutica sobre la agenda de investigación podría estar subestimada en los registros [1], demostrando que los patrocinios en los ensayos clínicos están mayormente dominados por la industria farmacéutica, lo que refleja una fuerte influencia comercial en la investigación clínica [5].

Latinoamérica enfrenta importantes desafíos para las publicaciones de ensayos clínicos en cáncer, como lo señala Eldridge et al. en una reciente publicación, en donde se destacan las principales limitaciones que existen en la región. Por un lado, la falta de financiamiento ade- cuado al que se enfrentan los investigadores es de resaltar, pues la mayoría de los fondos provienen de la industria farmacéutica; sin embargo, la mayor parte de estos están orientados a financiar a investigadores provenientes de países de altos ingresos, limitando así el acceso a recursos en otras regiones, como Latinoamérica. Adicionalmente, los investigadores locales suelen ser invitados a participar en la recolección de datos y el reclutamiento de pacientes, pero no en el diseño de los estudios clínicos, lo que limita su influencia como líderes científicos y la posibilidad de recibir el crédito adecuado [6].

Otra importante limitación en Latinoamérica es la carencia de personal capacitado para realizar investigación clínica, lo que también repercute en la cantidad y la calidad de la investigación. Además, muchos investigadores se enfrentan a

la falta de tiempo protegido, ya que se prioriza la atención clínica debido a la alta carga asistencial. Lo anterior va de la mano con la falta de acceso a infraestructura básica y tecnológica adecuada para soportar ensayos de manera incremental [6]. Es de resaltar que muchas de las moléculas y tratamientos que se prueban o se traen a Latinoamérica obedecen a los intereses de países de altos ingresos, que no siempre se corresponden con la carga epidemiológica local, como los cánceres de alta mortalidad en la región, incluidos el gástrico, el hepático y el de cérvix [2]. Esta desconexión limita la posibilidad de desarrollar terapias más pertinentes para los intereses latinoamericanos.

La participación latinoamericana es mayor en ensayos fase III, pero significativamente baja en fases I y II. La Tabla 1 ilustra la proporción de estudios clínicos en fases tempranas (I-II) en cada país y demuestra que Argentina, Brasil, México, Chile y Perú cuentan con casi un tercio de sus estudios clínicos en fases tempranas. En contraste, Colombia tiene solo 43 de los 252 estudios registrados (17,1%) en fase I-II de los estudios de investigación [7].

**Tabla 1.**

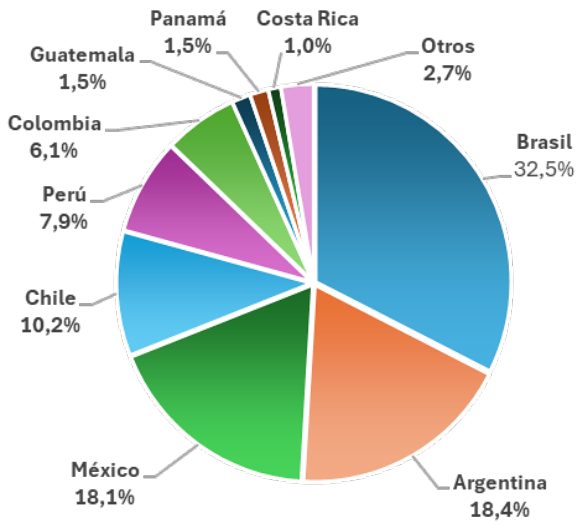
Estudios clínicos por país y proporción de estudios en fases I-II.

| País | Total de ensayos clínicos | Fase I - II | % |
|---|---|---|---|
| Brasil | 1349 | 413 | 30,60% |
| Argentina | 766 | 232 | 30,30% |
| México | 751 | 207 | 27,60% |
| Chile | 424 | 116 | 27,40% |
| Perú | 328 | 88 | 26,80% |
| Colombia | 252 | 43 | 17,10% |
| Guatemala | 64 | 10 | 15,60% |
| Panamá | 63 | 13 | 20,60% |
| Costa Rica | 43 | 7 | 16,30% |
| Venezuela | 33 | 3 | 9,10% |
| Cuba | 25 | 17 | 68,00% |
| Ecuador | 25 | 2 | 8,00% |
| Uruguay | 16 | 2 | 12,50% |
| El salvador | 11 | 2 | 18,20% |
| Honduras | 7 | 2 | 28,60% |
| República Dominicana | 7 | 0 | 0,00% |
| Bolivia | 1 | 2 | 200,00% |
| Nicaragua | 1 | 0 | 0,00% |
| Paraguay | 1 | 0 | 0,00% |
| Haití | 1 | 0 | 0,00% |

Otro aspecto importante es la participación en estudios clínicos y la carga de la enfermedad en Latinoamérica, en este sentido Nuñez et al. describieron que la proporción de ensayos oncológicos realizados en Latinoamérica es baja, en comparación con la carga de cáncer en la región: solo el 3,6% de los ensayos oncológicos globales se realizaron en Latinoamérica, mientras que la región representa el 7,7% de los casos mundiales de cáncer [8]. La Figura 1 muestra el porcentaje de estudios clínicos publicados en Latinoamérica [7]. En esta se demuestra que la investigación oncológica en Latinoamérica está liderada principalmente por Brasil, seguida de Argentina y México. Entre los tres, cubren dos tercios de los ensayos clínicos de la región. Cabe resaltar que Colombia ocupa el lugar número 6 con el 6,1% de los estudios clínicos.

**Figura 1.**

Distribución de los estudios clínicos en América Latina.

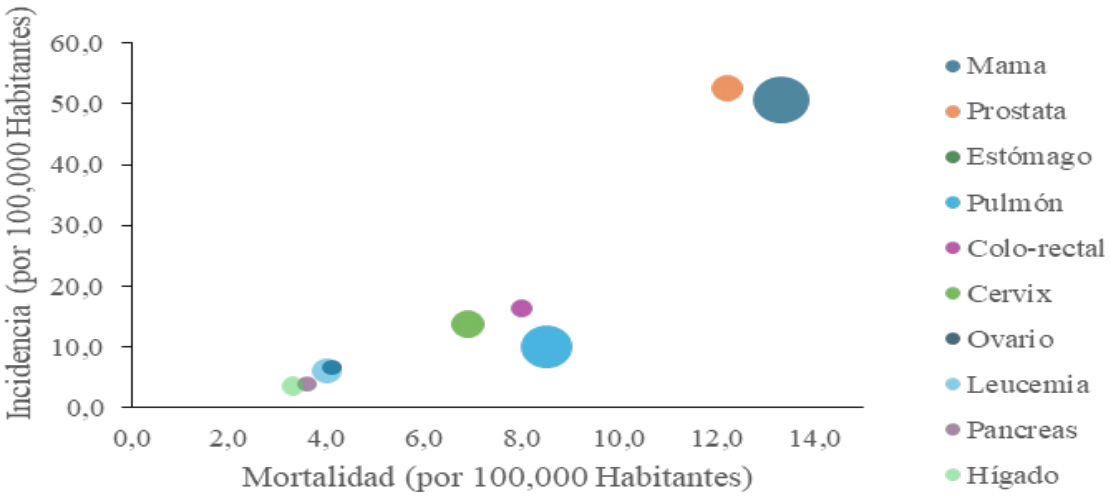



Según las estimaciones de GLOBOCAN 2022, aunque la incidencia estandarizada de cáncer en Estados Unidos casi duplica a la de Colombia (362 vs. 176 casos por 100.000 habitantes), la mortalidad ajustada por edad es más alta en Colombia (≈95 vs. 90 por 100.000 habitantes)[9]. Este hallazgo refleja una paradoja epidemiológica: en un país de ingresos altos, con mayor capacidad diagnóstica y acceso temprano a terapias innovadoras, la carga letal relativa es menor; mientras que, en Colombia, con una incidencia más baja, la mortalidad proporcional es superior, lo que evidencia desafíos en detección temprana, acceso a nuevas moléculas y equidad en el tratamiento oncológico; esto pone de manifiesto el reto de compaginar la carga de enfermedad con el foco investigativo.

La Figura 2 ilustra el número de ensayos registrados en ClinicalTrials.gov realizados en Colombia para los cánceres más frecuentes del país. El cáncer de mama es la patología con mayor incidencia y mortalidad en el país y corres- ponde al mayor volumen de estudios clínicos (n=79). El cáncer de próstata, que también tiene una alta incidencia y mortalidad, resalta porque, a diferencia de mama, tiene solo 26 estudios clínicos. Siendo estas dos, las patologías con mayor carga de enfermedad en Colombia. Pulmón con una incidencia y mortalidad mucho menor que próstata tiene 64 estudios clínicos, más del doble que los estudios clínicos de próstata. Cáncer gástrico cuya mortalidad es casi equivalente a la incidencia, lo cual habla de su alta letalidad, tiene solo 18 estudios clínicos, reflejando la necesidad de abordar esta patología con más investigación [10].

**Figura 2.**

Número de estudios clínicos en Colombia según la carga de enfermedad.




Por lo discutido anteriormente, resulta necesario trabajar en múltiples puntos débiles para optimizar el acceso a ensayos clínicos en Latinoamérica. Por un lado, es fundamental aumentar el número y la calidad de los ensayos clínicos multicéntricos en la región. Desarrollar esto requiere de la implementación de redes regionales de investigación clínica, lo que exige la colaboración entre centros y países y, por otro lado, el fortalecimiento de centros de investigación capaces de coordinar funciones críticas como la gestión de datos, el manejo de biobancos y el entrenamiento de investigadores locales, como lo destacan Gössling et al. Esta propuesta ha demostrado ser una estrategia viable para superar las limitaciones estructurales y regulatorias que históricamente han fragmentado la investigación sobre el cáncer en Latinoamérica [7]. La consolidación de estas redes también permitiría la inclusión de poblaciones tradicionalmente excluidas por su ubicación geográfica como la población rural, que para el año 2023 y según el DANE, representa el 23,9% de la población en Colombia [11].

En la práctica, estas redes podrían favorecer el acceso temprano a terapias innovadoras, más allá del estándar establecido por los sistemas de salud de la región. De este modo, Latinoamérica avanzaría hacia una investigación más inclusiva, eficiente y alineada con su carga de enfermedad local, fortaleciendo su capacidad de participar en la agenda global de ensayos clínicos [12].

La escasez de investigadores entrenados y la débil infraestructura para el manejo de datos clínicos representan las barreras con las que más se enfrentan a diario los países latinoamericanos, por lo cual como lo propone Eldridge et al; se deben mejorar la formación y la capacitación del personal de investigación, así como el desarrollo de capacidades humanas mediante programas de entrenamiento y mentoría específicos [6]. Esto puede lograrse mediante el fomento de alianzas internacionales, en las que se promuevan colaboraciones entre instituciones de países de altos y bajos ingresos, asegurando la participación activa en la investigación de ambas partes [6].

Otra estrategia para mejorar la investigación en Latinoamérica consiste en acortar los tiempos de aprobación regulatoria de los estudios clínicos. Un ejemplo de esto es Brasil, cuya legislación establece límites temporales para su aprobación, lo que garantiza mayor eficiencia y rapidez en los procesos regulatorios sin comprometer la seguridad de los participantes. Esto ha contribuido a optimizar la evaluación de los estudios sometidos a aprobación, lo que ha favorecido la realización de investigaciones de forma más expedita y segura [13]. Dado a que el 70% de los estudios clínicos de la región están financiados por la industria farmacéutica, se hace necesario buscar nuevas fuentes de financiación para la investigación en cáncer, distintas iniciativas han logrado demostrar un impacto positivo en la consecución de nuevos recursos tales como programas de donación y filantropía acompañadas de políticas de reducción de impuestos [14].

Adicionalmente, es importante incentivar la investigación sobre el cáncer independiente de la industria farmacéutica, la cual está seriamente limitada, entre otras cosas, porque la regulación en Latinoamérica requiere que el estándar de cuidado sea completamente cubierto por el patrocinador del estudio, haciendo que los estudios clínicos sean muy costosos e inviables cuando el sponsor es una institución académica. Por lo tanto, una flexibilización de la regulación daría la oportunidad a más protocolos independientes de la industria farmacéutica [13].

Recientemente, se ha incrementado la participación de pequeñas biofarmacéuticas en el desarrollo de nuevas terapias que buscan aso- ciación con centros de investigación con costos controlados, en este contexto, Latinoamérica se convierte en un socio potencial capaz de ofrecer costos razonables para estas compañías[13]. El reclutamiento en estudios clínicos es un desafío, debido a que los criterios de selección están cada vez más segmentados por sus características moleculares y dado a que la medicina de precisión exige criterios de elegibilidad cada vez más específicos; por lo que identificar a estos potenciales pacientes requiere de sistemas digitales de telemedicina que permitan reclutar pacientes en zonas remotas, más allá del área de influencia del centro de investigación. En este contexto, estas nuevas tecnologías permiten que Latinoamérica ocupe un lugar más competitivo [15].

En conclusión, aunque el panorama global de la investigación en cáncer muestra un crecimiento sostenido en el número de ensayos clínicos, persisten profundas inequidades que limitan la participación de Latinoamérica en la generación de evidencia y el acceso temprano a terapias innovadoras. La subrepresentación de tumores de alta mortalidad en la región, la concentración de los estudios en países y centros de altos ingresos, y las barreras regulatorias y estructurales, siguen ampliando la brecha entre la investigación y la necesidad clínica. Superar este escenario exige acciones coordinadas: fortalecer las redes regionales de investigación, promover ensayos pragmáticos que respondan a la carga epidemiológica local, descentralizar y digitalizar los modelos de reclutamiento e implementar mecanismos que faciliten el acceso temprano a nuevas moléculas guiadas por la biología molecular. Solo así será posible avanzar hacia una agenda de investigación oncológica más inclusiva, equitativa y sostenible, capaz de transformar la realidad de miles de pacientes en nuestra región y de contribuir de manera más representativa a la agenda global del cáncer.

## Referencias


1. Casolino R, Tatah L, Charnaud S, Santero M, Ilbawi A, Ross AL. The WHO global landscape of cancer clinical trials. Nat Med [Internet]. 2025;31, 2901–2912. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41591-025-03926-x

2. Izarn F, Henry J, Besle S, Ray-Coquard I, Blay JY, Allignet B. Globalization of clinical trials in oncology: a worldwide quantitative analysis. ESMO Open. Jan [Internet]. 2025;10(1):104086. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.104086

3. Berger MF, Mardis ER. The emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine. Nat Rev Clin Oncol. [Internet]. 2018;15(6):353-65. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41571-018-0002-6

4. Gu N, Elsisi Z, Suk R, Li M. Geographic disparity in the distribution of cancer clinical trials in the United States and the associated factors. J Manag Care Spec Pharm. [Internet]. 2024;30(4):376-85. Disponible en: https://doi.org/10.18553/jmcp.2024.30.4.376

5. Joshi G, Bhandari TK, Joshi P, Bhandari S, Araveeti SR, Jain A, et al. The Current Landscape of Clinical Trials. J Clin Med. [Internet]. 2025;14(7):2519. Disponible en: https://doi.org/10.3390/jcm14072519

6. Eldridge L, Goodman NR, Chtourou A, Galassi A, Monge C, Cira MK, et al. Barriers and Opportunities for Cancer Clinical Trials in Low- and Middle-Income Countries. JAMA Netw Open. [Internet]. 2025;8(4):e257733. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.7733

7. Gössling G, Rebelatto TF, Villarreal-Garza C, Ferrigno AS, Bretel D, Sala R, et al. Current Scenario of Clinical Cancer Research in Latin America and the Caribbean. Curr Oncol. [Internet]. 2023;30(1):653-62. Disponible en: https://doi.org/10.3390/curroncol30010050

8. Nunes Filho PRS, Brandalise P, Kannan GS, Gandia D, Berraondo MII, Vidal Boixader L, et al. Latin America and cancer clinical trials: Underrepresented region with significant growth potential. J Clin Oncol. [Internet]. 2024;42(16_suppl):e23038-e23038. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.16_suppl.e23038

9. International Agency for Research on Cancer. Global cancer observatory Colombia [Internet]. Lyon (FR): IARC; 2022. [Internet]. Disponible en: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheet.pdf?utm_source=chatgpt.com

10. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [Internet]. 2000. Available from: https://clinicaltrials.gov.

11. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). [Internet]. Bogotá D.C.: DANE; [Internet].. Available from: https://www.dane.gov.co.

12. Silva RED, Amato AA, Guilhem DB, Carvalho MRD, Novaes MRCG. International Clinical Trials in Latin American and Caribbean Countries: Research and Development to Meet Local Health Needs. Front Pharmacol. [Internet]. 2018;8:961. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00961

13. Werutsky G, Barrios CH, Cardona AF, Albergaria A, Valencia A, Ferreira CG, et al. Perspectives on emerging technologies, personalised medicine, and clinical research for cancer control in Latin America and the Caribbean. Lancet Oncol. [Internet]. 2021;22(11):e488-500. Disponible en: https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00523-4

14. Nardo M, Xavier CB, Franke F. Phase 1 Clinical Trials: Challenges and Opportunities in Latin America. J Immunother Precis Oncol. [Internet]. 2024;7(3):168-70. Disponible en: https://doi.org/10.36401/JIPO-23-42

15. Jeziorski K, Olszewski R. Artificial Intelligence in Oncology. Appl Sci. [Internet]. 2024;15(1):269. Disponible en: https://doi.org/10.3390/app15010269

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología

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

EDITORIAL

# Implementación de la biología molecular tumoral y de la oncología de precisión en América Latina

## Implementation of tumor molecular biology and precision oncology in Latin America

» León Darío Ortíz-Gómez [1,2]
» Andrés Felipe Cardona [3]

[1] Unidad Funcional de Neuro-Oncología, Instituto de Cancerología, Clínica Las Américas/AUNA, Medellín, Colombia
[2] Editor Revista Colombiana de Hematología y Oncología – RCHO, Bogotá, Colombia
[3] Dirección de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

https//doi.org/10.51643/22562915.845

La investigación del cáncer en América Latina se ha rezagado históricamente respecto de otras regiones como Estados Unidos, Asia y Europa[1]. Esta deficiencia se debe a diversas barreras, incluyendo la falta de registros poblacionales y de seguimiento del cáncer en muchos países de la región, la escasez de fondos para promover la implementación de la ciencia y la asignación de tiempo protegido para la generación de investigación básica, clínica y de transferencia. Estos hechos redundan objetivamente en la falta generalizada de oportunidades para amplificar el impacto de la investigación local y regional, así como para generar oportunidades de formación de investigadores y especialistas en diversas áreas relacionadas con el cáncer [2,3]. A pesar de estas limitaciones, diversos investigadores de América Latina han publicado hallazgos que destacan las tendencias regionales en la epidemiología del cáncer, la utilización diferencial de recursos, el impacto de las intervenciones en los desenlaces clínicos y la distribución, la frecuencia y los factores genéticos determinantes de los tumores sólidos y hematológicos. Esto pone de relieve la necesidad de generar información y de ampliar el impacto de los esfuerzos de investigación en cáncer a nivel regional [4,5]. Cabe destacar que los oncólogos latinoamericanos han abogado por una mayor participación en estudios clínicos multicéntricos con promotores externos como vehículo para impulsar la investigación clínica en la región [6,7].

Para abordar estas barreras en la investigación del cáncer, se fundaron grupos cooperativos multinacionales de oncología (GCO), como el Grupo Cooperativo Latinoamericano de Oncología (Latin American Cooperative Oncology Group - LACOG, fundado en 2009) y el Consorcio Latinoamericano para la Investigación del Cáncer de Pulmón (CLICaP, constituido en 2011), entre otros. En los países líderes

*** Autor para correspondencia:** León Darío Ortiz-Gómez, MD MSc PhD. Unidad Funcional de Neuro-Oncología, Instituto de Cancerología, Clínica Las Américas/AUNA, Medellín, Colombia.
**Dirección:** Diagonal 75B N. 2A-80/140, Medellín, Colombia.
**Correo electrónico:** leonortiz@epm.net.co
https//doi.org/10.51643/22562915.845
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/

en investigación como Estados Unidos, China Francia, Canadá, Alemania, Italia, el Reino Unido y España, la infraestructura proporcionada por los GCO es fundamental para impulsar la gestión y el desarrollo de ensayos clínicos institucionales en cáncer, magnificando el impacto de los resultados en la incidencia, la mortalidad y la calidad de vida después del diagnóstico de la enfermedad. Recientemente, McIntosh y colaboradores encontraron que la inversión total en investigación sobre el cáncer a nivel global entre 2016 y 2020 fue de US$ 24,5 mil millones[8]. En este escenario, la investigación preclínica representó el 73,5% (US$ 18 mil millones), los ensayos clínicos fases I a IV recibieron el 7,4% (US$ 1,8 mil millones), la investigación en salud pública el 9,4% (US$ 2,3 mil millones) y la investigación interdisciplinaria el 5% (US$ 1,2 mil millones). Además, los tumores con mayor soporte económico para la investigación fueron el cáncer de mama (11,2%), las neoplasias hematológicas (9,4%), y los tumores cerebrales de estirpe glial (5,5%). El análisis transversal de los patrocinios reveló que el 41,2% de la inversión ($9,6 mil millones) se destinó a investigación sobre la biología de la enfermedad, el 19,6% ($4,6 mil millones) a la implementación de diferentes tratamientos farmacológicos (12%, $2,8 mil millones) y al avance de la inmuno-oncología. En adición, solo el 1,4% de la financiación se destinó a la investigación en cirugía, el 2,8% al desarrollo de la radioterapia y el 0,5% se gastó en estudios de salud global que incluyen a la mayoría de los países con ingresos medios y bajos [8]. A pesar de los recursos limitados para la investigación en cáncer en el entorno latinoamericano, la conformación de GCO a nivel regional ha permitido aumentar el número de ensayos clínicos y estudios de vida real en cáncer en los países de América Latina [8].

Para analizar el proceso de implementación de la biología molecular tumoral y de la oncología de precisión en América Latina, se realizó una búsqueda semiestructurada de la literatura en algunas de las plataformas de consulta y recuperación de información más relevantes (PubMed, Scopus y LILACS) [9]. Dicho resumen solo es reflejo de la creciente evidencia sobre la generación de información biomédica respecto de la investigación biológica y de transferencia en cáncer a nivel regional, y presenta varios factores de confusión respecto de la precisión de las búsquedas, el alcance de estas y la limitación para identificar literatura en español y portugués. En adición, un buen número de artículos relacionados con la medicina de enlace (traslacional) pueden estar catalogados de forma errónea en las plataformas descritas.

Hasta la fecha, utilizando el término MeSH "oncology", se han registrado a nivel mundial 2.983.526 publicaciones, de las cuales el 2,2% proviene de los veinte países más representativos en América Latina (66.703 publicaciones) (Tabla 1) [8]. Al realizar una relación detallada por país para 2025, el mayor número de publicaciones proviene de Brasil (28.717), seguido de México (12.280), Argentina (7.342), Chile (5.641) y Colombia (3.196) (Tabla 1). Al restringir el filtro por edad, la mayoría de los registros corresponden a adultos (60%), mientras que en Colombia este porcentaje es de aproximadamente 40%. Es lógico pensar que existe una relación directa y proporcional entre el crecimiento de la información y los periodos temporales a partir de la década de 1990. Por ejemplo, las publicaciones sobre cáncer registradas en PubMed entre 1993 y 2009 fueron 896.772, y entre 2010 y 2025 fueron 1.540.659, lo que representa un incremento del 171% entre ambos periodos. En América Latina, desde la fundación de los principales GCO, el aumento en la productividad en investigación en cáncer ha sido del 362%, considerando los mismos dos periodos temporales, siendo 13.836 publicaciones antes de 2010 y 50.140 publicaciones entre este año y 2025. Este hallazgo refleja la importancia de promover la investigación interdisciplinar colaborativa, la búsqueda de recursos

biológicos aplicables al entorno regional, la exploración de la epidemiología molecular y la investigación sobre la ancestría de la enfermedad en LATAM.

Si los registros de oncología en PubMed a la fecha se depuran para biología molecular tumoral (110.660 artículos referenciados a nivel mundial) y/o oncología de precisión (71.572 artículos referenciados a nivel mundial), se puede observar que los referenciados de América Latina como "oncology AND molecular biology" son el 3,8% y los referenciados para "oncology AND precisión medicine" son apenas el 3,4%. El primer lugar en publicaciones de este tipo lo sigue ocupando Brasil, con 2.503 registros, seguido de Argentina con 1.508, México con 1.231, Chile con 493, y Colombia con 404 publicaciones (Tabla 1).

**Tabla 1.**

Publicaciones de oncología registradas en PubMed de 20 países de América Latina.

| País | Total registros oncología | En adultos | 19+ años | Del 11/09/93 al 10/09/09 (16 años) | Del 11/09/09 al 11/09/25 (16 años) | Biología molecular | Oncología precisión |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Argentina | 7.342 | 2.350 | 32% | 2.280 | 5.097 | 868 | 640 |
| Bolivia | 135 | 69 | 51% | 23 | 96 | 9 | 4 |
| Brasil | 28.717 | 11.792 | 41% | 5.217 | 23.229 | 1.730 | 773 |
| Chile | 5.461 | 2.251 | 41% | 1.108 | 4.049 | 292 | 201 |
| Colombia | 3.196 | 1,221 | 38% | 276 | 2.831 | 256 | 148 |
| Costa Rica | 509 | 228 | 44% | 131 | 325 | 35 | 20 |
| Cuba | 736 | 312 | 42% | 269 | 374 | 49 | 18 |
| República Dominicana | 150 | 71 | 47% | 20 | 125 | 6 | 3 |
| Ecuador | 676 | 201 | 29% | 66 | 604 | 79 | 33 |
| El Salvador | 2.531 | 1.123 | 73% | 320 | 804 | 32 | 20 |
| Guatemala | 290 | 117 | 40% | 36 | 252 | 8 | 7 |
| Haití | 171 | 91 | 53% | 16 | 115 | 1 | 2 |
| Honduras | 143 | 49 | 34% | 28 | 110 | 4 | 1 |
| México | 13.280 | 5.690 | 42% | 3.214 | 9.309 | 810 | 421 |
| Nicaragua | 90 | 28 | 31% | 20 | 68 | 3 | 1 |
| Panamá | 334 | 161 | 48% | 51 | 191 | 26 | 10 |
| Paraguay | 277 | 98 | 35% | 38 | 233 | 29 | 13 |
| Perú | 1.776 | 885 | 49% | 254 | 1.458 | 81 | 76 |
| Uruguay | 851 | 359 | 42% | 189 | 638 | 62 | 34 |
| Venezuela | 682 | 339 | 49% | 280 | 232 | 19 | 20 |
| Total 20 países | 66.703 | 26.955 | 40% | 13.836 | 50.140 | 4.314 | 2.445 |
| Total registrado PubMed oncología en el mundo | 2.983.526 | 1.187.057 | - | 896.722 | 1.540.659 | 110.660 | 71.572 |

Al seleccionar solo los estudios clínicos (*clinical trials*) registrados en PubMed para "oncology", se tienen a la fecha 163.968 a nivel mundial y para los países seleccionados de América Latina 34.470, que equivaldría al 2,7% (Tabla 2). Posteriormente, al activar el filtro por edad en los registros de estudios clínicos, se observa como predominan las publicaciones en adultos (71%), cifra que en Colombia alcanza el 77% (Tabla 2). Para el mismo período temporal se han publicado en PubMed 19.060 estudios clínicos en cáncer de pulmón a nivel mundial y solo 483 estudios con representación de los diez países seleccionados de América Latina, lo que corresponde a un 2,5%. En este escenario se destaca Brasil (n=172 estudios), México (n=107), Chile (n=84), Argentina (n=49), y finalmente Colombia con una escasa representación (n=12 estudios). Al adicionar el filtro para *molecular biology*, se encontraron 151 estudios clínicos a nivel global, de los cuales solo el 6,6% se realizaron en América Latina.

En una dimensión similar, se han registrado en PubMed 23.709 estudios clínicos sobre cáncer de mama a nivel mundial, de los cuales solo el 3,2% se llevaron a cabo en América Latina (n=385). Cuando se contempló el uso de biomarcadores específicos en este ámbito, solo se incluyeron 201 estudios clínicos con escasa representatividad de los países de América Latina (6,4%). Para el melanoma se han registrado 5.085 estudios clínicos en PubMed, con una representatividad marginal de pacientes latinos (<3%) provenientes de Chile, Brasil, México y Argentina. En este escenario, el número de registros asociados a biología molecular fue de 54 a nivel mundial, con una participación del 12% en América Latina.

**Tabla 2.**

Publicaciones de estudios clínicos (*clinical trials*) en oncología registradas en PubMed en 20 países de Latinoamérica.

| País | Total estudios clínicos | En adultos | % | Cáncer de pulmón | Pulmón | Cáncer de mama | Mama + biología molecular | Melanoma | Melanoma + biología molecular |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Argentina | 440 | 309 | 70% | 66 | 0 | 49 | 0 | 20 | 1 |
| Bolivia | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Brasil | 1.934 | 1.462 | 75% | 172 | 4 | 385 | 8 | 48 | 5 |
| Chile | 491 | 350 | 71% | 84 | 0 | 65 | 0 | 56 | 1 |
| Colombia | 137 | 106 | 77% | 12 | 2 | 18 | 1 | 2 | 0 |
| Costa Rica | 38 | 30 | 78% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cuba | 80 | 61 | 76% | 13 | 0 | 7 | 0 | 4 | 0 |
| República Dominicana | 5 | 2 | 33% | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Ecuador | 20 | 12 | 60% | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| El Salvador | 157 | 119 | 75% | 15 | 0 | 31 | 1 | 0 | 0 |
| Guatemala | 16 | 12 | 75% | 1 | 0 | 4 | 1 | 0 | 0 |
| Haití | 6 | 5 | 83% | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Honduras | 8 | 4 | 50% | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| México | 918 | 687 | 74% | 107 | 3 | 146 | 2 | 21 | 0 |

| País | Total estudios clínicos | En adultos | % | Cáncer de pulmón | Pulmón | Cáncer de mama | Mama + biología molecular | Melano-ma | Melanoma + biología molecular |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nicaragua | 3 | 1 | 33% | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Panamá | 19 | 9 | 47% | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| Paraguay | 3 | 2 | 66% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Perú | 117 | 93 | 79% | 6 | 0 | 47 | 0 | 1 | 0 |
| Uruguay | 47 | 32 | 68% | 3 | 1 | 13 | 0 | 2 | 0 |
| Venezuela | 39 | 33 | 84% | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| Total 20 países | 4.478 | 3.198 | - | 483 | 10 | 776 | 13 | 154 | 7 |
| Total registrado oncología en el mundo | 163.968 | 125.980 | 76 | 19.060 | 151 | 23.709 | 201 | 5.085 | 54 |

Buena parte de las limitaciones para el desarrollo de estudios e investigación en biología molecular tumoral se relaciona con la restricción estructural de la región. En contexto, América Latina cuenta con ~50 laboratorios especializados en genómica tumoral (incluyendo capacidad para evaluación bioinformática integral y realización de pruebas de secuenciación de próxima generación (NGS, por sus siglas en inglés), concentrados en Brasil (9 laboratorios), México (n=8), Colombia (n=8) y Argentina (n=7). En adición, solo el 20% cuenta con capacidad para realizar secuenciación de alto rendimiento a gran escala, con una notable limitación en la cobertura de áreas rurales [9]. Considerando que en la actualidad América Latina cuenta con ~670 millones de habitantes y una tasa de crecimiento anual de 0,65%, la región tendrá 3,5 a 4 millones de casos nuevos de cáncer para 2050, lo que representa un crecimiento del 140% a partir de 2022 [10]. Estas cifras se traducen en un número de pacientes elegibles para pruebas moleculares diagnósticas de ~600.000-800.000 casos avanzados/año para 2025 [11]. En proyección para 2050, el número de pacientes/año que necesitarán pruebas moleculares según las guías de la ESMO/NCCN será de 1,5 a 2 millones [12]. Lastimosamente, solo el 20-40% de los casos incidentes tienen una prueba molecular (~140,000-360,000 tests/año) para 2025, particularmente por costo ($500-2.000/test) y acceso limitado [12].

Parte de las limitaciones más significativas para el desarrollo sostenido de los laboratorios de genómica a nivel regional se relaciona con la obtención de financiamiento continuado, dada la alta dependencia de estipendios y de consorcios externos, lo que limita la soberanía de la información a largo plazo [13]. Además, existe una notable desigualdad en la infraestructura regional, siendo óptima en el 70% de los laboratorios de Brasil y en menos del 20% aquellos de Centro América [14].

Lastimosamente, desde la perspectiva de la investigación básica y de transferencia, la participación de muestras de pacientes de América Latina en la valoración global de la epidemiología molecular del cáncer es limitada. Por ejemplo, la región solo representa el ~1-3% de los datos globales de proyectos como The Cancer Genome Atlas (TCGA) [15]. Esto genera sesgos en la interpretación de la ancestría, así como en la incidencia y la prevalencia de

algunas de las patologías más representativas de los tumores sólidos y hematológicos [16]. No obstante, algunos proyectos colaborativos han generado un espacio dinámico para la obtención de información con impacto real en la biología de la enfermedad a nivel regional; entre otros, el estudio CÓDIGO (Colombia) valoró más de 95 millones de variantes en una población abierta de 1.440 personas. En una dimensión similar, los proyectos JAGUAR (Wellcome Sanger, 2025) y LatinCells (CZI) generan datos integrados sobre patologías como la diabetes, la obesidad y la infección por SARS-CoV-2 en América Latina. En una dimensión más discreta, diversos investigadores han contribuido con el 2% de la información a la base de datos GENIE [17].

El mercado de biología y patología molecular en América Latina será de US$ 19,4 billones en 2025, con una tasa de crecimiento anual compuesto de 9,6% hasta 2030, y será impulsado particularmente por la genómica tumoral, las ciencias reproductivas/fertilidad y las patologías heredofamiliares [18]. Para facilitar la expansión se requiere entrenar >200 profesionales/año en bioinformática y con capacidades técnicas para para laboratorio húmedo (*wetlab*), implementar plataformas POC (*point-of-care*) para patologías y pruebas con baja complejidad en áreas rurales o con menor densidad poblacional y habilitar nuevos programas regionales para modelos de análisis de célula única (*Single Cell Genomics LATAM*) [19]. También se requieren alianzas público/privadas que permitan subsidiar las pruebas de NGS (e.g. Brasil's SUS expansion) creando fondos dinámicos con alcance regional como el diseñado por Groundshot para países con ingresos medios y bajos (LMICs, por su sigla en inglés). De manera complementaria, la expansión de la patología digital podría aumentar las capacidades instaladas para el diagnóstico oncológico y molecular, dada la escasez de estos profesionales en la región, dado que en la actualidad la densidad promedio es de 17 patólogos por un millón de habitantes (comparada con 55 patólogos por cada millón de habitantes en Estados Unidos). Existen datos limitados para la valoración del número de patólogos oncólogos; sin embargo, se estima que corresponde a menos de 1.500-3.000 profesionales para toda América Latina, estando especialmente concentrados en Brasil y México [20,21].

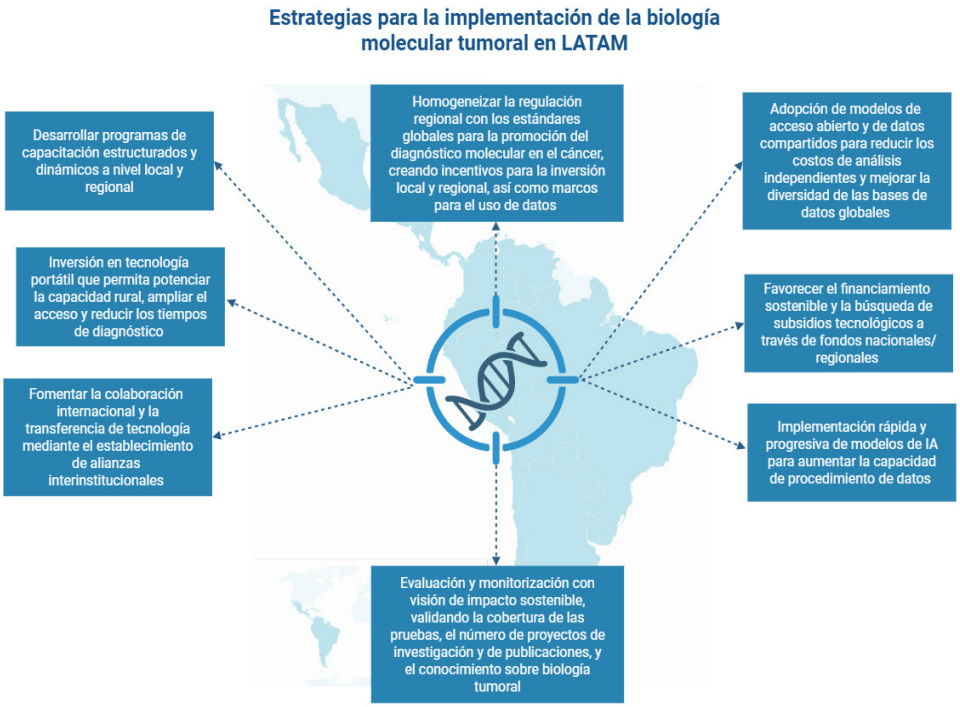
La inteligencia artificial (IA) está revolucionando el diagnóstico molecular del cáncer al analizar datos genómicos, patológicos e imágenes con precisión y velocidad superiores a las de los métodos tradicionales. En los LMICs, donde la infraestructura limitada y el costo de las pruebas por NGS restringen el acceso, la IA ofrece soluciones escalables y asequibles. La IA procesa variantes genéticas (SNVs, fusiones), identificando alteraciones potencialmente accionables con una precisión próxima al 95%, lo que reduce costos y limitaciones de infraestructura asociadas a los análisis bioinformáticos [20]. Algunos algoritmos de *Deep Learning/Machine Learning* clasifican biopsias con sensibilidades superiores al 90% y diversos dispositivos móviles con IA permiten cerrar brechas en la implementación de estos sistemas (e.g., ZariaChem) [22]. Otras herramientas como ADMET-AI pronostica propiedades moleculares de diferentes neoplasias sólidas reduciendo el costo de la patología molecular hasta en 40% y con un área bajo la curva de 0,92 [23].

Algunas recomendaciones clave que podrían impactar positivamente la implementación y el acceso a la biología molecular en América Latina son: a) desarrollar programas de capacitación estructurados y dinámicos a nivel local y regional, que incluyan formación continua. Este eje de capacitación podría aumentar la productividad de los países de América Latina hasta en un 5%, reduciendo los costos de formación en más del 50%, especialmente si se utilizan modelos virtuales o híbridos [24]. b) Inversión en

tecnología portátil que potencie la capacidad rural, amplíe el acceso y reduzca los tiempos de diagnóstico [25]. c) Fomentar la colaboración internacional y la transferencia de tecnología mediante el establecimiento de alianzas interinstitucionales con centros de alto rendimiento e ingresos (programas *twinning* – laboratorios gemelos, Wellcome Sanger) [26]. d) Adopción de modelos de acceso abierto y de datos compartidos (principios FAIR) para reducir los costos de análisis independientes y mejorar la diversidad de las bases de datos globales [26]. e) Favorecer el financiamiento sostenible y la búsqueda de subsidios tecnológicos a través de fondos nacionales/regionales considerando el impacto en salud pública (permite aumentar la cobertura y el acceso a pruebas genómicas en 20-40%)[26]. f) Implementación rápida y progresiva de modelos de IA para aumentar la capacidad de procedimiento de datos (uso de plataformas cloud y minimización del uso de hardware local). g) Homogeneizar la regulación regional con los estándares globales para la promoción del diagnóstico molecular en el cáncer, creando incentivos para la inversión local y regional, así como marcos para el uso de datos (gobierno y soberanía) [27]. h) Evaluación y monitorización con visión de impacto sostenible, validando la cobertura de las pruebas, el número de proyectos de investigación y de publicaciones, y el conocimiento sobre biología tumoral. La Figura 1 resume las principales estrategias para optimizar la implementación del diagnóstico molecular en el cáncer en América Latina.

**Figura 1.**

Estrategias para la implementación y amplificación de la biología molecular tumoral en LATAM.



Dado que la exploración de la biología molecular tumoral es esencial para revelar las alteraciones multiómicas que impulsan la enfermedad, su pronóstico y la predicción de potenciales alternativas terapéuticas personalizadas, resulta esencial mejorar la implementación y el acceso a estas para impactar un número creciente de enfermedades y pacientes con cáncer en América Latina [28]. El presente número explora en detalle diversos aspectos de la biología del cáncer y de la tecnología para comprender su desarrollo y evolución. Los editores agradecen el profundo esfuerzo de los autores para generar magníficas piezas a favor de la ciencia.

## Referencias


1. Arrieta O, Zatarain-Barrón ZL, Cardona AF, Corrales L, Martin C, Cuello M. Uniting Latin America Through Research: How Regional Research Can Strengthen Local Policies, Networking, and Outcomes for Patients With Lung Cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book. [Internet]. 2022;42:463–9. Disponible en: https://doi.org/10.1200/edbk_349951

2. Raez LE, Cardona AF, Santos ES, Catoe H, Rolfo C, Lopes G, et al. The burden of lung cancer in Latin-America and challenges in the access to genomic profiling, immunotherapy and targeted treatments. Lung Cancer. [Internet]. 2018;119:7–13. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.02.014

3. Raez LE, Nogueira A, Santos ES, Dos Santos RS, Franceschini J, Ron DA, et al. Challenges in Lung Cancer Screening in Latin America. J Glob Oncol. [Internet]. 2018;4:1–10. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jgo.17.00040

4. Piñeros M, Laversanne M, Barrios E, Cancela MDC, De Vries E, Pardo C, et al. An updated profile of the cancer burden, patterns and trends in Latin America and the Caribbean. Lancet Reg Health - Am. [Internet]. 2022;13:100294. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100294

5. Raez LE, Arrieta O, Chamorro DF, Soberanis-Piña PD, Corrales L, Martín C, et al. Durvalumab After Chemoradiation for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Inferior Outcomes and Lack of Health Equity in Hispanic Patients Treated With PACIFIC Protocol (LA1-CLICaP). Front Oncol. [Internet]. 2022;12:12:904800. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fonc.2022.904800

6. Raez LE, Santos ES, Rolfo C, Lopes G, Barrios C, Cardona A, et al. Challenges in Facing the Lung Cancer Epidemic and Treating Advanced Disease in Latin America. Clin Lung Cancer. [Internet]. 2017;18(1):e71–9. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cllc.2016.05.003

7. Gössling G, Rebelatto TF, Villarreal-Garza C, Ferrigno AS, Bretel D, Sala R, et al. Current Scenario of Clinical Cancer Research in Latin America and the Caribbean. Curr Oncol. [Internet]. 2023;30(1):653–62. Disponible en: https://doi.org/10.3390/curroncol30010050

8. McIntosh SA, Alam F, Adams L, Boon IS, Callaghan J, Conti I, et al. Global funding for cancer research between 2016 and 2020: a content analysis of public and philanthropic investments. Lancet Oncol. [Internet]. 2023;24(6):636-645. Disponible en: https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00182-1

9. Faundes V, Repetto GM, Valdivia LE. Discovery of novel genetic syndromes in Latin America: Opportunities and challenges.

Genet Mol Biol. [Internet]. 2024;47(Suppl 1):e20230318. Disponible en: https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2023-0318

10. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. [Internet]. 2024;74(3):229-263. Disponible en: https://doi.org/10.3322/caac.21834

11. Worldometer. Países de América Latina y el Caribe por Población (2025). [Internet]. Disponible en: https://www.worldometers.info/es/poblacion/paises-en-america-latina-y-el-caribe-por-poblacion/

12. Chavarri-Guerra Y, Blazer KR, Weitzel JN. Genetic Cancer Risk Assessment for Breast Cancer in Latin America. Rev Invest Clin. [Internet]. 2017;69(2):94-102. Disponible en: https://doi.org/10.24875/ric.17002195

13. Vilchis-Peluyera Al. The Development of Molecular Biology in Latin America: The Cases of Argentina, Brazil, Cuba and Mexico. TIP [Internet]. 2018;21(suppl.1):e20180147. Disponible en: https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2018.0.147.

14. Chávez-Canales M, Aguilar-Arnal L. Unlocking Latin America´s scientific potential: challenges and opportunities in a globalized world. Trends Cell Biol. [Internet]. 2025;35(9):723-728. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.tcb.2025.06.007

15. Lozada-Martinez ID, Lozada-Martinez LM, Cabarcas-Martinez A, Ruiz-Gutierrez FK, Aristizabal Vanegas JG, Amorocho Lozada KJ, López-Álvarez LM, Fiorillo Moreno O, Navarro Quiroz E. Historical evolution of cancer genomics research in Latin America: a comprehensive visual and bibliometric analysis until 2023. Front Genet. [Internet]. 2024;15:1327243. doi:10.3389/fgene.2024.1327243. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1327243

16. Dienstmann R, Ruiz-García E, Alsina M, Ruiz-Pace F, Groen-van Schooten TS, Martínez-Ciarpaglini C, et al. Integrated clinico-molecular analysis of gastric cancer in European and Latin American populations: LEGACY project. ESMO Open. [Internet]. 2025;10(3):104482. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.104482

17. Trynka G. Making genomics data more representative through Latin American research. Wellcome Sanger Institute Blog. [Internet]. 2025. Disponible en: https://sangerinstitute.blog/2025/07/24/making-genomics-data-more-representative-through-latin-american-research/.

18. Meticulous Research. Latin America NGS Market – Opportunity Analysis and Industry Forecast (2025-2032). [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.meticulousresearch.com/product/latin-america-ngs-market-5780

19. Wellcome Connecting Science. Single Cell Genomics – Latin America & the Caribbean. [Internet]. 2025. Disponible en: https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/event/single-cell-genomics-latin-america-the-caribbean-20240809/

20. Rahman A, Cheng CL, Salim R, Goh Di Shen H, Gallagher WM, Iqbal J. Digital pathology and AI: enhancing molecular diagnostics in low- and middle-income countries. Expert Rev Mol Diagn. [Internet]. 2025;2:1-9. Disponible en: https://doi.org/10.1080/14737159.2025.2581687

21. Colangelo M. How AI Can Help Address The Global Shortage of Pathologists. LinkedIn. [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.linkedin.com/pulse/how-ai-can-help-address-global-shortage-pathologists-colangelo/.

22. Istasy P, Lee WS, Iansavichene A, Upshur R, Gyawali B, Burkell J, Sadikovic B, Lazo-Langner A, Chin-Yee B. The Impact of Artificial Intelligence on Health Equity in Oncology: Scoping Review. J Med Internet Res. [Internet]. 2022;24(11):e39748. Disponible en: https://doi.org/10.2196/39748

23. Wang J, Wang T, Han R, Shi D, Chen B. Artificial intelligence in cancer pathology: Applications, challenges, and future directions. Cytojournal. [Internet]. 2025;19:22:45. Disponible en: https://doi.org/10.25259/cytojournal_272_2024

24. Moore B, Carvajal-López P, Chauke PA, Cristancho M, Dominguez Del Angel V, Fernandez-Valverde SL, et al. Ten simple rules for organizing a bioinformatics training course in low- and middle-income countries. PLoS Comput Biol. [Internet]. 2021;17(8):e1009218. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009218. Erratum in: PLoS Comput Biol. 2022;18(5):e1010197. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010197.

25. Yalley AK, Ahiatrogah S, Kafintu-Kwashie AA, Amegatcher G, Prah D, Botwe AK, et al. A Systematic Review on Suitability of Molecular Techniques for Diagnosis and Research into Infectious Diseases of Concern in Resource-Limited Settings. Curr Issues Mol Biol. [Internet]. 2022;44(10):4367-4385. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cimb44100300

26. Myers HF, Fair AM, Villalta F, Walz K, Beech BM, Scott WK, Haas DW. Transdisciplinary Perspectives on Precision Medicine. Health Equity. [Internet]. 2021;5(1):288-298. Disponible en: https://doi.org/10.1089/heq.2020.0131

27. Sabiiti W, Mtafya B, Kuchaka D, et al. Optimising molecular diagnostic capacity for effective control of tuberculosis in high-burden settings. Int J Tuberc Lung Dis [Internet]. 2016;20:1004–9. Disponible en: https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0951

28. Alvarez-Gomez RM, De la Fuente-Hernandez MA, Herrera-Montalvo L, Hidalgo-Miranda A. Challenges of diagnostic genomics in Latin America. Curr Opin Genet Dev. [Internet]. 2021;66:101-109. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.gde.2020.12.010

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]

[1] Unidad de Oncología Torácica, Instituto Nacional de Cancerología – INCaN, Ciudad de México, México
[2] Servicio de Oncología del Hospital Universitari Dexeus, Instituto Oncológico Dr. Rosell (IOR), Barcelona, España
[3] Programa de Biología del Cáncer y Medicina de Precisión del Instituto Catalán de Oncología, Barcelona, España
[4] Dirección 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 Francia [1]. 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 1982 [2]. 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 9ª edición [3].

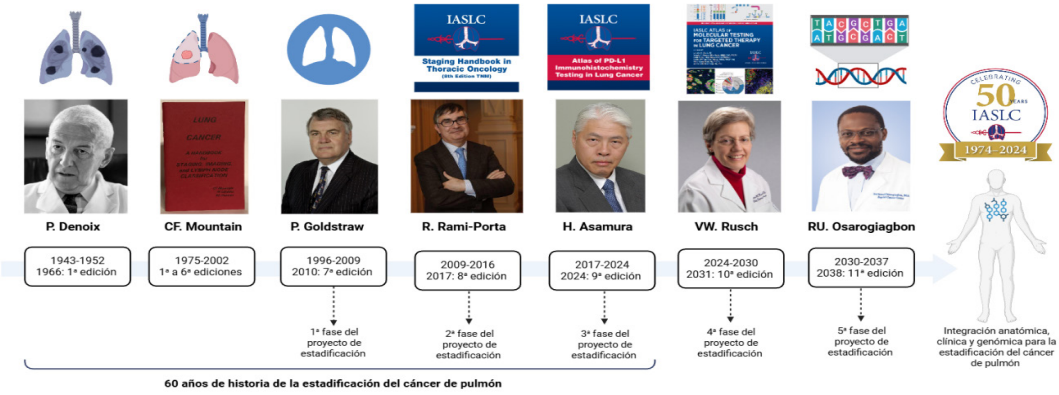
Durante setenta años, los avances en el diagnóstico y la estadificación del cáncer se sustentaron parcialmente en las características fenotípicas de la enfermedad y en su extensión orgánica. Las variaciones más significativas incluyeron el grado histológico, algunos marcadores séricos y diversos factores 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 terapéutica [4]. 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 conocido[6]. 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 800 [5].

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 moleculares [9]. Entre ellos, el subtipo triple negativo se dividió aún más y el grupo basaloide se estratificó [10]. 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 raras [11]. 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 infinitas [12]. 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 cáncer [13]. La tetraploidización, que consiste en la duplicación de un conjunto completo de cromosomas 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 malignos [14]. 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 E2F [17]. 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 lesiones [18]. Diecisiete firmas de CNA son atribuibles a fenómenos biológicos por duplicación del genoma, aneuploidía, pérdida de heterocigosis, deficiencia de recombinación homóloga, cromotripsis y haploidización. Además, algunos tipos de cáncer albergan firmas de amplicones asociadas con ADN extracromosómico 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 pronóstico [18].

La cromotripsis es un fenómeno mutacional caracterizado por el reordenamiento genómico

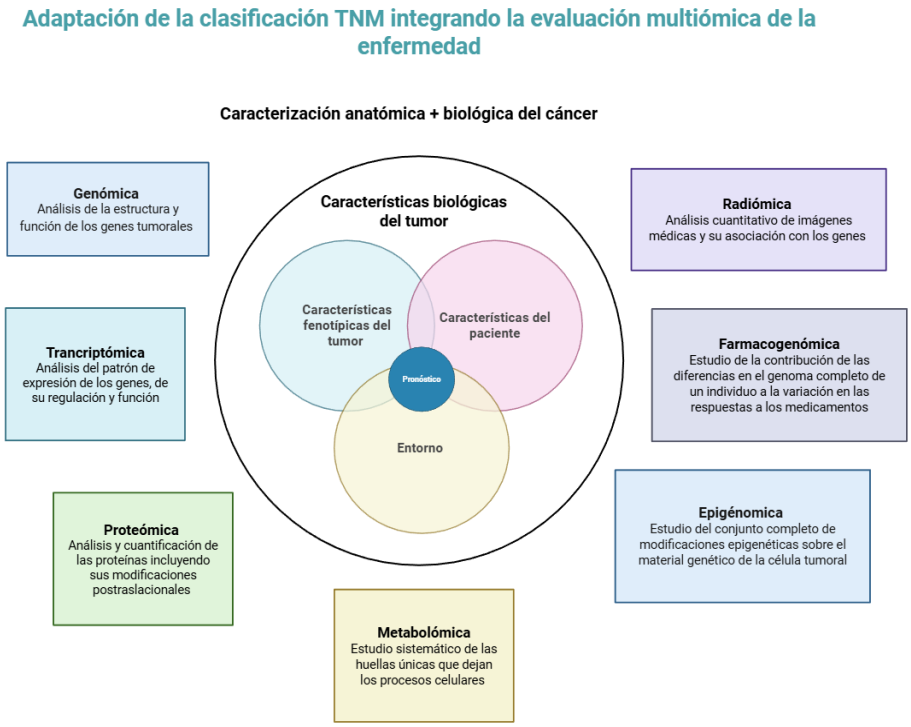
masivo y agrupado, propio del cáncer y relativamente frecuente en otras patologías crónicas. Estudios recientes con muestras de tumores sólidos sugieren que la cromotripsis puede ser más frecuente de lo estimado inicialmente mediante análisis en estudios de baja resolución para evaluar el número de copias[19]. 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 cánceres [20]. 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 correspon- dientes a 38 tipos de tumores sólidos diferentes[21]. A partir del uso de WGS se encontró que la cromotripsis se presentó en el ≈50% de los casos que involucran múltiples cromosomas y altera- ciones 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 apareamiento [21]. 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 poli- ploide. En esta dimensión, la probabilidad de que ocurra cromotripsis en un tumor poliploide (casos con ploidía ≥ 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 cánceres [22].

Por otra parte, el TCGA describió diez vías canónicas que permiten la subestratificación tumoral [23]. 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 genóticamente 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 esofagogástrico (14%), mientras que las alteraciones de ERBB2 se evidenciaron en cáncer de mama y carcinoma esofagogástrico 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 esofagogástrico 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 esofagogástrico (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.




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 clínicamente relevante para predecir la respuesta a tratamientos blanco dirigidos o la potencial elegibilidad para participar en estudios clínicos [24]. 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 conductores [24].

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 décadas [25]. 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/año [25]. 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 sólidos [26] 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 aneuploidía [26]. 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 MSH6 [26].

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

24 subtipos moleculares diferentes [28]. 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 específicas [28]. 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 dirigidos [28]. 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.

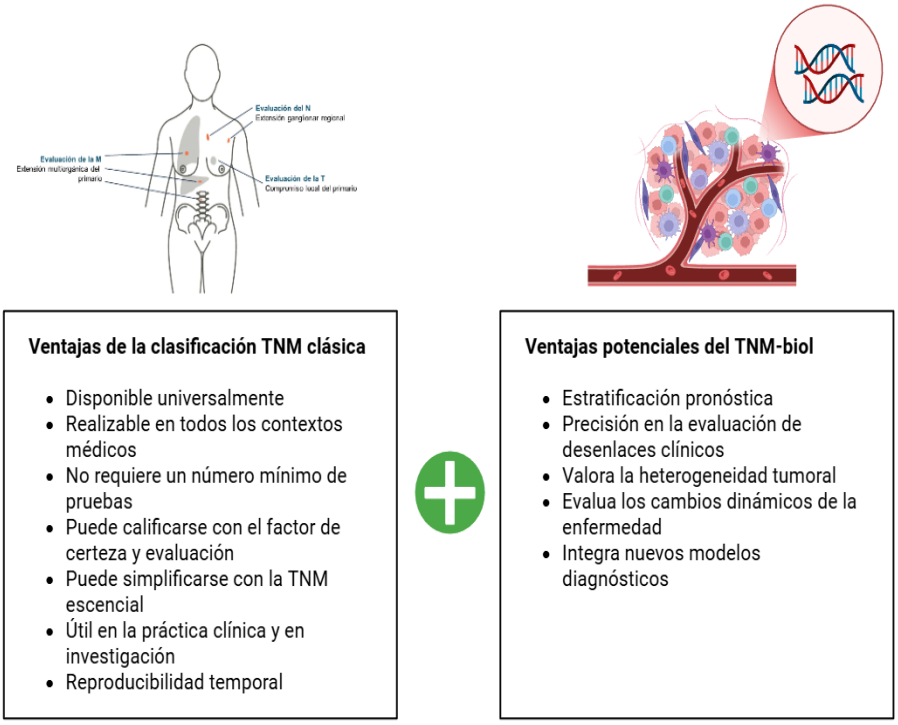
La teoría fundacional del cáncer, basada en una arquitectura mutacional somática, se formuló en 2014 [27] y ha sido aceptada de forma progresiva gracias a la explosión de los recursos derivados de la secuenciación de siguiente generación (NGS, por sus siglas en inglés). Recientemente, dicha tecnología 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 normal[29]. 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 fundamental [30].

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 tisular [31]. 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 tumorales [34], 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 a 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, Sobin 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. Sobin 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

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.2014.06.049

13. Van de Peer Y, Mizrachi 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 Bruijn 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

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/nature13061

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. Demicheli 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

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología

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

REVISIÓN

# Signal transduction in cancer: a cross-talk

## Señales de transducción en cáncer: una comunicación cruzada

»Juan Esteban Garcia-Robledo [1]
»Andrés F. Cardona [2]

[1] Centro de Investigación Hemato Oncológico (CIHO), IDC Instituto de Cáncer Hemato Oncólogos, Cali, Colombia
[2] Direction of Research and Education, Luis Carlos Sarmiento Angulo Cancer Treatment and Research Center – CTIC, Bogotá, Colombia

Recibido el 28 de agosto de 2025. Aceptado el 07 de enero de 2026

https//doi.org/10.51643/22562915.836

## Abstract

**Introduction:** Aberrant signal transduction is a defining feature of cancer, governing proliferation, survival, stemness, immune evasion, and therapeutic resistance. The MAPK, PI3K/AKT/mTOR, and Wnt/β-catenin pathways are frequently altered in solid tumors and function as key regulatory hubs within an interconnected signaling network.

**Methods:** We conducted a comprehensive literature review focused on the structure, activation mechanisms, oncogenic alterations, and interactions among MAPK, PI3K/AKT/mTOR, and Wnt/β-catenin pathways. We analyzed preclinical and clinical data on therapeutic strategies targeting these pathways and examined specific implementation challenges in Latin America.

**Results:** MAPK signaling is frequently dysregulated through RAS and BRAF mutations, promoting uncontrolled proliferation. PI3K/AKT/mTOR alterations, including PIK3CA mutations and PTEN loss, drive growth and metabolic reprogramming. Wnt/β-catenin activation supports stemness and immune evasion, often via APC or CTNNB1 mutations. Crosstalk between these pathways amplifies oncogenic signaling and contributes to therapeutic resistance. Dual inhibition strategies show preclinical promise but are limited by toxicity and compensatory feedback. Functional biomarkers and combinatorial regimens are under investigation to overcome resistance. In Latin America, access to molecular diagnostics and targeted therapies remains limited, though efforts to expand

*** Autor para correspondencia:** Juan Esteban Garcia-Robledo, MD. Centro de Investigación Hemato Oncológico (CIHO), IDC Instituto de Cáncer Hemato Oncólogos, Cali, Colombia.
**Dirección:** Calle 5B5 #38-10, Cali, Colombia
**Correo electrónico:** juanegarcia@hematooncologos.com.co; resmedjegr@proton.me
https//doi.org/10.51643/22562915.836
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/

precision oncology are underway.

**Conclusions:** Cancer signaling is shaped by a complex, adaptive network rather than isolated pathways. Therapeutic success will depend on integrated strategies that target signaling interactions. Regional implementation requires context-specific solutions, including minimal biomarker panels, expanded diagnostics, and collaborative infrastructure.

**Keywords:** tumor microenvironment; tumor escape; intercellular signaling peptides and proteins; signal transduction; epithelial-mesenchymal transition.

## Resumen

**Introducción:** La transducción de señales aberrantes es una característica distintiva del cáncer, que regula la proliferación, la supervivencia, la pluripotencia, la evasión inmune y la resistencia terapéutica. Las vías MAPK, PI3K/AKT/mTOR y Wnt/β-catenina están frecuentemente alteradas en tumores sólidos y actúan como ejes regulatorios clave dentro de una red interconectada de señales.

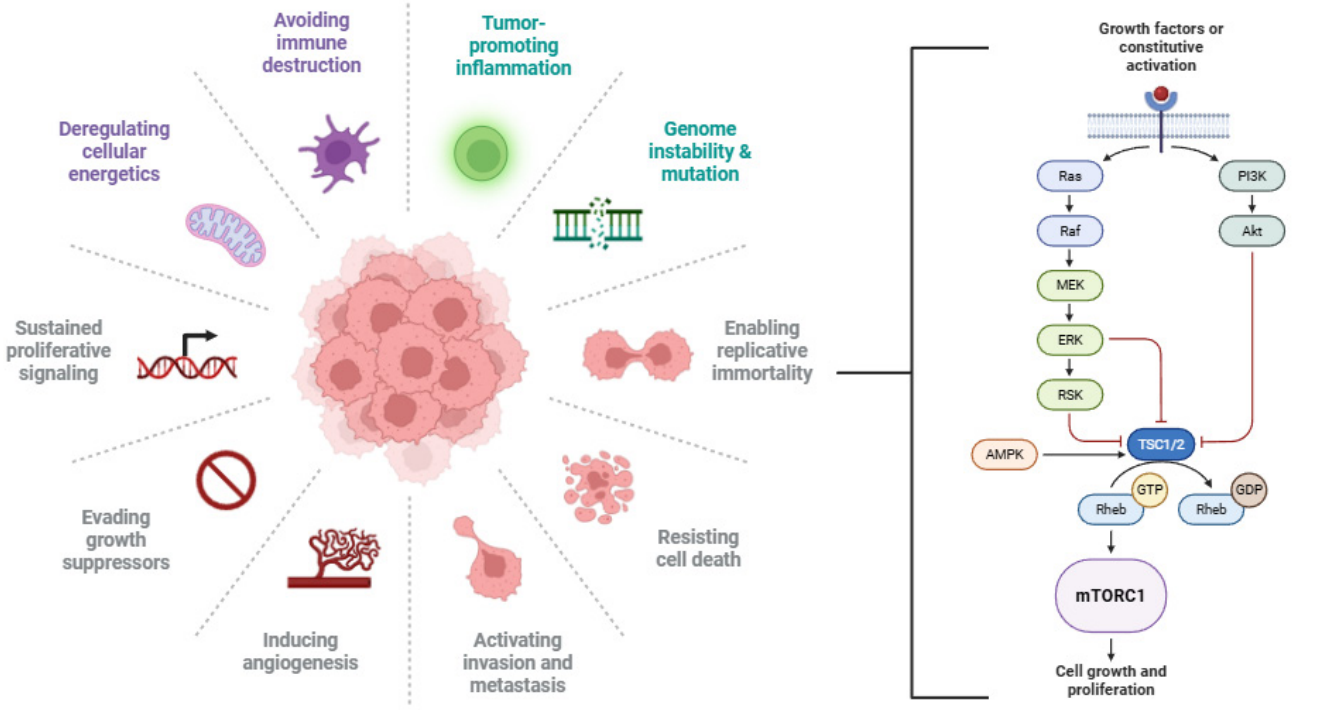
**Métodos:** Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura centrada en la estructura, los mecanismos de activación, las alteraciones oncogénicas y las interacciones entre las vías MAPK, PI3K/AKT/mTOR y Wnt/β-catenina. Se analizaron datos preclínicos y clínicos sobre estrategias terapéuticas dirigidas y se examinaron los desafíos específicos para su implementación en América Latina.

**Resultados:** La vía MAPK se encuentra frecuentemente desregulada por mutaciones en RAS y BRAF, promoviendo una proliferación descontrolada. Las alteraciones en PI3K/AKT/mTOR, como mutaciones en PIK3CA y pérdida de PTEN, impulsan el crecimiento y la reprogramación metabólica. La activación de Wnt/β-catenina favorece la pluripotencia y la evasión inmune, frecuentemente a través de mutaciones en APC o CTNNB1. La comunicación cruzada entre estas vías amplifica la señalización oncogénica y contribuye a la resistencia terapéutica. Las estrategias de inhibición dual muestran resultados promisorios, pero están limitadas por toxicidad y retroalimentación compensatoria. Se investigan biomarcadores funcionales y combinaciones terapéuticas para superar estas limitaciones. En América Latina, el acceso a diagnóstico molecular y terapias dirigidas sigue siendo limitado, aunque hay avances en la expansión de la oncología de precisión.

**Conclusiones:** La señalización oncogénica en cáncer se define por redes adaptativas complejas, no por vías aisladas. El éxito terapéutico requiere estrategias integradas que aborden estas interacciones. Su implementación regional demanda soluciones contextuales, como paneles biomarcadores estratégicos, diagnóstico expandido e infraestructura colaborativa.

**Palabras clave:** microambiente tumoral; escape del tumor; péptidos y proteínas de señalización intercelular; transducción de señal; transición epitelial-mesenquimal.

## Graphical abstract




This graphical abstract depicts the hallmarks of cancer and their underlying mechanisms, driven but multiple intracellular signal transductions that are parallel and that crosstalk.

### Key points

- Cellular signal transduction is a fundamental process in the development and progression of cancer.
- The mitogen-activated protein kinase (MAPK)-dependent transduction pathway comprises several signaling components that play a crucial role in tumorigenesis.
- The phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/AKT/mTOR signaling pathway is essential for tumor cell growth and survival and often contributes to oncogenesis.
- Aberrant activation of Wnt/β-catenin signaling results in the accumulation of β-catenin in the nucleus, promotes the transcription of numerous oncogenes, and contributes to tumor progression.
- Targeted therapy against the MAPK, PI3K/AKT/mTOR, and Wnt/β-catenin pathways offer promising therapeutic strategies.

## Introduction

Cancer biology and cellular signaling are inseparable. At every stage of oncogenesis, from malignant transformation to metastatic dissemination, cells rely on a myriad of dynamic molecular networks in which growth factors, cytokines, the extracellular matrix (ECM), and intracellular stress interact. Oncogenesis is a continuous yet parallel process in which everything within and around a cell destined to become malignant interacts, and, as a result of stochastic events, cancer arises [1]. The conceptual framework of the "hallmarks of cancer" underscores this reality: nearly all hallmarks are mediated by aberrant signaling, whether through sustaining proliferative signaling, resisting cell death, deregulating cellular energetics, or avoiding immune destruction [1].

The linear view of signaling pathways, once represented as unidirectional cascades, has been replaced with a systems biology perspective. Oncogenic signaling is not a linear process from receptor to transcription factor, but rather a complex web of interactions characterized by impaired redundancy, feedback, and plasticity. In this web, specific signaling axes function as hubs of integration. Central cancer signaling pathways are, in fact, crucial mechanisms for cells under homeostatic conditions that undergo deviations or alterations in their expected behavior [2].

The mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway drives proliferation and cell-cycle initiation, while the PI3K/AKT/mTOR pathway integrates growth factor and metabolic inputs. The Wnt/β-catenin pathway governs cell fate and stemness. Their relevance is underscored by the frequency of mutations affecting their components across various cancers [3–5]Nevertheless, these pathways are rarely executed in isolation. Crosstalk between MAPK and PI3K signaling enables tumors to evade inhibitors of either pathway. PI3K/Wnt interactions stabilize β-catenin and promote the growth of cancer stem cells (CSCs). MAPK/Wnt convergence influences transcriptional reprogramming. Furthermore, additional modulators such as Notch, Hedgehog, TGF-β/SMAD, JAK/STAT, NF-κB, and Hippo/YAP-TAZ interplay with these principal axes to shape tumor behavior [6,7].

This manuscript aims to provide a comprehensive review of signal transduction in cancer, emphasizing not only the canonical pathways but also their intersections. We begin by dissecting each major axis, followed by a discussion of its points of intersection and modulation by the tumor microenvironment (TME). We then turn to the clinical implications, highlighting lessons from targeted therapies, mechanisms of resistance, and opportunities for combination approaches. Finally, we evaluate these general concepts in a Latin American context, where the challenges of access and infrastructure must keep pace with the rapid progress of precision oncology.

## Methods

This work is a narrative review based on a comprehensive and selective analysis of the current scientific literature regarding intracellular signal transduction pathways in cancer. We focused on three major pathways with established relevance in tumor biology: MAPK, PI3K/AKT/mTOR, and Wnt/β-catenin. The review also includes discussion of secondary signaling axes that modulate or intersect with these primary routes, such as Notch, Hedgehog, TGF-β/SMAD, JAK/STAT, NF-κB, and Hippo/YAP-TAZ.

We conducted a structured search of peer-reviewed articles published in PubMed, Scopus, and Web of Science using combinations of the following keywords: "MAPK", "RAS", "PI3K/

AKT/mTOR", "Wnt/β-catenin", "signal transduction", "oncogenic signaling", "crosstalk", "targeted therapy", and "therapeutic resistance". The selection was restricted to publications in English, with emphasis on original research articles and high-impact reviews from the last 15 years. Foundational papers and landmark studies published earlier were included when relevant.

To contextualize the clinical implications in Latin America, we reviewed regional studies, policy documents, and reports on healthcare access, molecular diagnostics, and implementation of precision oncology in countries such as Colombia. Therapeutic data and biomarker strategies were synthesized from clinical trial publications and updated guidelines.

The final manuscript was organized into thematic sections describing the core architecture, oncogenic alterations, feedback regulation, and therapeutic relevance of each pathway. Crosstalk and integration with other signaling networks were analyzed based on experimental and clinical evidence. No statistical analyses were performed, as this is not a meta-analysis or systematic review.

## Results

### The MAPK Pathway: a primary driver of proliferation and differentiation

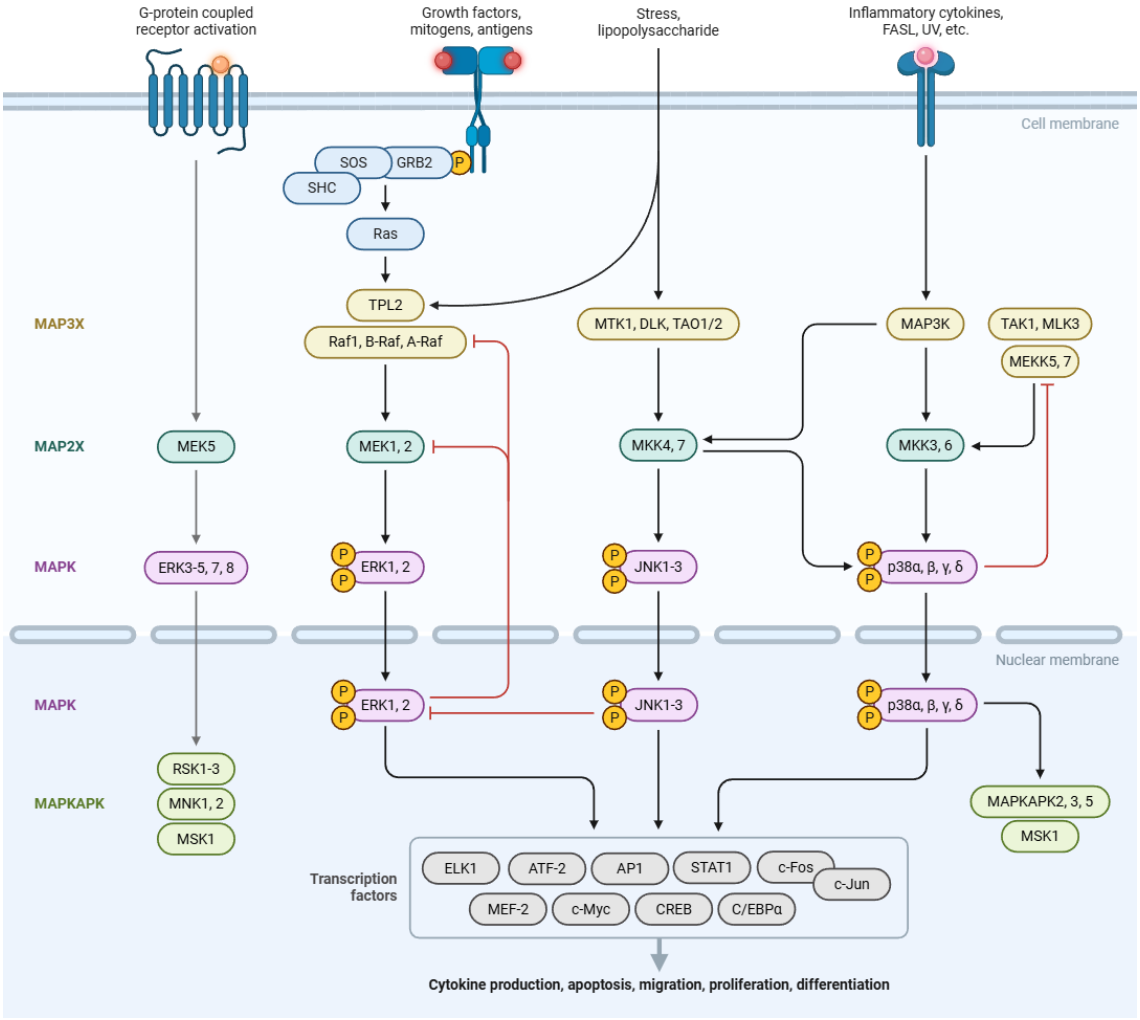
**Core architecture:** the MAPK pathway, also known as the RAS/RAF/MEK/ERK cascade, is one of the most conserved and central signaling pathways in eukaryotes. Activation typically begins at the plasma membrane when receptor tyrosine kinases (RTKs) such as EGFR, HER2, FGFR, or MET engage with their ligands and undergo autophosphorylation. Adapter proteins like GRB2 and SOS recruit and activate RAS, a small GTP-binding protein that cycles between inactive GDP-bound and active GTP-bound states [8]but mitogen-activated protein kinase (MAPK.

Activated RAS recruits RAF kinases (ARAF, BRAF, or CRAF), which dimerize and phosphorylate MEK1/2. MEK, a dual-specificity kinase, activates ERK1/2 through phosphorylation on threonine and tyrosine residues within the TEY motif [8]but mitogen-activated protein kinase (MAPK. Activated ERK translocates to the nucleus, where it phosphorylates transcription factors such as ELK1, c-FOS, and MYC, ultimately driving the expression of genes involved in proliferation, differentiation, and survival (Figure 1).

**Oncogenic alterations:** the oncogenic potential of MAPK signaling is highlighted by the prevalence of mutations in its main components. Mutations in RAS genes (KRAS, NRAS, and HRAS) are among the most common oncogenic drivers in human cancers, with KRAS mutations present in ~30% of lung adenocarcinomas, 40% of colorectal cancers, and 90% of pancreatic ductal adenocarcinoma cases [3,9]. BRAF mutations, particularly the V600E substitution, are highly prevalent in melanoma and thyroid cancer [10]. These mutations lock the pathway in a constitutively active state, bypassing upstream regulation and providing sustained proliferative signals. Furthermore, alterations in negative regulators such as DUSP phosphatases or SPROUTY proteins can further enhance MAPK output [11].

**Figure 1.**

**The MAPK molecular pathway.** This graph illustrates the various streams that comprise the MAPK pathway, including all the receptors and physiological processes associated with pathway activation, as well as the final transcription products that translate into distinct cellular processes.




**Feedback and adaptive resistance:** the MAPK cascade is characterized by multiple layers of negative feedback designed to limit signaling intensity and duration. Activated ERK induces expression of DUSPs, which dephosphorylate MAPKs, and SPRY proteins, which inhibit upstream RTK signaling. However, when inhibitors such as BRAF or MEK inhibitors are introduced, these feedback loops are relieved, leading to paradoxical reactivation of signaling [11]. For instance, in melanoma, treatment with BRAF inhibitors initially suppresses ERK activity but subsequently leads to upregulation of RTKs and NRAS activation, which reactivate MAPK signaling. This adaptive resistance underscores the pathway's plasticity and the challenge of achieving durable inhibition with single-agent therapy [12].

**Crosstalk with other pathways:** MAPK signaling overlaps extensively with other oncogenic axes:

- PI3K/AKT/mTOR: RAS directly interacts with and activates PI3K, linking cell division signaling to metabolic control [12]. Conversely, AKT can phosphorylate RAF, modulating its activity and providing a bypass route during MAPK inhibition.

- Wnt/β-catenin: ERK phosphorylates transcriptional regulators that cooperate with β-catenin, enhancing Wnt-driven transcription [5].

- FAK/SRC and integrins: Integrin-mediated adhesion activates FAK and SRC, which converge on ERK, providing growth factor–independent activation [13].

- mTOR signaling: ERK can activate mTORC1 through RSK-mediated phosphorylation of TSC2, linking mitogenic signaling to protein synthesis and growth [14]also known as protein kinase B (PKB.

**Therapeutic targeting**

The clinical translation of MAPK biology has been most prominent in melanoma, where BRAF inhibitors (vemurafenib, dabrafenib) combined with MEK inhibitors (trametinib, cobimetinib) have improved survival [15]. However, resistance typically arises through RAF dimerization, MEK mutations, or activation of parallel pathways. Next-generation ERK inhibitors are being explored, but their efficacy will likely also be constrained by compensatory signaling.

Combination strategies, such as MEK plus PI3K inhibitors or MAPK inhibition combined with immunotherapy, are being investigated to overcome these adaptive mechanisms. Importantly, biomarkers such as KRAS or BRAF mutations are essential for selecting patients most likely to benefit. Over the last decade, novel targeted therapies have demonstrated effectiveness in KRAS-mutated tumors, particularly in NSCLC, where adagrasib and sotorasib have been approved by the FDA, respectively [17].

**The PI3K/AKT/mTOR Pathway: an integrator of growth, survival, and metabolism**

**Core architecture:** the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT/mTOR pathway serves as a central integrator of growth factor signaling, metabolic cues, and survival pathways. Class I PI3Ks, heterodimers composed of a p110 catalytic subunit (α, β, γ, or δ) and a regulatory subunit (p85), phosphorylate phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2) to generate phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP3). PIP3 recruits pleckstrin homology domain–containing proteins, most notably AKT and PDK1, to the membrane. AKT is fully activated after phosphorylation at Thr308 (by PDK1) and Ser473 (by mTORC2) [16] (Figure 2).

Activated AKT phosphorylates a broad repertoire of substrates controlling cell cycle progression, apoptosis, metabolism, and growth. Key targets include:

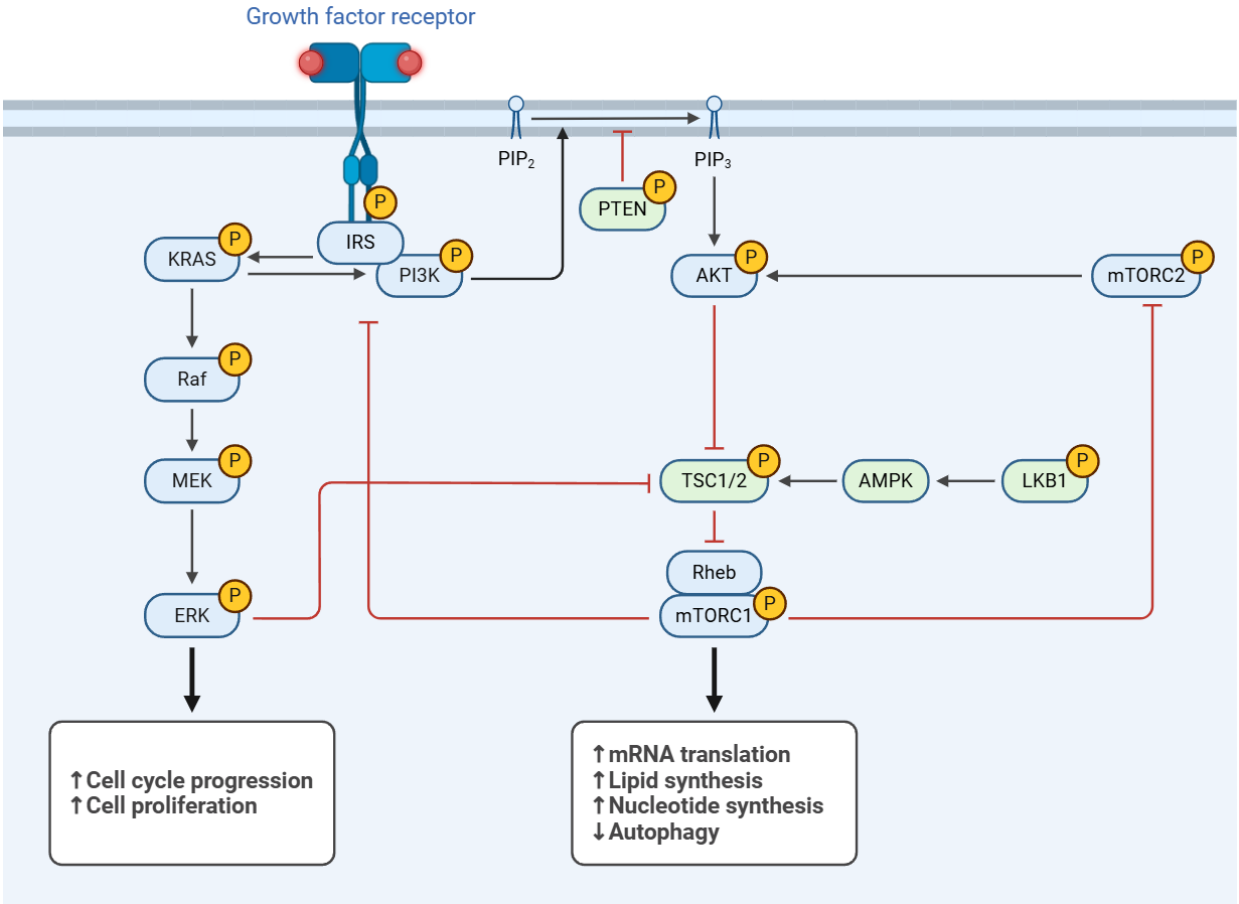
- TSC2: Phosphorylation inactivates the TSC1–TSC2 complex, relieving inhibition of mTORC1.

- FOXO transcription factors: Phosphorylation excludes them from the nucleus, suppressing transcription of pro-apoptotic genes.

- GSK3β: Inhibition stabilizes β-catenin, directly connecting PI3K/AKT to Wnt signaling.

- BAD: Phosphorylation prevents apoptosis by blocking pro-death BCL-2 family interactions.

**Figure 2. The PI3K/Akt/mTOR pathway:** a schematic representation of MAPK and PI3K/AKT/mTOR signaling cascades downstream of growth factor receptors, illustrating major nodes, feedback loops, and cellular outputs related to proliferation, metabolism, and survival.




The protein mTOR exists in two multiprotein complexes: mTORC1, containing Raptor, which regulates translation through 4EBP1 and S6K; and mTORC2, containing Rictor, which phosphorylates AKT, SGK, and regulates cytoskeletal dynamics [14]also known as protein kinase B (PKB.

**Oncogenic alterations:** aberrant activation of PI3K/AKT/mTOR is one of the most common features across solid tumors. Mechanisms include:

- PIK3CA mutations: Frequently seen in breast, colorectal, and endometrial cancers, often in helical (E542K, E545K) or kinase (H1047R) domains.
- PTEN loss: A tumor suppressor phosphatase that degrades PIP3; its deletion or mutation unleashes PI3K signaling.
- AKT amplification or mutation: e.g., AKT1 E17K in breast and bladder cancers.

- RTK amplification: HER2, EGFR, or MET can hyperactivate PI3K.

- mTOR mutations: Rare but contribute to constitutive activity.

These alterations drive uncontrolled growth and survival, often coexisting with mutations in MAPK pathway genes, underscoring the need for integrative analysis.

**Feedback and resistance:** mTORC1 activation triggers negative feedback through S6K-mediated phosphorylation of IRS1, attenuating upstream signaling. When mTORC1 is pharmacologically inhibited (e.g., with rapalogs), this brake is lifted, paradoxically enhancing PI3K/AKT activation [12]. Similarly, PI3K inhibition can relieve negative regulation of RTKs, leading to reactivation of MAPK signaling. These feedback loops complicate therapeutic targeting and contribute to the development of resistance.

**Crosstalk with other networks:** the PI3K/AKT/mTOR axis is deeply interconnected with other oncogenic pathways:

- MAPK: RAS directly activates PI3K; AKT modulates RAF activity.

- Wnt/β-catenin: AKT phosphorylation of GSK3β stabilizes β-catenin, enhancing stemness.

- Hippo/YAP–TAZ: AMPK and mTOR regulate YAP/TAZ activity, linking energy sensing to mechanotransduction.

- NF-κB: AKT phosphorylates IKK, promoting inflammatory transcriptional programs.

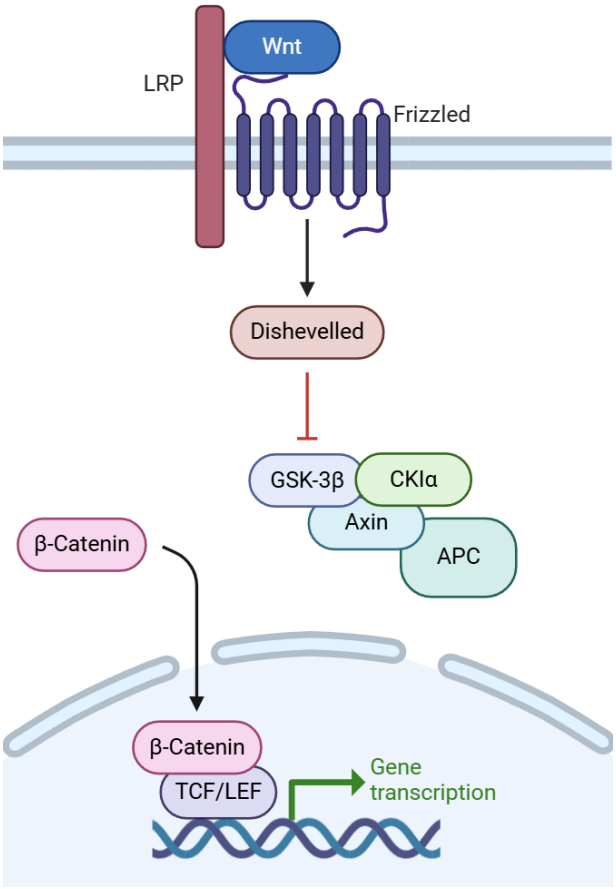
**Therapeutic targeting:** therapeutics include isoform-specific PI3K inhibitors (e.g., alpelisib for PIK3CA-mutant breast cancer), pan-PI3K inhibitors, AKT inhibitors (capivasertib, ipatasertib), and mTOR inhibitors (everolimus, temsirolimus). Clinical responses are heterogeneous: alpelisib improves progression-free survival in PIK3CA-mutant hormone receptor–positive breast cancer, but resistance often develops through RTK upregulation, MAPK reactivation, or metabolic rewiring [17].

Combination strategies such as PI3K plus CDK4/6 inhibitors in breast cancer, or PI3K plus MEK inhibitors in RAS-mutant tumors are under investigation [18]. Biomarker selection is crucial, but functional readouts (pAKT, pS6, metabolic flux) may be as important as static genomic markers.

**The Wnt/β-catenin Pathway: the regulator of cell fate, plasticity, and immune evasion**

**Canonical Wnt signaling:** in the absence of Wnt ligands, β-catenin is bound by a destruction complex composed of APC, AXIN, GSK3β, and CK1, which phosphorylates β-catenin, targeting it for ubiquitination and proteasomal degradation. Wnt ligand binding to Frizzled and LRP5/6 receptors recruits Dishevelled, disrupts the destruction complex, and stabilizes β-catenin. Nuclear β-catenin associates with TCF/LEF transcription factors to activate genes driving proliferation (e.g., MYC, CCND1) and stemness [19] (Figure 3).

**Figure 3. Canonical Wnt/β-catenin pathway:** after ligand binding, Frizzled/LRP receptors activate Dishevelled, inhibit the β-catenin destruction complex (APC, Axin, CK1α, GSK-3β), and enable β-catenin nuclear translocation to drive TCF/LEF-dependent transcription.




**Non-canonical pathways:**

- Planar cell polarity (PCP): Involving Rho, Rac, and JNK, regulating migration and polarity.
- Wnt–$Ca^{2+}$ pathway: Activates CaMKII and NFAT, influencing cytoskeletal remodeling.

These pathways contribute to metastasis and invasion, often working in conjunction with EMT programs.

**Oncogenic alterations:** aberrant Wnt signaling is common in CRC, where truncating APC mutations occur in ~80% of cases, and CTNNB1 mutations stabilize β-catenin [5]. RNF43 mutations, which impair negative regulation of Wnt receptors, are seen in pancreatic and gastric cancers. Overproduction of Wnt ligands by stromal cells reinforces the signaling pathway.

**Crosstalk with other pathways:** Wnt signaling interfaces extensively with other oncogenic axes:

- PI3K/AKT: AKT-mediated inhibition of GSK3β enhances β-catenin stabilization.
- TGF-β/SMAD: Cooperates with Wnt in EMT and fibrosis-like tumor phenotypes.
- YAP/TAZ: Co-regulators that can synergize with or antagonize β-catenin transcription.
- MAPK: ERK phosphorylation of LEF/TCF enhances transcriptional output [8]but mitogen-activated protein kinase (MAPK.

**Immune exclusion and resistance:** tumor-intrinsic Wnt/β-catenin activation is associated with "cold" tumors characterized by T-cell exclusion. Mechanistically, β-catenin suppresses chemokine expression, such as CCL4, thereby impairing dendritic cell recruitment and T-cell priming [20]. This explains the resistance of Wnt-active tumors to checkpoint inhibitors.

**Therapeutic targeting:** therapies include PORCN inhibitors (e.g., WNT974), which block Wnt ligand secretion, Frizzled receptor antibodies, and β-catenin destabilizers [21]. Toxicities, particularly gastrointestinal, remain a challenge due to Wnt's role in intestinal homeostasis. Combinations with immunotherapy are under study to overcome immune evasion.

**The Crosstalk among Major Pathways:** the oncogenic potential of MAPK, PI3K/AKT/mTOR, and Wnt signaling lies not only in their individual functions but also in their capacity to reinforce one another. This crosstalk is the cornerstone of therapeutic resistance.

**MAPK–PI3K interplay:** RAS serves as a direct upstream activator of both RAF and PI3K, allowing simultaneous activation of MAPK and PI3K/AKT. Inhibiting one pathway often induces compensatory activation of the other. For instance, MEK inhibition relieves negative feedback on insulin receptor signaling, thereby hyperactivating the PI3K/AKT pathway [12]. Conversely, PI3K inhibition can activate ERK by upregulating RTKs.

**PI3K–Wnt convergence:** through inhibition of GSK3β, AKT stabilizes β-catenin, amplifying Wnt transcriptional programs. This convergence is particularly relevant in cancers with both PIK3CA and APC/CTNNB1 alterations, which display aggressive phenotypes and stem-like properties.

**MAPK–Wnt interaction:** ERK enhances β-catenin transcriptional activity by phosphorylating TCF/LEF factors, facilitating oncogenic transcriptional reprogramming. MAPK also influences Wnt ligand expression, creating a feedforward loop [7].

Integration with other pathways:

- Notch signaling intersects with Wnt in the regulation of stemness and differentiation.
- Hedgehog signaling cooperates with PI3K and TGF-β to sustain EMT.
- Hippo/YAP–TAZ acts as a mechanosensory hub connecting integrins, FAK, and cytoskeletal inputs to MAPK and Wnt.
- JAK/STAT and NF-κB further integrate inflammatory and cytokine signals with these core oncogenic nodes.

**Clinical implications of crosstalk:** Crosstalk mechanisms explain why single-pathway inhibitors often fail. Dual inhibition strategies such as MEK plus PI3K inhibitors show preclinical promise but are limited by toxicity [18]. Rationally designed regimens may be more effective. Understanding the context-dependent hierarchy of pathways in each tumor type is crucial for overcoming resistance [24].

## Therapeutic Implications and Clinical Translation

**Lessons learned from targeted therapies:** The MAPK, PI3K/AKT/mTOR, and Wnt/β-catenin pathways are central therapeutic targets. Successes include BRAF plus MEK inhibitors in melanoma[15] and PI3Kα inhibitors in PIK3CA-mutant breast cancer [17]. Yet in most cases, initial responses give way to resistance due to reactivation of the pathway or compensatory signaling. Wnt inhibitors remain largely investigational but are promising, particularly in tumors resistant to immunotherapy [22].

**Mechanisms of therapeutic resistance:** resistance mechanisms are diverse:

- MAPK reactivation: secondary NRAS mutations, BRAF splice variants, or MEK mutations.
- PI3K rebound: RTK upregulation or PTEN loss underlies resistance to PI3K inhibitors.
- Wnt plasticity: stromal Wnt ligand secretion circumvents tumor cell–intrinsic inhibition.
- TME-driven resistance: TAMs secrete HGF, activating MET and downstream PI3K/

MAPK; CAFs remodel ECM stiffness, activating FAK/YAP.

**Combinatorial and adaptive strategies:** rational approaches include:

- Vertical inhibition: blocking multiple nodes in the same pathway (e.g., BRAF + MEK + ERK).
- Horizontal inhibition: simultaneously targeting parallel pathways (e.g., MEK + PI3K).
- Integration with immunotherapy: MAPK and PI3K signaling modulate PD-L1 expression and antigen presentation, while Wnt/β-catenin contributes to T-cell exclusion. Trials are testing MEK plus PD-1 blockade or PI3Kγ inhibition plus checkpoint therapy [20,23].
- Adaptive dosing: intermittent schedules may mitigate toxicities and prevent feedback-driven resistance.

**Biomarkers for patient stratification**: precision targeting requires biomarkers. Genomic alterations (KRAS, BRAF, PIK3CA, PTEN, APC, CTNNB1) guide patient selection, but dynamic biomarkers such as phospho-ERK, phospho-AKT, or nuclear β-catenin may better reflect pathway activity. Liquid biopsies capturing circulating tumor DNA (ctDNA) and exosomal signatures offer minimally invasive tools for real-time monitoring [24].

**Perspectives in Latin America and Colombia:** implementation of pathway-targeted therapies in Latin America faces barriers, including limited access to molecular diagnostics, variable drug availability, and fragmented healthcare systems[25]. Yet progress is being made as next-generation sequencing panels are increasingly available in referral centers in Colombia, and molecular testing for KRAS/NRAS/BRAF in colorectal cancer is now standard practice.

Opportunities include:

- Minimal but strategic biomarker panels: focusing on high-yield mutations (KRAS/NRAS, BRAF, PIK3CA, PTEN, APC, CTNNB1, HER2).
- Expanded immunohistochemistry: assessing phospho-proteins (ERK, AKT, S6) and nuclear β-catenin as surrogates of activity.
- Collaborative biobanks and organoid platforms: to test pathway inhibitors ex vivo.
- Clinical trials inclusion: international collaborations to increase patient access to novel inhibitors and immunotherapy combinations.

By strengthening molecular oncology infrastructure, Colombia and neighboring countries can integrate pathway-based therapies into clinical care, reducing disparities in cancer outcomes.

## Conclusions

Oncogenic signaling in cancer is not the product of isolated pathways but an emergent property of a dense, adaptive network. The MAPK, PI3K/AKT/mTOR, and Wnt/β-catenin pathways exemplify this principle, functioning as hubs of proliferation, metabolism, and cell fate while extensively communicating with one another and with auxiliary networks. Their integration

with tumor microenvironmental cues further enhances tumor plasticity and resilience.

Therapeutic progress has been achieved through pathway-specific inhibitors, but adaptive resistance remains the rule. Recognizing the centrality of crosstalk invites a paradigm shift: therapies must target signaling networks rather than linear cascades. Rational combinations, functional biomarkers, and integration with immunotherapy will be essential to translate molecular insights into durable clinical benefit.

In Latin America and Colombia, where healthcare resources are variable, implementing precision oncology requires innovative strategies that balance cost-effectiveness with scientific rigor. Building diagnostic capacity, fostering regional research collaborations, and securing access to clinical trials are necessary steps toward equitable delivery of cutting-edge cancer care.

**Funding** None to declare.

**Conflict of interest** Dr. Andrés F. Cardona reports grants from Merck Sharp & Dohme, Boehringer Ingelheim, Roche, Bristol-Myers Squibb, and The Foundation for Clinical and Applied Cancer Research – FICMAC., other from Pfizer, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, MSD, BMS, Celldex, Roche, personal fees from Merck Sharp & Dohme, Boehringer Ingelheim, Roche, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Novartis, Celldex Therapeutics, Foundation Medicine, Eli Lilly and Foundation for Clinical and Applied Cancer Research – FICMAC, outside the submitted work.

**Authorship contribution** The authors declare that the study is original. Both authors contributed equally to the design, execution, and revision of the final text.

## References

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 2011;144(5):646-674. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013

2. Sever R, Brugge JS. Signal Transduction in Cancer. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(4):a006098. Available from: https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006098

3. Prior IA, Hood FE, Hartley JL. The Frequency of Ras Mutations in Cancer. Cancer Res. 2020;80(14):2969-2974. Available from: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-3682

4. Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, Bagrodia S,

Cantley LC, Abraham RT. The PI3K Pathway in Human Disease. Cell. 2017;170(4):605-635. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.029

5. Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer. Oncogene. 2017;36(11):1461-1473. Available from: https://doi.org/10.1038/onc.2016.304

6. Panciera T, Azzolin L, Cordenonsi M, Piccolo S. Mechanobiology of YAP and TAZ in physiology and disease. Nat Rev Mol Cell Biol. 2017;18(12):758-770. Available from: https://doi.org/10.1038/nrm.2017.87

7. Guardavaccaro D, Clevers H. Wnt/β-Catenin and MAPK Signaling: Allies and Enemies in Different Battlefields. Sci Signal. 2012;5(219):pe15-pe15. Available from: https://doi.org/10.1126/scisignal.2002921

8. Dhillon AS, Hagan S, Rath O, Kolch W. MAP kinase signalling pathways in cancer. Oncogene. 2007;26(22):3279-3290. Available from: https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210421

9. Hu ZI, O'Reilly EM. Therapeutic developments in pancreatic cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2024;21(1):7-24. Available from: https://doi.org/10.1038/s41575-023-00840-w

10. Sholl LM. A narrative review of BRAF alterations in human tumors: diagnostic and predictive implications. Precis Cancer Med. 2020;3:26. Available from: https://doi.org/10.21037/pcm-20-39

11. Lito P, Rosen N, Solit DB. Tumor adaptation and resistance to RAF inhibitors. Nat Med. 2013;19(11):1401-1409. Available from: https://doi.org/10.1038/nm.3392

12. Rozengurt E, Soares HP, Sinnet-Smith J. Suppression of feedback loops mediated by PI3K/mTOR induces multiple overactivation of compensatory pathways: an unintended consequence leading to drug resistance. Mol Cancer Ther. 2014;13(11):2477-2488. Available from: https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0330

13. Bolós V, Gasent JM, López-Tarruella S, Grande E. The dual kinase complex FAK-Src as a promising therapeutic target in cancer. OncoTargets Ther. 2010;3:83-97. Available from: https://doi.org/10.2147/ott.s6909

14. Manning BD, Toker A. AKT/PKB Signaling: Navigating the Network. Cell. 2017;169(3):381-405. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.001

15. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. N Engl J Med. 2014;371(20):1877-1888. Available from: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406037

16. Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, Bagrodia S, Cantley LC, Abraham RT. The PI3K pathway in human disease. Cell. 2017;170(4):605-635. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.029

17. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;380(20):1929-1940. Available from: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904

18. Fuso P, Muratore M, D'Angelo T, et al. PI3K Inhibitors in Advanced Breast Cancer: The Past, The Present, New Challenges and Future Perspectives. Cancers. 2022;14(9):2161. Available from: https://doi.

org/10.3390/cancers14092161

19. Clevers H, Nusse R. Wnt/β-catenin signaling and disease. Cell. 2012;149(6):1192-1205. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.012

20. Spranger S, Bao R, Gajewski TF. Melanoma-intrinsic β-catenin signalling prevents anti-tumour immunity. Nature. 2015;523(7559):231-235. Available from: https://doi.org/10.1038/nature14404

21. Zhong Z, Sepramaniam S, Chew XH, et al. PORCN inhibition synergizes with PI3K/mTOR inhibition in Wnt-addicted cancers. Oncogene. 2019;38(40):6662-6677. Available from: https://doi.org/10.1038/s41388-019-0908-1

22. Zhang Y, Wang X. Targeting the Wnt/β-catenin signaling pathway in cancer. J Hematol OncolJ Hematol Oncol. 2020;13:165. Available from: https://doi.org/10.1186/s13045-020-00990-3

23. Kaneda MM, Messer KS, Ralainirina N, et al. PI3Kγ is a molecular switch that controls immune suppression. Nature. 2016;539:437-442. Available from: https://doi.org/10.1038/nature19834

24. Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. Nat Rev Cancer. 2017;17(4):223-238. Available from: https://doi.org/10.1038/nrc.2017.7

25. Calderón-Aparicio A, Orue A. Precision oncology in Latin America: current situation, challenges and perspectives. Ecancermedicalscience. 2019;13:920. Available from: https://doi.org/10.3332/ecancer.2019.920

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología
Biología molecular tumoral: de la básica a la clínica • Volumen 13 - Número 1
Suplemento

REVISIÓN

# Citogenómica en cáncer

## Cytogenomics in cancer

»Luz Karime Yunis H [1]
»Mike Vásquez [1]
»Juan José Yunis [1]

[1] Servicios Médicos Yunis Turbay – Instituto de Genética, Bogotá, Colombia

Recibido el 01 de julio de 2025. Aceptado el 24 de diciembre de 2025

https//doi.org/10.51643/22562915.849

## Resumen

**Introducción:** la citogenómica combina herramientas citogenéticas clásicas con tecnologías genómicas avanzadas para estudiar alteraciones estructurales del genoma, lo que ha revolucionado el diagnóstico y el tratamiento del cáncer en el contexto de la medicina de precisión.

**Métodos:** se realizó una revisión narrativa basada en 57 fuentes científicas publicadas entre 2010 y 2025, seleccionadas mediante búsqueda en PubMed, Scopus, Web of Science y Google Scholar. Se incluyeron artículos originales, revisiones, guías clínicas y documentos técnicos. Se utilizaron palabras clave como citogenómica, cáncer, NGS, OGM, medicina de precisión, multiómicas e inteligencia artificial.

**Resultados:** las técnicas citogenómicas como cariotipo, FISH, MLPA, microarreglos, NGS y mapeo óptico genómico, permiten detectar alteraciones genómicas con valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico. La integración con inteligencia artificial mejora la eficiencia y precisión del análisis. Asimismo, los enfoques multiómicos permiten caracterizar mejor los perfiles tumorales y descubrir nuevas dianas terapéuticas. Guías clínicas internacionales y proyectos colaborativos han reforzado su implementación.

*** Autor para correspondencia:** Juan José Yunis, MD, MSc.
**Dirección:** Cl. 86b #49D-28 piso 4, Bogotá, Colombia.
**Correo electrónico:** jjy@yunis.co
https//doi.org/10.51643/22562915.849
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/

**Conclusiones:** la citogenómica, combinada con la inteligencia artificial y el análisis multiómico, está redefiniendo el abordaje clínico del cáncer. Aunque persisten desafíos técnicos y éticos, su adopción en medicina personalizada continúa en expansión.

**Palabras clave:** citogenética; genómica; neoplasia; multiómica; medicina de precisión.

## Abstract

**Introduction:** cytogenomics integrates classical cytogenetics with advanced genomic tools to identify structural genome alterations, reshaping cancer diagnosis and treatment within precision medicine.

**Methods:** a narrative review was conducted using 57 sources from 2010 to 2025, retrieved from PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar. Included materials were original articles, reviews, clinical guidelines, and technical documents. Keywords included cytogenomics, cancer, NGS, OGM, precision medicine, multi-omics, and artificial intelligence.

**Results:** techniques such as karyotyping, FISH, MLPA, microarrays, NGS, and optical genome mapping enable high-resolution detection of clinically relevant genomic alterations. Integration with artificial intelligence improves analytic accuracy. Multiomic strategies enhance tumor profiling and discovery of novel therapeutic targets. Clinical guidelines and international initiatives support clinical adoption.

**Conclusions:** cytogenomics, strengthened by AI and multi-omics, is transforming the clinical management of cancer. Despite technological and ethical challenges, its role in personalized oncology continues to expand.

**Keywords:** cytogenetics; genomics; neoplasia; multi-omics; precision medicine.

## Resumen gráfico




| Puntos clave |
|---|
| • La citogenómica surge como disciplina que fusiona métodos clásicos, como el cariotipo y FISH, con tecnologías modernas, como microarreglos, secuenciación de nueva generación (NGS) y mapeo óptico del genoma (OGM), lo que permite el análisis integral de alteraciones genómicas estructurales, numéricas y moleculares en el cáncer. |
| • Esta herramienta ha demostrado ser crucial en el diagnóstico, la clasificación y el seguimiento de neoplasias hematológicas como leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos, así como de tumores sólidos y sarcomas, al detectar anomalías con implicaciones pronósticas y terapéuticas directas. |
| • La incorporación de inteligencia artificial en el análisis citogenómico ha optimizado la automatización de procesos diagnósticos y la interpretación de variantes estructurales. A su vez, la convergencia con plataformas multiómicas (genómica, epigenómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica) ha ampliado la caracterización tumoral y fortalecido la medicina de precisión. |
| • La utilidad clínica de la citogenómica está respaldada por guías internacionales como la OMS (5.ª edición), NCCN, ELN, ESMO y ACMG, que promueven su uso en diagnóstico, estratificación pronóstica, selección terapéutica y seguimiento de la enfermedad mínima residual. |
| • Entre los desafíos figuran la estandarización de informes, el acceso equitativo a tecnología de alto costo, la interpretación de variantes de significado incierto y la necesidad de formación especializada. |

## Introducción

### Citogenómica: evolución, impacto clínico y aplicaciones oncológicas

La citogenómica ha revolucionado la investigación oncológica al permitir la detección e interpretación integral de la estructura y función del genoma, combinando herramientas citogenéticas y genómicas para entender su implicación en procesos fisiopatológicos. Esta disciplina desempeña un papel crucial en el diagnóstico del cáncer, al identificar alteraciones genéticas que permiten implementar estrategias terapéuticas dirigidas[1]. La citogenómica integra la citogenética convencional (cariotipo) con tecnologías genómicas como la hibridación *in situ* fluorescente (FISH), los microarreglos cromosómicos (CMA), la secuenciación de siguiente generación (NGS), el mapeo óptico genómico (OGM), la Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) y los métodos basados en PCR, entre otros. Estas herramientas permiten la detección de anomalías estructurales y numéricas del genoma en distintas escalas de resolución, ampliando significativamente el espectro de identificación de variantes. En el contexto de la medicina personalizada, la citogenómica se ha convertido en una herramienta esencial para la caracterización molecular de neoplasias, enfermedades genéticas hereditarias y desórdenes del desarrollo. Asimismo, orienta decisiones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas con un enfoque cada vez más individualizado[2,3].

En el desarrollo histórico de la citogenómica, el análisis cromosómico convencional (citogenética) ocupó un lugar central en la genética médica y la investigación oncológica desde los años 70 y 80, mediante técnicas como el bandeo cromosómico[3]. El hallazgo del cromosoma Filadelfia en la leucemia mieloide crónica[4] y la posterior identificación del gen MYC en el linfoma de Burkitt[5] marcaron hitos fundacionales en la comprensión del cáncer como una enfermedad genómica[6]. A partir de la década de 1990, el avance de la biología molecular desplazó parcialmente la citogenética clásica, imponiendo una visión de la resolución del genoma únicamente a través de la secuenciación y la genómica estructural. Este cambio motivó la adopción del término *citogenómica*, que empezó a utilizarse en 1999 y fue consolidado institucionalmente por asociaciones científicas como la American Cytogenomics Conference y la European Cytogenomics Conference a partir de 2018 y 2019, respectivamente[3], y el sistema de nomenclatura internacional cambió su nombre a International System of Cytogenomic Nomenclature (ISCN) en 2016[7].

La citogenómica, en su definición más integradora, no se limita a la identificación de alteraciones genéticas, sino que incorpora tecnologías moleculares avanzadas para estudiar la dinámica del genoma, su organización nuclear y los mecanismos reguladores asociados. Bajo el concepto de *chromosomics*, propuesto por Claussen en 2005[8], la citogenómica aborda la relación entre la arquitectura tridimensional de los cromosomas y la expresión génica, lo que abre nuevas perspectivas para entender fenómenos como el efecto posicional, la plasticidad nuclear y las variaciones estructurales no evidentes por citogenética convencional[3].

En oncología, la citogenómica ha facilitado el diseño de estrategias terapéuticas basadas en alteraciones genéticas específicas, como mutaciones en EGFR, HER2 o reordenamientos en BCR::ABL, que son blanco de terapias dirigidas[5]. Estas herramientas permiten, además, detectar variantes estructurales complejas y submicroscópicas, lo que contribuye a una mejor estratificación del riesgo y a una toma de decisiones clínicas más precisa[1,9]. El progreso técnico también ha facilitado la integración de plataformas multiómicas (transcriptómica, epigenómica y proteómica) y el uso de la inteli-

gencia artificial, dando lugar a una medicina genómica personalizada. Esta transformación convierte la citogenómica en una disciplina de alta precisión, orientada a la identificación de biomarcadores, la predicción de la respuesta terapéutica y el seguimiento del tratamiento[1,3,9]. Hoy en día, la citogenómica representa una herramienta indispensable en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de neoplasias malignas, combinando su enfoque integrador con tecnologías emergentes como la secuenciación de célula única, el mapeo óptico del genoma y el análisis 3D del genoma[1,3,9]. Esta evolución continúa ampliando el potencial clínico y científico del campo, consolidando su lugar central en la medicina de precisión.

## Métodos

Se realizó una revisión narrativa con el objetivo de sintetizar la literatura relevante sobre el papel de la citogenómica en el cáncer. Para ello, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica estructurada en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science y Google Scholar, complementada con documentos técnicos y guías clínicas de organismos internacionales como la OMS, NCCN, ELN, ESMO y el ACMG.

Se consideraron publicaciones y literatura publicadas entre 2010 y 2025, en inglés o español, que abordaran herramientas citogenómicas, así como enfoques relacionados con medicina de precisión, biomarcadores genómicos y estrategias multiómicas. Se excluyeron publicaciones duplicadas, reportes de casos aislados y artículos sin revisión por pares. La estrategia de búsqueda utilizó combinaciones de términos MeSH y palabras clave como: citogenómica, cáncer, secuenciación de nueva generación, mapeo óptico genómico, medicina de precisión, enfoques multi-ómicos e inteligencia artificial. La selección se realizó según el título y el resumen, seguida de la lectura completa de los documentos pertinentes. Del total de registros identificados se seleccionaron 58 referencias relevantes, incluidos artículos originales, revisiones sistemáticas o narrativas, guías clínicas actualizadas y documentos metodológicos. A partir de este conjunto de evidencias, se construyó una visión crítica sobre la evolución y la utilidad clínica de la citogenómica en el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento personalizado del cáncer.

## Resultados

### Citogenética convencional

La citogenética es una rama de la biología que estudia la estructura, la función y la herencia de los cromosomas[3]. Su origen histórico se remonta a mediados del siglo XIX con las primeras observaciones microscópicas de estructuras filamentosas en núcleos celulares por el botánico suizo Nägeli, que más tarde fueron denominadas por Waldeyer en 1888 como cromosomas[10]. El desarrollo de la citogenética clínica comenzó con el descubrimiento del número correcto de cromosomas humanos (46) en 1956 por Tjio y Levan, y la posterior identificación de alteraciones numéricas asociadas a síndromes genéticos, como la trisomía 21 (síndrome Down) o la monosomía X (síndrome Turner)[10]. Además de su aplicación en oncología, esta técnica es fundamental en el diagnóstico de síndromes genéticos, infertilidad, pérdida gestacional recurrente, análisis prenatal y preimplantacional, así como en la investigación básica para estudiar los mecanismos de evolución cromosómica, la estabilidad genómica, la especiación y la organización tridimensional del genoma[3,10].

La citogenética convencional es una técnica que permite analizar los cromosomas median-

te la observación del cariotipo al microscopio para identificar anomalías en el número o la estructura cromosómica, tales como aneuploidías, deleciones, duplicaciones, inversiones y translocaciones[1,11]. Esta técnica se considera no dirigida, ya que no requiere conocimientos previos sobre la alteración genética para su uso, lo que la hace útil como primer abordaje diagnóstico en diversas patologías[1,12].

Las muestras habitualmente utilizadas incluyen aspirados de médula ósea y de sangre periférica, así como biopsias de tejidos sólidos[11,12]. Dado que el análisis requiere células en división, estas deben cultivarse in vitro hasta alcanzar la metafase, en la que los cromosomas están más condensados y visibles. Esta necesidad limita su aplicación a células con capacidad mitótica activa, como las derivadas de neoplasias hematológicas[12]. Desde el punto de vista técnico, la citogenética convencional presenta una resolución limitada que oscila entre 5 y 10 megabases (Mb). Esto significa que solo se pueden detectar alteraciones cromosómicas de gran tamaño, visibles al microscopio. No permite identificar aberraciones submicroscópicas ni cambios puntuales a nivel génico[3,12].

Entre sus principales ventajas se destaca su capacidad para detectar anomalías cromosómicas, tanto balanceadas como no balanceadas, sin necesidad de una hipótesis diagnóstica previa[1]. Además, permite el estudio clonal, la estratificación del riesgo y la caracterización de la evolución genómica tumoral mediante la identificación de clones relacionados o no entre sí[3,12]. También es una herramienta económica en comparación con otras técnicas moleculares, lo que mantiene su vigencia en muchos laboratorios clínicos[11]. Las limitaciones de la técnica incluyen su incapacidad para detectar alteraciones submicroscópicas, como variaciones en el número de copias (CNV) o translocaciones crípticas, que sí son visibles mediante técnicas más modernas como FISH, microarreglos o secuenciación[3]. Además, requiere un cultivo celular exitoso, por lo que depende de la viabilidad de la muestra, lo que la hace intensiva en tiempo, insumos y personal entrenado[10,11].

**Citogenética molecular**

**Hibridación in situ fluorescente (FISH):** la hibridación *in situ* fluorescente (FISH, por sus siglas en inglés) es una técnica de citogenética molecular que permite detectar y localizar secuencias específicas de ADN dentro de los cromosomas o de los núcleos celulares. Utiliza sondas de ADN marcadas con fluorocromos que se hibridan de forma complementaria con regiones genómicas diana, lo que permite su visualización mediante microscopía de fluorescencia[3]. Esta metodología puede aplicarse tanto en células en metafase como en interfase, lo que la hace especialmente útil para tejidos con baja tasa de proliferación celular.

El estudio de FISH se utiliza ampliamente en una variedad de muestras biológicas, incluyendo sangre periférica, médula ósea, aspirados tumorales, tejidos frescos, cortes histológicos fijados y embebidos en parafina[1,3]. Esta versatilidad la ha convertido en una herramienta indispensable tanto en contextos clínicos como en investigación, especialmente cuando no es viable el cultivo celular.

El desarrollo de FISH tiene sus raíces en la hibridación *in situ* radioactiva, introducida en 1969 por Gall y Pardue, que empleaba sondas marcadas con isótopos radiactivos. La baja resolución, el tiempo de exposición prolongado y los riesgos biológicos de estas técnicas llevaron a la implementación de métodos fluorescentes en los años 80, que ofrecieron mayor precisión, seguridad y eficiencia[13]. Desde entonces, la técnica de FISH ha evolucionado como una herramienta clave en el diagnóstico prenatal, la evaluación de síndromes genéticos, la clasificación de neoplasias hematológicas y sólidas, el

análisis forense y la evaluación cromosómica[11,14].

En años recientes, se han desarrollado variantes avanzadas como FISH multicolor (M-FISH), cariotipo espectral (SKY), Fiber-FISH y FISH combinada con citometría de flujo, las cuales han permitido ampliar las capacidades de análisis estructural del genoma, mejorar la resolución espacial y aumentar la sensibilidad en la detección de alteraciones genéticas[9,15]. La resolución de FISH supera ampliamente a la de la citogenética convencional. Usualmente permite detectar alteraciones del orden de 100 kilobases (Kb) a 1 megabase (Mb), aunque el uso de sondas de menor tamaño y técnicas como Fiber-FISH pueden alcanzar una resolución de hasta 1 Kb[3,13]. Esta capacidad permite identificar deleciones submicroscópicas, amplificaciones genómicas y reordenamientos crípticos con alta especificidad.

Esta técnica presenta múltiples ventajas, entre las que destaca la posibilidad de detectar anomalías estructurales específicas como deleciones, duplicaciones, translocaciones, inversiones y aneuploidías. Además, puede aplicarse a células no proliferativas, lo que amplía su utilidad en tejidos diferenciados o fijados. Las variantes multicolor, como SKY, permiten la visualización simultánea de todos los cromosomas en distintos colores, lo que facilita el análisis de cariotipos complejos o altamente reordenados[2,14].

No obstante, tiene limitaciones inherentes. Se trata de una técnica dirigida, lo que implica que sólo permite detectar alteraciones previamente conocidas o sospechadas, limitando su capacidad de exploración genómica global. Además, el número de sondas que pueden utilizarse simultáneamente está restringido por la capacidad de discriminación espectral del sistema de detección y su eficacia depende en gran medida de la calidad del material biológico y de las condiciones técnicas del procedimiento[3,13].

**Hibridación Genómica Comparativa en Microarreglos (aCGH), SNP arrays y la Amplificación Dependiente de Ligación Multiplex (MLPA):** la hibridación genómica comparativa en microarreglos (aCGH) y los microarreglos de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP arrays) son herramientas moleculares que permiten el análisis del genoma con alta resolución, al identificar ganancias o pérdidas de material genético en regiones específicas del genoma, sin necesidad de división celular activa ni de cultivo *in vitro*[1,3]. El desarrollo de la hibridación genómica comparativa (CGH) convencional en los años noventa permitió el análisis de desequilibrios genómicos sin necesidad de metafases, pero sus limitaciones de resolución condujeron al desarrollo de la aCGH basada en microarreglos. Posteriormente, la incorporación de sondas SNP, que, además de la detección de CNV, permiten la identificación de alteraciones de copia neutra, como la pérdida de heterocigosidad (LOH/ROH) y la disomía uniparental (UPD), junto con el avance de las plataformas, permitió la creación de microarreglos híbridos capaces de proporcionar datos de CNV y de genotipo en un mismo ensayo[3,10]. Este progreso ha sido clave para la integración de la citogenómica en el diagnóstico clínico de enfermedades genéticas, anomalías del desarrollo, trastornos hematológicos y tumores sólidos[5,16].

Las tecnologías de microarreglos han evolucionado según el objetivo molecular del análisis. Dentro del espectro citogenómico, pueden distinguirse al menos cuatro tipos de plataformas. El aCGH se basa en la hibridación comparativa entre el ADN de estudio y ADN control, marcados con fluoróforos distintos, sobre un arreglo de sondas de ADN genómico, el cual permite la detección de CNV con una resolución que puede alcanzar 50–100 kb dependiendo de la densidad del arreglo. Aunque proporciona cobertura genómica global, no permite identificar reordenamientos

estructurales balanceados[3,10]. Los SNP arrays, en cambio, utilizan una única muestra hibridada a una matriz de sondas complementarias, y se enfocan en detectar la presencia o ausencia de secuencias específicas, así como la genotipificación de polimorfismos comunes[3,17].

Por otro lado, los microarreglos de expresión génica permiten cuantificar simultáneamente la expresión de miles de genes mediante la hibridación de sondas específicas de mRNA marcadas con cDNA. Se utilizan ampliamente en estudios de regulación génica, de progresión tumoral, de respuesta terapéutica y de caracterización de perfiles transcriptómicos[16,18]. Aunque su aplicación es más investigativa que diagnóstica estructural, aporta información funcional valiosa. Adicionalmente, los microarreglos para la farmacogenética están diseñados para detectar variantes en genes asociados al metabolismo de fármacos y predecir la eficacia o la toxicidad de los tratamientos. Se utilizan en medicina personalizada para individualizar los regímenes terapéuticos y evitar reacciones adversas, especialmente en oncología, psiquiatría y cardiología[17,18]. Cada una de estas plataformas presenta características técnicas específicas en cuanto a la densidad de sondas, el tipo de marcadores, los requisitos de la muestra y la capacidad de análisis bioinformático. Tanto la aCGH como los arrays de SNP y otras plataformas descritas utilizan ADN genómico de alta calidad. Las muestras comúnmente empleadas incluyen sangre periférica, médula ósea, tejido tumoral (fresco o parafinado), cultivos celulares, líquido amniótico y vellosidades coriónicas, y no se requieren células en división ni cultivos prolongados[1,10]. No obstante, las técnicas de aCGH y SNP array presentan limitaciones como sensibilidad limitada para mosaicismos de bajo porcentaje, no detección de alteraciones estructurales balanceadas como traslocaciones e inversiones, no informan con precisión la ubicación cromosómica exacta de los CNV, lo que en algunos casos requiere validación con técnicas adicionales como FISH o PCR, e identificación de variantes de significado incierto (VUS) cuya interpretación es compleja[1,3,10].

La amplificación dependiente de ligación multiplex (MLPA) es una técnica molecular desarrollada en los años 2000 que permite detectar simultáneamente múltiples CNV y/o variantes puntuales en regiones específicas del ADN. Consiste en la hibridación de sondas pares específicas del ADN de interés, seguida de una reacción de ligación que solo ocurre si ambas sondas se alinean correctamente. Luego, los productos ligados se amplifican por PCR, y se analizan mediante electroforesis capilar, lo que permite cuantificar variaciones relativas en la señal[19]. Esta técnica permite detectar deleciones y duplicaciones submicroscópicas que no pueden observarse mediante cariotipo o FISH, y ha demostrado ser eficaz en el diagnóstico de síndromes genéticos, enfermedades hereditarias y neoplasias hematológicas, como leucemia linfoblástica aguda[3,19]. Aunque no permite identificar la secuencia exacta ni detectar reordenamientos cromosómicos complejos, su precisión en la detección de CNV la convierte en una valiosa herramienta complementaria en la citogenómica[20].

**Secuenciación de Siguiente Generación (NGS):** la secuenciación de siguiente generación (NGS, por sus siglas en inglés) es una técnica de alto rendimiento que permite analizar el ADN a nivel de nucleótido, proporcionando una caracterización genómica precisa y exhaustiva. A través de esta tecnología, es posible aplicar enfoques como paneles dirigidos, secuenciación del exoma completo (WES) o del genoma completo (WGS), según el objetivo clínico o investigativo[21,23]. NGS permite realizar millones de secuencias en paralelo, lo que representa una ventaja clave frente a técnicas convencionales como la secuenciación de Sanger[10,24]. El desarrollo de NGS se vio motivado por las limita-

ciones de la secuenciación de primera generación. La introducción de tecnologías como Roche 454, Illumina y SOLiD entre 2004 y 2006 marcó el inicio de la llamada segunda generación de secuenciación, lo que permitió realizar análisis masivos a menor costo y con mayor velocidad[21,24]. Posteriormente, surgieron plataformas de tercera generación, como PacBio y Oxford Nanopore, que ofrecen lecturas más largas[3,22].

Además de su papel en investigación básica, NGS tiene aplicaciones clínicas, incluyendo el diagnóstico de enfermedades raras, el tamizaje neonatal, la farmacogenómica y la tipificación HLA de alta resolución. En oncología, se ha convertido en una herramienta central para la detección de mutaciones somáticas, la identificación de fusiones génicas y la evaluación de biomarcadores de respuesta terapéutica[1,12]. También se emplea en análisis de ADN libre circulante (cfDNA), metilación del ADN, RNA-Seq, y estudios de microbioma, extendiendo su utilidad a biopsia líquida, inmunogenómica y metagenómica[25,26].

La técnica de NGS puede realizarse a partir de ADN extraído de múltiples tipos de muestras, incluyendo sangre periférica, médula ósea, biopsias tumorales sólidas y ADN circulante libre en plasma (cfDNA). Esta versatilidad permite su uso tanto en contextos invasivos como en contextos mínimamente invasivos[21,23]. También se emplea con ARN (RNA-Seq), con células individuales (scRNA-seq) y con muestras ambientales o microbiológicas, lo que amplía su aplicabilidad a estudios de metagenómica, transcriptómica y microbioma[1,24]. En el ámbito clínico, se han adaptado protocolos específicos para tejido fijado en parafina (FFPE), muestras neonatales y ADN de baja calidad como el cfDNA tumoral[25]. Dependiendo de la plataforma y del protocolo de preparación de bibliotecas, la fidelidad de lectura puede superar el 99%, lo que incluso permite la identificación de variantes de baja frecuencia en mezclas celulares heterogéneas[22]. La elección entre métodos de captura híbrida y PCR depende del objetivo: la primera se prefiere para análisis de regiones amplias, la segunda para regiones focalizadas[25,26].

La profundidad de cobertura, es decir, cuántas veces se ha leído una misma región del genoma, es un parámetro clave para la precisión del análisis. Coberturas altas (por ejemplo: >500×) aumentan la capacidad de distinguir mutaciones reales de artefactos de secuenciación. Asimismo, los algoritmos bioinformáticos utilizados en la etapa de análisis de datos han mejorado significativamente, incorporando modelos de control de calidad, detección de variantes, filtrado de ruido y anotación funcional de mutaciones[1,22].

Entre las ventajas de la técnica de NGS se encuentran: a) su capacidad para realizar un análisis genómico integral y simultáneo de múltiples genes o regiones en una sola corrida; b) su alta resolución y sensibilidad analítica, ya que permite detectar variantes de un solo nucleótido (SNV), inserciones o deleciones pequeñas (indels), CNV y reordenamientos estructurales complejos; c) la identificación de alteraciones somáticas y germinales relevantes para el pronóstico, la predicción de respuesta a tratamientos y el seguimiento de la enfermedad mínima residual[23]; d) escalabilidad; e) reducción del costo por base secuenciada; y, f) la posibilidad de estudiar genomas completos o exomas en una sola corrida, lo que facilita el descubrimiento de biomarcadores y nuevas dianas terapéuticas[1,2,24]. Sin embargo, esta técnica también presenta limitaciones importantes. La interpretación de los resultados puede ser compleja, especialmente en el caso de variantes de significado incierto (VUS) o de la detección de hallazgos incidentales, que plantean desafíos

éticos relacionados con la comunicación de resultados no solicitados o clínicamente ambiguos[23,27], lo que requiere experiencia especializada y validación clínica[2,24]. Asimismo, la implementación de NGS implica costos significativos, tanto en tecnología como en infraestructura para el almacenamiento y análisis de grandes volúmenes de datos[22].

Otra limitación destacable es la dificultad para detectar ciertas variantes estructurales complejas mediante lecturas cortas, lo que ha motivado el desarrollo de tecnologías híbridas o de largo alcance, como PacBio y Nanopore, que complementan los análisis convencionales[3,5]. Además, el rendimiento puede verse comprometido en regiones de alta complejidad genómica, como secuencias repetitivas, regiones ricas en GC, o pseudogenes, que presentan retos para el alineamiento y la llamada de variantes[26].

**Mapeo óptico genómico (OGM)**: el mapeo óptico genómico (OGM, por sus siglas en inglés) es una técnica avanzada que permite la detección precisa de variantes estructurales a gran escala mediante el análisis físico de moléculas de ADN de ultra alto peso molecular. El principio fundamental de los OGM consiste en etiquetar con fluorocromos secuencias específicas del ADN, que luego se alinean en nanoestructuras o nanochips. Posteriormente, se capturan imágenes de estas moléculas extendidas para identificar anomalías estructurales como translocaciones, inversiones, inserciones y deleciones[3,28].

La técnica de OGM fue desarrollada como una alternativa complementaria a métodos como el cariotipo convencional, FISH y microarreglos, que presentan limitaciones para detectar variantes equilibradas, complejas o en regiones repetitivas del genoma. Su introducción clínica se aceleró con la comercialización de la plataforma Saphyr por Bionano Genomics, que optimizó el flujo de trabajo para uso diagnóstico[29]. La técnica ha sido aplicada con éxito en estudios de desórdenes del neurodesarrollo[30], diagnóstico prenatal[31] y en el estudio de leucemias, linfomas y mieloma múltiple, revelando alteraciones genómicas para la estratificación del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas[32,33].

Esta metodología se realiza con ADN extraído de muestras frescas de sangre periférica, médula ósea o tejidos tumorales. La obtención de ADN de alta calidad e integridad es crítica, ya que la técnica requiere fragmentos de al menos 150 kb para un mapeo efectivo[31,34]. También puede aplicarse en células cultivadas, productos de concepción, líneas celulares y biopsias tumorales con alto contenido celular, incluidas células plasmáticas CD138+ en el caso del mieloma múltiple (MM)[32]. Desde el punto de vista técnico, no se realiza secuenciación nucleotídica, sino que se obtiene un perfil estructural del genoma basado en la disposición y patrones de marcas fluorescentes. Su resolución se sitúa entre 500 pares de bases y varias kb, lo que permite detectar variantes que a menudo no se identifican con técnicas convencionales como el cariotipo o la FISH[3]. Esta tecnología ha sido optimizada recientemente para uso clínico en leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfocítica crónica (LLC), donde ha demostrado ser superior al cariotipo convencional al revelar variantes no detectadas previamente y al mejorar la estratificación pronóstica[34,35]. Adicionalmente, ha sido capaz de detectar fenómenos complejos, como la cromotripsis, reordenamientos múltiples y eventos estructurales, que no son accesibles mediante lecturas cortas ni arrays[36]. La combinación de OGM con WGS ha demostrado mejorar la caracterización genómica en condiciones de alta heterogeneidad estructural[37].

Entre las principales ventajas de los OGM se

encuentran su capacidad para identificar reorganizaciones genómicas complejas de forma no dirigida, su rapidez en comparación con estudios combinados de cariotipo y FISH, y su potencial para reemplazar múltiples pruebas en un único análisis estructural integral[28,38]. También ha mostrado una alta concordancia con métodos convencionales y una tasa significativa de hallazgos adicionales clínicamente relevantes, lo cual ha motivado su incorporación como herramienta complementaria en laboratorios de citogeómica clínica[33,39]. No obstante, los OGM también presentan limitaciones. No permite detectar variantes puntuales como SNV ni indels, por lo que debe complementarse con técnicas de secuenciación cuando se requiere un análisis nucleotídico[3]. Además, requiere muestras no fijadas y con ADN de muy alta calidad, lo que limita su aplicabilidad en tejidos conservados en parafina o en muestras degradadas[28,31]. Asimismo, puede presentar dificultades para mapear regiones altamente repetitivas del genoma, así como centrómeros y telómeros[29]. Finalmente, su implementación clínica aún está limitada por el alto costo del equipo, la necesidad de personal capacitado y la infraestructura tecnológica especializada, aunque su adopción está creciendo en centros especializados y estudios multicéntricos han demostrado su factibilidad en entornos clínicos[34,38]. En la Tabla 1 se presenta una comparación de las técnicas citogenómicas utilizadas en el cáncer.

**Tabla 1.**

Técnicas citogenómicas utilizadas en el diagnóstico y caracterización del cáncer.

| | Cariotipo | Fish | Microarreglos | Secuenciación de siguiente generación (NGS) | Mapeo óptico genómico |
|---|---|---|---|---|---|
| **Requerimientos de la muestra y procesamiento** | | | | | |
| Muestra | Células vivas con capacidad de división | Fresca, congelada, FFPE | Fresca, congelada, FFPE | Fresca, congelada, FFPE | Fresca |
| Preparación de la muestra | Cultivos directos o de corta duración | Cosecha directa, células fijadas, pre-tratamiento | Extracción de ADN genómico | Extracción de ADN genómico | Preparación según el fabricante |
| Análisis y visualización | Análisis de bandeo cromosómico | Región cubierta por sondas marcadas con fluorescencia, análisis bajo microscopio | ADN genómico extraído se hibrida con sondas genómicas dispuestas en un chip; la señal de hibridación se lee mediante un escáner láser | Diseño de regiones cubiertas para secuenciar, análisis mediante pipeline bioinformático y visualización | Las fibras de ADN marcadas linealizadas se visualizan ópticamente |

| | Cariotipo | Fish | Microarreglos | Secuenciación de siguiente generación (NGS) | Mapeo óptico genómico |
|---|---|---|---|---|---|
| Mínimo de células analizadas | 20 células (metafases) | 200 células (principalmente núcleos interfásicos) | No se cuentan células, se requiere ng de ADN genómico | No se cuentan células, se requiere ng de ADN genómico | 0,2 millones de células |
| Tiempo de respuesta | ~2-5 días | 1 - 3 días | ~2 semanas | ~2–4 semanas | 4 días |
| **Resolución y detección de alteraciones** | | | | | |
| Resolución celular | Alteraciones en el genoma célula a célula | Análisis de loci célula a célula | Alteraciones en el genoma | Alteraciones en el genoma | Alteraciones en el genoma |
| Resolución genómica | >5–10Mb | ~100 kb | ~10 kb | 1 bp | 500 bp |
| Aneuploidía | Si | Si | Si | Si | Si |
| Euploidía | Si | Si | Si | Si | Si |
| Ganancias y pérdidas | Si | Si | Si | Si | Si |
| Traslocaciones, inversiones e inserciones | Si | Si | Solo desbalanceadas | Solo alteraciones desbalanceadas (balanceadas con WGS) | Si |
| Complejidad genómica | Si | Si | Si | Si | Si |
| Resolución clonal | Depende del índice mitótico de las células anormales | ~5% | >20% de células | <5% de células | <5-10% de células |
| Heterogeneidad clonal y evolución clonal | Si | Si | No | No | No |
| **Consideraciones de costo y viabilidad** | | | | | |
| Equipo inicial y configuración | Microscopía óptica | Microscopía de fluorescencia | Escáneres láser, software/tuberías de bioinformática | Secuenciadores, software/canalizaciones bioinformáticas | Máquina de imágenes con cámara de súper resolución |
| Consumibles principales | Despreciable | Sondas | Chips de matriz y kits de preparación de ADN | Biblioteca de ADN y kits de secuenciación | Chips y reactivos específicos |

*Nota:* NGS= Next Generation Sequencing.

**Inteligencia artificial en citogenómica:** la inteligencia artificial (IA) se define como la capacidad de los sistemas computacionales para ejecutar tareas que tradicionalmente requieren inteligencia humana, tales como el aprendizaje, la toma de decisiones, el reconocimiento visual y el procesamiento del lenguaje natural. En el ámbito de las ciencias biomédicas, la IA ha emergido como una herramienta disruptiva, con aplicaciones que abarcan desde la predicción de riesgo hasta la interpretación de datos multiómicos. Subdisciplinas como *machine learning*, *deep learning*, y las redes neuronales convolucionales han revolucionado campos como la oncología, la genética clínica y la patología computacional[40,41]. El volumen y complejidad de los datos generados por las plataformas citogenómicas han superado la capacidad analítica humana, generando una necesidad urgente de automatización y soporte computacional. En este contexto, la IA se presenta como una solución estratégica para aumentar la eficiencia, estandarizar la interpretación y reducir la variabilidad interobservador en citogenómica. La sinergia entre IA y citogenómica es particularmente evidente en aplicaciones como el análisis de cariotipos mediante reconocimiento automático de traslocaciones, deleciones e inversiones que antes requerían análisis manual[42], la detección de variantes estructurales complejas y eventos crípticos como cromotripsis o fusiones génicas múltiples[2], la identificación de aneuploidías y el monitoreo clonal, incluso en muestras de baja calidad o baja celularidad[43,44] y la automatización de pruebas prenatales y oncológicas[45-48]. Estos avances posicionan a la IA como una herramienta estratégica para fortalecer la precisión, la velocidad y la escalabilidad del diagnóstico citogenómico. El análisis integrativo de datos multiómicos (genómica, transcriptómica, epigenómica) mediante IA representa una de las líneas más prometedoras en medicina de precisión. Los modelos multivariantes permitirán identificar firmas moleculares complejas con valor diagnóstico y terapéutico[43,45].

Entre los retos y limitaciones, se encuentran: a) la mayoría de los algoritmos han sido desarrollados y validados en entornos controlados, lo cual limita su generalización clínica; b) la supervisión experta sigue siendo esencial para garantizar la precisión diagnóstica, especialmente en casos con ambigüedades morfológicas o baja calidad de imagen[42,46]; c) la falta de estandarización en los formatos de imagen, protocolos de anotación y entrenamiento de algoritmos dificulta la interoperabilidad entre plataformas y limita la creación de modelos multisitio robustos, lo cual representa una barrera para la implementación clínica a gran escala[42,44]; d) el uso de IA en genética plantea cuestiones éticas relacionadas con la privacidad de los datos, el consentimiento informado, la equidad en el acceso a la tecnología y el riesgo de sesgos en los algoritmos entrenados con datos no representativos; e) la implementación responsable requiere marcos regulatorios y mecanismos de auditoría algorítmica[40,49]; y, f) se requiere avanzar hacia marcos regulatorios globales que garanticen la validación, trazabilidad y seguridad de los sistemas de IA aplicados a la genética, esto incluye certificación de software, estandarización de pruebas y auditoría de sesgos[42,49].

## Integración de enfoques multiómicos en citogenómica del cáncer

La integración de datos multiómicos en la citogenómica representa una nueva frontera para comprender el cáncer en toda su complejidad genética. La multiómica se define como la integración de múltiples capas biológicas (genómica, transcriptómica, epigenómica, proteómica y metabolómica) para caracterizar de manera integral los procesos celulares y patológicos. Esta aproximación permite pasar de un diagnóstico basado únicamente en altera-

ciones estructurales del ADN, como las detectadas por citogenética convencional, a una visión funcional y dinámica del genoma tumoral, lo que facilita el desarrollo de estrategias de medicina personalizada más precisas y efectivas[50,51].Cada tipo de *ómica* aporta una dimensión clave del funcionamiento celular: la genómica permite identificar variantes estructurales y mutaciones puntuales; la transcriptómica analiza la expresión génica alterada; la epigenómica estudia modificaciones que regulan la transcripción sin alterar la secuencia de ADN; la proteómica evalúa la expresión y modificación de proteínas; y la metabolómica caracteriza perfiles bioquímicos relacionados con el metabolismo celular y tumoral[52,53].

Estas capas permiten comprender cómo las reorganizaciones cromosómicas complejas (frecuentes en neoplasias hematológicas y tumores sólidos) afectan la regulación génica, la formación de nuevas dianas terapéuticas o la evasión inmunológica[54]. La caracterización funcional de variantes estructurales previamente consideradas inciertas ha mejorado la estratificación pronóstica en neoplasias hematológicas y sarcomas[55]. Proyectos internacionales como TCGA (The Cancer Genome Atlas), PCAWG (Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes), HPP (Human Proteome Project) y EJP-RD (European Joint Programme on Rare Diseases) han generado bases de datos públicas que integran millones de datos multiómicos, lo que permite validar hipótesis biológicas y descubrir nuevos biomarcadores en oncología molecular[56,57]. Sin embargo, a ello se suman aspectos éticos, como la protección de la privacidad de los datos ómicos, el consentimiento informado sobre hallazgos incidentales, y la equidad en el acceso a tecnologías de alto costo. Todo ello conlleva la necesidad de políticas claras y marcos regulatorios en torno al uso clínico de datos multiómicos integrados en citogenómica del cáncer[55].

## Conclusiones: consideraciones futuras

La implementación clínica generalizada de estas herramientas aún enfrenta importantes barreras. Entre ellas se incluyen la disparidad en el acceso a tecnologías avanzadas entre los centros de atención, la necesidad de personal altamente capacitado para interpretar resultados complejos y la carencia de una estandarización global de los informes citogenómicos. A esto se suma la dificultad inherente a la interpretación de variantes de significado incierto (VUS), especialmente aquellas localizadas en regiones no codificantes o estructuralmente complejas, que a menudo requieren validación funcional adicional antes de que puedan ser clínicamente interpretables[20,58].

En el horizonte próximo, las perspectivas de la citogenómica se orientan hacia su integración con plataformas multiómicas que incluyan transcriptómica, epigenómica y proteómica, lo que generará un abordaje holístico del perfil tumoral. La implementación de herramientas basadas en IA para el análisis automatizado de cariotipos, la identificación de patrones estructurales complejos y la predicción de la respuesta terapéutica promete acelerar el proceso diagnóstico y optimizar la estratificación de riesgo. Además, la interoperabilidad con historias clínicas electrónicas y registros moleculares contribuirá a consolidar una medicina de precisión más dinámica, escalable y centrada en el paciente[46].

**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


1. Ribeiro IP, Melo JB, Carreira IM. Cytogenetics and Cytogenomics Evaluation in Cancer. Int J Mol Sci [Internet]. 2019;20(19):4711. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms20194711

2. Chebly A. Cancer cytogenetics in the era of artificial intelligence: shaping the future of chromosome analysis. Future Oncol [Internet]. 2024;20(31):2303-5. Disponible en: https://doi.org/10.1080/14796694.2024.2385296

3. Liehr T, editor. Cytogenomics. London San Diego, Calif: Academic Press; [Internet]. 2021. Disponible en: https://doi.org/10.1016/C2020-0-00086-1

4. Nowell PC. The minute chromosome (Phl) in chronic granulocytic leukemia. Blut [Internet]. 1962;8(2):65-6. Disponible en: https://doi.org/10.1007/BF01630378

5. Bernheim A. Cytogenomics of cancers: From chromosome to sequence. Mol Oncol [Internet]. 2010;4(4):309-22. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.molonc.2010.06.003

6. Rowley JD. The critical role of chromosome translocations in human leukemias. Annu Rev Genet [Internet]. 1998;32(1):495-519. Disponible en: https://doi.org/10.1146/annurev.genet.32.1.495

7. McGowan-Jordan J, Hastings RJ, Moore S, editores. ISCN 2020: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2020) [Internet]. Karger; 2020. Disponible en: https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-06867-2

8. Liehr T. From Human Cytogenetics to Human Chromosomics. Int J Mol Sci [Internet]. 2019;20(4):826. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms20040826

9. Casper RM, Leonard K, Mpho M, Bono N, et al. Recent Molecular Techniques in Cytogenetics. Genetics. IntechOpen. [Internet]. 2025. Disponible en: http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.1005877

10. Durmaz AA, Karaca E, Demkow U, Toruner G, Schoumans J, Cogulu O. Evolution of Genetic Techniques: Past, Present, and Beyond. BioMed Res Int [Internet]. 2015;2015:461524. Disponible en: https://doi.org/10.1155/2015/461524

11. Alhussain AH, Alquwayi WA, Alkuwaiti YAA, Almehainy AM, Alkhathami AA. Applications of Cytogenetics and Cytogenomics Evaluation techniques in cancer diagnosis: A review. Int J Health Sci [Internet]. 2019;3(S1):336-51. Disponible en: https://doi.org/10.53730/ijhs.v3ns1.15214

12. Balciuniene J, Ning Y, Lazarus HM, et al. Cancer cytogenetics in a genomics world: Wedding the old with the new. Blood Rev [Internet]. 2024;66:101209. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.blre.2024.101209

13. Nath J, Johnson KL. A Review of Fluorescence in Situ Hybridization (FISH): Current Status and Future Prospects. Biotech Histochem [Internet]. 2000;75(2):54-78. Disponible en: https://doi.org/10.3109/10520290009064150

14. Marina AM. Fluorescence in situ hybridization (FISH). En: Arsham MS, Barch MJ, Lawce HJ, editores. The AGT Cytogenetics Laboratory Manual [Internet]. 4.a ed. Wiley; 2017. p. 717-831. Disponible en: https://doi.org/10.1002/9781119061199.ch16

15. Ha J, Cho H, Lee TG, et al. Cytogenetic testing by fluorescence in situ hybridization is improved by plasma cell sorting in multiple myeloma. Sci Rep [Internet]. 2022;12(1):8287. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41598-022-11676-w

16. Davé BJ, Sanger WG. Genomic microarray technologies for the cytogenetics laboratory. En: The AGT Cytogenetics Laboratory Manual [Internet]. Wiley; 2017. p. 903-36. Disponible en: https://doi.org/10.1002/9781119061199.ch18

17. Heller MJ. DNA Microarray Technology: Devices, Systems, and Applications. Annu Rev Biomed Eng [Internet]. 2002;4:129-53. Disponible en: https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.4.020702.153438

18. Bumgarner R. Overview of DNA Microarrays: Types, Applications, and Their Future. Curr Protoc Mol Biol [Internet]. 2013;101(1):22.1.1-22.1.11. Disponible en: https://doi.org/10.1002/0471142727.mb2201s101

19. Wang Y, Liehr T. The Need for a Concert of Cytogenomic Methods in Chromosomic Research and Diagnostics. Genes [Internet]. 2025;16(5):533. Disponible en: https://doi.org/10.3390/genes16050533

20. Rack KA, van den Berg E, Haferlach C, et al. European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. Leukemia [Internet]. 2019;33:1851-67. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41375-019-0378-z

21. Hu T, Chitnis N, Monos D, Dinh A. Next-generation sequencing technologies: An overview. Hum Immunol [Internet]. 2021;82(11):801-11. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.02.012

22. Cheng C, Fei Z, Xiao P. Methods to improve the accuracy of next-generation sequencing. Front Bioeng Biotechnol [Internet]. 2023;11:982111. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.982111

23. Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol [Internet]. 2024;35(7):588-606. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.04.005

24. Satam H, Joshi K, Mangrolia U, et al. Next-Generation Sequencing Technology: Current Trends and Advancements. Biology [Internet]. 2023;12(7):997. Disponible en: https://doi.org/10.3390/biology12070997

25. Yohe S, Thyagarajan B. Review of Clinical Next-Generation Sequencing. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2017;141(11):1544-57. Disponible en: https://doi.org/10.5858/

arpa.2016-0501-RA

26. Slatko BE, Gardner AF, Ausubel FM. Overview of Next-Generation Sequencing Technologies. Curr Protoc Mol Biol [Internet]. 2018;122(1):e59. Disponible en: https://doi.org/10.1002/cpmb.59

27. Dey SK. Technological Advances in Cancer Cytogenetics. Genetics. IntechOpen [Internet]. 2024. Disponible en: http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.1008240

28. Gerding WM, Tembrink M, Nilius-Eliliwi V, et al. Optical genome mapping reveals additional prognostic information compared to conventional cytogenetics in AML/MDS patients. Int J Cancer [Internet]. 2022;150(12):1998-2011. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ijc.33942

29. Barseghyan H, Eisenreich D, Lindt E, et al. Optical Genome Mapping as a Potential Routine Clinical Diagnostic Method. Genes [Internet]. 2024;15(3):342. Disponible en: https://doi.org/10.3390/genes15030342

30. Schrauwen I, Rajendran Y, Acharya A, et al. Optical genome mapping unveils hidden structural variants in neurodevelopmental disorders. Sci Rep [Internet]. 2024;14(1):11239. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41598-024-62009-y

31. Sahajpal NS, Mondal AK, Fee T, et al. Clinical Validation and Diagnostic Utility of Optical Genome Mapping in Prenatal Diagnostic Testing. J Mol Diagn [Internet]. 2023;25(4):234-46. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2023.01.006

32. Zou YS, Klausner M, Ghabrial J, et al. A comprehensive approach to evaluate genetic abnormalities in multiple myeloma using optical genome mapping. Blood Cancer J [Internet]. 2024;14(1):78. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41408-024-01059-x

33. Kanagal-Shamanna R, Puiggros A, Granada I, et al. Integration of Optical Genome Mapping in the Cytogenomic and Molecular Work-Up of Hematological Malignancies: Expert Recommendations From the International Consortium for Optical Genome Mapping. Am J Hematol [Internet]. 2025;100(6):1029-48. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ajh.27688

34. Ballesta-Alcaraz L, Bernal M, Vilchez JR, et al. Application of Optical Genome Mapping for the Diagnosis and Risk Stratification of Myeloid and Lymphoid Malignancies. Int J Mol Sci [Internet]. 2025;26(12):5763. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms26125763

35. Levy B, Baughn LB, Akkari Y, et al. Optical genome mapping in acute myeloid leukemia: a multicenter evaluation. Blood Adv [Internet]. 2023;7(7):1297-307. Disponible en: https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007583

36. Shim Y, Koo YK, Shin S, et al. Comparison of Optical Genome Mapping With Conventional Diagnostic Methods for Structural Variant Detection in Hematologic Malignancies. Ann Lab Med [Internet]. 2024;44(4):324-34. Disponible en: https://doi.org/10.3343/alm.2023.0339

37. Tsai MJM, Kao HJ, Chen HH, et al. Optical genome mapping with whole genome sequencing identifies complex chromosomal structural variations in acute leukemia. Front Genet [Internet]. 2025;16:1496847. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fgene.2025.1496847

38. Lestringant V, Guermouche-Flament H, Jimenez-Pocquet M, et al. Cytogenetics in the management of hematological malignancies: An overview of alternative technologies for cytogenetic characterization. Curr Res Transl Med [Internet]. 2024;72(3):103440. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.retram.2024.103440

39. Toruner GA, Hu S, Loghavi S, et al. Clinical Utility of Optical Genome Mapping as an Additional Tool in a Standard Cytogenetic Workup in Hematological Malignancies. Cancers [Internet]. 2025;17(9):1436. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers17091436

40. Singh G, Kamalja A, Patil R, et al. A comprehensive assessment of artificial intelligence applications for cancer diagnosis. Artif Intell Rev [Internet]. 2024;57(7):179. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s10462-024-10783-6

41. Maqsood K, Hagras H, Zabet NR. An overview of artificial intelligence in the field of genomics. Discov Artif Intell [Internet]. 2024;4(1):9. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s44163-024-00103-w

42. Jeziorski K, Olszewski R. Artificial Intelligence in Oncology. Appl Sci [Internet]. 2025;15(1):269. Disponible en: https://doi.org/10.3390/app15010269

43. Walter W, Haferlach C, Nadarajah N, et al. How artificial intelligence might disrupt diagnostics in hematology in the near future. Oncogene [Internet]. 2021;40(25):4271-80. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41388-021-01861-y

44. Duong D, Solomon BD. Artificial intelligence in clinical genetics. Eur J Hum Genet [Internet]. 2025;33(3):281-8. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41431-024-01782-w

45. Zhou Y, Xu L, Zhang L, Shi D, Wu C, Wei R, et al. Enhancing chromosomal analysis efficiency through deep learning-based artificial intelligence graphic analysis. Discov Appl Sci [Internet]. 2024;6:299. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s42452-024-05980-5

46. Rosenblum LS, Holmes J, Taghiyev AF. The Emergence of Artificial Intelligence-Guided Karyotyping: A Review and Reflection. Genes [Internet]. 2025;16(6):685. Disponible en: https://doi.org/10.3390/genes16060685

47. Felici A, Peduzzi G, Pellungrini R, Campa D. Artificial intelligence to predict cancer risk, are we there yet? A comprehensive review across cancer types. Eur J Cancer [Internet]. 2025;228:115716. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2025.115716

48. Macheka S, Ng PY, Ginsburg O, et al. Prospective evaluation of artificial intelligence (AI) applications for use in cancer pathways following diagnosis: a systematic review. BMJ Oncol [Internet]. 2024;3(1):e000255. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmjonc-2023-000255

49. Shirazi AZ, Tofighi M, Gharavi A, Gomez GA. The Application of Artificial Intelligence to Cancer Research: A Comprehensive Guide. Cancer Control [Internet]. 2024;31:15330338241250324. Disponible en: https://doi.org/10.1177/15330338241250324

50. Mani S, Lalani SR, Pammi M. Genomics and multiomics in the age of precision medicine. Pediatr Res [Internet]. 2025;97:1399-1410. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41390-025-04021-0

51. Zack M, Stupichev DN, Moore AJ, et al. AI and

Multi-Omics in Pharmacogenomics: A New Era of Precision Medicine. Mayo Clin Proc Digit Health [Internet]. 2025;3(3):100246. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.mcpdig.2025.100246

52. Shao Y, Lv X, Ying S, Guo Q. Artificial Intelligence-Driven Precision Medicine: Multi-Omics and Spatial Multi-Omics Approaches in Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). Front Biosci-Landmark [Internet]. 2024;29(12):404. Disponible en: https://doi.org/10.31083/j.fbl2912404

53. Kioroglou D, Gil-Redondo R, Embade N, et al. Multi-omic integration sets the path for early prevention strategies on healthy individuals. Npj Genomic Med [Internet]. 2025;10:35. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41525-025-00491-7

54. Raufaste-Cazavieille V, Santiago R, Droit A. Multi-omics analysis: Paving the path toward achieving precision medicine in cancer treatment and immuno-oncology. Front Mol Biosci [Internet]. 2022;9:962743. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.962743

55. Ikwelle TA, Ihim AC, Ozuruoke DFN, et al. Multi-Omics Integration in Personalized Medicine: Advancing Laboratory Diagnostics and Precision Therapeutics in the Era of Individualized Healthcare. J Drug Deliv Ther [Internet]. 2025;15(5):132-42. Disponible en: https://doi.org/10.22270/jddt.v15i5.7121

56. Molla G, Bitew M. Revolutionizing Personalized Medicine: Synergy with Multi-Omics Data generation, Main Hurdles, and Future Perspectives. Biomedicines [Internet]. 2024;12(12):2750. Disponible en: https://doi.org/10.3390/biomedicines12122750

57. Mohr AE, Ortega-Santos CP, Whisner CM, et al. Navigating Challenges and Opportunities in Multi-Omics Integration for Personalized Healthcare. Biomedicines [Internet]. 2024;12(7):1496. Disponible en: https://doi.org/10.3390/biomedicines12071496

58. Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute Myeloid Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. Am J Hematol [Internet]. 2025;100(5):860-91. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ajh.27625

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología
Biología molecular tumoral: de la básica a la clínica • Volumen 13 - Número 1
Suplemento

REVISIÓN

# 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-Gómez[3]

[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.

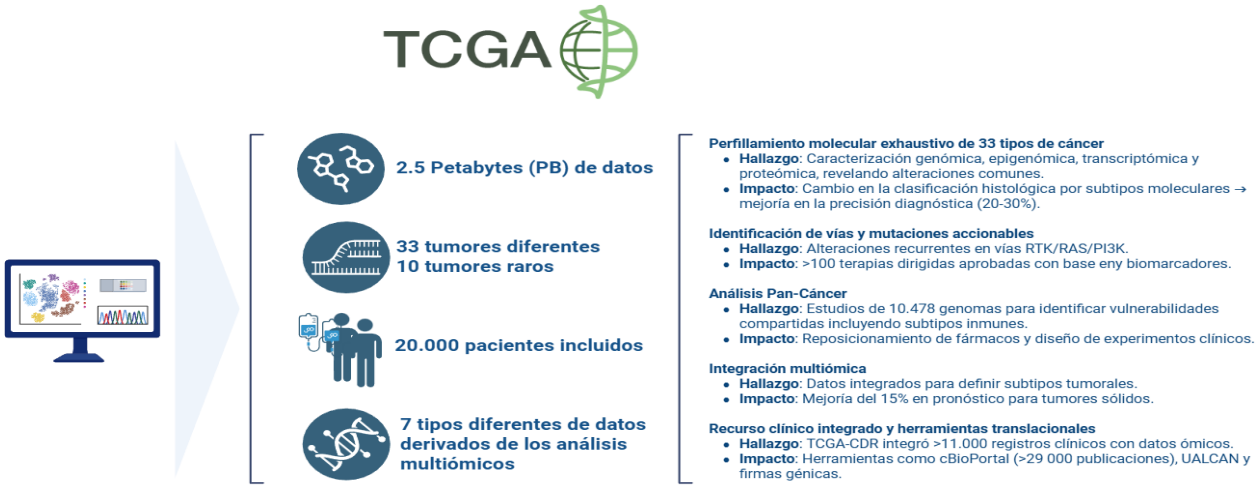
**Methods:** a structured literature search was conducted in PubMed, EMBASE, and Web of Science to identify publications related to TCGA, including studies reporting its results, methodological approaches, limitations, and clinical and translational implications.

**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 afectado[1]. 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 celular[2].

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 2003[3]. 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 clínica[4]. 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 celular[5]. 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 efectiva[4]. 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 biológicas[7]. 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 TCGA[8]. 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 mundo[6].

### Objetivos y estructura del proyecto

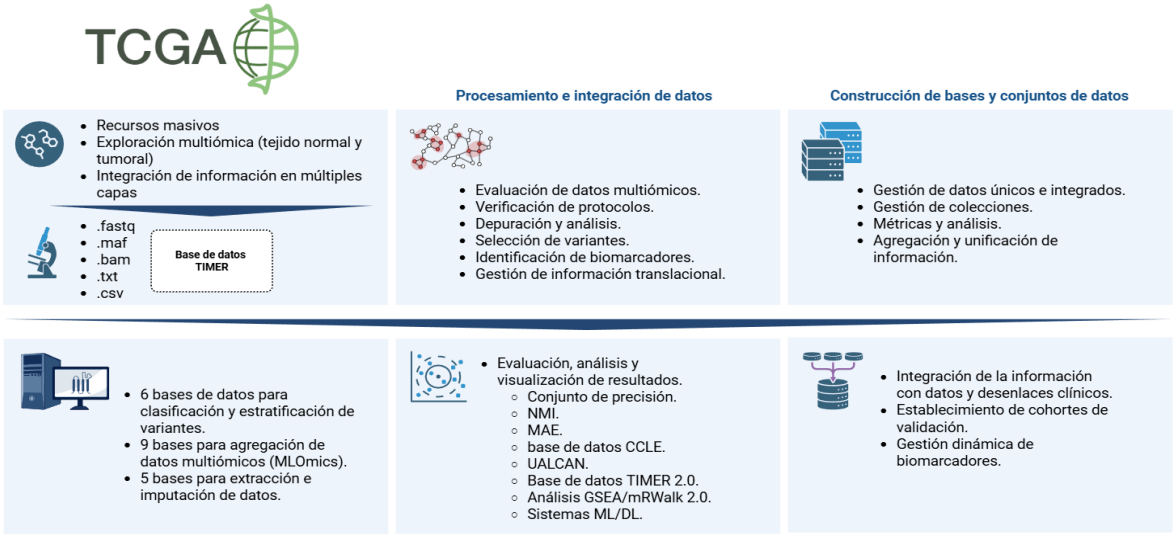
TCGA se planteó con tres grandes objetivos desarrollados progresivamente a medida que avanzaba el proyecto[9]. En primer lugar, se buscó describir y catalogar las alteraciones genómicas implicadas en la oncogénesis de diversos tipos de tumores, creando así un atlas completo de perfiles genómicos del 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 escala[9]. 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 cáncer[6].

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 definido[9]. 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 estudiado[7]. 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 transcriptómico) 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 completo[10]. 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 CpG[9]. 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 integrado 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 resumidos[5]. Si bien todos los niveles están disponibles al público, para acceder a los datos de los niveles I y II se deben solicitar permisos especiales[5].

## 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 biológicos[9]. 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 cáncer[9].

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 conocimiento[6]. 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 genómica[9].

**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 cromófobas | 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 recopilados[9]. 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 coordinada[11]. 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 cáncer[11].

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 descritos[11].

- Por vías de señalización: estudian el papel que cada vía desempeña en el desarrollo de los tumores[11].

**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 celular[12]. 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 quimioterapia[12].

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 tratamiento[13]. En particular, se demostró la similitud de los patrones genéticos entre los tumores de colon y recto, lo que explica los desenlaces terapéuticos similares[13]. Adicionalmente, se describieron los subtipos moleculares del carcinoma de mama: Luminal A, Luminal B, Basal-like y HER-2 positivo[14]. 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 tumor[14]. 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 adyuvante[13].

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 alquilantes[7]. 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 concordante[7].

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 inestables[13]. 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 tradicional[8]. 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 tumores[8]. 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 inmunoterapia[8].

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 cáncer[8]. 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 tumorales[13]. 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 pulmón[13].

TCGA también ha traído avances indiscutibles en el área de los biomarcadores terapéuticos y pronósticos, que ahora se utilizan ampliamente en la práctica clínica[9]. 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/PDGFRA 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 tumor[16].

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 tumores[17].

**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 publicaciones[8]. 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 tumorales[8].

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 limitada[7]. 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 tratamientos[18].

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 dirigida[7]. 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 contextos[7].

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 cáncer[19]. 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 educación[4].

## 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 constituye 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


1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

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.

7. 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.

8. 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.

9. National Cancer Institute. The Cancer Genome Atlas Program (TCGA) [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga

10. 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 Alas: 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. Dittrich 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.

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología

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

REVISIÓN

# Secuenciación de próxima generación. ¿Es la última frontera?

## Next-generation sequencing. Is it the final frontier?

»Alejandro Ruiz-Patiño[1]

[1] Unidad de Genética Clínica/Biobanco-CTIC, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

Recibido el 06 de septiembre de 2025. Aceptado el 19 de enero de 2026

https//doi.org/10.51643/22562915.833

## Resumen

La secuenciación de próxima generación (NGS) ha revolucionado la oncología, desde su rol inicial en la secuenciación del genoma humano hasta convertirse en una herramienta esencial para el diagnóstico, la clasificación, el pronóstico y el tratamiento del cáncer. Su historia se remonta a las técnicas de Maxam-Gilbert y Sanger, evolucionando hacia metodologías de alto rendimiento como la secuenciación masiva paralela. Estos avances permitieron la creación de proyectos clave, como el Genoma Humano, TCGA y el Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer, que sentaron las bases para una comprensión molecular profunda del cáncer. Hoy en día, el NGS permite identificar alteraciones germinales hereditarias, translocaciones tumorales específicas y mutaciones accionables con implicaciones terapéuticas, y constituye una herramienta fundamental en la oncología de precisión. Además, ha potenciado el uso de biopsias líquidas para evaluar la respuesta al tratamiento, detectar enfermedad mínima residual y anticipar progresiones tumorales. Más allá de la práctica clínica, el NGS ha dado paso a la secuenciación unicelular, lo que ha permitido la caracterización del microambiente tumoral y de la interacción célula a célula, revelando fenómenos biológicos previamente inalcanzables. Finalmente, las tecnologías de secuenciación de tercera generación, como las desarrolladas por PacBio y Oxford Nanopore, ofrecen lecturas largas y detección directa de modificaciones epigenéticas, aunque aún presentan limitaciones técnicas. Estas prometen ampliar aún más el conocimiento genómico del cáncer. Así, el NGS representa no solo una herramienta diag-

*** Autor para correspondencia:** Alejandro Ruíz-Patiño, MD. Unidad de Genética Clínica/Biobanco, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia
**Dirección:** Calle 168 #14-69.
**Correo electrónico:** aruiz@fctic.org
https//doi.org/10.51643/22562915.833
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/

nóstica, sino también una plataforma en expansión para el futuro de la oncología, que continúa desafiando los límites del conocimiento.

**Palabras clave:** oncología; genotipificación; secuenciación de próxima generación; genómica.

## Abstract

Next-generation sequencing (NGS) has revolutionized oncology, evolving from its origins in early sequencing techniques, such as Maxam-Gilbert and Sanger, into a central tool for cancer diagnosis, classification, prognosis, and treatment. The advent of high-throughput parallel sequencing enabled landmark initiatives such as the Human Genome Project, The Cancer Genome Atlas (TCGA), and the International Cancer Genome Consortium, laying the foundation for a deep molecular understanding of cancer. Today, NGS is routinely used to detect hereditary germline variants, tumor-specific translocations, and actionable mutations, thus guiding targeted therapies in precision oncology. It also enables liquid biopsies for real-time assessment of treatment response, detection of minimal residual disease, and early identification of resistant clones. Beyond its clinical applications, NGS has evolved into single-cell sequencing technologies, offering unprecedented resolution for studying tumor heterogeneity, immune microenvironments, and dynamic cell–cell interactions. These advances have refined existing tumor classifications and uncovered new prognostic and therapeutic biomarkers. Emerging third-generation sequencing platforms, such as those from PacBio and Oxford Nanopore, offer long-read capabilities and direct detection of epigenetic modifications, eliminating the need for PCR amplification. Despite current limitations in error rates and cost, these technologies have already been instrumental in completing previously unsequenced regions of the human genome, suggesting untapped potential in cancer genomics. In summary, NGS has evolved beyond a sequencing tool—it is a continually expanding platform that pushes the frontiers of cancer biology and clinical care, offering hope for more personalized and effective therapies in the future.

**Keywords:** oncology; genotyping; next-generation sequencing; genomics.

## Resumen gráfico




**Puntos clave**

- Evolución histórica de la secuenciación en oncología: desde las técnicas de Maxam-Gilbert y Sanger hasta la secuenciación masiva paralela, el desarrollo tecnológico ha permitido pasar de secuenciar fragmentos cortos de ADN a analizar genomas completos de forma eficiente y a menor costo.
- La NGS se ha convertido en una herramienta esencial para identificar variantes germinales hereditarias, mutaciones somáticas accionables y biomarcadores como MSI y TMB, transformando el diagnóstico y tratamiento del cáncer.
- La biopsia líquida y el monitoreo dinámico del cáncer: gracias a la alta sensibilidad del NGS, es posible detectar ADN tumoral circulante para evaluar la respuesta al tratamiento, identificar clones de resistencia y estimar la enfermedad mínima residual en tiempo real.
- La secuenciación unicelular y su impacto en la biología tumoral: la secuenciación a resolución celular permite caracterizar la heterogeneidad intratumoral, las poblaciones inmunitarias y la interacción espacial de las células en el microambiente tumoral, aportando nueva información pronóstica y terapéutica.
- El futuro con tecnologías de tercera generación: técnicas emergentes como PacBio y Oxford Nanopore permiten lecturas de larga longitud y análisis epigenéticos sin amplificación por PCR, superando las limitaciones del NGS tradicional y abriendo nuevas fronteras en la genómica oncológica.

## Principios de la secuenciación

La secuenciación de próxima generación, o NGS por sus siglas en inglés (Next Generation Sequencing), se ha consolidado como una herramienta fundamental para el diagnóstico, la clasificación y la investigación en el cáncer. Si bien su uso es conocido por la mayoría de las personas que trabajan en esta área, es importante entender su origen y cómo se posicionó como piedra angular del entendimiento molecular del cáncer[1], ya que, antes de la siguiente generación, siempre hubo una tecnología original.

El término secuenciación consiste en determinar, como su nombre lo indica, una secuencia de ADN en regiones genómicas de interés para evaluar el efecto de conductores conocidos, para el descubrimiento de nuevos marcadores o moduladores, o incluso para la determinación de heterogeneidad tumoral al comparar secuencias diferentes dentro de la misma muestra[2,3]. Uno de los primeros métodos se conoce como la técnica de Maxam y Gilbert, o secuenciación química, que consiste en el clivaje de la secuencia de ADN en diferentes puntos conocidos determinados por su composición química. Una vez se obtenían estos fragmentos, se llevaban a una electroforesis capilar, la cual permitía clasificarlos por tamaño y, dependiendo del tipo de nucleótido al momento del corte, se infería la secuencia[4] . Si bien esta tecnología permitía obtener la secuencia de fragmentos cortos de ADN, su uso resultaba laborioso e ineficiente. En 1977, Frederick Sanger introdujo la secuenciación por terminación de cadenas. En esta metodología, se emplea una polimerasa para elongar la cadena de ADN de interés, pero en la reacción se incorpora una concentración de nucleótidos modificados, conocidos como dideoxinucleótidos (ddNTPs, por sus siglas en inglés), que carecen de grupo hidroxilo en el carbono 3, lo que provoca la terminación de la cadena durante la replicación. Al marcar estas moléculas con un isótopo radioactivo, correr la reacción en cuatro tubos, cada uno empleando una de las 4 bases modificadas, y correr los fragmentos por electroforesis, similar a la secuenciación química, se podría obtener la secuencia de este fragmento[5].

Con la modificación de los ddNTPs, al cambiar el marcador radioactivo por uno fluorescente, cada uno de los cuatro con un color diferente; y en vez de correr en columnas individuales, se puede correr la electroforesis en un mismo capilar. A su vez, un láser excita el fluorocromo y una cámara detecta el color del nucleótido estimulado. De esta forma, según el color, se puede caracterizar el nucleótido en cuestión. Esta simplificación de la técnica permitiría optimizar el proceso y, sumada a la invención de equipos de secuenciación automatizada, permitiría conocerla como secuenciación capilar[6–8]. Si bien la introducción de esta nueva tecnología permitiría incrementar dramáticamente la eficiencia de la secuenciación, cuenta con un límite de hasta 1kb. Esto es producto de un sobrelapamiento de las cadenas a partir de este tamaño y, a su vez, se traduce en la pérdida de la capacidad de diferenciar los nucleótidos[9]. Estas limitaciones hacen que estas técnicas sean consideradas de baja capacidad y se les denomine secuenciación de primera generación.

A pesar de sus inconvenientes, la secuenciación capilar fue la metodología empleada para la secuenciación del genoma humano en sus dos esfuerzos: uno privado, liderado por Celera Genomics bajo dirección de Craig Venter; y otro público, por los institutos de salud de los Estados Unidos (NIH, por sus siglas en inglés), dirigido por Francis Collins. Esta última iniciativa recibió el nombre de Proyecto Genoma Humano en 1990[10]. Su origen se remonta a 1985, cuando se planteó la necesidad de crear un genoma humano de referencia durante un taller organizado por Robert Sinsheimer en la Universidad de California, Santa Cruz[11]. En paralelo,

Renato Dulbecco, presidente del Salk Institute for Biological Sciences, publicaría en *Science* un ensayo traducido al español como "Un punto de inflexión en la investigación sobre el Cáncer: Secuenciando el genoma humano" (Título en inglés: A turning point in cancer research: sequencing the human genome)[12], cimentando las bases de la investigación genómica para el entendimiento del cáncer. Para 1998, Craig Venter, quien había trabajado previamente para el NIH, inicia con fondos de 300 millones de dólares, en contraste con los 3 billones de dólares del proyecto público (Celara Corporation), con la intención de producir la secuencia del genoma de forma más económica y en menos tiempo[13,14]. La diferencia entre ambas iniciativas no radicaba en la técnica de secuenciación, sino en la forma en que se secuenciaba. Para la iniciativa pública, se utilizaba una técnica jerárquica en la que los cromosomas y fragmentos se secuenciaban en orden (método de clon por clon). Por otro lado, Celara emplearía una técnica conocida como secuenciación paralela o *shotgun sequencing*, en la que el genoma completo se fragmentaría y, mediante bioinformática, se ensamblaría a partir de secuencias que se sobrepusieran en fragmentos más grandes[15]. Ambas iniciativas finalizaron la secuenciación para el 2001 y fueron presentadas en *Nature* (la iniciativa pública) y *Science* (la iniciativa privada)[16,17]. Pero fue hasta el 2003 cuando finalizó el análisis de la secuencia del genoma[16]. Considerando el esfuerzo de este megaproyecto de 13 años y 3 billones de dólares, replicar esta iniciativa solo sería posible con el advenimiento de nuevas tecnologías y la reducción de costos.

Interesantemente, por esta época empezaron a realizarse otros descubrimientos sobre genes alterados de forma somática que conducían a procesos oncogénicos. Para 2004, Yardena Samuels y Victor Velculescu, empleando técnicas bioinformáticas, lograron identificar 8 clases, de la I a la III, de las PI3K en el genoma humano. De estos genes se realizó secuenciación capilar directamente sobre tejido de tumores gástricos, de mama, de pulmón, de cerebro y de colon. Los autores lograron identificar mutaciones recurrentes en los exones 9 y 20 del gen *PIK3CA*, perteneciente a la clase I, que eran somáticas en origen [18]. Si bien estudios previos habían logrado identificar mutaciones recurrentes en genes como KRAS, estos emplearon técnicas de detección por hibridación y no de secuenciación, como las mencionadas previamente[19]. Por otro lado, otros miembros de la misma institución, incluyendo a Velculescu, habían identificado previamente otras mutaciones con técnicas similares a la de este estudio en otras tirosinas quinasas sin embargo estas no tendrían el impacto que las que conocemos para *PIK3CA*[20]. Ese mismo año, la técnica de Sanger por secuenciación capilar empezó a implementarse para el descubrimiento de alteraciones somáticas de alto impacto. Con los estudios sobre inhibidores de quinasa de tirosina, en los que el gefitinib fue el primero en ser evaluado, los investigadores encontraron que el efecto de estas terapias era bastante escaso. No fue sino hasta encontrar un grupo de pacientes: jóvenes, asiáticas y no fumadoras, quienes tenían un mejor grado de respuesta, que se realizó un análisis somático con secuenciación capilar. De allí se encontraron, en tres grupos independientes al mismo tiempo, las mutaciones de sensibilidad a los inhibidores de EGFR, puntualmente las L858R y las deleciones del exón 19[21–23]. Es pertinente mencionar que, debido a su capacidad, únicamente podían realizarse análisis gen a gen.

Para entonces, los avances en técnicas de secuenciación dieron origen a nuevas metodologías que recibirían la categoría de nueva generación. El principio de todas estas radica en la secuenciación masiva paralela, donde, en vez de determinar por síntesis un fragmento a la vez, se podrían secuenciar miles de fragmentos al tiempo. La primera de estas técnicas

se conoce como la pirosecuenciación y se basa en una reacción fisicoquímica en la que la unión covalente de dos nucleótidos libera un pirofosfato que puede detectarse. Si se alojan miles de secuencias en pozos correspondientes y se les administra nucleótidos conocidos, en el momento en que se libera un grupo fosfato se infiere que la cadena a ser evaluada es complementaria al nucleótido aplicado. Esta tecnología permitió que el primer genoma secuenciado en esta nueva generación costara cien mil dólares en un lapso de dos meses[24–26]. Otras compañías empezaron a desarrollar nuevas técnicas, entre las cuales se destacan la secuenciación por terminadores reversibles, la secuenciación en semiconductores y la secuenciación por ligación o amplificación en círculos o nanobolas. Estos avances dieron origen a la época conocida como la revolución de la genómica, en la que la capacidad de secuenciación se duplicaba cada 5 meses, con una reducción proporcional de costos entre 2004 y 2010[27]. A pesar de la existencia de diversas tecnologías, Illumina se ha posicionado como líder del mercado. Esta compañía emplea una técnica de amplificación de librería conocida como amplificación en puente, en la que, mediante reacción en cadena de la polimerasa, se crean matrices de fragmentos de alrededor de 200 pares de bases, que se doblan a modo de puentes para su replicación. Para la secuenciación emplean moléculas similares a las ddNTP´s sin embargo con un grupo hidroxi el cual es removido para ligar un fluorocromo, el cual es a su vez removido a la siguiente inserción de base. De esta forma, con cada inclusión de nucleótido, se obtiene una luminiscencia de un color que corresponde a una base; ahora también con las nuevas versiones, con solo dos o un solo color, se puede inferir la base secuenciada[28]. Para ese momento, con la capacidad adicional de secuenciar a un costo menor, el siguiente paso lógico en el cáncer sería el análisis de los genomas completos de diferentes tumores.

En 2006, el NIH lanza The Cancer Genome Atlas (TCGA) o el atlas genómico del cáncer, un proyecto que buscaba catalogar en un plazo de 3 años varios tipos de tumores. En 2009 se lanzó la fase dos, que permitió analizar más de 30 tipos de tumores hasta 2014. La idea de esta iniciativa, similar al proyecto genoma humano, era la publicación de los resultados para permitir a la comunidad científica hacer uso libre de estos datos. Interesantemente y siguiendo la lógica de la complejidad molecular del cáncer, se incluyeron otros análisis que iban más allá de la secuenciación genómica de los tumores e incluían la secuenciación de ARN, microARNs, variantes de nucleótido único para análisis de fenómenos como pérdida de heterocigocidad, análisis de metilaciones y finalmente, estudios de expresión proteica. Con todas estas herramientas, se amplió la clasificación y el entendimiento de los tumores, dejando claro que la secuencia de ADN, en principio, no es suficiente para el análisis holístico de la enfermedad[29]. Los datos de esta iniciativa se combinaron con los resultados del Cancer Genome Proyect lanzado por el Instituto Sanger para el entendimiento de las alteraciones genómicas de los tumores para dar origen, junto con la cooperación de otros países, a la International Cancer Genome Consortium, o consorcio internacional del genoma del cáncer, el cual se puso en marcha en el 2008. Esta iniciativa al igual que el TCGA busca la difusión de la mayor cantidad de contenido genómico con el fin de llevar a la práctica clínica el uso de la genómica[30].

## El impacto clínico actual de la secuenciación por NGS

Con la publicación de los análisis de los datos de los genomas tumorales, se identificaron 127 genes implicados en procesos comunes a varios tipos de tumor. Entre ellos, se demostró que algunos, como TP53 o BAP1, se asociaban a un

pronóstico más adverso. Estos genes, que recibieron el nombre de significantly mutated genes o genes mutados significativos, serían objeto de estudios adicionales y del desarrollo de nuevas moléculas para su tratamiento[29]. Con el paso de las décadas, el uso de NGS se ha consolidado en la práctica clínica en tres grandes aplicaciones.

La primera, siguiendo la evolución histórica, es la determinación de alteraciones germinales hereditarias en pacientes con cáncer. Este tipo de análisis se ha implementado como una herramienta de rutina, incluso con indicación de testeo universal en pacientes con ciertas patologías, como el cáncer de ovario seroso de alto grado. Mediante estudios, ya sea mediante paneles de genes específicos o mediante secuenciación exómica o genómica completa, se busca identificar una etiología hereditaria del cáncer, determinar riesgos individuales y familiares, así como ofrecer consejería genética sobre decisiones secundarias a estos hallazgos. Si bien la tasa de positividad para síndromes de predisposición al cáncer varía según la patología y los criterios empleados para la selección de pacientes, si se realizara un testeo universal, se estima que entre el 17% y el 23% de todos los pacientes con cáncer presentan una variante patogénica o probablemente patogénica de origen germinal[31–34].

La segunda, al emplear análisis de ARN o incluso del transcriptoma completo mediante NGS, puede identificar translocaciones, que son definitorias de un tipo de tumor. Esto se asocia clásicamente con los tumores de tejidos blandos, donde, por ejemplo, los rearreglos de EWS y FLI1 permiten el diagnóstico de tumor de Ewing [35]. Finalmente, y probablemente su uso más relevante en la práctica clínica, es la detección de mutaciones accionables, que determinarán el uso de ciertos medicamentos. Los ejemplos de esto son cada vez más, pero los clásicos incluyen mutaciones de sensibilidad en EGFR en adenocarcinoma pulmonar, mutaciones en PIK3CA en cáncer de mama hormosensible, translocaciones de FGFR2 en carcinoma urotelial o rearreglos de los genes NTRK1-3 en diferentes tipos de tumores, independientemente de su histología. Adicionalmente, aparecen otros marcadores inferidos a partir de la secuenciación de microsatélites, como el MSI (Inestabilidad de microsatélites, por sus siglas en inglés) o la carga mutacional tumoral (TMB), ambos que condicionan un beneficio clínico en pacientes tratados con inmunoterapia[36]. Estos y otros ejemplos serán abordados en los artículos restantes de este número, que tratan patologías específicas, por lo que invitamos al lector a revisarlos.

Por otra parte, el diagnóstico, al igual que el pronóstico y el tratamiento, no constituye el único aspecto evaluable de la enfermedad. Con el advenimiento de las biopsias líquidas, una herramienta que permite analizar el ADN tumoral en sangre u otros fluidos del paciente, se puede, en principio, evaluar la respuesta del tumor a los tratamientos o incluso si persiste tras un tratamiento definitivo[37]. Por un lado, en el seguimiento de la respuesta tumoral se puede evaluar si se produce la aparición de clones de resistencia, lo que permite determinar el tratamiento ante la progresión[38] o incluso realizar un cambio de tratamiento antes de la presentación de una progresión clínica, interceptando su desarrollo con medicamentos específicos[39,40]. Todo esto se debe a la versatilidad del NGS y a su capacidad, gracias a su alta profundidad, de identificar copias de ADN a muy baja concentración en el plasma del paciente[37]. De la misma manera, al aprovechar esta capacidad, podría pensarse que, si la técnica es lo suficientemente sensible como para no detectar ADN tumoral circulante, ello significaría que no hay actividad molecular de la enfermedad. Este concepto recibe el nombre de enfermedad mínima residual o enfermedad molecular residual y se está evaluando en estudios clínicos para definir la necesidad de adyuvancia en cáncer colo-

rrectal o definir el pronóstico en cáncer de mama o de pulmón con intención curativa[41–44].

Con el advenimiento de las vacunas personalizadas y la terapia celular, el NGS se ha posicionado como una herramienta fundamental para su desarrollo. Estas terapias se basan en la creación de productos diseñados para provocar una respuesta inmune contra un antígeno específico, en particular contra la célula tumoral. Para el diseño de estas terapias, se abstrae, mediante secuenciación exómica, genómica o transcriptómica, secuencias únicas del tumor. Se identifican entonces, cambios en el ADN codificante, el cual, al parearse con una muestra germinal del paciente, permite identificar neo antígenos propios de la célula tumoral y de este modo, hacer selección de los mismos para el desarrollo de la terapéutica. Una vez establecida la secuencia de estas nuevas proteínas, se correlaciona con la transcriptómica si estos se encuentran expresados en la célula. Finalmente, mediante una predicción bioinformática, se establece qué de estos péptidos candidatos interactúan con los complejos mayores de histocompatibilidad de los tipos 1 y 2. Con base en estas predicciones de secuenciación, se generan y se administran alrededor de 20 antígenos por vacuna. Es importante resaltar que esta técnica es única para cada paciente[45].

## Más allá de la práctica clínica

Como hemos mencionado previamente, los alcances del NGS nos han permitido la caracterización no solo de la secuencia, sino también de sus consecuencias, de la expresión de los genes mediante la transcriptómica y otros aspectos. Sin embargo, estas mismas técnicas se han aplicado a la resolución unicelular. Tradicionalmente, las células tumorales son lisadas para su contenido genómico ser secuenciado, llevando a la secuenciación indiferencial del material genómico que se administre. Esta secuenciación en Bulk o al granel, no nos permite diferenciar las células de origen, sus genomas individuales o el comportamiento específico, sino que nos arroja un promedio de las células analizadas. Con el advenimiento de las técnicas de creación de librerías de células únicas, el principio cambia: se marca cada célula con un identificador único, que posteriormente permite aislar la secuencia del exoma, genoma o transcriptoma de cada una y ofrecer resolución a nivel celular. Esto, a su vez, permite establecer la identidad celular de cada una de ellas, así como determinar mutaciones emergentes, los genes activados y las funciones actuales de cada una[46–48]. Esto ha abierto drásticamente la visión sobre fenómenos tumorales, tales como la interacción del estroma con el tumor, la presencia y el funcionamiento de células del sistema inmunitario en relación con el cáncer, entre otros. A tal punto se ha avanzado que, al combinar el análisis de célula única con la hibridación *in situ*, se puede obtener información no solo de la parte celular, sino también de su componente espacial y temporal[46]. Los usos de estas tecnologías se basan en la experiencia de la secuenciación Bulk, pero pueden refinar aún más los resultados. El caso de cáncer colorrectal, que se había logrado clasificar empleando la clasificación transcriptómica de consenso, pudo ser refinado aún más al incluir dos subcategorías (iCMS2 e iCMS3), que permitieron detectar la presencia de poblaciones epiteliales malignas, correlacionadas con una mayor sensibilidad a la quimioterapia citotóxica estándar. Estas habrían sido indetectables con métodos usuales[49-58]. En el escenario de la evaluación de respuesta al tratamiento, estudios en diferentes tumores, de los cuales se destaca uno en pacientes con adenocarcinoma de páncreas que habían sido llevados a tratamiento neoadyuvante y posteriormente a cirugía, se evidenció la aparición de diferentes programas celulares tales como la activación de genes asociados a

fenotipos neuroendocrinos y diferenciación de progenitores similares a neurales malignos, ambos, correlacionándose en el tiempo con un pronóstico adverso[50]. En el escenario de la inmunoterapia se han podido caracterizar las diferentes poblaciones linfocitarias y su correlación con la respuesta a inhibidores de punto de control, en asociación con los mecanismos por los cuales se obtiene o se pierde la respuesta. Esto ha permitido demostrar la reactivación de células inmunitarias exhaustas, las cuales se reactivan por efecto de la inmunoterapia, o la aparición de expansiones clonales de linfocitos T citotóxicos infiltrantes tumorales[51,52]. Al combinar esta capacidad con la evaluación espacial o geográfica del tumor, se identifican regiones en las que la composición celular difiere y su función también varía. Así se pudo encontrar no solamente clonas específicas que realizaban transición epitelio mesénquima, sino que la interacción espacial con células aledañas, era la posiblemente responsable de este fenómeno[53].

## La última frontera

Todos estos avances se han realizado sobre técnicas de secuenciación de segunda generación, por lo que se plantea si, con la aparición de la tercera generación y las técnicas de secuenciación de molécula única, el alcance de lo que vemos posible puede cambiar. Las metodologías aquí agrupadas se caracterizan por poder realizar secuencias de fragmentos largos, en comparación al NGS que solo permite analizar fragmentos de 150 a 300 pares de bases, sumado a que no requiere de amplificación por PCR. Una de las tecnologías de esta nueva generación fue desarrollada por Pacific Biosciences (PacBio) la cual utiliza una celda de flujo en donde se secuencia la hebra de interés y excita una fluorescencia cada vez que se incorpora un nuevo nucleótido. Adicional al color, se registra la duración de la misma, en donde las incorporaciones más prolongadas permiten la detección de bases nitrogenadas modificadas, tales como metilaciones. Sumado a que esta tecnología permite la secuenciación de ARN sin necesidad de retro transcripción, como es el caso del NGS, ofrece un flujo simplificado en comparación contra la generación previa [54,55]. Por otro lado, Oxford Nanopore Technologies emplea un poro insertado en una membrana resistente a corrientes eléctricas que, al aplicarse un potencial eléctrico, permite únicamente el paso de electrones por el poro. Una vez que se prepara una librería para formar una horquilla con el ADN y mantener la estructura de la doble hélice, se pasa la molécula por el poro y se registran los cambios en las corrientes eléctricas, que dependen del nucleótido secuenciado. Esto permite analizar hasta un millón de bases por corrida, sin necesidad de realizar síntesis para determinar la secuencia, a diferencia de las tecnologías previamente discutidas[56,57].

Al momento, estas nuevas técnicas no se han implementado de forma masiva en oncología, posiblemente debido a que el NGS es maduro, de bajo costo y con un alto rendimiento. Sin embargo, existen unas limitantes intrínsecas tales como la imposibilidad del NGS de secuenciar fragmentos largos de ADN, sumados a errores producto de la amplificación de PCR y a los llamados falsos positivos durante el ensamblaje de estos fragmentos. Estas dificultades se presentan con una tasa de errores del 5 al 20% con las nuevas tecnologías, por lo que su uso rutinario posiblemente se encuentre en proceso de optimización[58]. La ventaja de las lecturas largas es que permiten una caracterización del genoma mucho más completa, hasta el punto de que fue necesario recurrir a estas tecnologías para completar el 8% del genoma humano que no se había podido secuenciar mediante NGS[59]. Esto indica que existe mucho del genoma de los tumores que, por esta limitante, aún no se conoce ni se comprende si puede o no ser rele-

vante en la práctica clínica futura. Es el equivalente a encontrarnos al borde de ser capaces de viajar a las estrellas habiendo llegado a la Luna. Pero solo con el tiempo sabremos si, con las tecnologías de tercera generación, podremos conocer audazmente lo que el hombre jamás ha conocido.

**Financiamiento** Ninguno.

**Conflicto de interés** El autor declara no tener relaciones de interés comercial o personal en el marco de la investigación que condujo a la elaboración del manuscrito.

**Contribución de autoría** El autor realizó el diseño de la revisión, la redacción del manuscrito y su revisión final.

## Referencias


1. Ghoreyshi N, Heidari R, Farhadi A, Chamanara M, Farahani N, Vahidi M, et al. Next-generation sequencing in cancer diagnosis and treatment: clinical applications and future directions. Discov Oncol. [Internet] 2025;16(1):578. https://doi.org/10.1007/s12672-025-01816-9

2. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, Ramakrishna M, Glodzik D, Zou X, et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. Nature. [Internet] 2016;534:47–54. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature17676

3. Griffith M, Miller CA, Griffith OL, Krysiak K, Skidmore ZL, Ramu A, et al. Optimizing cancer genome sequencing and analysis. Cell Syst. [Internet] 2015;1(3):210–23. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.cels.2015.08.015

4. Gilbert W, Maxam A. The nucleotide sequence of the lac operator. Proc Natl Acad Sci USA. [Internet] 1973;70(12):3581–4. Disponible en: https://doi.org/10.1073/pnas.70.12.3581

5. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc Natl Acad Sci USA. [Internet] 1977;74(12):5463–7. https://doi.org/10.1073/pnas.74.12.5463

6. Ansorge W, Sproat BS, Stegemann J, Schwager C. A non-radioactive automated method for DNA sequence determination. J Biochem Biophys Methods. [Internet] 1986;13(6):315–23. Disponible en: https://doi.org/10.1016/0165-022x(86)90038-2

7. Ansorge W, Sproat B, Stegemann J, Schwager C, Zenke M. Automated DNA sequencing: ultrasensitive detection of fluorescent bands during electrophoresis. Nucleic Acids Res. [Internet] 1987;15(11):4593–602. Disponible en: https://doi.org/10.1093/nar/15.11.4593

8. Hunkapiller T, Kaiser RJ, Koop BF, Hood L. Large-scale and automated DNA sequence determination. Science. [Internet] 1991;254(5028):59–67. Disponible en: https://doi.org/10.1126/science.1925562

9. Al-Shuhaib MBS, Hashim HO. Mastering DNA chromatogram analysis in Sanger sequencing for reliable clinical analysis. J Genet Eng Biotechnol. [Internet] 2023;21(1):115. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s43141-023-00587-6

10. Hood L, Galas D. The digital code of DNA. Nature. [Internet] 2003;421(6921):444–8. https://doi.org/10.1038/nature01410

11. Sinsheimer RL. The Santa Cruz Workshop--May 1985. Genomics. [Internet] 1989;5(4):954–6. Disponible en: https://doi.org/10.1016/0888-7543(89)90142-0

12. Dulbecco R. A turning point in cancer research: sequencing the human genome. Science. [Internet] 1986;231(4742):1055–6. Disponible en: https://doi.org/10.1126/science.3945817

13. Sulston J, Ferry G. The common thread: a story of science, politics, ethics, and the human genome. London: New York : Bantam; 2002. 310 p.

14. Lunshof JE, Bobe J, Aach J, Angrist M, Thakuria JV, Vorhaus DB, et al. Personal genomes in progress: from the human genome project to the personal genome project. Dialogues Clin Neurosci. [Internet] 2010;12(1):47–60. Disponible en: https://doi.org/10.31887/dcns.2010.12.1/jlunshof

15. Roach JC, Boysen C, Wang K, Hood L. Pairwise end sequencing: a unified approach to genomic mapping and sequencing. Genomics. [Internet] 1995;26(2):345–53. https://doi.org/10.1016/0888-7543(95)80219-c

16. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature. [Internet] 2001;409(6822):860–921. Disponible en: https://doi.org/10.1038/35057062

17. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. Science. [Internet] 2001;291(5507):1304–51. Disponible en: https://doi.org/10.1016/s0002-9394(01)01077-7

18. 18. Samuels Y, Velculescu VE. Oncogenic mutations of PIK3CA in human cancers. Cell Cycle Georget Tex. [Internet] 2004;3(10):1221–4. Disponible en: https://doi.org/10.4161/cc.3.10.1164

19. Bos JL, Fearon ER, Hamilton SR, Verlaan-de Vries M, van Boom JH, van der Eb AJ, et al. Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. Nature. [Internet] 1987;327(6120):293–7. Disponible en: https://doi.org/10.1038/327293a0

20. Bardelli A, Parsons DW, Silliman N, Ptak J, Szabo S, Saha S, et al. Mutational analysis of the tyrosine kinome in colorectal cancers. Science. [Internet] 2003;300(5621):949. Disponible en: https://doi.org/10.1126/science.1082596

21. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med. [Internet] 2004;350(21):2129–39. Disponible en: https://doi.org/10.1056/nejmoa040938

22. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science. [Internet]

2004;304(5676):1497–500. Disponible en: https://doi.org/10.1126/science.1099314

23. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. Proc Natl Acad Sci USA. [Internet] 2004;101(36):13306–11. Disponible en: https://doi.org/10.1073/pnas.0405220101

24. Ronaghi M, Karamohamed S, Pettersson B, Uhlén M, Nyrén P. Real-time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release. Anal Biochem. [Internet] 1996;242(1):84–9. Disponible en: https://doi.org/10.1006/abio.1996.0432

25. Soon WW, Hariharan M, Snyder MP. High-throughput sequencing for biology and medicine. Mol Syst Biol. [Internet] 2013;9:640. Disponible en: https://doi.org/10.1038/msb.2012.61

26. Kircher M, Kelso J. High-throughput DNA sequencing--concepts and limitations. BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol. [Internet] 2010;32(6):524–36. Disponible en: https://doi.org/10.1002/bies.200900181

27. Stein LD. The case for cloud computing in genome informatics. Genome Biol. [Internet] 2010;11(5):207. Disponible en: https://doi.org/10.1186/gb-2010-11-5-207

28. Turcatti G, Romieu A, Fedurco M, Tairi AP. A new class of cleavable fluorescent nucleotides: synthesis and optimization as reversible terminators for DNA sequencing by synthesis. Nucleic Acids Res. [Internet] 2008;36(4):e25. Disponible en: https://doi.org/10.1093/nar/gkn021

29. Tomczak K, Czerwińska P, Wiznerowicz M. The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge. Contemp Oncol Poznan Pol. [Internet] 2015;19(1A):A68-77. Disponible en: https://doi.org/10.5114/wo.2014.47136

30. International Cancer Genome Consortium, Hudson TJ, Anderson W, Artez A, Barker AD, Bell C, et al. International network of cancer genome projects. Nature. [Internet] 2010;464(7291):993–8. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature08987

31. Fiala EM, Jayakumaran G, Mauguen A, Kennedy JA, Bouvier N, Kemel Y, et al. Prospective pan-cancer germline testing using MSK-IMPACT informs clinical translation in 751 patients with pediatric solid tumors. Nat Cancer. [Internet] 2021;2:357–65. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s43018-021-00172-1

32. Ceyhan-Birsoy O, Fiala E, Rana S, Sheehan M, Kennedy J, Yelskaya Z, et al. Universal germline genetic testing in patients with hematologic malignancies using DNA isolated from nail clippings. Haematologica. [Internet] 2024;109(10):3383–90. Disponible en: https://doi.org/10.3324/haematol.2024.285055

33. Gray SW, Solomon I, Hampel H, Garcia M, Shaktah L, Dreike S, et al. Universal germline testing for cancer susceptibility and actionable noncancer disorders among 19,842 patients: Initial findings from the City of Hope INSPIRE study. J Clin Oncol. [Internet] 2024;42(16_suppl):10594–10594. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.16_suppl.10594

34. Stadler ZK, Maio A, Chakravarty D, Kemel Y, Sheehan M, Salo-Mullen E, et al. Therapeutic Implications of Germline Testing in Patients

With Advanced Cancers. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. [Internet] 2021;39(24):2698–709. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.20.03661

35. Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, Tomazou EM, de Álava E, Kovar H, et al. Ewing sarcoma. Nat Rev Dis Primer. [Internet] 2018;4(1):5. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41572-018-0003-x

36. Chakravarty D, Solit DB. Clinical cancer genomic profiling. Nat Rev Genet. [Internet] 2021;22(8):483–501. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41576-021-00338-8

37. Ma L, Guo H, Zhao Y, Liu Z, Wang C, Bu J, et al. Liquid biopsy in cancer current: status, challenges and future prospects. Signal Transduct Target Ther. [Internet] 2024;9(1):336. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41392-024-02021-w

38. Valenzuela G, Burotto M, Marcelain K, González-Montero J. Liquid biopsy to detect resistance mutations against anti-epidermal growth factor receptor therapy in metastatic colorectal cancer. World J Gastrointest Oncol. [Internet] 2022;14(9):1654–64. Disponible en: https://doi.org/10.4251/wjgo.v14.i9.1654

39. Bidard FC, Mayer EL, Park YH, Janni W, Ma C, Cristofanilli M, et al. First-Line Camizestrant for Emerging ESR1-Mutated Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. [Internet] 2025;393(6):569-80. Disponible en: https://doi.org/10.1056/nejmoa2502929

40. Bidard FC, Hardy-Bessard AC, Dalenc F, Bachelot T, Pierga JY, de la Motte Rouge T, et al. Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. [Internet] 2022;23(11):1367–77. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs21-p1-18-16

41. Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, Hirata K, Kataoka K, Yokota M, et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. Nat Med. [Internet] 2024;30(11):3272–83. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41591-024-03254-6

42. Kasi PM, Aushev VN, Ensor J, Langer N, Wang CG, Cannon TL, et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) for informing adjuvant chemotherapy (ACT) in stage II/III colorectal cancer (CRC): Interim analysis of BESPOKE CRC study. J Clin Oncol. [Internet] 2024;42(3_suppl):9–9. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.3_suppl.9

43. Loi S, Johnston SRD, Arteaga CL, Graff SL, Chandarlapaty S, Goetz MP, et al. Prognostic utility of ctDNA detection in the monarchE trial of adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy (ET) in HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC). J Clin Oncol. [Internet] 2024;42(17_suppl):LBA507–LBA507. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.17_suppl.lba507

44. Marinello A, Tagliamento M, Pagliaro A, Conci N, Cella E, Vasseur D, et al. Circulating tumor DNA to guide diagnosis and treatment of localized and locally advanced non-small cell lung cancer. Cancer Treat Rev. [Internet] 2024;129:102791. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2024.102791

45. Seclì L, Leoni G, Ruzza V, Siani L, Cotugno G, Scarselli E, et al. Personalized Cancer

Vaccines Go Viral: Viral Vectors in the Era of Personalized Immunotherapy of Cancer. Int J Mol Sci. [Internet] 2023;24(23):16591. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms242316591

46. Li X, Wang CY. From bulk, single-cell to spatial RNA sequencing. Int J Oral Sci. [Internet] 2021;13(1):36. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41368-021-00146-0

47. Huang AY, Lee EA. Identification of Somatic Mutations From Bulk and Single-Cell Sequencing Data. Front Aging. [Internet] 2022;2:800380. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fragi.2021.800380

48. Baslan T, Hicks J. Unravelling biology and shifting paradigms in cancer with single-cell sequencing. Nat Rev Cancer. [Internet] 2017;17(9):557–69. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nrc.2017.58

49. Joanito I, Wirapati P, Zhao N, Nawaz Z, Yeo G, Lee F, et al. Single-cell and bulk transcriptome sequencing identifies two epithelial tumor cell states and refines the consensus molecular classification of colorectal cancer. Nat Genet. [Internet] 2022;54(7):963–75. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41588-022-01100-4

50. Hwang WL, Jagadeesh KA, Guo JA, Hoffman HI, Yadollahpour P, Reeves JW, et al. Single-nucleus and spatial transcriptome profiling of pancreatic cancer identifies multicellular dynamics associated with neoadjuvant treatment. Nat Genet. [Internet] 2022;54(8):1178–91. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41588-022-01134-8

51. Yost KE, Satpathy AT, Wells DK, Qi Y, Wang C, Kageyama R, et al. Clonal replacement of tumor-specific T cells following PD-1 blockade. Nat Med. [Internet] 2019;25(8):1251–9. Disponible en: https://doi.org/10.21417/ky2019nm

52. Luoma AM, Suo S, Wang Y, Gunasti L, Porter CBM, Nabilsi N, et al. Tissue-resident memory and circulating T cells are early responders to pre-surgical cancer immunotherapy. [Internet] Cell. 2022;185(16):2918-2935.e29. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.018

53. Cui X, Liu S, Song H, Xu J, Sun Y. Single-cell and spatial transcriptomic analyses revealing tumor microenvironment remodeling after neoadjuvant chemoimmunotherapy in non-small cell lung cancer. Mol Cancer. [Internet] 2025;24(1):111. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12943-025-02287-w

54. van Dijk EL, Jaszczyszyn Y, Naquin D, Thermes C. The Third Revolution in Sequencing Technology. Trends Genet TIG. [Internet] 2018;34(9):666–81. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.tig.2018.05.008

55. Eid J, Fehr A, Gray J, Luong K, Lyle J, Otto G, et al. Real-time DNA sequencing from single polymerase molecules. Science. [Internet] 2009;323(5910):133–8. Disponible en: https://doi.org/10.1126/science.1162986

56. Midha MK, Wu M, Chiu KP. Long-read sequencing in deciphering human genetics to a greater depth. Hum Genet. [Internet] 2019;138(11–12):1201–15. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00439-019-02064-y

57. Schatz MC. Nanopore sequencing meets epigenetics. Nat Methods. [Internet] 2017;14(4):347–8. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nmeth.4240

58. Chen Z, He X. Application of third-generation sequencing in cancer research. Med Rev 2021. [Internet] 2021;1(2):150–71. Disponible en: https://doi.org/10.1515/mr-2021-0013

59. Nurk S, Koren S, Rhie A, Rautiainen M, Bzikadze AV, Mikheenko A, et al. The complete sequence of a human genome. Science. [Internet] 2022;376(6588):44–53. Disponible en: https://doi.org/10.1126/science.abj6987

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología

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

REVISIÓN

# Nuevas fronteras en la oncología de precisión: la transcriptómica y la proteómica

## New frontiers in precision oncology: transcriptomics and proteomics

»Andrés Felipe Aristizábal-Pachón[1]
»July Katherine Rodríguez[2]

[1] Dirección de Investigación y Enlace Médico, Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC), Bogotá, Colombia
[2] Dirección Científica, Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC), Bogotá, Colombia

Recibido el 22 de agosto de 2025. Aceptado el 23 de diciembre de 2025

https//doi.org/10.51643/22562915.835

## Resumen

La integración de la transcriptómica y la proteómica en el estudio del cáncer ha cambiado significativamente la comprensión de la biología tumoral, además de abrir nuevas posibilidades para el diagnóstico y la clasificación de pacientes. La transcriptómica facilita la identificación de perfiles de expresión génica, fusiones y el papel regulador de distintos ARN no codificantes en la progresión neoplásica; por otro lado, la proteómica brinda una aproximación más directa a la función celular, al evidenciar proteínas activas y sus modificaciones postraduccionales, aspectos cruciales en los mecanismos de señalización y de resistencia a tratamientos. Si bien ambas disciplinas han dado origen a herramientas clínicas ya consolidadas en la oncología de precisión, aún persisten limitaciones en términos de reproducibilidad, estandarización y accesibilidad, particularmente en entornos con recursos restringidos. Frente a ello, los abordajes integrativos de tipo multiómico, apoyados en inteligencia artificial y en tecnologías emergentes como las ómicas de célula única y las espaciales, se consolidan como una vía prometedora para reflejar la complejidad biológica del cáncer y avanzar hacia diagnósticos dinámicos y estrategias terapéuticas personalizadas.

**Palabras clave:** perfil génico; proteómica; biomarcadores; análisis de células individuales; multiómica.

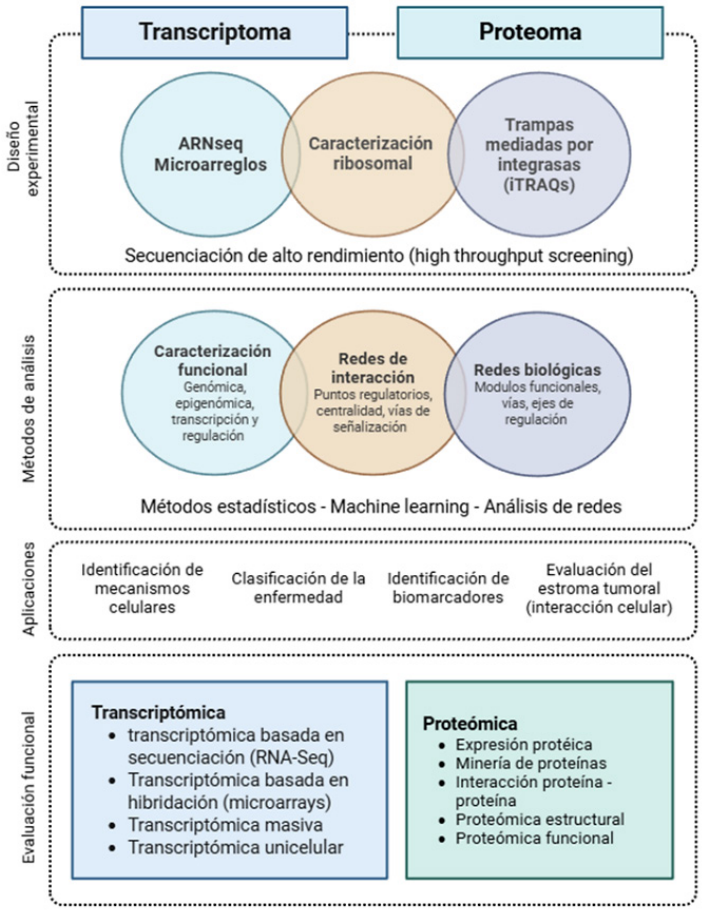
*** Autor para correspondencia:** Andrés Felipe Aristizábal-Pachón, PhD. Dirección de Investigación y Enlace Médico, Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC), Bogotá, Colombia
**Dirección:** Calle 116 No. 9 – 72, Piso 7 (CP 20210)
**Correo electrónico:** dirmedica@ficmac.org
https//doi.org/10.51643/22562915.835
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/

## Abstract

The integration of transcriptomics and proteomics in the study of cancer has significantly changed how we understand tumor biology, while also opening new possibilities for diagnosis and patient classification. Transcriptomics facilitates the identification of gene expression profiles, fusions, and the regulatory role of different non-coding RNAs in neoplastic progression; on the other hand, proteomics provides a more direct approach to cellular function, revealing active proteins and their post-translational modifications, crucial aspects in signaling mechanisms and treatment resistance. Although both disciplines have developed established clinical tools in precision oncology, limitations persist in reproducibility, standardization, and accessibility, particularly in resource-limited settings. Given this, integrative multi-omic approaches, supported by artificial intelligence and emerging technologies such as single-cell and spatial omics, are emerging as a promising way to reflect the biological complexity of cancer and advance toward dynamic diagnostics and personalized therapeutic strategies.


**Keywords:** genic profile; proteomics; biomarkers; single cell analysis; multiomics.

## Resumen gráfico



| Puntos clave |
| --- |
| • La transcriptómica permite identificar firmas de expresión génica y ARN no codificantes con relevancia clínica. |
| • La proteómica ofrece información funcional clave a través del análisis de proteínas y modificaciones postraduccionales. |
| • Existen ya ensayos clínicos validados basados en transcriptómica y proteómica. |
| • La integración multiómica mejora la estratificación molecular y el descubrimiento de biomarcadores. |
| • Nuevas tecnologías (single-cell, ómicas espaciales, IA) impulsan el futuro de la oncología de precisión. |

## Introducción:

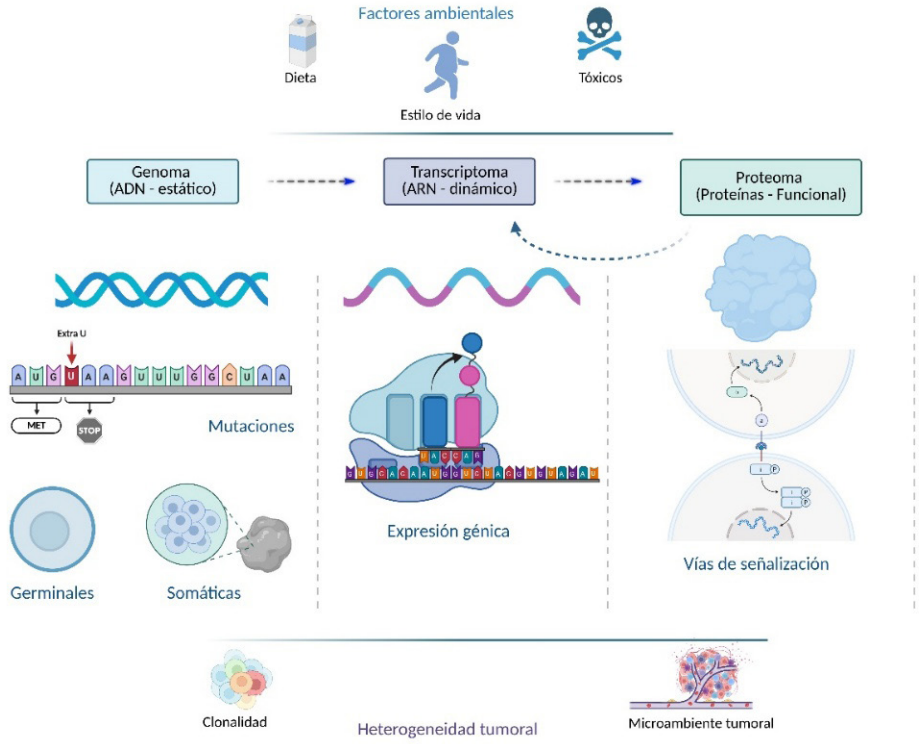
## de la genómica a la era multiómica en oncología

El cáncer es una enfermedad multifactorial y genéticamente compleja, que representa uno de los mayores desafíos en el área de la salud, con más de 11 millones de personas diagnosticadas anualmente[1]. Esta complejidad genética ha llevado a la búsqueda de nuevas metodologías que permitan comprenderlo a nivel molecular, un aspecto fundamental para el desarrollo de estrategias de prevención, de diagnóstico y de tratamiento más efectivas[2]. En los últimos años, la oncología molecular ha evolucionado del análisis de genes individuales hacia enfoques más integrales, que incorporan múltiples capas de información biológica. Estos abordajes amplios permiten generar una gran cantidad de datos y marcan el inicio de una nueva era tecnológica con la llegada de las ciencias ómicas.

El genoma humano y su estudio, mediante la genómica, han proporcionado información de gran relevancia para la identificación de alteraciones genéticas clave en el cáncer y para su uso en el diseño de fármacos dirigidos[3]. Sin embargo, desde hace décadas, investigaciones han demostrado que nuestra información genética es independiente del entorno/ambiente y no es suficiente para comprender la expresión y función de los genes[3]. Aunque es evidente en algunas enfermedades monogénicas, en las que existe una relación directa entre el cambio genómico y el fenotípico, la mayoría de las demás patologías, incluidos los cánceres, son el resultado de una desregulación compleja de diversos procesos celulares que implican alteraciones en diferentes niveles moleculares y funcionales[1]. Este flujo de información que conecta el genoma, el transcriptoma y el proteoma, así como sus interacciones, se resume en la Figura 1.

**Figura 1.**

De genoma a proteoma: niveles de estudio ómico y sus interacciones. Interacción entre el genoma, el transcriptoma y el proteoma en el cáncer. El genoma constituye el plano hereditario, el transcriptoma refleja los cambios dinámicos en la expresión génica y el proteoma corresponde al nivel funcional que determina directamente el comportamiento tumoral.




Así, para comprender los modelos de expresión génica y obtener una visión más dinámica, surge la transcriptómica. Esta disciplina ómica se encarga de identificar y cuantificar todas las moléculas de ARN en una célula individual o en una población celular, en un momento determinado y bajo condiciones específicas[4]. El transcriptoma representa, entonces, el conjunto de transcritos de ARN mensajero (ARNm) [4] y, a diferencia del genoma, es sumamente dinámico, ya que varía no solo entre individuos, sino también entre diferentes tejidos, reflejando el estado fisiopatológico de la célula[5]. Su análisis es crucial para comprender cómo la expresión génica se altera en el cáncer y contribuye a la clasificación molecular de los tumores[4].

Como complemento de la transcriptómica, el análisis proteómico obtuvo una mayor cobertura, lo que permitió identificar el conjunto completo de proteínas expresadas en un sistema biológico. Esta ciencia ómica estudia el proteoma[6], lo que ha permitido caracterizar con mayor precisión el funcionamiento celular asociado a una condición. Dado que las proteínas son el producto de la expresión de un gen, determinado por una secuencia de ADN, son responsables de las alteraciones en las vías y procesos celulares observadas en las células cancerosas[6]. Al ser más dinámico que el genoma y el transcriptoma, el proteoma ofrece una perspectiva única sobre las interacciones moleculares y las vías de señalización que

impulsan una enfermedad[5]. Pues el proteoma es esencial para una comprensión completa de los mecanismos moleculares del cáncer.

Cada capa de información (genómica, transcriptómica y proteómica) aporta datos valiosos por separado, ya que aborda un aspecto único. Esto genera una visión parcial de la biología de un tumor, semejante a fotogramas de altísima resolución, cada uno desde una perspectiva distinta, sin constituir una visión completa[7]. Las mutaciones genéticas, si bien impulsan la enfermedad, no siempre predicen su evolución ni la respuesta a las terapias dirigidas[8]. El trans criptoma señala qué genes están activados o silenciados, lo que permite inferir el potencial funcional de la célula[5]. Sin embargo, la cantidad de ARNm no se correlaciona directamente con la de proteína funcional, ya que ambas están sujetas a una compleja red de regulación postraduccional[3,5]. Así, cada ómica ofrece una visión única que se complementa y profundiza en la comprensión de la realidad biológica del tumor. En este contexto, un análisis proteómico, al revelar las proteínas realmente alteradas, brinda una perspectiva más completa de los mecanismos subyacentes y de las dianas terapéuticas más efectivas[8]; sin embargo, no informa sobre el perfil de expresión de la secuencia génica, ni sobre los eventos epigenéticos asociados, ni mucho menos sobre la causa mutacional responsable del fenotipo.

La interconexión entre estas capas de información es crítica. El genoma por un lado, al ser el plano estático, determina la herencia, mientras que el transcriptoma refleja la respuesta celular ante un estímulo o una enfermedad en un momento específico. Sin embargo, es el proteoma, el producto final dinámico, el que ejecuta las funciones celulares y, por ende, el que más directamente impacta el fenotipo asociado a una entidad patológica como el cáncer. Esto ha llevado a un cambio de enfoque en la oncología, pasando de la clasificación basada en el sitio del tumor a una clasificación molecular pancáncer[9]. Demostrándonos que la complejidad de los sistemas biológicos detrás de una patología como el cáncer es elevada, por lo que la integración multiómica es un camino lógico para descifrarla al combinar estas gigantescas capas de información[7].

El propósito de esta revisión es reunir los avances más recientes en transcriptómica y proteómica, resaltando su impacto en la oncología. Se abordan la evolución de las tecnologías asociadas y sus aplicaciones en el diagnóstico, el pronóstico y el desarrollo terapéutico. Además, se examina cómo la integración de diferentes capas ómicas, apoyada por herramientas bioinformáticas e inteligencia artificial, está impulsando el camino hacia una medicina de precisión más personalizada y efectiva.

## La transcriptómica en el cáncer

La transcriptómica se ha establecido como un componente esencial en la investigación oncológica. La caracterización transcriptómica resulta fundamental, dado que la transformación maligna se asocia, entre otras, con la desregulación de la transcripción, la generación de isoformas aberrantes y la expresión diferencial de ARN codificantes y no codificantes de proteínas[10].

### Técnicas y desarrollo transcriptómico

Inicialmente, la transcriptómica en oncología incursionó con el desarrollo de los microarreglos (*microarrays* en inglés) en la década de 1990, lo que nos permitió cuantificar simultáneamente la expresión de miles de genes en muestras tumorales. Así, se generaron las primeras

firmas de expresión asociadas a subtipos tumorales y desenlaces clínicos[10,11]. Sin embargo, con el avance de las tecnologías de secuenciación de alto rendimiento, la secuenciación de ARN (RNA-Seq, por sus siglas en inglés) ha emergido como la técnica predominante, al no depender de sondas predefinidas, presentar mayor sensibilidad en la detección de moléculas y así, una mayor precisión en la detección de estas firmas génicas, incluyendo transcritos alternativos, fusiones génicas, ARN no codificantes y variantes de splicing[12-14].

Estas plataformas de RNA-Seq han evolucionado hacia la secuenciación de lecturas largas, como PacBio y Oxford Nanopore, ampliando la capacidad para detectar isoformas completas y caracterizar con mayor precisión la heterogeneidad de los transcritos[15]. Además, se han adaptado para ofrecer un excelente rendimiento con ARN degradado, como el presente en muestras de tejido fijado con formalina y embebido en parafina (FFPE), lo que las hace ideales para estudios retrospectivos en el ámbito clínico[12].

El análisis masivo de RNA-Seq es una herramienta popular para estudiar el paisaje transcripcional de los cánceres humanos[13]. Sin embargo, este enfoque promedia la señal de miles de células, ocultando la diversidad inherente a la enfermedad. Esto ha llevado a una progresión tecnológica hacia una mayor resolución para abordar la heterogeneidad intratumoral (ITH, por sus siglas en inglés) [16]. La secuenciación de ARN de célula única (scRNA-seq) ha revolucionado la comprensión de la ITH al permitir descomponer los perfiles de expresión a nivel celular, lo que revela subpoblaciones específicas con roles diferenciados en la progresión tumoral, la resistencia terapéutica y la interacción con el microambiente[16-18].

La siguiente frontera tecnológica es la transcriptómica espacial (*Spatial Transcriptomic* en inglés), que permite generar un transcriptoma a nivel celular en tejidos conservados estructuralmente, proporcionando una disposición topográfica de los patrones de expresión génica en secciones de tejido, y asociando estructura y actividad, lo que permite entender cómo las células tumorales interactúan con su microambiente (TME, por sus siglas en inglés), un factor determinante en la progresión y la respuesta al tratamiento del cáncer[19,20].

**Aplicaciones en oncología**

El uso de RNA-Seq ha demostrado su valor en oncología, permitiendo la identificación de firmas de expresión génica, útiles para la clasificación de subtipos moleculares, que apoyan la toma de decisiones terapéuticas en el cáncer, al mejorar la comprensión de su fisiopatología y al contribuir al desarrollo de terapias especializadas[10]. A nivel clínico, pruebas como Oncotype DX y MammaPrint han sido de gran ayuda en el cáncer de mama[21,22]. Asimismo, el uso de RNA-Seq ha permitido la caracterización de RNAs no codificantes (lncRNAs, miRNAs, circRNAs), revelando su papel funcional al regular vías oncogénicas y supresoras tumorales, y potenciando su uso como posibles biomarcadores asociados a diferentes aspectos tumorales[23].

La información funcional que proporciona el RNA-Seq también es esencial para la identificación de vías y dianas terapéuticas, ya que esta tecnología puede revelar qué vías de señalización están sobreexpresadas o subexpresadas en el cáncer, lo que aporta información crítica para la identificación de blancos moleculares para terapias de precisión[12]. Estos hallazgos, tanto en términos de transcritos como de su abundancia, tienen un gran potencial para mejorar la precisión y la eficiencia del diagnóstico, abriendo el camino para enfoques de tratamiento personalizados[24].

En este contexto, resulta relevante contrastar el aporte de las diferentes tecnologías ómicas aplicadas en oncología y, al mismo tiempo, resaltar cómo la transcriptómica y la proteómica se complementan dentro del marco de la medicina de precisión. La Tabla 1 presenta una comparación de las principales tecnologías ómicas y sus aplicaciones en el cáncer. La Figura 2 muestra la integración de transcriptómica y proteómica en la identificación de biomarcadores, la estratificación molecular y la selección de terapias personalizadas.

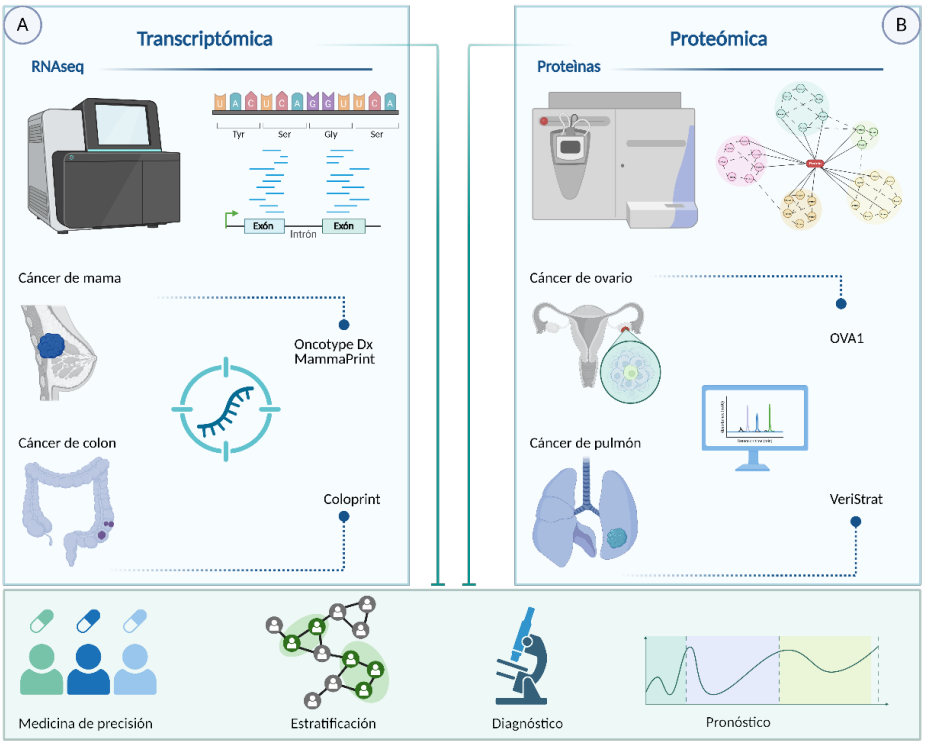
**Tabla 1.**

Comparación de tecnologías ómicas y sus aplicaciones en oncología.

| Nivel Ómico | Tecnología Clave | Principio | Información que Provee | Ventajas Clave | Limitaciones Clave | Aplicación en Oncología |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Genómico | WGS, WES | Secuenciación del ADN | Mutaciones genéticas, variaciones del número de copias | Identificación de mutaciones hereditarias y somáticas | Carece de información funcional y dinámica del ambiente | Detección de riesgos heredados, identificación de mutaciones conductoras |
| Transcriptómico | RNA-Seq (Total RNA-seq, scRNA-seq, espacial) | Secuenciación del ARN | Perfiles de expresión génica | Visión dinámica, permite diferenciar mutaciones "driver" de "passenger", alto rendimiento | El análisis bulk promedia la heterogeneidad celular | Subtipado molecular, identificación de biomarcadores, descubrimiento de dianas terapéuticas |
| Proteómico | Espectrometría de Masas (MS) | Identificación y cuantificación de proteínas | Abundancia de proteínas, modificaciones postraslacionales (PTM) | Provee información funcional directa, revela vías de señalización activas | Requiere equipos costosos y experiencia especializada | Identificación de dianas para terapias dirigidas, monitoreo de respuesta a tratamiento, biomarcadores en fluidos |

**Figura 2.**

Aplicaciones clínicas de la transcriptómica y la proteómica en oncología. Rol de la transcriptómica y la proteómica en la oncología de precisión. Estas herramientas complementarias facilitan la detección de biomarcadores útiles para el diagnóstico, el pronóstico y la selección de terapias, además de apoyar la estratificación molecular de los tumores y el seguimiento de la respuesta clínica.




## La proteómica: un vistazo al nivel funcional

Mientras que el genoma y el transcriptoma nos informan sobre el potencial molecular de una célula, el proteoma revela su estado funcional real, ya que las proteínas son las que orquestan los procesos biológicos, siendo los efectores directos de las funciones celulares y, a diferencia del transcriptoma, reflejan con mayor precisión la actividad biológica y los mecanismos patológicos[8]. Así, el proteoma revela de forma global las proteínas expresadas por un sistema biológico, incluyendo su cantidad, localización, modificaciones postraduccionales e interacciones.

En el cáncer, el análisis proteómico es esencial, ya que la mayoría de las terapias dirigidas actúan directamente sobre proteínas para suprimir el crecimiento tumoral, lo que subraya la importancia de esta capa de información[25]. Sin embargo, es importante resaltar que el análisis proteómico se ha beneficiado enormemente de la secuenciación del genoma humano, ya que las bases de datos genómicas proporcionan una plataforma para la identificación de proteínas a gran escala[1].

## Metodologías para revelar el proteoma

La aparición de la espectrometría de masas (MS, por sus siglas en inglés) es la piedra angular de la proteómica[26], al permitir la identificación y cuantificación a gran escala del proteoma en células, tejidos y fluidos biológicos[8]. Entre los enfoques más utilizados podemos encontrar:

- Proteómica de identificación global (*shotgun proteomics*): permite la caracterización masiva de proteínas a partir de digestiones enzimáticas y de separaciones cromatográficas, seguida de análisis por *MS*[27].

- Proteómica dirigida (SRM/MRM): empleada para la cuantificación de proteínas específicas con alta sensibilidad y reproducibilidad[28].

- Análisis independiente de datos (DIA/SWATH-MS): ha sido uno de los últimos desarrollos que permiten generar un mapa digital completo de todos los péptidos detectables, utilizado en estudios a gran escala, con alta reproducibilidad y precisión[29].

Algunas variaciones y adaptaciones en los flujos de trabajo permiten mejorar algunas características de la técnica o adaptarla a las necesidades del estudio, como el Tandem Mass Tag (TMT) [30], que permite el análisis simultáneo de múltiples muestras en una sola ejecución de MS, lo que aumenta la precisión y reduce la variabilidad experimental[30]. Otra variación de amplio uso en oncología es la que permite identificar el fosfoproteoma[31]. Aquí su enfoque es la caracterización de los eventos de fosforilación de proteínas, que ocurren como consecuencia de modificaciones postraduccionales que, actúan como interruptores moleculares, coordinando más del 80% de las vías de señalización asociadas a la malignidad, incluyendo las cascadas RTK, MAPK y PI3K-AKT[32]. Otras técnicas empleadas en el estudio proteómico incluyen los microarreglos de proteínas, que permiten estudiar interacciones proteína-proteína o perfiles de autoanticuerpos, y la proteómica espacial e imagen por MS, que integran la localización tisular con la expresión proteica y aportan información sobre ITH[33,34].

## Aplicaciones en cáncer

El estudio de las proteínas de un sistema biológico, como ya fue mencionado anteriormente, es una capa de información que permite determinar el estado funcional en un marco fisiopatológico, ya que es fundamental para el estudio de las vías de señalización, componentes estructurales y procesos de regulación intracelular, permitiendo la identificación de biomarcadores diagnóstico, pronóstico y dianas terapéuticas en diversos tumores[35]. En este sentido, varios estudios se han enfocado en identificar biomarcadores mediante proteómica en fluidos biológicos, como el plasma sanguíneo en pacientes con leucemia[36], o en la saliva para la detección temprana del cáncer oral[37], así como en monitorear la respuesta terapéutica mediante la evaluación de la expresión proteica en vías de señalización específicas[35]. Algunos ejemplos son las pruebas VeriStrat®, basadas en MS para estratificación de pacientes con cáncer de pulmón tratados con inhibidores de EGFR[38] y OVA1®, un panel proteómico aprobado por la FDA para ayudar en la evaluación del riesgo de cáncer de ovario en pacientes con masas pélvicas[39].

Por otro lado, la identificación de dianas terapéuticas ha sido un enorme logro de estas aproximaciones, ya que la mayoría de los medicamentos dirigidos actúan bloqueando proteínas relacionadas positivamente con el crecimiento tumoral. Un ejemplo de esto es la identificación de cambios activadores constitutivos en la vía de señalización asociada al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que modifica

las redes de interacción de proteínas y altera la respuesta celular, relacionando estos cambios con fenotipos tumorales[35]. Esto ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos. Sin embargo, el conjunto de proteínas con potencial terapéutico es mucho mayor de lo reconocido actualmente, como señaló el Consorcio de Análisis Clínico Proteómico de Tumores (CPTAC, por sus siglas en inglés) mediante un estudio que identificó más de 2.800 proteínas como dianas potenciales, lo que abre nuevas posibilidades para el desarrollo de tratamientos[25].

Adicionalmente, otros aspectos del proteoma se han asociado al estudio del cáncer, como son la caracterización de las modificaciones postraduccionales y los perfiles proteicos en vesículas extracelulares y exosomas, que han revelado mecanismos clave de la resistencia a los tratamientos y han abierto nuevas posibilidades para la detección temprana y la monitorización de la progresión tumoral[40]. En conjunto, la proteómica complementa a la transcriptómica al ofrecer una visión más directa de la función celular y representa un pilar central en el avance hacia la oncología de precisión.

## ARN más proteína: nueva fórmula contra el cáncer

Al ser el cáncer una enfermedad tan compleja, caracterizada por la coocurrencia de alteraciones a diferentes niveles moleculares (gen → transcrito → proteína → metabolito) que, interactúan dinámicamente para impulsar la progresión tumoral, conlleva a que el análisis de una sola capa de información ofrezca una visión parcial. Esto hace necesaria la integración de diferentes aproximaciones ómicas, que nos permita llegar a una comprensión más profunda de la biología tumoral y avanzar en la medicina de precisión.

Las estrategias integrativas, multiómicas, combinan datos de diferentes capas, como la transcriptómica y la proteómica; no obstante, a menudo pueden incluir otras capas, como la genómica y la metabolómica. Estos enfoques han permitido correlacionar perfiles de ARN con niveles proteicos, revelando discrepancias entre la transcripción y la traducción, y mostrando que el radio ARN/proteína puede presentar diversas regulaciones[41]. Adicionalmente, identificar firmas moleculares robustas mediante el cruce de información de múltiples capas, ha llevado al descubrimiento de vías biológicas y redes de regulación más completas, como lo obtenido tras la incorporación de datos proteogenómicos. Esto ha permitido mapear mutaciones genómicas con sus consecuencias funcionales en proteínas y rutas de señalización[42], además ha permitido una caracterización molecular más detallada de los tumores, lo que converge en una clasificación más precisa y una dosificación más exacta de los fármacos[43].

Esta integración de capas de información y su análisis multiómico requieren herramientas computacionales robustas, capaces de integrar datos heterogéneos y de gran volumen. Este desafío es superable mediante la bioinformática y la informática traslacional, que permiten cerrar la brecha entre los datos biológicos y su aplicabilidad clínica[44]. Los siguientes son algunos enfoques destacados en esta área y que han sido desarrollados con este objetivo:

- Métodos basados en redes que integran las interacciones entre genes, proteínas y metabolitos.

- Modelos estadísticos y de *machine learning*, que junto con la inteligencia artificial (IA), permiten predecir desenlaces clínicos a partir de firmas multiómicas[45]. Además, la IA puede automatizar y estandarizar la interpretación de biomarcadores, reduciendo la

variabilidad y aumentando la fiabilidad[46].

- Recursos abiertos de proteómica para distintos tipos de cáncer generados por consorcios internacionales como es el CPTAC[47].

La integración de diversas capas junto al desarrollo de IA tiene el potencial de fortalecer la medicina de precisión, permitiendo una visión completa de la enfermedad del paciente, facilitando la creación de tratamientos adaptados a perfiles moleculares individuales y avanzando en la medicina personalizada[9].

**Multiómicas en cáncer**

El uso de datos ómicos para estratificar pacientes según perfiles moleculares ha transformado el diseño de ensayos clínicos. Los *basket trials* y los *umbrella trials* se basan en la identificación de subgrupos moleculares para asignar terapias más específicas. La incorporación de transcriptómica y proteómica en estos estudios permite definir biomarcadores más robustos que los basados únicamente en la genómica[48]. Esta integración de ómicas no solo ha mejorado la estratificación molecular de los tumores, sino que también ha potenciado la identificación de biomarcadores clínicamente útiles. Algunos estudios relevantes han permitido identificar subtipos moleculares más precisos en el cáncer de mama y en el glioblastoma, que los definidos únicamente por expresión génica[46,49]. En el cáncer colorrectal, la integración de datos transcriptómicos y proteómicos reveló vías de señalización críticas asociadas a la respuesta a la quimioterapia, con efectos directos sobre la supervivencia de los pacientes[50]. La Tabla 2 presenta ejemplos representativos de biomarcadores multiómicos y su relevancia clínica en distintos tipos de cáncer.

**Tabla 2.**

Ejemplos de biomarcadores multiómicos y su relevancia clínica.

| Tipo de Biomarcador | Ejemplos Específicos | Tecnología de Detección | Tipo de Cáncer Asociado | Aplicación Clínica |
|---|---|---|---|---|
| Genómico | Mutaciones en PIK3CA, ESR1, BRCA | Secuenciación de NGS, biopsia líquida | Mama | Guía para terapias dirigidas (inhibidores de PARP, SERDs) |
| Epigenético | Metilación del promotor del gen IGFBP3 | Análisis de metilación | Pulmón, Ovario | Biomarcador predictivo de resistencia a terapias con platino |
| Proteico | Proteínas en la vía EGFR, WDR3 | Espectrometría de masas, Western blot | Mama, Cáncer colorrectal | Descubrimiento de dianas para fármacos, comprensión del crecimiento tumoral |
| Proteico en fluidos | Proteínas en saliva | Espectrometría de masas | Cáncer oral | Detección temprana y diagnóstico no invasivo |

Lo anterior es evidencia de que la convergencia entre las ciencias ómicas y las herramientas computacionales está transformando la oncología, llevándola más allá de la terapia tradicional hacia un enfoque basado en el perfil molecular del tumor, y abriendo las puertas para que la medicina de precisión se posicione cada vez más en nuestra sociedad. Actualmente contamos con terapias dirigidas, que han podido ser desarrolladas, en parte, por la identificación de biomarcadores predictivos a través de la integración de estas diversas capas de información. Algunos de estos biomarcadores han sido de gran utilidad clínica, guiando a los médicos en la selección de la estrategia de tratamiento más adecuada[51]. Los inhibidores de PARP se usan especialmente en el perfilamiento molecular de los genes de la vía de reparación del ADN por recombinación homóloga[7]. O la predicción de la resistencia a fármacos basados en platino mediante la identificación de biomarcadores epigenéticos[24].

Adicionalmente, la investigación de consorcios internacionales como el CPTAC ha generado conjuntos de datos proteogenómicos masivos, que han permitido el descubrimiento de cientos de nuevas dianas terapéuticas para fármacos ya aprobados o para el desarrollo de nuevos tratamientos[6,47]. Estos hallazgos demuestran que el análisis multiómico es crucial para optimizar las terapias existentes y acelerar el desarrollo de la próxima generación de medicamentos. A pesar de su potencial, los enfoques multiómicos enfrentan varios retos, que obstaculizan la implementación rutinaria de transcriptómica y proteómica en la clínica, como son:

- Reproducibilidad y estandarización: diferencias entre plataformas, protocolos de preparación de muestras y algoritmos bioinformáticos pueden generar resultados inconsistentes.

- Validación clínica: muchos biomarcadores identificados en estudios exploratorios no alcanzan la validación en cohortes independientes y multicéntricas.

- Barreras regulatorias: la aprobación por agencias como la FDA o la EMA requiere ensayos clínicos extensos, lo que retrasa la adopción de biomarcadores moleculares.

- Costo-efectividad y accesibilidad: los análisis ómicos siguen siendo costosos y de difícil implementación en países de ingresos bajos y medios, lo que limita su impacto global.

Estos desafíos mencionados podrán ser superados con el avance de la inteligencia artificial y el aprendizaje profundo, que promete mejorar la integración y la interpretación de datos multiómicos, y facilitay la identificación de patrones clínicamente relevantes. Además, la inteligencia artificial generativa (GenAI) podría utilizarse para crear datos sintéticos y robustecer los modelos de predicción, superando las limitaciones de la heterogeneidad de los datos[5]. Aunado a lo anterior, deberemos fortalecer los consorcios internacionales, como el CPTAC, que promueven la estandarización y el acceso abierto a los datos.

A medida que disminuyan los costos de estas tecnologías y se estandaricen los análisis, es previsible que los enfoques integrativos ómicos se conviertan en una herramienta indispensable para el diagnóstico, la estratificación y la terapia personalizada en oncología, con el propósito de predecir la aparición de enfermedades antes de que se manifiesten[52].

## ¿Qué viene en el camino?

La evolución constante de las tecnologías asociadas a la transcriptómica y la proteómica en oncología promete transformar la práctica clínica en los próximos años. Las tendencias emergentes apuntan a una mayor resolución de la heterogeneidad tumoral, a la integración de múltiples capas moleculares y al uso de la inteligencia artificial para el descubrimiento de biomarcadores y la toma de decisiones clínicas. En este contexto, con el mejoramiento de la sensibilidad y la disminución de los costos, el scRNA-seq y la proteómica de célula única serán de uso cotidiano en la investigación y la práctica clínica. Esto permitirá detallar finamente algunos desafíos actuales, como son las subpoblaciones celulares responsables de la resistencia terapéutica, la metástasis y la interacción con el microambiente tumoral en el marco de lo que conocemos como la heterogeneidad tumoral[53]. Por otro lado, las ómicas espaciales nos ayudarán a mapear de mejor forma la organización molecular y celular al interior de un tejido tumoral, lo que permitirá comprender de mejor forma, la interacción con el microambiente tumoral. Así, la transcriptómica y la proteómica espacial deberán convertirse en herramientas rutinarias en la investigación traslacional[54].

Asimismo, requeriremos herramientas analíticas más robustas debido al volumen creciente de datos multiómicos. La inteligencia artificial y el *machine learning* se perfilan como aliados estratégicos para la integración de datos ómicos y clínicos, así como para la generación de modelos predictivos con mayor precisión en diagnóstico, pronóstico y selección terapéutica[55]. Otras herramientas, como el aprendizaje profundo aplicado a imágenes histopatológicas y a datos moleculares integrados, podrán impulsar en tiempo real el desarrollo de sistemas de apoyo a la toma de decisiones clínicas. En este orden de ideas, apuntamos hacia un modelo de diagnóstico dinámico, en el que el uso de transcriptómica y proteómica en muestras de biopsia líquida nos permita monitorear continuamente la evolución tumoral, ajustar de inmediato las terapias, optimizar los resultados clínicos y minimizar la toxicidad[56].

Entre los retos que todo lo anterior nos presenta, quizás uno de los más importantes sea la implementación equitativa de estas tecnologías en países de ingresos bajos y medios. Por lo tanto, la reducción de costos, la simplificación de las plataformas y la creación de algoritmos sencillos permitirán ampliar el acceso. Nuevamente, las iniciativas internacionales, como el CPTAC, que promueven la estandarización, la capacitación y el intercambio abierto de datos serán determinantes para garantizar que los beneficios de la oncología de precisión lleguen a nivel global[47,55]. En conjunto, la convergencia de las ómicas de nueva generación, la inteligencia artificial y los modelos de implementación accesible configuran un escenario en el que la medicina de precisión será cada vez más factible, personalizada y alcanzable a nivel global.

## Conclusión

La oncología ha experimentado una profunda transformación, alejándose de un enfoque centrado en la clasificación del tumor según su sitio de origen y adoptando un paradigma basado en su perfil molecular. La genómica proporcionó la base, pero la transcriptómica y la proteómica revelaron la verdadera dinámica funcional del cáncer, revolucionando la comprensión de la biología de esta enfermedad y abriendo nuevas puertas diagnósticas y terapéuticas. La limitación de cada una de las capas de información constituye la principal justificación de la integración multiómica que, en conjunto, ofrece una visión completa de la enfermedad.

Esta integración nos permitirá abordar eficazmente desafíos biológicos, críticos para diagnósticos más precisos y terapias más personalizadas, como la heterogeneidad y la complejidad del microambiente tumoral. Los cuales, además de ser abordados de manera integral, demandarán el uso de tecnologías avanzadas basadas en ómicas en células únicas y en espaciales[53,55]. Sin embargo, existen retos importantes por atender rápidamente, entre ellos los relacionados con las técnicas (estandarización de protocolos, reproducibilidad, etc.) y otros de mayor impacto social, como el costo de las pruebas, que puede generar inequidad en el acceso[42]. Por lo tanto, la expansión del acceso a estas tecnologías en países de ingresos bajos y medios será crucial para democratizar los avances de la oncología de precisión a nivel global[57]. En conclusión, la transcriptómica y la proteómica constituyen pilares fundamentales para la investigación y el diagnóstico del cáncer. Su integración, junto con avances en bioinformática e inteligencia artificial, acelerará la transición hacia un modelo de medicina de precisión verdaderamente efectivo y una mejora significativa en los resultados de los pacientes oncológicos.

## Referencias


1. Kim HK, Kim T. Integrating Multi-Omics in Endometrial Cancer: From Molecular Insights to Clinical Applications. Cells. [Internet] 2025;8;14(17):1404-1014. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cells14171404

2. Sánchez-Bouza M, Sánchez-Frenes P, Ayala-Reina Z, Sánchez-Sánchez P, Santos-Solís M. Una mirada al cáncer desde la perspectiva molecular. Rev Finlay. [Internet] 2022;12(2):208–20. Disponible en: https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1027

3. Zhu X, Zhao W, Zhou Z, Gu X. Unraveling the Drivers of Tumorigenesis in the Context of Evolution: Theoretical Models and Bioinformatics Tools. J Mol Evol. [internet] 2023;91(4):405-423. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00239-023-10117-0

4. Merino JL, Guzmán G, Fernández-Cuadrado J. Ablación de la fibrilación auricular asistida por tomografía computarizada. Revista Española de Cardiología. [Internet] 2009;62(3):314-321. Disponible en: https://doi.org/10.1016/s0300-8932(09)70376-8

5. Ubaid S, Kushwaha R, Kashif M, Singh V. Comprehensive analysis of oncogenic determinants across tumor types via multi-omics integration. Cancer Genetics. [internet] 2025;298-299:44-62. Disponible en https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2025.08.010

6. Martins Rodrigues F, Terekhanova NV, Imbach KJ, Porta-Pardo E, Ding L, et al. Precision proteogenomics reveals pan-cancer impact of germline variants. Cell. [Internet] 2025;188(9):2312-2335.e26. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.03.026

7. Garg P, Krishna M, Kulkarni P, Horne D, Ravi Salgia, Singhal SS. Machine Learning Models for Predicting Gynecological Cancers: Advances, Challenges, and Future Directions. Cancers. [Internet] 2025;27(17):2790–9. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers17172799

8. Timms JF, Hale OJ, Cramer R. Advances in mass spectrometry-based cancer research and analysis: from cancer proteomics to clinical diagnostics. Expert Review of Proteomics. [Internet] 2016;13(6):593–607.

Disponible en: https://doi.org/10.1080/14789450.2016.1182431

9. Hajjo R, Sabbah DA, Bardaweel SK, Zhong HA. Targeting the EGFR/RAS/RAF signaling pathway in anticancer research: a recent update on inhibitor design and clinical trials (2020-2023). Expert opinion on therapeutic patents. [Internet] 2024;12:1–19. Disponible en: https://doi.org/10.1080/13543776.2024.2327307

10. Fung JN, Pio R. Genetic variants in complement-related genes: potential implications for cancer risk and progression. Immunobiology. [Internet] 2025;230(4):153100. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.imbio.2025.153100

11. Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, Huard C, Gaasenbeek M, Mesirov JP, et al. Molecular classification of cancer: Class discovery and class prediction by gene expression monitoring. Science. [Internet] 1999;286(5439):531–7. Disponible en: https://doi.org/10.1126/science.286.5439.531

12. Chen Z, He X. Application of third-generation sequencing in cancer research. Med Rev. [Internet] 2021;1(2):150-171. Disponible en: https://doi.org/10.1515/mr-2021-0013

13. Wang Y, Mashock M, Tong Z, Mu X, Chen H, Zhou X, Zhang H, Zhao G, Liu B, Li X. Changing Technologies of RNA Sequencing and Their Applications in Clinical Oncology. Front Oncol. [Internet] 2020;10:447-456. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00447.

14. Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. Nat Rev Genet. [Internet] 2009;10(1):57-63. Disponible en https://doi.org/10.1038/nrg2484.

15. Byrne A, Beaudin AE, Olsen HE, Jain M, Cole C, Palmer T, et al. Nanopore long-read RNAseq reveals widespread transcriptional variation among the surface receptors of individual B cells. Nat Commun. [Internet] 2017;8:16027-35. Disponible en: https://doi.org/10.1038/ncomms16027

16. Schmidt F, Efferth T. Tumor Heterogeneity, Single-Cell Sequencing, and Drug Resistance. Pharmaceuticals. [Internet] 2016; 9(2):33-29. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ph9020033

17. Tang F, Barbacioru C, Wang Y, Nordman E, Lee C, Xu N, et al. mRNA-Seq whole-transcriptome analysis of a single cell. Nat Methods. [Internet] 2009;6(5):377–82. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nmeth.1315

18. Xiang L, Rao J, Yuan J, Xie T, Yan H. Single-Cell RNA-Sequencing: Opening New Horizons for Breast Cancer Research. International Journal of Molecular Sciences. [Internet] 2024; 25(17):9482-95. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms25179482

19. Xiang L, Rao J, Yuan J, Xie T, Yan H. Single-Cell RNA-Sequencing: Opening New Horizons for Breast Cancer Research. International Journal of Molecular Sciences. [Internet] 2024; 25(17):9482-90. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms25179482

20. Chen S, Zhou Z, Li Y, Du Y, Chen G. Application of single-cell sequencing to the research of tumor microenvironment. Front Immunol. [Internet] 2023;14:1285540. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1285540

21. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med. [Internet] 2004;351(27):2817–26. Disponible en: https://doi.org/10.1056/nejmoa041588

22. van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature. [Internet] 2002;415(6871):530–6. Disponible en: https://doi.org/10.1038/415530a

23. Huarte M. The emerging role of lncRNAs in cancer. Nat Med. [Internet] 2015;21:1253–61. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nm.3981

24. Chan YT, Zhang C, Wu J, Lu P, Xu L, Yuan H, Feng Y, Chen ZS, Wang N. Biomarkers for diagnosis and therapeutic options in hepatocellular carcinoma. Mol Cancer. [Internet] 2024;23:189. Disponible en https://doi.org/10.1186/s12943-024-02101-z

25. Mohammadi E, Tahmoorespur M, Benfeitas R, Altay O, Javadmanesh A, et al. Improvement of the performance of anticancer peptides using a drug repositioning pipeline. Biotechnol J. [Internet] 2022;17(1):e2100417. Disponible en: https://doi.org/10.1002/biot.202100417

26. Carrillo-Rodriguez P, Selheim F, Hernandez-Valladares M. Mass Spectrometry-Based Proteomics Workflows in Cancer Research: The Relevance of Choosing the Right Steps. Cancers (Basel). [Internet] 2023;15(2):555-60. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers15020555

27. Louati K, Kolsi F, Mellouli M, Louati H, Zribi R, Kallel R, et al. The Identification by Shotgun Proteomics with High-Resolution Tandem Mass-Spectrometry of Histone Isoforms' Hypermethylation Phenotype as a Hallmark Characteristic of Human-IDH-Mutant High-Grade Gliomas: Epigenetic Applications for Genotoxicity-Based Biomarkers and Cancer Therapy Targets. J Proteome Res. [Internet] 2025;24(9):4503-4525. Disponible en: https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.5c00158.s001

28. Mermelekas G, Vlahou A, Zoidakis J. SRM/MRM targeted proteomics as a tool for biomarker validation and absolute quantification in human urine. Expert Rev Mol Diagn. [Internet] 2015;15(11):1441-54. Disponible en: https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1093937

29. Ludwig C, Gillet L, Rosenberger G, Amon S, Collins BC, Aebersold R. Data-independent acquisition-based SWATH-MS for quantitative proteomics: a tutorial. Mol Syst Biol. [Internet] 2018;14(8):e8126. Disponible en: https://doi.org/10.15252/msb.20178126

30. Naudot M, Le Ber J, Marcelo P. TMT-Based Quantitative Proteomics Analysis Reveals Differentially Expressed Proteins between Different Sources of hMSCs. International Journal of Molecular Sciences. [Internet] 2023; 24(17):13544. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms241713544

31. Mantini G, Pham TV, Piersma SR, Jimenez CR. Computational Analysis of Phosphoproteomics Data in Multi-Omics Cancer Studies. Proteomics. [Internet] 2021;21(3-4):e1900312. Disponible en: https://doi.org/10.1002/pmic.201900312

32. Wu X, Xing X, Dowlut D, Zeng Y, Liu J, Liu X. Integrating phosphoproteomics into kinase-targeted cancer therapies in precision medicine. J Proteomics. [Internet]

2019;191:68-79. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.03.033

33. Aebersold R, Mann M. Mass-spectrometric exploration of proteome structure and function. Nature. [Internet] 2016;537(7620):347–55. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature19949

34. Grzeski, M., Jensen, P. M., Hempel, B.-F., Thiele, H., Lellmann, J., Schallenberg, S., Budach, V., Keilholz, U., Tinhofer, I., & Klein, O. Integrating MALDI-MSI-Based Spatial Proteomics and Machine Learning to Predict Chemoradiotherapy Outcomes in Head and Neck Cancer. Int. J. Mol. Sci. [Internet] 2025; 26(18): 9084. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms26189084

35. Wu F, Yang J, Liu J, Wang Y, Mu J, Zeng Q, Deng S, Zhou H. Signaling pathways in cancer-associated fibroblasts and targeted therapy for cancer. Signal Transduct Target Ther. [Internet] 2021;6(1):218. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41392-021-00641-0

36. Calderón-Rodríguez, Sandra Isabel, & Umaña-Pérez, Adriana. Estudio proteómico 2DE-DIGE en plasma sanguíneo de pacientes en etapa infantil con leucemia linfoblástica aguda. Revista Colombiana de Química. [Internet] 2019;48(1):5-15. Disponible en: https://doi.org/10.15446/rev.colomb.quim.v48n1.75170

37. Reyes Tejera L, Fernández González OL, Alvarez Hernández JC. Biomarcadores salivales y su utilidad en la detección precoz del cáncer bucal. Rev. cuban. med. mil. [Internet] 2024;53(2): e024026095. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572024000200046&lng=es.

38. Taguchi F, Solomon B, Gregorc V, Roder H, Gray R, Kasahara K, et al. Mass spectrometry to classify non–small-cell lung cancer patients for clinical outcome after treatment with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a multicohort cross-institutional study. J Natl Cancer Inst. [Internet] 2007;99(11):838–46. Disponible en: https://doi.org/10.1093/jnci/djk195

39. Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG, Miller RA, Goodrich S, Podzielinski I, et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. Obstet Gynecol. [Internet] 2011;117(6):1289–97. Disponible en: https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31821b5118

40. Zhang H, Freitas D, Kim HS, Fabijanic K, Li Z, Chen H, et al. Identification of distinct nanoparticles and subsets of extracellular vesicles by asymmetric flow field-flow fractionation. Nat Cell Biol. [Internet] 2018;20(3):332–43. Disponible en https://doi.org/10.1038/s41556-018-0040-4

41. Ponomarenko EA, Krasnov GS, Kiseleva OI, Kryukova PA, Arzumanian VA, Dolgalev GV, Ilgisonis EV, Lisitsa AV, Poverennaya EV. Workability of mRNA Sequencing for Predicting Protein Abundance. Genes (Basel). [Internet] 2023;14(11):2065-72. Disponible en: https://doi.org/10.3390/genes14112065

42. Zhang B, Wang J, Wang X, Zhu J, Liu Q, Shi Z, et al. Proteogenomic characterization of human colon and rectal cancer. Nature. [Internet] 2014;513:382–7. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature13438

43. Zhang C, Li N, Zhang P, Jiang Z, Cheng Y, Li H, Pang Z. Advancing precision and personalized breast cancer treatment through

multi-omics technologies. Am J Cancer Res. [Internet] 2024;14(12):5614-5627. Disponible en: https://doi.org/10.62347/mwnz5609

44. Kerr K, McAneney H, Smyth LJ, Bailie C, McKee S, McKnight AJ. A scoping review and proposed workflow for multi-omic rare disease research. Orphanet J Rare Dis. [Internet] 2020;15(1):107. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13023-020-01376-x

45. Huang S, Chaudhary K, Garmire LX. More is better: Recent progress in multi-omics data integration methods. Front Genet. [Internet] 2017;8:84. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00084

46. Mertins P, Mani DR, Ruggles KV, Gillette MA, Clauser KR, Wang P, et al. Proteogenomics connects somatic mutations to signalling in breast cancer. Nature. [Internet] 2016;534:55–62. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature18003

47. Ellis MJ, Gillette M, Carr SA, Paulovich AG, Smith RD, Rodland KK, et al. Connecting genomic alterations to cancer biology with proteomics: The NCI Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium. Cancer Discov. [Internet] 2013;3(10):1108–12. Disponible en: https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-13-0219

48. Redig AJ, Jänne PA. Basket trials and the evolution of clinical trial design in an era of genomic medicine. J Clin Oncol. [Internet] 2015;33(9):975–7. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2014.59.8433

49. Wang LB, Karpova A, Gritsenko MA, Kyle JE, Cao S, Li Y, et al. Proteogenomic and metabolomic characterization of human glioblastoma. Cancer Cell. [Internet] 2021;39(4):509–528.e20. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.01.006

50. Zhang H, Liu T, Zhang Z, Payne SH, Zhang B, McDermott JE, et al. Integrated proteogenomic characterization of human high-grade serous ovarian cancer. Cell. [Internet] 2025;188(24):7016. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.10.043

51. Manuilova I, Bossenz J, Weise A, Boehm D, Döbel M, Werle S, et al. Uncovering the Understanding of the Concept of Patient Similarity in Cancer Research and Treatment: Scoping Review. J Med Internet Res. [Internet] 2025;27:e71906. Disponible en: https://doi.org/10.2196/71906

52. Zou J, Wang E. Cancer Biomarker discovery for precision medicine: new progress. Curr Med Chem. [Internet] 2019;26(42):7655-7671. Disponible en: https://doi.org/10.2174/0929867325666180718164712

53. Tirosh I, Izar B, Prakadan SM, Wadsworth MH, Treacy D, Trombetta JJ, et al. Dissecting the multicellular ecosystem of metastatic melanoma by single-cell RNA-seq. Science. [Internet] 2016;352:189–96. Disponible en: https://doi.org/10.1126/science.aad0501

54. Marx V. Method of the year: spatially resolved transcriptomics. Nat Methods. [Internet] 2021;18:9–14. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41592-020-01033-y

55. Kourou K, Exarchos TP, Exarchos KP, Karamouzis MV, Fotiadis DI. Machine learning applications in cancer prognosis and prediction. Comput Struct Biotechnol J. [Internet] 2015;13:8–17. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.csbj.2014.11.005

56. Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, Bardelli A. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. Nat Rev Clin Oncol. [Internet] 2013;10(8):472–84. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.110

57. Adesina A, Chumba D, Nelson AM, Orem J, Roberts DJ, Wabinga H, et al. Improvement of pathology in sub-Saharan Africa. Lancet Oncol. [Internet] 2013;14(4):e152–7. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70598-3

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología
Biología molecular tumoral: de la básica a la clínica • Volumen 13 - Número 1
Suplemento

REVISIÓN

# Bioinformática en cáncer

## Bioinformatics in cancer

»Leydi Tatiana Rojas-Ruco[1,2]
»Andrés Felipe Urrea-Orozco[1,3]

[1] Universidad del Valle, Cali, Colombia.
[2] Sección de Genética, Laboratorio de Genética Molecular Humana, Cali, Colombia.
[3] Sección de Genética, Grupo de Estudios Ecogenéticos y Biología Molecular, Cali, Colombia.

Recibido el 03 de septiembre de 2025. Aceptado el 15 de diciembre de 2025
https://doi.org/10.51643/22562915.828

## Resumen

**Introducción:** La bioinformática en el cáncer se ha convertido en una poderosa herramienta para la detección y el seguimiento de variantes moleculares asociadas a la enfermedad. Actualmente se manejan grandes cantidades de datos ómicos para desarrollar y aplicar nuevas herramientas que permitan analizar datos eficientemente. El objetivo de esta revisión fue describir el contexto en el que han surgido las nuevas tecnologías bioinformáticas y cómo estos avances están contribuyendo al estudio del cáncer.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda en PubMed, Scopus, Google Scholar y ScienceDirect. Se expuso información basada en un conjunto de artículos disponibles en inglés y español, relacionados con el análisis de datos (n=66). Además, se exponen las principales bases de datos y plataformas bioinformáticas para el estudio del cáncer.

**Resultados:** Los estudios revisados evidencian que la bioinformática actúa como un eje integrador en la investigación de la biología tumoral, facilitando la identificación de biomarcadores, clasificación molecular de tumores y estratificación de pacientes, mientras que el avance de la inteligencia artificial está revolucionando el análisis de datos.

**Discusión:** Las herramientas bioinformáticas han permitido una comprensión más profunda de los mecanismos moleculares del cáncer, apoyando el desarrollo de estrategias con potencial aplicación

*** Autor para correspondencia:** Leydi Tatiana Rojas-Ruco, BSc. Sección de Genética, Laboratorio de Genética Molecular Humana, Cali, Colombia. Universidad del Valle, Cali, Colombia.
**Dirección:** Calle 13 # 100-00 Santiago de Cali, Valle del Cauca, Colombia.
**Correo electrónico:** rojas.leydi@correounivalle.edu.co
https//doi.org/10.51643/22562915.828
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/

clínica, así mismo este aumento de información requiere un control de calidad más estricto.

**Conclusión:** La bioinformática es una herramienta en expansión, necesaria en la investigación del cáncer, que puede facilitar la orientación adecuada en el diagnóstico y tratamiento, impactando la historia natural de la enfermedad.

**Palabras clave:** análisis de datos; biología computacional; biomarcadores; genómica; investigación biomédica; neoplasias.

## Abstract

**Introduction:** Bioinformatics in cancer has become a powerful tool for the detection and monitoring of molecular variants associated with the disease. Currently, large amounts of omics data are handled to develop and apply new tools that allow efficient data analysis. The aim of this review was to describe the context in which new bioinformatics technologies have emerged and how these advances are contributing to cancer research.

**Methods:** A search was conducted in PubMed, Scopus, Google Scholar, and ScienceDirect. Information was presented based on a set of articles available in English and Spanish related to data analysis (n=66). In addition, the main databases and bioinformatics platforms for cancer research are presented.

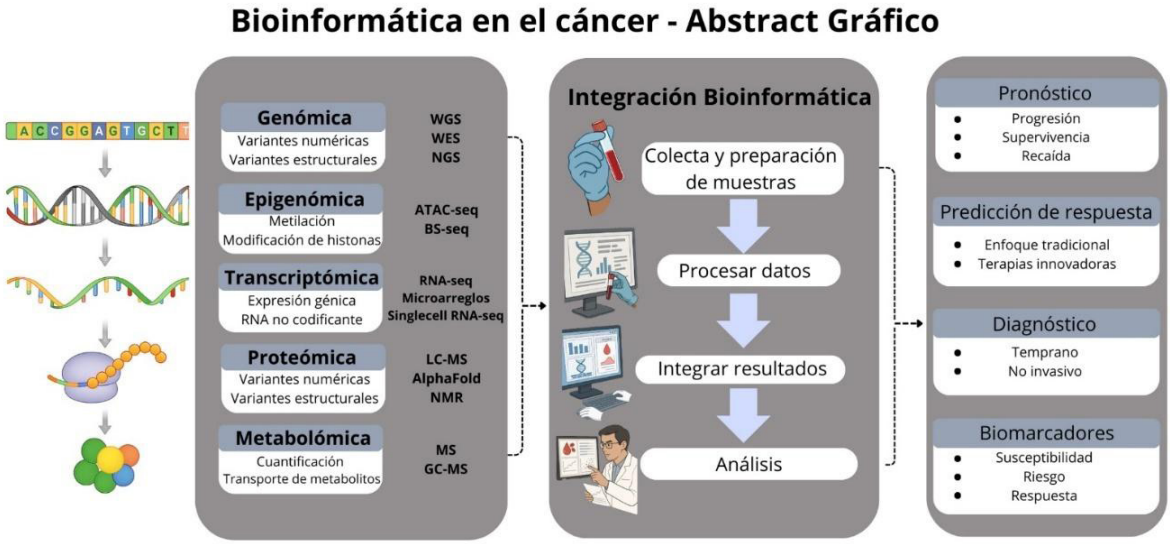
**Results:** The reviewed studies show that bioinformatics acts as an integrative axis in tumor biology research, facilitating the identification of biomarkers, molecular classification of tumors, and patient stratification, while advances in artificial intelligence are revolutionizing data analysis.

**Discussion:** Bioinformatics tools have enabled a deeper understanding of the molecular mechanisms of cancer, supporting the development of strategies with potential clinical application; likewise, this increase in information requires stricter quality control.

**Conclusion:** Bioinformatics is an expanding tool, necessary in cancer research, that can facilitate appropriate guidance in diagnosis and treatment, impacting the natural history of the disease.

**Keywords:** data analysis; computational biology; biomarkers; genomics; biomedical research; neoplasms.

## Resumen gráfico




### Puntos clave

- Es una revisión narrativa donde se destaca el uso de la bioinformática desde la investigación básica a la clínica, centrándose en el rol diagnóstico y pronóstico de la bioinformática en el cáncer.
- Se enfatiza que, ante la heterogeneidad tumoral, el análisis multicapa permite identificar vías alteradas y posibles blancos terapéuticos; además, el creciente uso de la inteligencia artificial (IA) en la biomedicina está rompiendo barreras en el análisis de datos.
- Se resalta el impacto de los grandes consorcios como The Cancer Genome Atlas (TCGA), International Cancer Genome Consortium (ICGC) y Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG), que generaron redefiniciones moleculares de subtipos tumorales y hallazgos de mutaciones conductoras.
- El análisis computacional de los grandes datos ómicos mejora la identificación de alteraciones clave, el descubrimiento de biomarcadores accionables y la predicción de la respuesta, lo que permite estratificar a los pacientes y orientar los tratamientos.
- Los repositorios de datos se enriquecen continuamente, lo que permite su reutilización y establecer diferentes rutas de investigación para análisis integrales que articulen la investigación.

## Introducción

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo y ocupa una parte importante de la investigación biomédica actual; sin embargo, la detección de biomarcadores y el diagnóstico temprano han sido un desafío que ha requerido la integración de diversas áreas de la ciencia[1]. Esto ha hecho indispensable el uso de la bioinformática, una disciplina que se compone de estrategias computacionales, matemáticas y biológicas para analizar, visualizar y almacenar los enormes volúmenes de información generados por el creciente abordaje de las ciencias biológicas[1,6]. Los métodos de secuenciación genómica de alto rendimiento han enriquecido grandes bases de datos, que requieren estrategias para recopilar y organizar la información de manera coherente[7]. Además, la revolución de las ciencias ómicas (genómica, transcriptómica, epigenómica, proteómica y metabolómica) cambió el enfoque del estudio del cáncer al permitir caracterizar, de forma sistemática y a gran escala, las alteraciones moleculares que definen los tumores y sus subtipos clínicos[8,9]. Históricamente, el análisis molecular estaba limitado por la capacidad tecnológica; los estudios se centraban en genes aislados o en ensayos dirigidos. Actualmente, con la secuenciación masiva, la bioinformática dejó de ser una herramienta auxiliar para convertirse en el eje que conecta los datos moleculares con la clínica y la biología tumoral[7,9]. Asimismo, ha facilitado tanto la detección de biomarcadores como su validación en múltiples cohortes, así como la evaluación de su valor predictivo y la identificación de mecanismos biológicos subyacentes[9]. Lo que ha dado lugar a un cambio en la praxis clínica hacia una medicina de precisión más informada a nivel molecular. Este acercamiento integral entre la oncología y la biología ha permitido descomponer subpoblaciones celulares, rastrear clones tumorales y relacionar firmas moleculares con resistencias terapéuticas o con el pronóstico; sin la bioinformática como área integradora, muchos de estos patrones habrían permanecido ocultos. El análisis computacional ha evolucionado de la mano de los avances tecnológicos en el estudio del cáncer[7,9]. El reconocimiento de la heterogeneidad tumoral ha orientado los análisis de datos hacia estrategias robustas y multicapa, con el fin de identificar vías biológicas frecuentemente alteradas en cada subtipo tumoral y genes blancos potenciales para terapias dirigidas. Por otro lado, la incorporación de la inteligencia artificial basada en aprendizaje automático a partir de datos heterogéneos y de gran volumen en la biología tumoral se perfila como un analizador de datos sistemático y rápido[2]. En consecuencia, la bioinformática proporciona las herramientas necesarias para almacenar, limpiar, integrar y analizar estas capas de información, y traducirlas en hipótesis biológicas aplicables, capaces de orientar el desarrollo de herramientas diagnósticas y terapéuticas más efectivas. En este trabajo se propuso revisar y sintetizar la contribución de la bioinformática al estudio del cáncer, desde las bases moleculares que pueden caracterizarse con métodos ómicos, pasando por la evolución de las estrategias de detección de biomarcadores, hasta el papel que juegan los grandes proyectos de datos y las técnicas de inteligencia artificial en la identificación de vías moleculares y genes blanco con relevancia terapéutica y pronóstica.

## Métodos

Esta revisión narrativa se basó en un proceso de búsqueda bibliográfica. El objetivo fue evaluar el papel que ha desempeñado la bioinformática en el cáncer, centrándose en su potencial diagnóstico y pronóstico, así como en las bases metodológicas de las principales plataformas bioinformáticas, bajo una lupa integral y actuali-

zada. La bioinformática es un área en constante crecimiento que abarca un amplio número de herramientas y bases de datos, así como una gran heterogeneidad en las formas de proceder. Por este motivo, las fases metodológicas de esta revisión narrativa (la selección bibliográfica, la extracción de datos y la síntesis) proporcionan una perspectiva más amplia.

### Búsqueda de literatura

La estrategia de búsqueda para identificar artículos elegibles se basó en el diseño experimental y conceptual de los estudios, limitando la búsqueda al período 2010-2025. Se incluyeron estudios publicados en inglés y en español. Se usaron diversas bases de datos utilizando las palabras clave "bioinformatics", "cáncer driver genes", "precision oncology", "structural variation" y "omics". Se consideraron artículos que exploran las diversas plataformas bioinformáticas y su papel en el diagnóstico y la detección de biomarcadores moleculares. La búsqueda se realizó en bases de datos como PubMed, Scopus, Google Scholar y ScienceDirect, que permitieron filtrar según el periodo de búsqueda indicado para obtener artículos con información actualizada y relevante en el área. Se consideraron estudios generales o específicos de acceso libre, así como revisiones narrativas y sistemáticas, ensayos clínicos y resúmenes de conferencias. La selección de los artículos se realizó mediante la revisión de títulos y resúmenes obtenidos a partir de la búsqueda y el filtro previo (n=66).

## Resultados

La oncología ha transitado de un abordaje terapéutico empírico a terapias enfocadas en la medicina de precisión. El conocimiento molecular del cáncer a partir de la investigación clínica y molecular, en conjunto con la introducción de herramientas bioinformáticas, se integran para articular la investigación traslacional que permite llevar a la práctica estos conocimientos[3,4]. La bioinformática en cáncer resulta fundamental para procesar e interpretar la cantidad de datos generados por las tecnologías modernas de secuenciación y perfilamiento molecular. Esto ha repercutido positivamente en la identificación de alteraciones genómicas clave en tumores individuales, además de favorecer el descubrimiento de biomarcadores accionables y la predicción de la respuesta a terapias específicas[4,5]. Diversos estudios y revisiones han subrayado que esta sinergia entre *big data* genómico y análisis computacional es la base para mejorar los resultados clínicos en oncología moderna, al permitir estratificar tumores y pacientes según sus vulnerabilidades moleculares específicas[3,5].

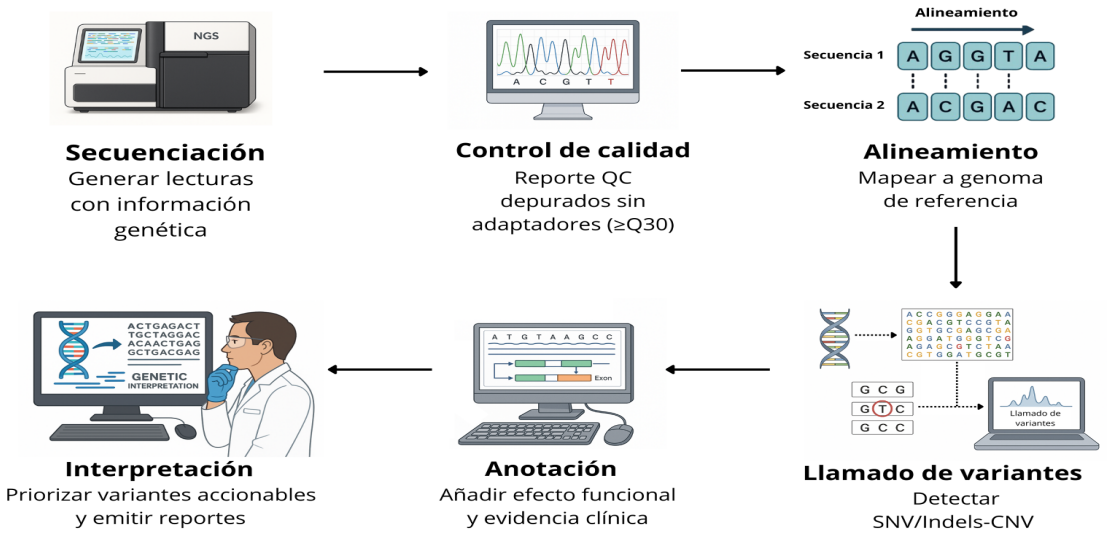
### Secuenciación

El progreso de la bioinformática en el cáncer ha venido de la mano de avances tecnológicos en la secuenciación de ADN y ARN, que han determinado la cantidad y la complejidad de los datos que deben utilizarse para un análisis completo. Para empezar, la secuenciación Sanger desarrollada en 1970 fue la técnica primordial durante décadas y permitió secuenciar el genoma humano por primera vez en el Proyecto Genoma Humano del 2003[9]. Sin embargo, el método Sanger, basado en terminadores dideoxinucleótidos y electroforesis capilar, es relativamente de baja productividad (~800 pb por corrida) y su aplicación al genoma completo requirió un esfuerzo internacional enorme. La llegada de la secuenciación de nueva generación (NGS, como sus siglas en inglés, Next-Generation Sequencing) marcó un punto de inflexión para la genómica del cáncer. Estas técnicas habilitaron el perfilamiento integral de genomas, exomas y transcriptomas tumorales, y con ello el desarrollo de pipelines

bioinformáticos estandarizados para el control de calidad, alineamiento, llamado y anotación de variantes (Figura 1)[6].

**Figura 1.**

Flujo de trabajo para el análisis de secuencias.




estándar clínico e investigativo por medio de la amplificación por puente sobre celdas de flujo, el aumento de profundidad y cobertura de secuenciación, la baja tasa de error por sustitución y la operación masiva de secuencias, facilitaron análisis más complejos abriendo paso a las ciencias ómicas[6,7]. La secuenciación de tercera generación, como PacBio SMRT (Single Molecule, Real-Time), permite lecturas de longitudes mayores (~15–25 kb) con alta exactitud, y Oxford Nanopore ofrece lecturas ultralargas (~100 kb–1 Mb). Por lo tanto, ambas estrategias presentan mejoras sostenidas en la precisión y la longitud[5]. Estas tecnologías han mejorado la resolución estructural del genoma, facilitando la detección de reordenamientos complejos, inserciones/deleciones y haplotipos completos que las lecturas cortas de NGS podrían fragmentar[7].

Esta evolución tecnológica ha tenido un impacto directo en la investigación del cáncer, pues ha hecho posible que incluso laboratorios independientes secuencien genomas, ARN, células únicas o exomas tumorales con fines investigativos, permitiendo identificar variantes de resistencia emergentes o mutaciones germinales de predisposición en pacientes concretos[6]. Todo esto ha resultado en un crecimiento exponencial de los datos disponibles y, en consecuencia, en la necesidad de métodos bioinformáticos cada vez más eficientes y automatizados para almacenar, procesar e interpretar dichos datos[6].

**Proyectos**

Así, las tecnologías de secuenciación han dado lugar a proyectos internacionales de gran escala. Un precursor fue el proyecto del genoma humano (1990-2003), que proporcionó el primer genoma de referencia, facilitando las comparaciones posteriores entre genomas tumorales y sanos[9]. Tras este logro la biología molecular se volcó a la identificación de biomarcadores en tumores individuales a escala genómica, lo que potenció la detección de genes asociados con la oncogénesis y variantes somáticas recurrentes en ciertos tipos de cáncer, a su vez exigiendo avances experimentales como nuevas herramientas bioinformáticas para el ensamblaje, alineamiento y anotación de las variantes[9,10].

Proyectos y estudios como los análisis integrales de cáncer de mama/colorrectal y glioblastoma han mostrado la eficacia de la secuenciación masiva combinada con análisis de expresión génica, para detectar montañas de genes que se encontraban frecuentemente mutados en ciertos tipos de cáncer (conductoras) y colinas de mutaciones raras (pasajeras) que, en conjunto, delinean el paisaje molecular de cada tumor[12,13]. La conceptualización moderna de mutaciones "conductoras" vs. "pasajeras" quedó sintetizada en revisiones clave, que estiman que un tumor típico acumula relativamente pocas mutaciones conductoras y muchas mutaciones pasajeras, sin efecto selectivo directo sobre el crecimiento tumoral[10,11]. Esta distinción motivó el desarrollo de métodos bioinformáticos para detectar señales de recurrencia de variantes en los datos somáticos y, de esta forma, priorizar candidatos de mutaciones conductoras[14-16].

Algunas iniciativas de perfilamiento integral impulsaron la creación de grandes repositorios de datos genómicos del cáncer. Entre las bases de datos primarias se destaca The Cancer Genome Atlas (TCGA) lanzado en 2006 por NCI, la cual marcó el inicio de la era de los "atlas" genómicos del cáncer. TCGA comenzó como un proyecto piloto en glioblastoma y cáncer de pulmón, pero eventualmente se extendió a decenas de tipos tumorales perfilando molecularmente más de 11.000 tumores de 33 tipos de cáncer distintos[18]. Los hallazgos de TCGA incluyeron la identificación de nuevas mutaciones conductoras, la redefinición molecular de subtipos y el descubrimiento de firmas moleculares en los tipos de cáncer estudiados. En paralelo, el International Cancer Genome Consortium (ICGC) coordinó proyectos en más de 15 países para secuenciar al menos 500 genomas completos de 50 tipos tumorales distintos, con énfasis en poblaciones diversas[8]. El ICGC, iniciado en 2010, complementó a TCGA extendiendo el alcance global del mapeo genómico del cáncer e integrando datos de regiones y etnias subrepresentadas[8]. Una colaboración entre TCGA-ICGC dio lugar al Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG), publicado en 2020, que analizó el genoma completo de 2.658 tumores de 38 tipos diferentes[17]. Por su parte, PCAWG exploró regiones no codificantes y organizó las alteraciones estructurales a escala global. Entre sus hallazgos, se observó que cada tumor presenta, en promedio, 4 a 5 mutaciones conductoras, incluidas variantes estructurales mayores (como fusiones génicas o duplicaciones) con rol impulsor[19]. También identificó nuevos elementos no codificantes frecuentemente mutados e ilustró la ocurrencia de eventos catastróficos, como la cromotripsis y la cromoplexia, que pueden impulsar la progresión tumoral[19]. Mientras que otro proyecto de alto alcance ha sido el Human Cell Atlas (HCA), iniciado en 2016, con la visión de mapear todos los tipos de células humanas a partir de sus perfiles moleculares individuales[20]. El HCA tiene repercusiones directas en el cáncer, pues sus avances en tecnologías y métodos de célula única han sido rápidamente aplicados en la investigación oncológica (Tabla

1). Los esfuerzos derivados están integrando la heterogeneidad intratumoral y la composición de los microambientes tumorales en diversos tejidos[21].

**Tabla 1.**

Síntesis de los principales proyectos de referencia para el análisis bioinformático del cáncer.

| Proyecto | Avance | Impacto | Referencia |
|---|---|---|---|
| Human Genome Project (HGP) | Secuenciación del genoma de referencia; base para la anotación genómica. | Proporcionó el primer genoma de referencia, estandarizó los datos abiertos y habilitó los estudios genómicos en el cáncer. | Lander et al. 2001[9] |
| The Cancer Genome Atlas (TCGA) | Perfiles multi-ómicos: WES/WGS, RNA-seq, metilación, CNV, clínica, imágenes. | Identificación de mutaciones conductoras, redefinición molecular de subtipos. Recurso estándar para el reanálisis. | Tomczak et al. 2013[18] |
| International Cancer Genome Consortium (ICGC) | Estudios genómicos coordinados internacionalmente; WGS/WES y clínicos. | Amplió la representación poblacional de genomas tumorales y facilitó estudios comparativos internacionales. | Hudson et al. 2010[8] |
| Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG) | Análisis integrador de WGS. | Reveló el papel de las variantes estructurales y de las regiones no codificantes. Además de firmas mutacionales y procesos mutagénicos a escala. | Aaltonen et al. 2020[17] |
| Human Cell Atlas (HCA) | Mapeo unicelular y espacial (scRNA-seq). | Referencias celulares que mejoran la interpretación de la heterogeneidad tumoral y del microambiente, con estándares unicelulares. | Regev et al. 2017[20] |

***Nota:*** WES= whole exome sequencing, WGS= whole genome sequencing, CNV= copy number variants.

## Bases de datos

Las bases de datos se usan según corresponda al análisis que se realice. La información curada derivada de los proyectos se deposita en bases de datos secundarias o en plataformas de libre acceso, que facilitan la exploración e interpretación de los datos por investigadores de todo el mundo. Una de las más utilizadas es cBioPortal for Cancer Genomics, una plataforma interactiva que permite consultar de forma integrada los perfiles genómicos de miles de tumores de TCGA y de otros estudios, y correlacionarse con datos clínicos[22]. Algunos archivos de secuencias disponibles permiten la reutilización de estudios publicados, como las

bases de datos ENA y SRA[23,24]. Por otro lado, los navegadores Ensembl, Genome Browser y los recursos de NCBI/GenBank proporcionan modelos génicos y bases de anotación con las respectivas isoformas que son necesarias para mapear las coordenadas genómicas[25-27]. Para priorizar variantes somáticas en cáncer y distinguir señales recurrentes, se utilizan sistemáticamente bases de datos especializadas, como COSMIC (variantes somáticas curadas) y ClinVar (interpretaciones clínicas), para la detección de biomarcadores[28,29]. La expresión génica y la validación mediante reanálisis se basan en repositorios como GEO[30]. La interpretación biológica de listados de genes y variantes se apoya en ontologías derivadas de plataformas como Reactome[31], que representan vías y procesos biológicos y emplean un modelo de datos que funciona como una red de interacciones moleculares. Finalmente, para interpretar el posible efecto funcional de variantes a nivel de proteína, recursos como UniProt para evaluar estructuras experimentales y la base de predicciones de AlphaFold permiten realizar un modelado estructural que avale hipótesis mecanísticas[36,37]. Estas bases de datos y plataformas, en conjunto, permiten traducir una lista de variantes obtenidas mediante un abordaje biológico en hipótesis sobre rutas alteradas y posibles terapias efectivas, articulando la investigación traslacional.

**Ramas de estudio**

Las ciencias ómicas estudian todos los componentes moleculares de un sistema biológico, y la bioinformática es fundamental para el análisis completo de estos datos ómicos[54]. Es por esto que las investigaciones oncológicas se han ramificado en diferentes caminos, que abordan distintos niveles de la complejidad tumoral[17,32]. Lo que se fundamenta en tres tipos de datos biológicos importantes: el ADN, el ARN y las secuencias de proteínas (Figura 2)[19,33,34]. A partir de este marco, los análisis genómicos suelen ser el punto de partida natural[16,17,35]. Para realizar esto, se requieren herramientas y análisis más detallados; así surge el whole genome sequencing (WGS) o el whole exome sequencing (WES). La estrategia experimental típica consiste en: secuenciación, alineamiento, llamado de variantes, anotación funcional y priorización de mutaciones conductoras[38,39]. Los resultados se comparan mediante bases de datos para validar los patrones obtenidos en diferentes cohortes. Con estas herramientas se obtienen listas de variantes, como SNV/indels, que son variantes de uno o pocos nucleótidos, CNVs, que son variaciones en el número de copias, y SV/fusiones, que son variantes estructurales; y, entre ellas, se seleccionan candidatos accionables lo suficientemente robustos como para pasar a la verificación funcional[40].

Otra rama de estudio es la transcriptómica, que articula las rutas, los estados transcripcionales activos y el contexto celular. Este campo de investigación estudia la suma de todas las moléculas de ARN[41]. Las plataformas que dominan este perfil son los microarreglos y el RNA-seq[42], éstas demuestran que un evento genómico es operativo al evidenciar su transcripción y capturar firmas biológicas funcionales[41,43]. En el proceso de análisis transcriptómico, se alinean las lecturas, se normalizan los conteos y luego se prueban las hipótesis mediante el análisis de *fold change.* Algunos estudios transcriptómicos han permitido reconocer el dinamismo del ARN, dando lugar al reconocimiento de los microARN, pequeñas moléculas de ARN (20-22 pb) que pueden modular el control postranscripcional del ARNm y explicar por qué dos tumores con la misma variante pueden comportarse de manera distinta. Por ejemplo, el estudio de Lawrie destaca que en múltiples neoplasias se observaron miRNA supresores y oncogénicos simultáneamente, lo que destaca la importancia de la interacción biológica[44,45]. Por lo tanto, incorporar estos perfiles a los análisis bioinformáticos ayuda a clasificar pacien-

tes, anticipar la respuesta y proponer dianas reguladoras[46-48]. Por ello, su interpretación se vuelve más sólida cuando se integra con otras ciencias ómicas, como la epigenómica, para comprender cómo se habilitan o se bloquean los distintos mecanismos de transcripción[49].

La epigenómica se caracteriza por estudiar las modificaciones que regulan la expresión génica sin alterar la secuencia, estos análisis revelan metilación del ADN, modificaciones de histonas y la accesibilidad de la cromatina[50]. En cáncer, el patrón típico es doble, Wilson y colaboradores señalaron que la hipometilación global desestabiliza el genoma y activa regiones repetitivas de genes de factores de crecimiento como el R-Ras y la familia de genes MAGE (melanoma-associated antigen genes)[51] , por otro lado, en una revisión Baylin explica que la hipermetilación local en promotores de genes supresores tales como p16, MLH1 y BRCA1 silencia y favorece la progresión tumoral[52]. En estos estudios la bioinformática resulta integrativa.

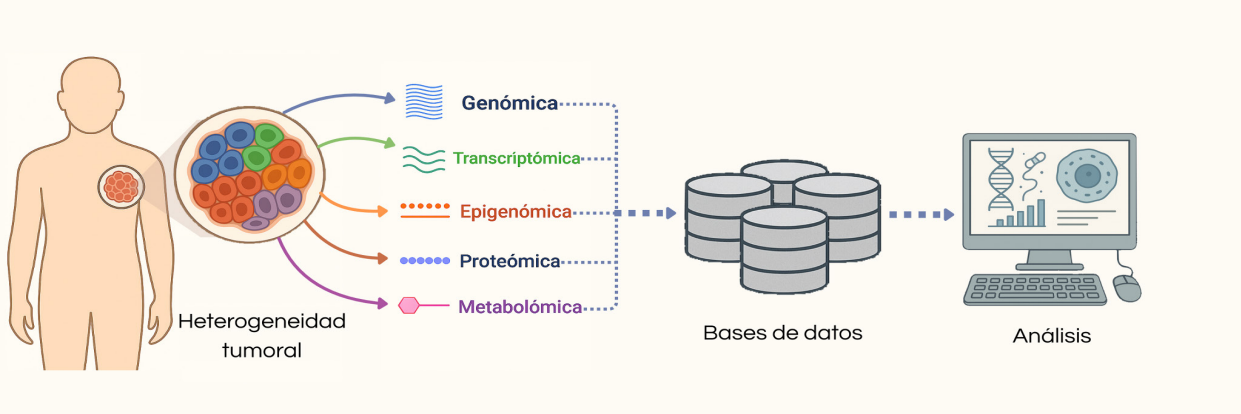
Otro de los enfoques existentes es la proteómica, que estudia de manera global el conjunto de proteínas y sus modificaciones posteriores a la traducción. Las proteínas contribuyen al desarrollo del cáncer debido a la activación aberrante de diversas vías de señalización proteica, por lo cual constituyen importantes dianas terapéuticas[53,54]. El trabajo de Slamon explica que cuando el oncogén ERBB2 está amplificado, la célula sobreexpresa la proteína HER2 en su superficie y en consecuencia, HER2 se autofosforila y activa rutas que impulsan proliferación y supervivencia celular[55,56]. Los avances más recientes en espectrometría de masas y en tecnologías de microarreglos de proteínas han situado a la proteómica como líder en la investigación oncológica. Estas tecnologías permiten cuantificar miles de proteínas y caracterizar redes proteicas tumorales. Esto, combinado con las plataformas bioinformáticas, permite explorar las interacciones entre proteínas y mapear redes proteicas complejas. Además, la IA y el aprendizaje profundo han generado nuevas herramientas de predicción de proteínas, como AlphaFold, con las que es posible obtener información sobre características proteicas y su relación con posibles sitios de unión a fármacos[37,54].

La metabolómica es el estudio y análisis científico de los metabolitos, que son el producto final de la actividad celular y, por tanto, reflejan directamente el estado funcional de las rutas y los fenotipos tumorales[57]. En el estudio metabolómico de Dang y colaboradores se identificó un oncometabolito denominado 2-hidroxiglutarato (2-HG) en tumores con alteraciones en IDH1/2, detectado mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS); encontrando que la acumulación de 2-HG contribuye a la oncogénesis[54,58]. Otros estudios como el de Pollard y Selack han usado la técnica de cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (GC-MS) para encontrar metabolitos que se acumulan en tumores y favorecen la metástasis y una mayor agresividad[59,60]. Además, los perfiles metabolómicos revelan dependencias de rutas bioquímicas que pueden focalizarse para ser utilizadas como dianas terapéuticas, como es el caso de la glutaminólisis cuando el oncogén MYC está activado[61]. En un estudio Wang y colaboradores observaron que los metabolitos circulantes pueden ser potenciales biomarcadores para la detección temprana y el diagnóstico del cáncer; además, señalaron que se han caracterizado metabolitos específicos con una gran capacidad para monitorear la progresión y la metástasis del cáncer[62]. Esto destaca la perfilación bioinformática de metabolitos presentes en tejidos tumorales o en fluidos mediante paneles metabólicos en biopsia líquida, proporcionando una firma metabólica del tumor[63].

Sumado a esto, la inteligencia artificial ha tomado fuerza, actuando como una capa transversal que permite identificar patrones al integrar todas las ómicas[64]. Lo que resulta en un acoplamiento entre diferentes ramas mediante la bioinformática convirtiendo los datos dispersos en conocimiento útil, contribuyendo al desarrollo de terapias dirigidas y de estrategias de tratamiento personalizadas.

**Figura 2.**

Flujo de datos de bioinformática a partir de muestras de tejido tumorales.




## Análisis multiómicos

Los estudios multiómicos combinan deliberadamente capas de información molecular con el objetivo de construir modelos integrados de la biología tumoral. Este enfoque va más allá de la adición de datos, pues permite validar hallazgos entre plataformas, reducir los falsos positivos y distinguir señales verdaderamente funcionales. Por ejemplo, en el cáncer de mama la clasificación de subtipos es crucial, así que en un estudio de Wang y colaboradores se aplicó una estrategia multiómica para tipificar tumores de mama, combinando datos de distintas plataformas[65]. Este enfoque reveló un nuevo subtipo molecular "híbrido" asociado a un pronóstico desfavorable. Los investigadores utilizaron biomarcadores derivados de datos de expresión diferencial entre subtipos para construir modelos pronósticos y clasificadores. Dichos modelos se validaron empleando cohortes externas obtenidas de bases de datos públicas (GEO). Esta integración de datos de diferentes cohortes y tipos permite profundizar en la heterogeneidad del cáncer y en su traducción en terapias de precisión y pronóstico mejorado, usando métodos bioinformáticos que permitan articular datos de distintos orígenes[65].

Otro estudio con un enfoque integrativo, donde basándose en la alta heterogeneidad del cáncer de pulmón, particularmente del adenocarcinoma de pulmón (LUAD), llevaron a cabo un análisis de 432 pacientes con LUAD de la base de datos de TCGA y 398 pacientes de los conjuntos de datos GEO[66]. Con el que integraron perfiles epigenéticos, transcriptómicos y clínicos. Luego, mediante algoritmos de aprendizaje automático, establecieron una nueva clasificación molecular a partir de estos perfiles y descubrieron subtipos basados en la regulación epigenética. Construyeron un modelo de

riesgo que predice el pronóstico, la infiltración inmune, la respuesta a la inmunoterapia y la sensibilidad a fármacos. Con lo cual lograron estratificar a pacientes con LUAD más allá de las mutaciones puntuales, lo cual puede orientar a nuevas formas de tratamiento en función de la firma epigenética-transcriptómica de cada tumor[66]. Estos estudios ilustran cómo la integración de capas ómicas ha permitido revelar relaciones causales y funcionales que serían difíciles de detectar con un único tipo de dato.

## Discusión

La bioinformática ha transformado profundamente el enfoque oncológico al integrar el estudio de grandes volúmenes de datos moleculares y clínicos, permitiendo avances sustanciales en la comprensión de la heterogeneidad del cáncer. Los estudios revisados destacan cómo la bioinformática no solo facilita la identificación de biomarcadores relevantes para diagnóstico y tratamiento[1-3], sino que también optimiza el uso de tecnologías de secuenciación de alta capacidad, que ha impulsado la convergencia entre la biología molecular, las ciencias ómicas y el análisis computacional, consolidándose como un eje central de la oncología de precisión[4,5]. Todo esto, apoyándose en la evolución de las técnicas de secuenciación, desde Sanger hasta las tecnologías de NGS. Debido a que la capacidad de obtener datos masivos con alta resolución ha facilitado la identificación de mutaciones conductoras y pasajeras, redefiniendo la caracterización molecular de los tumores[6,9].

En este contexto, proyectos como TCGA, ICGC y PCAWG han sido fundamentales para identificar patrones recurrentes de alteraciones genómicas mediante el análisis de grandes cohortes tumorales[8,17,18]. Estos consorcios han permitido estratificar pacientes según su perfil molecular y mejorar la predicción de la respuesta a terapias específicas, fortaleciendo el vínculo entre la investigación genómica y la práctica clínica[14]. Los estudios de algunas neoplasias basándose en datos ómicos han mostrado cómo los enfoques integrativos de diferentes datos pueden revelar nuevos subtipos moleculares y mejorar la predicción pronóstica, apoyando a su vez el desarrollo de modelos terapéuticos personalizados[8,65]. Destacando el uso de plataformas y herramientas bioinformáticas para validación de datos, buscando mejorar la capacidad en la identificación de biomarcadores, dianas terapéuticas y la detección de firmas moleculares asociadas con la resistencia a terapias y la progresión tumoral[9,30]. A su vez, nuevas herramientas como la inteligencia artificial han tomado fuerza, mostrando que el aprendizaje automático de la IA puede ofrecer posibilidades en la medicina personalizada y la detección de patrones moleculares que han sido limitados con las herramientas tradicionales[64]. Acentuando la dirección integradora que ha tomado la investigación biomédica en el cáncer, con enfoques sistemáticos y predictivos, donde las nuevas posibilidades ofrecidas por la bioinformática pueden cambiar el curso natural de la enfermedad.

Adicionalmente, aunque la bioinformática ha demostrado un impacto decisivo en la investigación oncológica, su aplicación clínica enfrenta desafíos importantes. Entre ellos se encuentran el manejo y la calidad de los datos, la falta de estandarización entre plataformas, la reproducibilidad de los análisis y la necesidad de validación experimental de los hallazgos computacionales[9]. Asimismo, la integración multiómica requiere infraestructuras computacionales robustas y equipos interdisciplinarios capaces de interpretar los resultados en un contexto biológico y clínico. Abordar estas limitaciones será clave para consolidar el uso de la bioinformática como una herramienta rutinaria en la

oncología de precisión y maximizar su impacto en la toma de decisiones clínicas.

## Conclusiones

El cáncer representa un desafío continuo en la investigación biomédica, que requiere la acción conjunta de diversas áreas de la ciencia para lograr resultados eficientes en el estudio de la enfermedad. Para que los hallazgos ómicos lleguen a la clínica es imprescindible contar con flujos de trabajo reproducibles; desde la calidad de las lecturas pasando por la anotación y priorización de variantes, para concretar en una interpretación clínica validada. Además, es fundamental consignar los datos en repositorios que permitan su reutilización y su validación independiente. Las herramientas bioinformáticas y el avance de la inteligencia artificial plantean formas novedosas y sistemáticas de análisis de datos, lo que pone sobre la mesa las limitaciones técnicas y éticas de estas tecnologías, destacando a su vez la importancia de la validación experimental.

| | |
|---|---|
| **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** | Ambos autores colaboraron desde la concepción y el diseño de la revisión hasta la redacción del manuscrito final y la revisión de su contenido. |

## Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. [Internet]. 2021;71(3):209–49. Disponible en: https://doi.org/10.3322/caac.21660

2. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. Nat. Med. [Internet]. 2019;25:44-56. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41591-018-0300-7

3. Bode AM, Dong Z. Recent advances in precision oncology research. NPJ Precis Oncol [Internet]. 2018;2:11. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41698-018-0055-0

4. Wang RC, Wang Z. Precision Medicine: Disease Subtyping and Tailored Treatment. Cancers [Internet]. 2023;15(15):3837. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers15153837

5. Molla G, Bitew M. Revolutionizing Personalized Medicine: Synergy with Multi-Omics Data Generation, Main Hurdles, and Future Perspectives. Biomedicines [Internet]. 2024;12(12):2750. Disponible en: https://doi.org/10.3390/biomedicines12122750

6. Levy SE, Boone BE. Next-Generation sequencing Strategies. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 2018;9(7):a025791.

Disponible en: https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025791

7. Satam H, Joshi K, Mangrolia U, Waghoo S, Zaidi G, Rawool S, et al. Next-Generation Sequencing Technology: Current Trends and Advancements. Biology [Internet]. 2023;12(7):997. Disponible en: https://doi.org/10.3390/biology12070997

8. The International Cancer Genome Consortium. International network of cancer genome projects. Nature [Internet]. 2010;464(7291):993-8. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature08987

9. International Human Genome Sequencing Consortium. . Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature [Internet]. 2001;409:860-921. Disponible en: https://doi.org/10.1038/35087627

10. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The Sequence of the Human Genome. Science [Internet]. 2001;291(5507):1304-51. Disponible en: https://doi.org/10.1016/s0002-9394(01)01077-7

11. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. Science [Internet]. 2013;339(6127):1546-58. Disponible en: https://doi.org/10.1126/science.1235122

12. Wood LD, Parsons DW, Jones S, Lin J, Sjöblom T, Leary RJ, et al. The Genomic Landscapes of Human Breast and Colorectal Cancers. Science [Internet]. 2007;318(5853):1108–13. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1126/science.1145720

13. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JCH, Leary RJ, Angenendt P, et al. An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme. Science [Internet]. 2008;321(5897):1807-12. Disponible en: https://doi.org/10.1126/science.1164382

14. McKenna A, Hanna M, Banks E, Sivachenko A, Cibulskis K, Kernytsky A, et al. The Genome Analysis Toolkit: A MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. Genome Res [Internet]. 2010;20(9):1297-303. Disponible en: https://doi.org/10.1101/gr.107524.110

15. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. Nature [Internet]. 2013;499(7457):214-8. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature12213

16. Bailey MH, Tokheim C, Porta-Pardo E, Sengupta S, Bertrand D, Weerasinghe A, et al. Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations. Cell [Internet]. 2018;173(2):371-385.e18. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.060

17. Aaltonen LA, Abascal F, Abeshouse A, Aburatani H, Adams DJ, et al. Pan-cancer analysis of whole genomes. Nature [Internet]. 2020;578(7793):82-93. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41586-020-1969-6

18. Tomczak K, Czerwińska P, Wiznerowicz M. Review The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge. Contemp Oncol [Internet]. 2015;1A:68-77. Disponible en: https://doi.org/10.5114/wo.2014.47136

19. Cosenza MR, Rodriguez-Martin B, Korbel JO. Structural Variation in Cancer: Role, Prevalence, and Mechanisms. Annu Rev Genom Hum Genet [Internet]. 2022;23(1):123-52. Disponible en: https://doi.org/10.1146/annurev-genom-120121-101149

20. Regev A, Teichmann SA, Lander ES, Amit I, Benoist C, Birney E, et al. The Human Cell Atlas. eLife [Internet]. 2017;6. Disponible en: https://doi.org/10.7554/elife.27041

21. Le J, Dian Y, Zhao D, Guo Z, Luo Z, Chen X, et al. Single-cell multi-omics in cancer immunotherapy: from tumor heterogeneity to personalized precision treatment. Mol Cancer [Internet]. 2025;24(1). Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12943-025-02426-3

22. Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, Gross BE, Sumer SO, Aksoy BA, et al. The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data. Cancer Discov [Internet]. 2012;2(5):401-4. Disponible en: https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-12-0095

23. Leinonen R, Akhtar R, Birney E, Bower L, Cerdeno-Tarraga A, Cheng Y, et al. The European Nucleotide Archive. Nucleic Acids Res [Internet]. 2010;39:D28-31. Disponible en: https://doi.org/10.1093/nar/gkq967

24. Leinonen R, Sugawara H, Shumway M. The sequence read archive. Nucleic Acids Res [Internet]. 2010;39:D19-21. Disponible en: https://doi.org/10.1093/nar/gkq1019

25. Dyer SC, Austine-Orimoloye O, Azov AG, Barba M, Barnes I, Barrera-Enriquez VP, et al. Ensembl 2025. Nucleic Acids Res [Internet]. 2024;53(D1):D948-57. Disponible en: https://doi.org/10.1093/nar/gkae1071

26. Perez G, Barber GP, Benet-Pages A, Casper J, Clawson H, Diekhans M, et al. The UCSC Genome Browser database: 2025 update. Nucleic Acids Res [Internet]. 2024;53(D1):D1243-9. Disponible en: https://doi.org/10.1093/nar/gkae974

27. O'Leary NA, Cox E, Holmes JB, Anderson WR, Falk R, Hem V, et al. Exploring and retrieving sequence and metadata for species across the tree of life with NCBI Datasets. Sci. Data [Internet]. 2024;11(1):732. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41597-024-03571-y

28. Forbes SA, Beare D, Boutselakis H, Bamford S, Bindal N, Tate J, et al. COSMIC: somatic cancer genetics at high-resolution. Nucleic Acids Res [Internet]. 2016;45(D1):D777-83. Disponible en: https://doi.org/10.1093/nar/gkw1121

29. Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, Jang W, Rubinstein WS, Church DM, Maglott DR. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. Nucleic Acids Res [Internet]. 2014;42(1):D980-5. Disponible en: https://doi.org/10.1093/nar/gkt1113

30. Barrett T, Wilhite SE, Ledoux P, Evangelista C, Kim IF, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets-update. Nucleic Acids Res [Internet]. 2013;41:D991-5. Disponible en: https://doi.org/10.1093/nar/gks1193

31. Milacic M, Beavers D, Conley P, Gong C, Gillespie M, et al. The Reactome Pathway Knowledgebase 2024. Nucleic Acids Res [Internet]. 2024. Disponible en: https://doi.org/10.1093/nar/gkad1025

32. Hoadley KA, Yau C, Hinoue T, Wolf DM, Lazar AJ, Drill E, et al. Cell-of-Origin Patterns

Dominate the Molecular Classification of 10,000 Tumors from 33 Types of Cancer. Cell [Internet]. 2018;173(2):291-304.e6. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.022

33. Hasin Y, Seldin M, Lusis A. Multi-omics approaches to disease. Genome Biol [Internet]. 2017;18(1). Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13059-017-1215-1

34. Kather JN, Heij LR, Grabsch HI, Loeffler C, Echle A, Muti HS, et al. Pan-cancer image-based detection of clinically actionable genetic alterations. Nat Cancer [Internet]. 2020;1(8):789-99. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s43018-020-0087-6

35. Nair AS. Computational Biology & Bioinformatics: A Gentle Overview. Communications of the Computer Society of India [Internet]. 2007;1–12. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/231337374_Computational_Biology_Bioinformatics_A_Gentle_Overview

36. Bateman A, Martin MJ, Orchard S, Magrane M, Ahmad S, Alpi E, et al. UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023. Nucleic Acids Res [Internet]. 2022;51(D1):D523-31. Disponible en: https://doi.org/10.1093/nar/gkac1052

37. Bateman A, Martin MJ, Orchard S, Magrane M, Ahmad S, Alpi E, et al. UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023. Nucleic Acids Res [Internet]. 2022;51(D1):D523-31. Disponible en: https://doi.org/10.1093/nar/gkac1052

38. Van Der Auwera GA, Carneiro MO, Hartl C, Poplin R, Del Angel G, Levy-Moonshine A, et al. From FastQ Data to High-Confidence Variant Calls: The Genome Analysis Toolkit Best Practices Pipeline. Curr Protoc Bioinformatics [Internet]. 2013;43(1). Disponible en: https://doi.org/10.1002/0471250953.bi1110s43

39. Gonzalez-Perez A, Perez-Llamas C, Deu-Pons J, Tamborero D, Schroeder MP, Jene-Sanz A, et al. IntOGen-mutations identifies cancer drivers across tumor types. Nat Methods [Internet]. 2013;10(11):1081-2. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nmeth.2642

40. Koboldt DC. Best practices for variant calling in clinical sequencing. Genome Med [Internet]. 2020;12(1). Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13073-020-00791-w

41. Maher CA, Kumar-Sinha C, Cao X, Kalyana-Sundaram S, Han B, Jing X, et al. Transcriptome sequencing to detect gene fusions in cancer. Nature [Internet]. 2009;458(7234):97-101. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature07638

42. Kogenaru S, Yan Q, Guo Y, Wang N. RNA-seq and microarray complement each other in transcriptome profiling. BMC Genomics [Internet]. 2012;13(1). Disponible en: https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-629

43. Montgomery SB, Sammeth M, Gutierrez-Arcelus M, Lach RP, Ingle C, Nisbett J, et al. Transcriptome genetics using second generation sequencing in a Caucasian population. Nature [Internet]. 2010;464(7289):773-7. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature08903

44. Lawrie CH. MicroRNA expression in lymphoma. Expert Opin Biol Ther [Internet]. 2007;7(9):1363-74. Disponible en: https://doi.org/10.1517/14712598.7.9.1363

45. Nelakurthi VM, Paul P, Reche A. Bioinformatics in Early Cancer Detection. Cureus [Internet]. 2023; Disponible en: https://doi.org/10.7759/cureus.46931

46. Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. Nature [Internet]. 2005;435(7043):834-8. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature03702

47. Van Roosbroeck K, Fanini F, Setoyama T, Ivan C, Rodriguez-Aguayo C, Fuentes-Mattei E, et al. Combining Anti-Mir-155 with Chemotherapy for the Treatment of Lung Cancers. Clin Cancer Res [Internet]. 2016;23(11):2891-904. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-1025

48. Buchberger E, Reis M, Lu TH, Posnien N. Cloudy with a Chance of Insights: Context Dependent Gene Regulation and Implications for Evolutionary Studies. Genes [Internet]. 2019;10(7):492. Disponible en: https://doi.org/10.3390/genes10070492

49. Xu M, Yuan L, Wang Y, Chen S, Zhang L, Zhang X. Integrative Analysis of DNA Methylation and Gene Expression Profiles Identifies Colorectal Cancer-Related Diagnostic Biomarkers. Pathol Oncol Res [Internet]. 2021;27. Disponible en: https://doi.org/10.3389/pore.2021.1609784

50. Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. Carcinogenesis [Internet]. 2009;31(1):27-36. Disponible en: https://doi.org/10.1093/carcin/bgp220

51. Wilson AS, Power BE, Molloy PL. DNA hypomethylation and human diseases. Biochim Biophys Acta Rev Cancer [Internet]. 2006;1775(1):138-62. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2006.08.007

52. Baylin SB. DNA methylation and gene silencing in cancer. Nat Clin Pract Oncol [Internet]. 2005;2(S1):S4-11. Disponible en: https://doi.org/10.1038/ncponc0354

53. Manzoor Ahmad Mir, Hina Qayoom, Shazia Sofi, Nusrat Jan, Chapter 2 - Proteomics: A groundbreaking development in cancer biology, Proteomics, Academic Press, 2023, Pages 31-53, https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95072-5.00004-3

54. Wolde T, Bhardwaj V, Pandey V. Current Bioinformatics Tools in Precision Oncology. MedComm [Internet]. 2025;6(7). Disponible en: https://doi.org/10.1002/mco2.70243

55. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/ neu Oncogene. Science [Internet]. 1987;235(4785):177-82. Disponible en: https://doi.org/10.1126/science.3798106

56. Swain SM, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2022;22(2):101-26. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41573-022-00579-0

57. Qiu S, Cai Y, Yao H, Lin C, Xie Y, Tang S, et al. Small molecule metabolites: discovery of biomarkers and therapeutic targets. Sig Transduct Target Ther [Internet]. 2023;8(1). Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41392-023-01399-3

58. Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. Nature [Internet].

2009;462(7274):739-44. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature08617

59. Selak MA, Armour SM, MacKenzie ED, Boulahbel H, Watson DG, Mansfield KD, et al. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF-α prolyl hydroxylase. Cancer Cell [Internet]. 2005;7(1):77-85. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.11.022

60. Pollard PJ, Brière JJ, Alam NA, Barwell J, Barclay E, Wortham NC, et al. Accumulation of Krebs cycle intermediates and over-expression of HIF1α in tumours which result from germline FH and SDH mutations. Hum Mol Genet [Internet]. 2005;14(15):2231-9. Disponible en: https://doi.org/10.1093/hmg/ddi227

61. Wise DR, DeBerardinis RJ, Mancuso A, Sayed N, Zhang XY, Pfeiffer HK, et al. Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2008;105(48):18782-7. Disponible en: https://doi.org/10.1073/pnas.0810199105

62. Wang W, Rong Z, Wang G, Hou Y, Yang F, Qiu M. Cancer metabolites: promising biomarkers for cancer liquid biopsy. Biomarker Res [Internet]. 2023;11(1). Disponible en: https://doi.org/10.1186/s40364-023-00507-3

63. Wang G, Qiu M, Xing X, Zhou J, Yao H, Li M, et al. Lung cancer scRNA-seq and lipidomics reveal aberrant lipid metabolism for early-stage diagnosis. Sci Transl Med [Internet]. 2022;14(630). Disponible en: https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abk2756

64. Ozaki Y, Broughton P, Abdollahi H, Valafar H, Blenda AV. Integrating Omics Data and AI for Cancer Diagnosis and Prognosis. Cancers [Internet]. 2024;16(13):2448. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers16132448

65. Wang ZZ, Li XH, Wen XL, Wang N, Guo Y, Zhu X, et al. Integration of multi-omics data reveals a novel hybrid breast cancer subtype and its biomarkers. Front Oncol [Internet]. 2023;13. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1130092

66. Wang N, Li Y, Wang Y, Wang W. Integration of multi-omics profiling reveals an epigenetic-based molecular classification of lung adenocarcinoma: implications for drug sensitivity and immunotherapy response prediction. Front Pharmacol [Internet]. 2025;16. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1540477

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología
Biología molecular tumoral: de la básica a la clínica • Volumen 13 - Número 1
Suplemento

REVISIÓN

# Patología molecular y biobancos en medicina de precisión del cáncer

## Molecular pathology and biobanks in precision cancer medicine

»Rafael Parra-Medina[1,2]
»Antonio Huertas-Salgado[1,3]
»Sandra M Tapiero-Rodriguez[1]
»Irene Riveros-Barrera[1]
»Virginia Enriquez-Carcamo[4]
»Julian Riaño-Moreno[1,5]

[1] Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología (INC), Bogotá, Colombia.
[2] Instituto de Investigación, Departamento de Patología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia.
[3] Banco Nacional de Tumores Terry Fox (BNTTF). Instituto Nacional de Cancerología (INC), Bogotá, Colombia.
[4] Laboratorio de Biobanco, Instituto Nacional de Cancerología (IN-Can) México
[5] Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Villavicencio, Meta.

Recibido el 01 de septiembre de 2025. Aceptado el 22 de diciembre de 2025
https://doi.org/10.51643/22562915.827

## Resumen

**Introducción:** la patología molecular constituye un eje central de la medicina de precisión en oncología, al integrar hallazgos morfológicos, inmunohistoquímicos y técnicas de biología molecular para identificar biomarcadores en ADN, ARN y proteínas. Estos biomarcadores impactan de manera directa en el diagnóstico, el pronóstico y la selección de terapias personalizadas.

**Métodos:** Se realizó una revisión de la literatura en bases de datos como PubMed, Embase, Scopus, y Google Scholar.

**Resultados:** entre las técnicas más empleadas se incluyen la inmunohistoquímica, la hibridación *in situ*, la reacción en cadena de la polimerasa y la secuenciación de nueva generación (NGS). Dichas metodologías permiten detectar alteraciones genómicas como variantes puntuales, indeles, variaciones en el número de copias y fusiones, con consecuencias relevantes en la evolución tumoral y la respuesta terapéutica.

**Discusión:** actualmente, se dispone de una amplia gama de biomarcadores en los cuales existe terapia dirigida basado en la alteración molecular puntual. De igual forma, han cobrado importancia

*** Autor para correspondencia:** Rafael Parra Medina. Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología (INC) Bogotá, Colombia.
**Correo electrónico:** Rafa.parram@gmail.com
https//doi.org/10.51643/22562915.828
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/

los biomarcadores agnósticos que permiten decisiones terapéuticas transversales, independientemente del origen histológico. En paralelo, la evaluación de PD-L1, se ha convertido en una herramienta esencial para seleccionar pacientes candidatos a inmunoterapia. En este escenario de la patología molecular, los biobancos emergen como infraestructuras estratégicas para la medicina de precisión, al garantizar trazabilidad, calidad y estandarización en la gestión de muestras y datos asociados.

**Conclusión:** el Biobanco Nacional de Tumores Terry Fox, en Colombia, representa un ejemplo regional de cómo estas plataformas fortalecen la investigación traslacional y promueven colaboraciones internacionales.

**Palabras clave**: patología molecular; biomarcadores; biobancos; Colombia, cáncer.

## Abstract

**Introduction:** molecular pathology constitutes a central pillar of precision medicine in oncology by integrating morphological and immunohistochemical findings with molecular biology techniques to identify DNA, RNA, and protein biomarkers. These biomarkers have a direct impact on diagnosis, prognosis, and the selection of personalized therapies.

**Methods:** a literature review was conducted using databases including PubMed, Embase, Scopus, and Google Scholar.

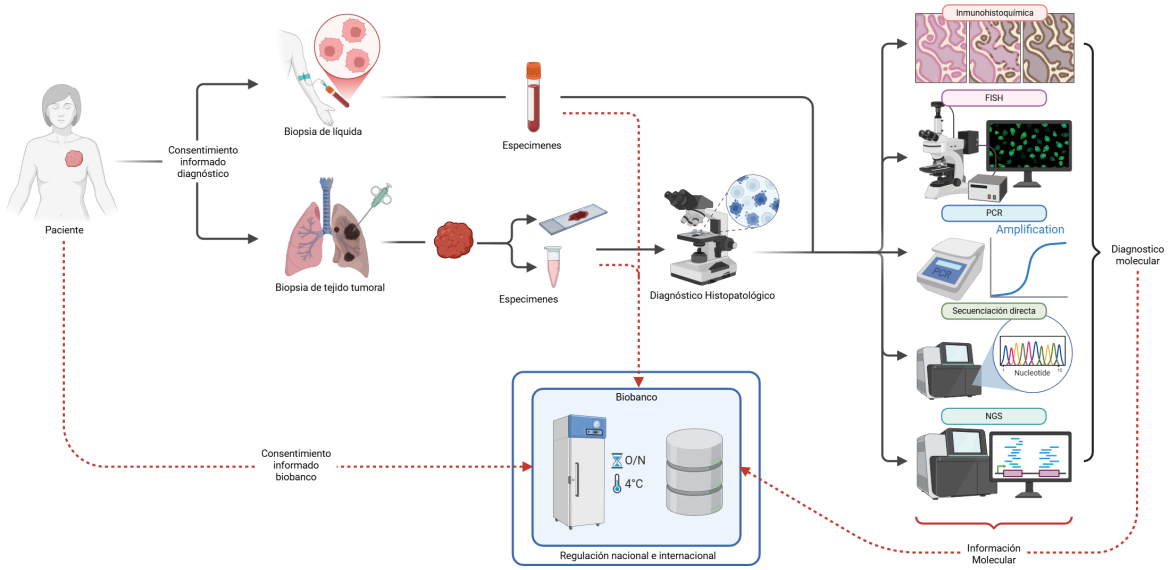
**Results:** the most commonly employed techniques include immunohistochemistry, in situ hybridization, polymerase chain reaction, and next-generation sequencing (NGS). These methodologies enable the detection of genomic alterations such as single-nucleotide variants, insertions and deletions, copy number variations, and gene fusions, all of which have significant implications for tumor behavior and therapeutic response.

**Discussion:** Currently, a broad range of biomarkers with corresponding targeted therapies based on specific molecular alterations is available. In parallel, tumor-agnostic biomarkers have gained prominence, allowing for therapeutic decisions across different tumor types, regardless of histological origin. Moreover, the assessment of PD-L1 expression has become an essential tool for identifying patients who may benefit from immunotherapy. Within this molecular pathology landscape, biobanks are emerging as strategic infrastructures for precision medicine, ensuring traceability, quality control, and standardization in the management of biospecimens and associated data.

**Conclusion:** The Terry Fox National Tumor Biobank in Colombia represents a regional example of how such platforms can strengthen translational research and foster international collaborations.

**Keywords:** molecular pathology; biomarkers; biobanks; Colombia; cancer

## Resumen gráfico




### Puntos clave

- La patología molecular es un pilar de la medicina de precisión integra morfología, inmunohistoquímica y técnicas de biología molecular para identificar biomarcadores en ADN, ARN y proteínas con impacto diagnóstico, pronóstico y terapéutico.
- Actualmente se han descrito una variedad de biomarcadores con impacto terapéutico para inicio de terapia dirigida, además de biomarcadores agnósticos como estrategia terapéutica transversal.
- La expresión de PD-L1 evaluada por IHQ con diferentes sistemas de puntuación (TPS, CPS, IC, TAP) es clave para seleccionar pacientes que se benefician de inhibidores de puntos de control inmunitario.
- Los biobancos son infraestructuras estratégicas para la investigación traslacional. Permiten gestionar colecciones organizadas de muestras humanas con datos asociados, facilitando estudios ómicos (genómicos, transcriptómicos, proteómicos, metabolómicos) y mejorando la estratificación de pacientes.
- La experiencia del Biobanco Nacional de Tumores Terry Fox en Colombia, creado en 2010, ha contribuido a investigaciones nacionales e internacionales, consolidándose como un recurso estratégico en oncología para Latinoamérica.
- Aspectos éticos y regulatorios son fundamentales para el desarrollo de la patología molecular y la sostebilidad de los biobancos; incluyen consentimiento informado claro y amplio, protección de datos sensibles, gobernanza transparente, cooperación internacional equitativa, inclusión de poblaciones subrepresentadas y devolución de resultados clínicamente relevantes.

## Introducción

La patología molecular constituye una subdisciplina de la patología que ha experimentado un crecimiento acelerado en los últimos años, impulsado por los avances de la medicina de precisión en oncología. Esta área integra los hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos con herramientas de biología molecular, con el fin de detectar biomarcadores (ADN, ARN y proteínas) que poseen un impacto diagnóstico, pronóstico y terapéutico[1].

La identificación de biomarcadores puede llevarse a cabo mediante diversas técnicas de biología molecular, entre ellas la inmunohistoquímica, la hibridación *in situ*, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés Polymerase Chain Reaction) en sus modalidades convencional, en tiempo real o digital, y la secuenciación de nueva generación. La elección de la técnica depende de la naturaleza de la alteración a identificar y de si el biomarcador de interés se expresa a nivel de ADN, ARN o proteína[1].

Entre las principales alteraciones genéticas en el ADN se encuentran las variantes de un solo nucleótido (SNV, del inglés single nucleotide variants), las variaciones en el número de copias (CNV, del inglés copy number variation), que incluyen amplificaciones y deleciones; y las variantes estructurales (SV, del inglés structural variants). Estas variantes abarcan sustituciones, inserciones, deleciones, inversiones, duplicaciones, conversiones, fusiones o combinaciones de deleción-inserción (INDELS). A nivel proteico, tales cambios pueden expresarse como variantes genéticas sin sentido, silenciosas o con desplazamiento del marco de lectura, con implicaciones funcionales relevantes[2].

Uno de los principales desafíos actuales de la patología molecular es la calidad de las muestras, determinada en gran medida por factores preanalíticos. Entre ellos, el procesamiento y almacenamiento del tejido ocupa un lugar central, dado que la mayoría de las pruebas moleculares se realizan en muestras fijadas en formol y embebidas en parafina (FFPE, del inglés Formalin-Fixed Paraffin-Embedded tissue). Otros aspectos que impactan directamente en la validez de los resultados incluyen la cantidad de celularidad tumoral tras el diagnóstico histopatológico convencional, el tipo de tumor (sólido, quístico, mucinoso), la viabilidad de las células tumorales y si el tejido ha sido sometido a procesos de descalcificación[3].

Las limitaciones inherentes al análisis de muestras histológicas, sumadas a la dificultad para obtener tejido en el seguimiento clínico, han favorecido el desarrollo de la biopsia líquida como herramienta emergente en la medicina de precisión. Esta técnica permite detectar biomarcadores en sangre y otros fluidos corporales, ampliando las posibilidades diagnósticas y de monitoreo[1]

El objetivo de este artículo es resumir la evidencia actual sobre la patología molecular en oncología, a partir de la definición de las principales técnicas empleadas y su aplicación en diversas neoplasias en las que existe respaldo para el uso de terapias dirigidas, terapias agnósticas o inmunoterapia. Asimismo, se resalta la importancia de los biobancos en la medicina de precisión, con énfasis en la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología en Colombia.

## Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura con el fin de sintetizar la evidencia disponible sobre las principales técnicas de patología molecular aplicadas en oncología, su utilidad diagnóstica, pronóstica y terapéutica, así como el papel de los biobancos en la

medicina de precisión. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, Embase, Scopus, y Google Scholar. Se utilizaron palabras clave como: patología molecular, medicina de precisión, biomarcadores tumorales, técnicas moleculares (inmunohistoquímica, hibridación *in situ*, PCR, secuenciación de nueva generación), biopsia líquida, inmunoterapia y biobancos. Se incluyeron publicaciones en inglés y español de los últimos 10 años.

Los resultados se organizaron mediante una síntesis narrativa, estructurada en categorías temáticas que abarcan las metodologías de patología molecular, los principales biomarcadores con aplicación clínica, y el rol de los biobancos como infraestructuras estratégicas para la investigación traslacional y la implementación de la medicina de precisión, con énfasis en la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia.

## Resultados

### Técnicas en patología molecular

Actulamente se utilizan diferentes tecnicas en patología molecular (Tabla 1) para identificar alteraciones moleculares con impacto clínico. La inmunohistoquímica (IHC) es una de las principales técnicas diagnósticas en patología. Se basa en el uso de anticuerpos para detectar antígenos específicos en tejidos, aportando información clave para el diagnóstico, el pronóstico y la selección de terapias dirigidas. Requiere muestras fijadas en formol e incluidas en parafina (FFPE) y puede emplear tanto anticuerpos monoclonales (con alta especificidad) como policlonales (con mayor sensibilidad). La visualización del complejo antígeno-anticuerpo se logra mediante colorantes fluorescentes o enzimas cromogénicas, como la diaminobencidina (DAB). Existen dos modalidades principales: la IHC convencional, que analiza un marcador por sección; y la IHC multiplex, que permite estudiar varios marcadores en una misma muestra [1].

La hibridación *in situ* (ISH) es otra técnica fundamental para la detección de secuencias específicas de ADN o ARN mediante sondas marcadas. Entre sus variantes destacan la FISH (fluorescent in situ hybridization) y la CISH (chromogenic in situ hybridization). El procedimiento implica la desnaturalización del ADN, la hibridación con la sonda complementaria y la visualización por microscopía. La FISH resulta especialmente útil en la detección de alteraciones genéticas como deleciones, duplicaciones, translocaciones y aneuploidías[1].

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés Polymerase Chain Reaction) constituye una técnica versátil para la amplificación de ácidos nucleicos a través de ciclos repetidos de desnaturalización, hibridación y elongación, utilizando una polimerasa termoestable como la Taq polimerasa. Sus variantes incluyen:

- RT-PCR (reverse transcription PCR): convierte ARN en ADN complementario (ADNc) antes de la amplificación.
- qPCR (quantitative PCR): permite cuantificación absoluta o relativa en tiempo real mediante señales fluorescentes, con aplicaciones relevantes en el diagnóstico molecular y la detección de variantes oncogénicas.
- PCR digital (dPCR): posibilita una cuantificación absoluta con alta sensibilidad, lo que la hace especialmente útil en la detección de biomarcadores poco abundantes en biopsias líquidas, aunque su rendimiento puede verse limitado por la baja concentración de ADN tumoral circulante.

**Tabla 1.**

Comparación entre diferentes técnicas utilizadas en patología molecular para la detección de alteraciones accionables.

| | SNV + Indel | CNV | SV | TMB | MSI/ MMR | HS vs WG | Correlación morfológica | Cuantificación de hallazgos | Tiempo estimado (días) | Costo aproximado (USD). |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hibridación in situ (ISH) | X | ✓ | ✓ | X | X | HS | ✓ | ✓ | 1 | 260 |
| Inmunohistoquímica (IHC) | ✓ | ✓ | ✓ | X | ✓ | HS | ✓ | ✓ | 1 | 150 * |
| PCR convencional | ✓ | X | X | X | ✓ | HS | X | X | 2 | 200 |
| PCR en tiempo real (qPCR) | ✓ | ✓ | ✓ | X | ✓ | HS | X | ✓ | 2 | 200 |
| PCR digital | ✓ | ✓ | ✓ | X | ✓ | HS | X | ✓ | 2 | 90 por variante |
| Secuenciación Sanger | ✓ | X | ✓ | X | ✓ | WG | X | X | 3 | 300 |
| Secuenciación de siguiente generación (NGS) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | WG | X | ✓ | 5 a 10 | 100 ** |

***Notas:*** SNV= Single Nucleotide Variant (variante de un solo nucleótido); Indel= Insertion/Deletion (inserción/deleción); CNV= Copy Number Variation (variación en el número de copias); SV= Structural Variant (variante estructural); TMB= Tumor Mutational Burden (carga mutacional tumoral); MSI= Microsatellite Instability (inestabilidad microsatelital); MMR= Mismatch Repair (reparación de errores de apareamiento); HS= Hotspot (panel de regiones específicas); WG= Whole Genome (genoma completo); ISH= In situ Hybridization (hibridación in situ); IHC= Immunohistochemistry (inmunohistoquímica); PCR= Polymerase Chain Reaction (reacción en cadena de la polimerasa); qPCR= Quantitative Polymerase Chain Reaction (PCR en tiempo real); NGS= Next-Generation Sequencing (secuenciación de nueva generación).
*Valor de Inmunohistoquímica con impacto terapéutico; **Valor de paneles de aproximadamente 50 genes.

La secuenciación de nueva generación (NGS, del inglés Next Generation Sequencing) ha transformado la práctica de la patología molecular, al permitir la detección simultánea de múltiples alteraciones moleculares en una sola prueba, tanto en muestras de tejido como en biopsias líquidas. Entre sus métodos destacan la secuenciación por síntesis (CRT y SNA) y la tecnología Ion Torrent. La NGS posibilita la identificación de variantes con valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico, además de facilitar análisis de célula única para explorar la heterogeneidad tumoral. No obstante, presenta limitaciones asociadas con la interpretación de datos, la cobertura desigual, la dificultad en regiones homólogas y los costos. Sin embargo, la mejora progresiva en la costo-efectividad ha favorecido su adopción clínica[1].

Una de las aproximaciones más recientes y de mayor impacto en la práctica clínica es el perfil genómico integral (CGP, del inglés Comprehen-

sive Genomic Profiling), que emplea pruebas de NGS basadas en ADN y ARN en un único montaje. Estas pruebas permiten detectar variantes PP/P, INDEL, fusiones génicas, CNV, así como biomarcadores agnósticos como MSI y TMB, e incluso perfiles de expresión génica[4]. Su valor radica en optimizar el uso de tejido limitado, integrar en una sola prueba información clínicamente relevante y facilitar la selección de terapias dirigidas, inmunoterapias y terapias agnósticas. No obstante, su implementación enfrenta retos relacionados con los costos, la estandarización de plataformas y la interpretación bioinformática[5].

Entre las técnicas complementarias, la secuenciación de Sanger sigue siendo el estándar de oro para validar variantes detectadas por NGS, por su alta precisión en regiones puntuales. La hibridación genómica comparada (CGH) permite evaluar alteraciones globales en el número de copias, lo cual es útil en amplificaciones y deleciones extensas. El MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) detecta deleciones o duplicaciones de exones, aplicado en genes asociados a síndromes hereditarios de cáncer. Las pruebas de metilación caracterizan la epigenética tumoral, identificando patrones aberrantes con valor diagnóstico, pronóstico o predictivo. Finalmente, enfoques emergentes como la transcriptómica y la proteómica en muestras clínicas, amplían la comprensión de la heterogeneidad tumoral y consolidan una medicina de precisión más completa.

## Patología molecular en medicina de precisión

La identificación de alteraciones moleculares en oncología ha tenido un crecimiento exponencial, impulsado por la incorporación de clasificaciones moleculares, los resultados favorables reportados en ensayos clínicos y la creciente disponibilidad de técnicas de biología molecular[6]. Durante los últimos años se han descrito alteraciones que abarcan desde cambios en la secuencia del ADN hasta modificaciones epigenéticas y postranscripcionales, todas ellas con impacto potencial en el diagnóstico, el pronóstico y las decisiones terapéuticas (Tabla 2).

El tipo de alteración molecular posee relevancia clínica diferencial. Por ejemplo, en el cáncer de mama, la selección de tratamientos dirigidos contra HER-2 depende de la determinación de la expresión proteica o de la amplificación génica; mientras que en el cáncer de pulmón, la identificación de variantes probablemente oncogénicas u oncogénicas (PO/O) en el exón 20 del gen *EGFR* es un requisito para la indicación de terapias específicas[7]. En este sentido, resulta fundamental conocer tanto la entidad tumoral a estudiar como la naturaleza de la alteración molecular para seleccionar la técnica de biología molecular más adecuada y garantizar un abordaje de precisión en la práctica clínica.

**Biomarcadores con terapia dirigida:** La primera alteración molecular con blanco terapéutico en cáncer fue BCR-ABL1 con Imatinib en leucemia mieloide crónica[8]. Posteriormente, la evaluación de *HER2* mediante inmunohistoquímica en cáncer de mama permitió establecer el primer biomarcador predictivo aprobado en tumores sólidos, además de ser el primer companion diagnostic basado en tejido para guiar terapia dirigida con trastuzumab[9]. Dada su relevancia terapéutica y pronóstica, los laboratorios de patología han estandarizado procesos preanalíticos y de control de calidad para garantizar reproducibilidad en los resultados. El avance de las terapias anti-HER2 también ha permitido ampliar su uso a otros tumores y ha llevado a la definición de la categoría HER2-low, caracterizada por una expresión inmunohistoquímica 1+ o 2+ sin amplificación por ISH. Este subgrupo, previamente clasificado como *HER2* negativo, ha mostrado beneficio con nuevas terapias dirigidas, como los anticuerpos conjugados (ej. Trastuzumab Deruxtecán) [10].

**Tabla 2.**

Biomarcadores con impacto clínico en diferentes tipos de tumores malignos, que incluyen alteraciones moleculares

| Biomolécula | Tipo de alteración | Método de detección | Tipo de tumor |
|---|---|---|---|
| ALK | Rearreglo | IHC, FISH, PCR, NGS | Pulmón |
| BRAF | Variante P/PP | IHC, PCR, NGS | Melanoma; Colorrectal; Tiroides; Glioma; Neuroendocrino |
| BCR-ABL | Rearreglo | PCR, FISH | Leucemia mieloide crónica; Leucemia linfoblástica aguda |
| BRCA1 / BRCA2 | Variante P/PP; Variación del número de copias | PCR, MLPA, NGS | Mamá; Ovario; Próstata; Páncreas |
| EGFR | Variante P/PP | PCR, NGS | Pulmón; Gliomas |
| ERBB2 | Expresión de proteína; Variante P/PP; Variación del número de copias | IHC, ISH, FISH, PCR, NGS | Mamá; Pulmón; Endometrio; Estómago; Vía biliar; Colorrectal |
| FGFR2 / FGFR3 | Variante P/PP; Rearreglo | PCR, FISH, NGS | Vejiga; Endometrio; Colangiocarcinoma; Estómago |
| HRD | Deficiencia recombinación homóloga | Panel HRD score (NGS, SNP arrays) | Ovario; Mama; Próstata; Páncreas |
| HRR | Variante P/PP en genes vía HRR | NGS | Mama; Ovario; Próstata; Páncreas |
| IDH1 / IDH2 | Variante P/PP | PCR, NGS, IHC | Gliomas; Leucemia mieloide aguda; Colangiocarcinoma |
| KIT | Variante P/PP | PCR, NGS, IHC | GIST; Melanoma mucoso; Leucemia mieloide aguda |
| MET | Variante P/PP; Amplificación; Exón 14 skip | PCR, FISH, NGS | Pulmón; Riñón; Hígado |
| MSI/MMR | Inestabilidad microsatelital; Pérdida de expresión de MMR | IHC, PCR, NGS | Agnóstico |
| NTRK | Rearreglo | IHC, FISH, PCR, NGS | Agnóstico |
| PD-L1 | Expresión de proteína | IHC | Agnóstico |
| PGFRA 2/3 | Variante P/PP | PCR, NGS | GIST |
| PIK3CA | Variante P/PP | PCR, NGS | Mama; Endometrio; Colon |
| POLE | Variante P/PP (ultramutado) | NGS | Endometrio; Colon; Gliomas |
| RAS (KRAS / NRAS) | Variante P/PP | PCR, NGS | Colorrectal; Pulmón; Páncreas; Melanoma |
| RE / RP | Expresión de proteína | IHC | Mama |
| RET | Rearreglo | FISH, PCR, NGS | Pulmón; Tiroides |
| ROS1 | Rearreglo | IHC, FISH, PCR, NGS | Pulmón |
| TERT | Variante P/PP en promotor | PCR, NGS | Gliomas; Tiroides; Melanoma; Vejiga |
| TROP2 | Expresión de proteína | IHC, NGS | Mama; Pulmón; Urotelial; Colorrectal |

***Notas:*** IHC= Inmunohistoquímica; ISH= Hibridación in situ; FISH= Hibridación in situ fluorescente; PCR= Reacción en cadena de la polimerasa; MLPA= Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (amplificación de sondas dependiente de ligasa múltiple); NGS= Next-Generation Sequencing (secuenciación de nueva generación); HRD= Homologous Recombination Deficiency (deficiencia de recombinación homóloga); HRR= Homologous Recombination Repair (reparación por recombinación homóloga); MSI= Microsatellite Instability (inestabilidad microsatelital); MMR= Mismatch Repair (reparación de errores de apareamiento).

Actualmente, el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es la neoplasia con mayor número de aprobaciones para terapias dirigidas. La primera estuvo dirigida a fusiones de ALK, seguida por la incorporación progresiva de nuevas dianas terapéuticas: variantes OP/O en *EGFR* (2013), reordenamientos en *ROS1* (2016), la variante *BRAF* V600E (2017), fusiones que involucran los genes *NTRK* (2018, con aprobación agnóstica), alteraciones del exón 14 de *MET* (2020), reordenamientos en *RET* (2020), la variante *KRAS* G12C (2021) y, más recientemente, inserciones en el exón 20 de *HER2* (2022) [11].

La prevalencia de estas alteraciones moleculares puede cambiar según la ancestría, para latinoamérica, las variantes en el gen *EGFR* son las más frecuentes con una prevalencia del 22%.. Las mutaciones más frecuentes en el gen *EGFR* son la deleción del exón 19 (del19), con un 10%; y la variante oncogénica L858R, con un 7%. La prevalencia de variantes oncogénicas en *KRAS* es del 14%, siendo KRAS G12C la más común con una frecuencia del 7% en la población total. La frecuencia global de rearreglos en *ALK* es del 5%, mientras que la frecuencia de rearreglos en *ROS1* es del 2%. Las alteraciones moleculares en *HER2, MET, BRAF, RET y NTRK* presentaron frecuencias de 4%, 3%, 2%, 2% y 1%, respectivamente [12]. Recientemente, *TROP2* se ha determinado como un nuevo biomarcador con terapia dirigida que ha tenido unos resultados prometedores con anticuerpos conjugados. No obstante, es interesante el desarrollo de herramientas de patología computacional para la determinación y cuantificación de TROP2 por IHQ con impacto clínico[13]. La patología computacional está emergiendo como una herramienta prometedora para la predicción de alteraciones moleculares en cáncer de pulmón a partir de imágenes histológicas teñidas con hematoxilina y eosina (H&E). Esta aproximación permitirá implementar estrategias de tamizaje digital que orienten de manera más eficiente el diagnóstico molecular y la selección de terapias dirigidas[14].

Las biopsias pulmonares deben contar con una calidad adecuada para garantizar un diagnóstico preciso y permitir el análisis de biomarcadores. Dado que suelen ser muestras pequeñas, es fundamental optimizar su manejo. Inicialmente, se realiza un estudio de inmunohistoquímica para establecer el diagnóstico histológico, seguido de pruebas moleculares que permiten identificar alteraciones genéticas susceptibles de terapia dirigida. Por ello, es clave asegurar una adecuada fijación, procesamiento y selección del material[15]. Debido a la cantidad de dianas terapéuticas en cáncer de pulmón se ha aumentado una mayor implementación de NGS en combinación con expresión de PD-L1 (IHQ). Esto también ha permitido determinar la coocurrencia de otras alteraciones moleculares que pueden tener impacto clínico. Por ejemplo, Heredia y Cols[16] encontraron en población latina que, los pacientes con tres o más alteraciones genómicas concurrentes, presentaron una mediana de supervivencia libre de progresión (PFS) significativamente menor (12,7 meses) en comparación con aquellos con dos o menos alteraciones (21,3 meses), con un HR de 3,06 (p = 0,0001). Además, la presencia de variantes oncogénicas en TP53 se asoció con una menor PFS (13,6 vs 19,2 meses) frente a TP53 tipo silvestre [HR 2,01; p = 0,12]. En el análisis multivariado, tanto tener ≥3 alteraciones genómicas concurrentes como un ECOG ≥2 se identificaron como factores de riesgo significativos para progresión tumoral (HR 2,79 y HR 2,42, respectivamente)

Además de identificar alteraciones moleculares con valor predictivo para guiar terapias dirigidas, se ha evidenciado que ciertos marcadores utilizados tradicionalmente para la clasificación histopatológica también pueden tener un impacto terapéutico relevante. Por ejemplo, en tumores del sistema nervioso central, en la práctica clínica la presencia de variantes oncogénicas de *IDH1*(R132H) se utiliza para clasificar los gliomas difusos en subtipos moleculares, como astrocitomas y oligodendrogliomas,

lo cual tiene implicaciones pronósticas significativas[17,18]. En los últimos años, terapias dirigidas contra IDH1 e IDH2, como vorasidenib, han mostrado resultados prometedores en pacientes con gliomas de bajo grado IDH-mutante, incluyendo una mejora en la supervivencia libre de progresión[19].

**PD1/PD-L1:** El receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) y su ligando PD-L1 desempeñan un papel central en la homeostasis inmunitaria fisiológica y constituyen una de las principales vías mediante las cuales las células tumorales logran evadir la respuesta inmune[20]. El PD-1 se expresa en la superficie de linfocitos T y B, células NK, macrófagos, células dendríticas y monocitos; mientras que el PD-L1 se encuentra en macrófagos, linfocitos T activados, linfocitos B, células dendríticas y en algunas células epiteliales bajo condiciones inflamatorias, así como en diversas células malignas. La interacción PD-1/PD-L1 inhibe la activación, migración, proliferación, supervivencia y secreción citotóxica de los linfocitos T frente a las células tumorales[20].

El bloqueo de PD-1/PD-L1 mediante anticuerpos monoclonales humanizados revierte esta unión, restaurando la función de los linfocitos T y potenciando la actividad inmunitaria antitumoral. Estos inhibidores de puntos de control inmunológico (immune checkpoint inhibitors, ICI) han transformado el abordaje terapéutico de múltiples neoplasias y se han convertido en un componente esencial de la medicina de precisión en oncología[21].

En la práctica clínica, la expresión de PD-L1 se evalúa mediante inmunohistoquímica (IHQ) utilizando distintos clones de anticuerpos (28-8, 22C3, SP142, SP263). El patólogo determina la positividad evaluando al menos 100 células tumorales viables, considerando la intensidad (débil, moderada o fuerte) y el patrón de membrana (completa o incompleta). Para esta valoración se emplean diferentes sistemas de puntuación:

- TPS (Tumor Proportion Score): porcentaje de células tumorales positivas.
- CPS (Combined Positive Score): relación entre células tumorales y células inmunes positivas.
- IC (Immune Cell Score): porcentaje de células inmunes positivas en el tumor.
- TAP (Tumor Area Positivity): recientemente descrita, evalúa el área tumoral con positividad a PD-L1.

Los puntos de corte de positividad varían según el tipo tumoral: en algunos cánceres un TPS ≥1% es suficiente, mientras que en otros se requiere ≥5% o ≥10% para definir elegibilidad terapéutica[22].

**Biomarcadores agnósticos:** Los biomarcadores agnósticos corresponden a alteraciones moleculares cuya detección permite guiar decisiones terapéuticas independientemente del tipo histológico o del órgano de origen del tumor. Su valor radica en la identificación de una característica molecular específica, más allá del contexto anatómico.

Actualmente, tres biomarcadores han alcanzado validación clínica como criterios agnósticos:

- MSI/MMR (inestabilidad de microsatélites o deficiencia en la reparación de desajustes): asociados a una mayor respuesta a inmunoterapia.
- TMB (Tumor Mutational Burden o Carga Mutacional Tumoral): indicador de respuesta favorable a inhibidores de puntos de control inmunológico.

- Fusiones en los genes NTRK (NTRK1/2/3): que permiten la administración de terapias dirigidas contra proteínas TRK.

En 2017, la FDA aprobó por primera vez una terapia basada en un biomarcador agnóstico, al autorizar el uso de pembrolizumab para pacientes adultos y pediátricos con tumores MSI-H o dMMR irresecables o metastásicos. Esta decisión se sustentó en los resultados del ensayo KEYNOTE-016, que mostró mejoras significativas en la tasa de respuesta objetiva y en la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal dMMR [23].

Posteriormente, larotrectinib y entrectinib obtuvieron aprobación regulatoria con indicación agnóstica en tumores con fusiones NTRK. Estos inhibidores de tirosina quinasa actúan sobre las proteínas TRK (TRKA, TRKB y TRKC), demostrando altas tasas de respuesta en pacientes pediátricos y adultos, independientemente del sitio tumoral. Cabe resaltar que las fusiones *NTRK* son frecuentes en tumores poco comunes, como el fibrosarcoma infantil, el carcinoma secretor de glándulas salivales y de mama, y ciertos gliomas pediátricos; mientras que en los tumores más prevalentes, su frecuencia suele ser <5%[24,25].

La detección de biomarcadores agnósticos requiere el uso de técnicas moleculares avanzadas, principalmente la secuenciación de ARN o ADN mediante NGS. En el caso de fusiones NTRK, la inmunohistoquímica puede emplearse como prueba de tamizaje inicial, aunque es necesaria su confirmación mediante FISH o NGS para garantizar especificidad y confiabilidad diagnóstica[24,25].

**Biobanco en medicina de precisión del cáncer**

El rápido avance en la identificación de biomarcadores y el desarrollo de técnicas moleculares cada vez más complejas ha puesto en evidencia la necesidad de contar con infraestructuras que aseguren la disponibilidad, calidad y trazabilidad de las muestras biológicas[26]. En este escenario, los biobancos se han convertido en un eje estratégico para la medicina de precisión, al garantizar el manejo estandarizado de muestras y el acceso a datos clínicos y moleculares que respaldan la investigación traslacional y la práctica clínica.

Los biobancos con fines de investigación gestionan colecciones organizadas de muestras humanas (sangre, tejidos, ADN, orina, hisopados bucales, entre otras) junto con datos asociados (clínicos, sociodemográficos y moleculares)[26]. Estos recursos permiten estudios sobre enfermedades complejas como el cáncer, favoreciendo la generación de datos ómicos (genómicos, transcriptómicos, proteómicos, metabolómicos, entre otros), que la medicina de precisión integra con información clínica para mejorar la estratificación de pacientes y diseñar intervenciones personalizadas.

Operan bajo estándares éticos, legales y de calidad, siguiendo lineamientos de organismos como la International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER) y la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE)[27], lo que garantiza la validez y reproducibilidad de los estudios traslacionales[28].

Más allá de la oncología, los biobancos contribuyen al diagnóstico de enfermedades genéticas raras. Para que los resultados sean generalizables, se requiere la participación de múltiples instituciones y regiones, así como la armonización de procedimientos de recolección y procesamiento. Esta estandarización controla variables preanalíticas que influyen en los resultados y asegura comparabilidad y calidad de las muestras[29].

El desarrollo de proyectos colaborativos internacionales ha favorecido la creación de redes de biobancos o biorepositorios, así como de consorcios enfocados en enfermedades específicas. Estas iniciativas han facilitado el intercambio de recursos, conocimientos y experiencias, además de generar programas de educación y capacitación vinculados a la labor de los biobancos. Esto estimula la interoperabilidad y fomenta la investigación traslacional[30], ejemplos destacados de este trabajo, incluyen el proyecto 100.000 Genomes en el Reino Unido, el UK Biobank[31], el Cancer Genome Atlas (TCGA) y el consorcio LAGENO y biobanco del proyecto MUTOGRAPHS[32], el BBMRI-ERIC (Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium) (https://www.bbmri-eric.eu/)[30] y la Biobank and Cohort Building Network (BCNet) (https://bcnet.iarc.fr/)

Existen diversos tipos de biobancos: poblacionales, especializados en enfermedades específicas como el cáncer, de organoides[33], biobancos digitales, entre otros[34]. En oncología, algunos ejemplos del aporte de los biobancos incluyen el caso del cáncer de mama, cuya clasificación molecular fue posible gracias al análisis de muestras biobancadas, lo que ha permitido desarrollar tratamientos más eficaces para subtipos como *HER2* positivo o triple negativo[35]. Asimismo, han sido fundamentales para identificar variantes somáticas relevantes en cáncer de pulmón y colon, impulsando la medicina de precisión en la práctica clínica[36].

A pesar de sus beneficios, la consolidación y sostenibilidad de los biobancos enfrenta desafíos significativos. Entre ellos destacan las limitaciones económicas, debido a la necesidad de una inversión sostenida en infraestructura, personal y tecnología. También persisten retos éticos, legales y técnicos, como la protección de datos personales, la obtención del consentimientos informados, la implementación de programas de control de calidad, el acceso equitativo a los datos, la gobernanza y la generación de confianza en los donantes. Esta última es fundamental para la sostenibilidad de las infraestructuras, por lo que se requieren políticas claras y transparentes que regulen el uso de las muestras y garanticen la confidencialidad[37]. Asimismo, la interoperabilidad entre biobancos y la estandarización de protocolos son requisitos técnicos esenciales para maximizar su utilidad.

Con los avances en inteligencia artificial y en el análisis de grandes volúmenes de datos, se prevé que los biobancos desempeñen un papel cada vez más relevante en la medicina de precisión. El futuro en oncología apunta hacia biobancos digitales integrados con herramientas de inteligencia artificial capaces de analizar grandes cantidades de información con rapidez y precisión[34,38].

**Experiencia del biobanco terry fox**

El BNTTF, del Instituto Nacional de Cancerología (INC) en Bogotá, Colombia, fue inaugurado a finales del año 2010 como un biobanco orientado a la investigación en enfermedades humanas, con énfasis en patologías de origen neoplásico. Su finalidad es facilitar, fortalecer y promover la generación de conocimiento científico en este campo.

Los objetivos del BNTTF incluyen la creación, conservación y gestión de una colección sistematizada de muestras biológicas (como plasma, suero, células blancas y fragmentos de tejido fresco congelado con y sin neoplasia), así como de los datos asociados de carácter epidemiológico, sociodemográfico y clínico, provenientes de personas diagnosticadas o en proceso de diagnóstico de una neoplasia, así como de individuos que se autorreconocen como libres

de esta condición. Todos ellos han otorgado su consentimiento informado amplio y voluntario para participar como donantes del BNTTF.

El BNTTF también administra las muestras fijadas en formalina e incluidas en parafina (FFIP), almacenadas en el archivo del Grupo de Patología Oncológica del INC, siempre que hayan sido o vayan a ser utilizadas en proyectos de investigación. Sin embargo, dichas muestras fueron recolectadas originalmente con fines diagnósticos, por lo que su uso secundario en investigación biomédica plantea dilemas éticos y legales sobre la necesidad de obtener o no un consentimiento informado que avale dicho uso. Este tema debe ser resuelto durante la evaluación que realiza el Comité de Ética en Investigación del INC a todo proyecto que solicite los servicios del BNTTF, acatando las recomendaciones nacionales e internacionales, como se tratará más adelante.

La infraestructura y recursos del BNTTF están al servicio de la comunidad científica mundial, lo que ha posibilitado su contribución en diversas iniciativas, entre ellas estudios multicéntricos internacionales. En dichos proyectos se colectan muestras biológicas y datos asociados sobre neoplasias específicas, con el propósito no solo de desarrollar la investigación propuesta, sino también de constituir biorepositorios que permitan el uso prospectivo de estas muestras y datos asociados en futuras investigaciones. Algunos ejemplos de este tipo de colaboración son el estudio Latin America Genomics of Breast Cancer Risk Study (LAGENO-BCR) (https://reporter.nih.gov/project-details/10981537) y el proyecto Mutographs of Cancer: Discovering the Causes of Cancer Through Mutational Signatures (https://www.mutographs.org)[32]. De igual manera, el BNTTF ha contribuido en investigaciones que han aportado datos relevantes sobre el genoma, transcriptoma y epidemiología molecular; en cánceres de tipo heredofamiliar[39], cáncer de mama[40]. cáncer de próstata[41], cáncer colorectal[42], cáncer gástrico [43], entre otros.

Los datos generados por el BNTTF reflejan la amplitud de su colección. La Figura 1 muestra la distribución geográfica de los controles sanos y los casos (personas diagnosticadas con algún tipo de cáncer o tumores) donantes, evidenciando una representación nacional con mayor concentración en Bogotá D.C. y los departamentos de la región andina.

Adicionalmente el BNTTF es miembro de la International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER) (https://www.isber.org/) y de la Red de Biobancos de Latinoamérica y el Caribe (REBLAC) (www.cancer.gov.co), con los cuales comparte experiencias y contribuye al desarrollo de los biobancos en la región, consolidándose poco a poco como un recurso estratégico para la investigación oncológica en el ámbito nacional e internacional.

**Regulación y aspectos éticos de los biobancos para investigación en cáncer en el contexto local e internacional.**

La investigación oncológica se apoya en biobancos que integran muestras biológicas con datos clínicos y moleculares. Estas colecciones son esenciales para validar biomarcadores, desarrollar terapias personalizadas y generar conocimiento sobre biología del cáncer. El valor científico depende de gobernanza ética y marcos normativos que garanticen derechos de donantes e integridad de datos[44,45].

La historia biomédica demuestra que la ausencia de regulación adecuada conduce a abusos significativos. El caso de Henrietta Lacks, cuyos tumores originaron la línea celular HeLa sin consentimiento, ejemplifica la apropiación no autorizada de material biológico[46]. Más recientemente, se han documentado

controversias como la del pueblo Havasupai en Estados Unidos, cuyos datos genéticos fueron empleados para investigaciones no autorizadas; este, junto a otros casos, ha deteriorado la confianza entre comunidad, instituciones y académica[47,48]. Este tipo de situaciones demuestra que el uso de datos y especímenes biológicos requiere de una regulación clara y con participación comunitaria.

En Colombia, la Ley 2287 de 2023 constituye un hito al establecer el Sistema Nacional de Biobancos, regulando su creación, funcionamiento, trazabilidad y acceso[49]. Esta se complementa con la Ley 1374 de 2010 sobre información genética humana, la Ley 1581 de 2012 sobre protección de datos personales y la Resolución 8430 de 1993 sobre investigación en salud. Internacionalmente, la Declaración de Helsinki[50], las Pautas CIOMS, las ISBER Best Practices y las OECD Guidelines constituyen referentes éticos y técnicos ampliamente aceptados. La Tablas 3 presenta elementos normativos internacionales y nacionales, y comparan lineamientos según cinco aspectos con conflictos éticos: consentimiento informado, protección de datos, cooperación internacional, inclusión y justicia social, recontacto y devolución.

**Consentimiento informado y su aplicación en biobancos oncológicos:** El consentimiento informado es la piedra angular de la participación ética en biobancos. La ambigüedad en estos procesos erosiona la confianza y limita la participación futura, como ocurrió en la recolección de datos genéticos de comunidades indígenas sin especificar usos secundarios[51]. En el contexto de biobancos, se ha debatido entre modelos *opt-in*, que requieren autorización explícita, y *opt-out,* donde la inclusión es automática, salvo manifestación en contra. Para estudios genómicos o secuenciación masiva, el modelo *opt-in* es el más recomendado[52].

La Ley 2287 de 2023 establece que el consentimiento debe ser previo, expreso e informado, e introduce la posibilidad de consentimiento amplio para investigaciones futuras aprobadas por comités de ética[49]. Esto se alinea con la Declaración de Helsinki[50] y las Pautas CIOMS, que recomiendan modalidades como el consentimiento por niveles y el consentimiento dinámico mediante plataformas digitales.

En patología molecular y oncología, donde las muestras pueden revelar información predictiva o hereditaria, el consentimiento debe incluir políticas claras sobre hallazgos incidentales, comunicación a familiares y asesoría genética en caso necesario[53].

**Protección de datos y usos futuros:** En investigación en patología molecular, especialmente en estudios genómicos, los datos asociados a las muestras biológicas son considerados datos sensibles y requieren protección reforzada. La Ley 1581 de 2012 y su reglamentación[49], así como la normatividad internacional, exigen medidas de seguridad, pseudonimización y anonimización; este último, especialmente para la creación de bases de datos públicas, además de establecer restricciones a la transferencia internacional. Estas disposiciones se alinean con el GDPR europeo[54] y la HIPAA estadounidense[55] (Tabla 3).

Sin embargo, como se evidencia en la Tabla 3, no existe en Colombia la obligatoriedad de evaluaciones de impacto en protección de datos para proyectos de alto riesgo, a diferencia de lo que se recomienda internacionalmente. Este vacío es relevante porque la secuenciación masiva puede permitir la reidentificación de un individuo incluso a partir de datos anonimizados[56]. Además, la investigación con datos genómicos no está contemplada explícitamente en la Resolución 8430 de 1993[49], lo que genera zonas grises regulatorias que requieren revisión urgente para fortalecer la protección de las personas y garantizar su derecho a la privacidad.

**Tabla 3.**

Comparativo entre la normativa colombiana en biobancos y los principales referentes internacionales según cinco problemáticas éticas y legales: consentimiento informado, protección de datos, cooperación internacional y transferencia transfronteriza, inclusión y justicia social, y recontacto y devolución de resultados.

| Problemática | Marco normativo colombiano | Referentes internacionales | Correspondencia / Comentarios | Brechas y desafíos en Colombia |
|---|---|---|---|---|
| Consentimiento informado | Ley 2287 de 2023 (arts. 3, 5, 9–15): consentimiento previo, expreso, informado; posibilidad de consentimiento amplio. Resolución 8430 de 1993: requisitos básicos de CI. Ley 23 de 1981: ética médica. | Declaración de Helsinki (2013); CIOMS (2016): consentimiento amplio, dinámico y por niveles; UNESCO (2005); Informe Belmont (1979). | Coinciden en principios de autonomía, voluntariedad y posibilidad de recontacto. Colombia reconoce consentimiento amplio, pero aún incipiente en dinámico/digital. | Desarrollar modelos de consentimiento dinámico digital, incluir consentimiento por niveles y protocolos claros sobre hallazgos incidentales y asesoría genética. |
| Protección de datos | Ley 1581 de 2012 y Decreto 1377/2013: protección de datos sensibles. Ley 2287/2023 (arts. 5, 16, 17): regula transferencia internacional. | GDPR (UE, 2018); HIPAA (EE. UU.); ISO/IEC 27001:2022: seguridad y ciberseguridad. | Colombia comparte principios de minimización y confidencialidad. Existen bases sólidas para datos sensibles genómicos. | No hay obligatoriedad de evaluaciones de impacto en proyectos de alto riesgo (como el GDPR). Riesgo de reidentificación por datos genómicos masivos. |
| Cooperación internacional y transferencia transfronteriza | Ley 2287/2023 (arts. 11, 16, 17, 20): consentimiento expreso para exportación, verificación de protección adecuada del país receptor. Ley 1581/2012: regula transferencia internacional de datos. | CIOMS (2016); OECD Guidelines (2009); GDPR: cláusulas de adecuación. BBMRI-ERIC (2020): interoperabilidad. | Alineación en requerir autorización y protección adecuada. Se reconoce la necesidad de equidad en transferencia. | Falta de mecanismos para evaluar riesgos geopolíticos y tecnológicos (ej. BigTech). Necesidad de protocolos de soberanía digital. |
| Inclusión, representatividad y justicia social | Ley 2287/2023 (art. 3, 17): inclusión de poblaciones diversas, acuerdos con comunidades étnicas, beneficio compartido. | CIOMS (2016); CARE Principles (2019); UNESCO (2005). | Coinciden en equidad, soberanía de datos indígenas, beneficio compartido. | Déficit de representatividad latinoamericana en repositorios genómicos globales. Persisten usos no autorizados de material indígena. Se requieren guías específicas para consulta previa y beneficio compartido. |
| Recontacto y devolución de resultados | Ley 2287/2023 (arts. 19–20): devolución de hallazgos clínicamente relevantes. | Declaración de Helsinki (2013); CIOMS (2016): obligación ética de devolver hallazgos clínicos útiles; ISBER (2023): trazabilidad y comunicación. | Se reconoce el principio de devolución con asesoría profesional. | Falta de guías operativas para pruebas genómicas en investigación, ausencia de protocolos institucionales para recontacto, escaso reconocimiento del asesoramiento genético. |

***Notas:*** CIOMS= Council for International Organizations of Medical Sciences; ISBER= International Society for Biological and Environmental Repositories; OECD= Organization for Economic Co-operation and Development; BBMRI-ERIC= Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium; GDPR= General Data Protection Regulation (Unión Europea); HIPAA= Health Insurance Portability and Accountability Act (Estados Unidos); ISO= International Organization for Standardization; CARE= Collective Benefit, Authority to Control, Responsibility, Ethics; SOPs= Standard Operating Procedures.

**Cooperación internacional y transferencia transfronteriza:** La investigación en cáncer es crecientemente transnacional, dependiendo del intercambio de muestras y datos en grandes consorcios. Antes de la Ley 2287 de 2023, la transferencia internacional de especímenes desde Colombia carecía de una regulación clara, lo que facilitaba el envío no supervisado de muestras a países con mayor capacidad científica y tecnológica, concentrando el poder de análisis y generación de conocimiento[57].

Esta dinámica, observada históricamente en bioprospección y estudios genéticos en países de ingresos medios, ha generado desigualdades en el acceso a beneficios y en la autoría científica. Situaciones documentadas en proyectos de secuenciación a gran escala en África y Asia, donde los datos genómicos fueron transferidos a laboratorios extranjeros para su análisis sin que los países de origen recibieron acceso pleno a los datos procesados ni a los beneficios comerciales generados[58].

En respuesta, la Ley 2287 de 2023[49] exige consentimiento expreso para exportar muestras y verificar que el país receptor ofrece un nivel de protección adecuado, en coherencia con el GDPR[54] y las Pautas CIOMS [59]. No obstante, como muestra la Tabla 3, el marco colombiano aún carece de mecanismos para evaluar riesgos geopolíticos y tecnológicos, especialmente cuando los datos se almacenan en infraestructuras controladas por corporaciones tecnológicas globales (*BigTech*), generando concentraciones oligopólicas de datos y riesgos para la soberanía digital[60].

**Inclusión, representatividad y justicia social en investigación:** La justicia social es un principio fundamental en bioética y derechos humanos[59], y está incorporada en la Ley 2287[49], que ordena garantizar la inclusión de poblaciones diversas y establecer acuerdos de beneficio compartido con comunidades étnicas. Esto se alinea con los Principios CARE[61] y con las Pautas CIOMS[59] (Tabla 3).

Sin embargo, la realidad muestra que los grandes repositorios genómicos globales están sobrerrepresentados por poblaciones de ascendencia europea[62], lo que limita la aplicabilidad de hallazgos a poblaciones latinoamericanas y puede sesgar algoritmos diagnósticos y terapéuticos.

En países en desarrollo, otro problema recurrente es el uso no autorizado de material biológico de comunidades indígenas, como las amazónicas, sin consulta previa ni acuerdos de beneficio[63]. Esto perpetúa desigualdades históricas y convierte a las comunidades en meras proveedoras de recursos biológicos para terceros. Se requieren mecanismos robustos de consulta previa, acuerdos formales y participación comunitaria efectiva[64]. En oncología de precisión, esta falta de representatividad puede traducirse en biomarcadores menos efectivos y algoritmos con menor precisión en la población local[65].

**Recontacto y devolución de resultados:** El recontacto de participantes y la devolución de resultados clínicamente relevantes son temas de debate ético global. La Ley 2287 de 2023 contempla devolver hallazgos con implicaciones clínicas, siempre que sean validados y acompañados de asesoría profesional[49]. Por otro lado, las Pautas CIOMS[59] y la Declaración de Helsinki[50] respaldan la obligación ética de comunicar hallazgos con utilidad clínica y acción disponible, pero también reconocen el derecho a no saber[66].

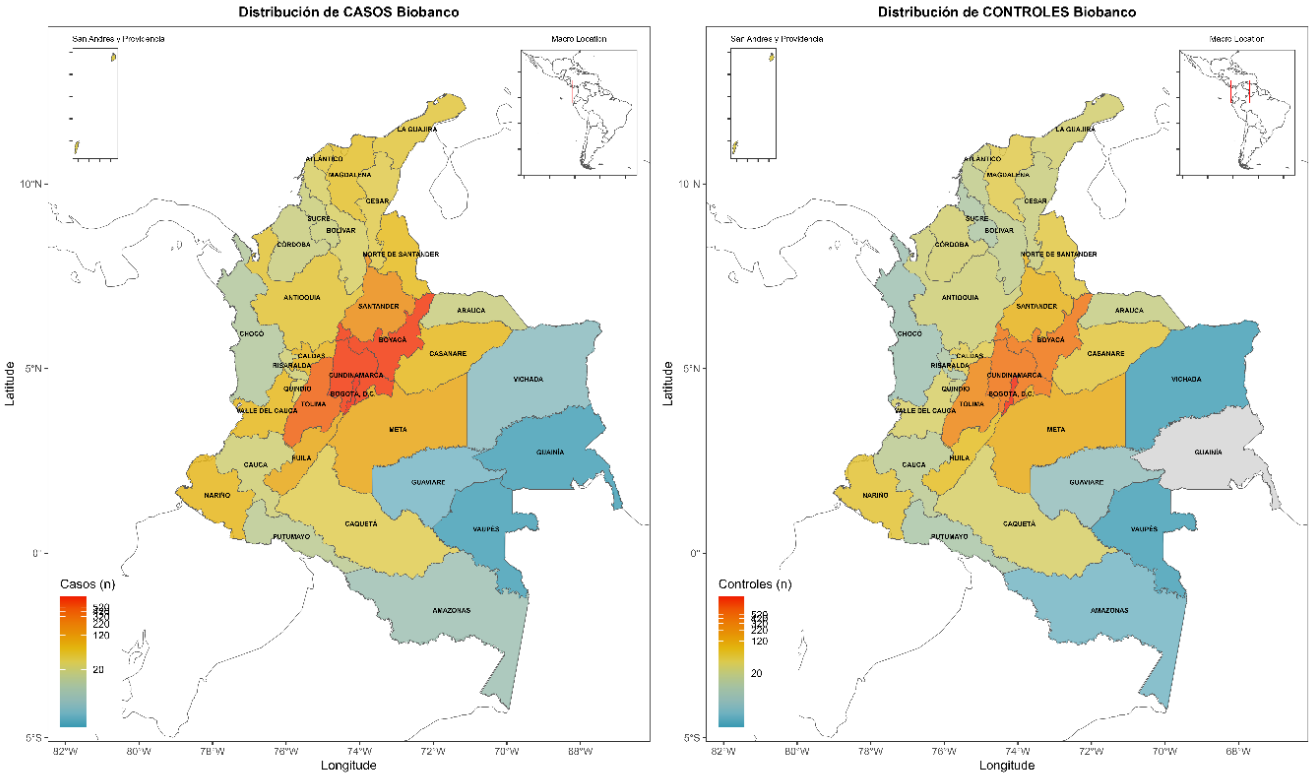
En patología molecular, esto incluye variantes germinales en genes como BRCA1/2, cuyo

conocimiento puede modificar conductas de prevención y tratamiento[67]. Para ello, los consentimientos deben incluir cláusulas específicas de recontacto y entrega de resultados, y los biobancos deben contar con protocolos, sistemas de información actualizados y capacidad para proveer asesoría genética.

En Colombia, persisten desafíos importantes, como la falta de regulación específica para pruebas genómicas en investigación, el escaso reconocimiento institucional del asesoramiento genético y la ausencia de guías operativas para la implementación de estos procesos (Tabla 3).

**Figura 1.**

**Distribución geográfica de los donantes del Banco Nacional de Tumores "Terry Fox" (BNTTF) en Colombia.** El mapa muestra tanto los casos correspondientes a pacientes con diagnóstico de cáncer o tejidos tumorales (Derecha) como controles sanos (Izquierda) incluidos en el biobanco.



## Tabla de siglas

| Sigla | Significado |
|---|---|
| **IHC** | Inmunohistoquímica |
| **ISH** | Hibridación in situ |
| **FISH** | Fluorescent in situ hybridization |
| **CISH** | Chromogenic in situ hybridization |
| **PCR** | Polymerase Chain Reaction (Reacción en cadena de la polimerasa) |
| **RT-PCR** | Reverse Transcription PCR |
| **qPCR** | Quantitative PCR |
| **dPCR** | Digital PCR |
| **NGS** | Next Generation Sequencing (Secuenciación de nueva generación) |
| **CGP** | Comprehensive Genomic Profiling (Perfil genómico integral) |
| **PP/P** | Variantes probablemente patogénicas o patogénicas |
| **INDEL** | Inserciones y deleciones |
| **CNV** | Copy Number Variation (Variación en el número de copias) |
| **SNV** | Single Nucleotide Variant |
| **SV** | Structural Variants |
| **MSI** | Microsatellite Instability (Inestabilidad de microsatélites) |
| **TMB** | Tumor Mutational Burden (Carga mutacional tumoral) |
| **TPS** | Tumor Proportion Score |
| **CPS** | Combined Positive Score |
| **IC** | Immune Cell Score |
| **TAP** | Tumor Area Positivity |
| **PD-1** | Programmed cell death protein 1 |
| **PD-L1** | Programmed death-ligand 1 |
| **MLPA** | Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification |
| **CGH** | Comparative Genomic Hybridization |
| **FFPE** | Formalin-Fixed Paraffin-Embedded |
| **FFIP** | Formalina-Fijado e Incluido en Parafina |
| **BNTTF** | Banco Nacional de Tumores Terry Fox |
| **ISBER** | International Society for Biological and Environmental Repositories |
| **REBLAC** | Red de Biobancos de Latinoamérica y el Caribe |
| **BBMRI-ERIC** | Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium |
| **CIOMS** | Council for International Organizations of Medical Sciences |
| **OCDE** | Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos |
| **GDPR** | General Data Protection Regulation |
| **HIPAA** | Health Insurance Portability and Accountability Act |
| **PFS** | Progression-Free Survival (Supervivencia libre de progresión) |
| **ECOG** | Eastern Cooperative Oncology Group |

## Referencias


1. Parra-Medina R. Patología oncológica molecular aplicada. Primera edición. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud; 2024.

2. da Cunha IW, de Almeida Coudry R, de Macedo MP, de Assis EACP, Stefani S, Soares FA. A call to action: molecular pathology in Brazil. Surgical and Experimental Pathology. [Internet] 202;4(1):15. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s42047-021-00096-1

3. Chen H, Luthra R, Goswami RS, Singh RR, Roy-Chowdhuri S. Analysis of Pre-Analytic Factors Affecting the Success of Clinical Next-Generation Sequencing of Solid Organ Malignancies. Cancers (Basel). [Internet] 2015;7(3):1699–715. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers7030859.

4. Tjota MY, Segal JP, Wang P. Clinical Utility and Benefits of Comprehensive Genomic Profiling in Cancer. J Appl Lab Med. [Internet] 2024;9(1):76–91. Disponible en: https://doi.org/10.1093/jalm/jfad091.

5. Spencer S, Ye W, Peng S, Zou D. Cost-Effectiveness Analysis of Comprehensive Genomic Profiling in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Using Real-World Data. J Mol Diagn. [Internet] 2025;27(9):850–8. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2025.05.011.

6. Aldea M, Friboulet L, Apcher S, Jaulin F, Mosele F, Sourisseau T, et al. Precision medicine in the era of multi-omics: can the data tsunami guide rational treatment decision? ESMO Open. [Internet] 2023;8(5):101642. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101642.

7. Saldanha EF, Cordeiro de Lima VC, Fares A, Corassa M, Gil-Santana L, Arrieta O, et al. Real-world characteristics and outcomes of ERBB2-mutant NSCLC in Latin American patients (CLICaP). Oncologist. [Internet] 2025;30(2). Disponible en: https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae347.

8. Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. Blood. [Internet] 2005;105(7):2640–53. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood-2004-08-3097.

9. Jørgensen JT. Twenty-five years with companion diagnostics. Chin Clin Oncol. [Internet] 2023;12(6):65–65. Disponible en: https://doi.org/10.21037/cco-23-96.

10. Mendivelso-González DF, Clavijo Cabezas D, Montoya L, Plazas Vargas M, López-Correa P, Colón E, et al. HER2-low prevalence among Hispanic/Latino women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. [Internet] 2024;19(12):e0315287. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0315287.

11. Sholl LM, Cooper WA, Kerr KM, Tan D, Tsao MS et al. (Eds). IASLC Atlas of molecular testing for targeted therapy in lung cancer. Denver: International Association for the Study of Lung Cancer; [Internet] 2023. Disponible en: https://www.iaslc.org/research-education/publications-resources-guidelines/iaslc-atlas-molecular-testing-targeting-2

12. Parra-Medina R, Castañeda-González JP, Montoya L, Paula Gómez-Gómez M, Clavijo Cabezas D, Plazas Vargas M. Prevalence of oncogenic driver mutations in Hispanics/Latin patients with lung cancer. A systematic review and meta-analysis. Lung Cancer. [Internet] 2023;185:107378.

Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2023.107378.

13. Garassino MC, Sands J, Paz-Ares L, Lisberg A, Johnson M, Pérol M, et al. PL02.11 Normalized Membrane Ratio of TROP2 by Quantitative Continuous Scoring is Predictive of Clinical Outcomes in TROPION-Lung 01. Journal of Thoracic Oncology. [Internet] 2024;19(10):S2–3. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.09.015

14. Parra-Medina R, Guerron-Gomez G, Mendivelso-González D, Gil-Gómez JH, Alzate JP, Gomez-Suarez M, et al. Deep learning in histopathology images for prediction of oncogenic driver molecular alterations in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Transl Lung Cancer Res. [Internet] 2025;14(5):1756–69. Disponible en: https://doi.org/10.21037/tlcr-2024-1196.

15. Parra-Medina R, Sua LF, Polo-Nieto JF, Baldión AM, Moreno MC, Serna A, et al. Consenso de expertos multidisciplinario para la calidad diagnóstica y uso de biomarcadores en cáncer de pulmón. Asociación Colombiana de Patología (ASOCOLPAT). 2023. Revista Colombiana de Neumología. [Internet] 2024;36(2):88–102. Disponible en: https://doi.org/10.30789/rcneumologia.v36.n2.2024.973

16. Heredia D, Mas L, Cardona AF, Oyervides V, Motta Guerrero R, Galvez-Nino M, et al. A high number of co-occurring genomic alterations detected by NGS is associated with worse clinical outcomes in advanced EGFR-mutant lung adenocarcinoma: Data from LATAM population. Lung Cancer. [Internet] 2022;174:133–40. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.11.002

17. Ordóñez-Rubiano EG, Siabato C, Rincón-Arias N, Pulido PA, Pimienta-Redondo HD, Espinosa-Gaona S, et al. Diffuse gliomas: insights into clinical and histopathological features and survival rates from two centers in a middle-income country. Front Oncol. [Internet] 2025;15. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1529456

18. Rubiano EGO, Baldoncini M, Cómbita AL, Payán-Gómez C, Gómez-Amarillo DF, Hakim F, et al. Understanding the molecular profiling of diffuse gliomas classification: A brief overview. Surg Neurol Int. [Internet] 2023;14:225. Disponible en: https://doi.org/10.25259/SNI_209_2023.

19. Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, Touat M, Peters KB, Clarke J, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. New England Journal of Medicine. [Internet] 2023;389(7):589–601. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304194.

20. Akinleye A, Rasool Z. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics. J Hematol Oncol. [Internet] 2019;12(1):92. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13045-019-0779-5.

21. Yi M, Zheng X, Niu M, Zhu S, Ge H, Wu K. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions. Mol Cancer. [Internet] 2022;21(1):28. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12943-021-01489-2.

22. Akhtar M, Rashid S, Al-Bozom IA. PD-L1 immunostaining: what pathologists need to know. Diagn Pathol. [Internet] 2021;16(1):94. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13000-021-01151-x.

23. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Insta-

bility-High Solid Tumors. Clinical Cancer Research. [Internet] 2019;25(13):3753–8. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-4070.

24. Hechtman JF. NTRK insights: best practices for pathologists. Mod Pathol. [Internet] 2022;35(3):298–305. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41379-021-00913-8.

25. Nguyen MA, Colebatch AJ, Van Beek D, Tierney G, Gupta R, Cooper WA. NTRK fusions in solid tumours: what every pathologist needs to know. Pathology. [Internet] 2023;55(5):596–609. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.pathol.2023.05.002.

26. Hewitt R, Watson P. Defining biobank. Biopreserv Biobank. [Internet] 2013;11(5):309–15. Disponible en: https://doi.org/10.1089/bio.2013.0042.

27. Kaye J, Organisation for Economic Co-operation and Development. Building a foundation for biobanking: the 2009 OECD guidelines on human biobanks and genetic research databases (HBGRDs). Eur J Health Law. [Internet] 2010;17(2):187–90. Disponible en: https://doi.org/10.1163/157180910x12665776638821.

28. Snapes E, Simeon-Dubach D. ISBER Best Practices for Repositories, Moving Toward the Fifth Edition. Biopreserv Biobank. [Internet] 2022 Feb;20(1):107–8. Disponible en: https://doi.org/10.1089/bio.2022.29102.ejs

29. Müller H, Dagher G, Loibner M, Stumptner C, Kungl P, Zatloukal K. Biobanks for life sciences and personalized medicine: importance of standardization, biosafety, biosecurity, and data management. Curr Opin Biotechnol. [Internet] 2020;65:45–51. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.copbio.2019.12.004.

30. Aarden E. Infrastructuring European scientific integration: Heterogeneous meanings of the European biobanking infrastructure BBMRI-ERIC. Soc Stud Sci. [Internet] 2023;53(4):572–98. Disponible en: https://doi.org/10.1177/03063127231162629.

31. Conroy MC, Lacey B, Bešević J, Omiyale W, Feng Q, Effingham M, et al. UK Biobank: a globally important resource for cancer research. Br J Cancer. [Internet] 2023;128(4):519–27. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41416-022-02053-5.

32. Perdomo S, Abedi-Ardekani B, de Carvalho AC, Ferreiro-Iglesias A, Gaborieau V, Cattiaux T, et al. The Mutographs biorepository: A unique genomic resource to study cancer around the world. Cell genomics. [Internet] 2024;4(3):100500. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.xgen.2024.100500.

33. Yang H, Cheng J, Zhuang H, Xu H, Wang Y, Zhang T, et al. Pharmacogenomic profiling of intra-tumor heterogeneity using a large organoid biobank of liver cancer. Cancer Cell. [Internet] 2024;42(4):535-551.e8. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.03.004.

34. Policiuc L, Nutu A, Zanoaga O, Mehterov N, Braicu C, Berindan-Neagoe I. Current aspects in biobanking for personalized oncology investigations and treatments. Med Pharm Rep. [Internet] 2023;96(3):235–45. Disponible en: https://doi.org/10.15386/mpr-2647.

35. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. [Internet]

2000;406(6797):747–52. Disponible en: https://doi.org/10.1038/35021093.

36. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, Kopetz S, Tejpar S, Tabernero J. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. Nat Rev Cancer. [Internet] 2017;17(2):79–92. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nrc.2016.126

37. Knoppers BM, Harris JR, Budin-Ljøsne I, Dove ES. A human rights approach to an international code of conduct for genomic and clinical data sharing. Hum Genet. [Internet] 2014;133(7):895–903. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00439-014-1432-6

38. Brancato V, Esposito G, Coppola L, Cavaliere C, Mirabelli P, Scapicchio C, et al. Standardizing digital biobanks: integrating imaging, genomic, and clinical data for precision medicine. J Transl Med. [Internet] 2024;22(1):136. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12967-024-04891-8.

39. Manotas MC, Rivera AL, Gómez AM, Abisambra P, Guevara G, Medina V, et al. SDHB exon 1 deletion: A recurrent germline mutation in Colombian patients with pheochromocytomas and paragangliomas. Front Genet. [Internet] 2022;13:999329. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fgene.2022.999329.

40. Ambriz-Barrera F, Rojas-Jiménez E, Díaz-Velásquez CE, De-La-Cruz-Montoya AH, Martínez-Gregorio H, Ruiz-De-La-Cruz M, et al. Mutational spectrum of breast cancer by shallow whole-genome sequencing of cfDNA and tumor gene panel analysis. PLoS One. [Internet] 2024;19(9):e0308176. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0308176

41. Ardila HJ, Sanabria-Salas MC, Meneses X, Rios R, Huertas-Salgado A, Serrano ML. Circulating miR-141-3p, miR-143-3p and miR-200c-3p are differentially expressed in colorectal cancer and advanced adenomas. Mol Clin Oncol. [Internet] 2019 Aug;11(2):201–7. Disponible en: https://doi.org/10.3892/mco.2019.1876

42. Díaz-Gay M, dos Santos W, Moody S, Kazachkova M, Abbasi A, Steele CD, et al. Geographic and age variations in mutational processes in colorectal cancer. Nature. [Internet] 2025;643(8070):230–40. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41586-025-09025-8.

43. Guerra J, Estrada-Florez AP, Lott PC, Pinto C, Pinheiro M, Chiu KA, et al. The role of multi-organ cancer predisposition genes in the risk of inherited and histologically diverse gastric cancer. EBioMedicine. [Internet] 2025;116:105759. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2025.105759.

44. Yuille M, van Ommen GJ, Bréchot C, Cambon-Thomsen A, Dagher G, Landegren U, et al. Biobanking for Europe. Brief Bioinform. [Internet] 2008;9(1):14–24. Disponible en: https://doi.org/10.1093/bib/bbm050

45. Hewitt R, Watson P. Defining biobank. Biopreserv Biobank. [Internet] 2013;11(5):309–15. Disponible en: https://doi.org/10.1089/bio.2013.0042

46. Skloot R. The Immortal Life of Henrietta Lacks. New York: Crown; 2010. 381p.

47. Sterling RL. Genetic research among the Havasupai--a cautionary tale. Virtual Mentor. [Internet] 2011;13(2):113–7. Disponible en: https://doi.org/10.1001/virtualmentor.2011.13.2.hlaw1-1102.

48. Garrison NA, Hudson M, Ballantyne LL, Garba I, Martinez A, Taualii M, et al. Genomic Research Through an Indigenous Lens: Understanding the Expectations. Annu Rev Genomics Hum Genet. [Internet] 2019;20:495–517. Disponible en: https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083118-015434.

49. Congreso de la República de Colombia. Ley 2287 de 2023. Por medio de la cual se crea el Sistema Nacional de Biobancos y se regula el funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica, biotecnológica y epidemiológica y se dictan otras disposiciones. Diario Oficial No. 52.354 del 18 de enero de 2023. Disponible en: https://www.redjurista.com/Documents/ley_2287_de_2023_.aspx#/

50. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. [Internet] 2013;310(20):2191–4. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053.

51. Sterling RL. Genetic research among the Havasupai--a cautionary tale. Virtual Mentor. [Internet] 2011;13(2):113–7. Disponible en: https://doi.org/10.1001/virtualmentor.2011.13.2.hlaw1-1102.

52. Mikkelsen RB, Gjerris M, Waldemar G, Sandøe P. Broad consent for biobanks is best - provided it is also deep. BMC Med Ethics. [Internet] 2019;20(1):71. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12910-019-0414-6.

53. Olivieri DJ, Berridge-Green A, Othus M, Radich JP, Advani AS, Erba HP, et al. Biobanking and consent to future biospecimen use among adults enrolled in SWOG trials from 2000 to 2024. Blood Cancer J. [Internet] 2025;15(1):85. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41408-025-01294-w.

54. European Parliament and Council. Regulation (EU) 2016/679 (General Data Protection Regulation). Official Journal of the European Union. 2016 Apr 27.

55. U.S. Department of Health and Human Services. Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) Privacy Rule. Federal Register. 2000;65(250):82462–829.

56. Robertson HT, de los Campos G, Allison DB. Turning the analysis of obesity-mortality associations upside down: modeling years of life lost through conditional distributions. Obesity (Silver Spring). [Internet] 2013;21(2):398–404. Disponible en: https://doi.org/10.1002/oby.20019.

57. Harris JR, Burton P, Knoppers BM, Lindpaintner K, Bledsoe M, Brookes AJ, et al. Toward a roadmap in global biobanking for health. Eur J Hum Genet. [Internet] 2012;20(11):1105–11. Disponible en: https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.96.

58. de Vries J, Munung SN, Matimba A, McCurdy S, Ouwe Missi Oukem-Boyer O, Staunton C, et al. Regulation of genomic and biobanking research in Africa: a content analysis of ethics guidelines, policies and procedures from 22 African countries. BMC Med Ethics. [Internet] 2017;18(1):8. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12910-016-0165-6.

59. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. Geneva: CIOMS. [Internet] 2016. Disponible en: https://doi.org/10.56759/rgxl7405

60. Ramsay M. African genomic data sharing and the struggle for equitable benefit. Patterns (N Y). [Internet] 2022;3(1):100412. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.patter.2021.100412.

61. Carroll SR, Garba I, Figueroa-Rodríguez OL, Holbrook J, Lovett R, Materechera S, et al. The CARE Principles for Indigenous Data Governance. Data Sci J. [Internet] 2020;19. Disponible en: https://doi.org/10.5334/dsj-2020-043

62. Sirugo G, Williams SM, Tishkoff SA. The Missing Diversity in Human Genetic Studies. Cell. [Internet] 2019;177(1):26–31. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.04.032.

63. Hudson M, Garrison NA, Sterling R, Caron NR, Fox K, Yracheta J, et al. Rights, interests and expectations: Indigenous perspectives on unrestricted access to genomic data. Nat Rev Genet. [Internet] 2020;21(6):377–84. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41576-020-0228-x.

64. Arbour L, Cook D. DNA on loan: issues to consider when carrying out genetic research with aboriginal families and communities. Community Genet. [Internet] 2006;9(3):153–60. Disponible en: https://doi.org/10.1159/000092651.

65. Popejoy AB, Fullerton SM. Genomics is failing on diversity. Nature. [Internet] 2016;538(7624):161–4. Disponible en: https://doi.org/10.1038/538161a.

66. Wolf SM, Crock BN, Van Ness B, Lawrenz F, Kahn JP, Beskow LM, et al. Managing incidental findings and research results in genomic research involving biobanks and archived data sets. Genet Med. [Internet] 2012;14(4):361–84. Disponible en: https://doi.org/10.1038/gim.2012.23.

67. Manchanda R, Burnell M, Gaba F, Desai R, Wardle J, Gessler S, et al. Randomised trial of population-based BRCA testing in Ashkenazi Jews: long-term outcomes. BJOG. [Internet] 2020;127(3):364–75. Disponible en: https://doi.org/10.1111/1471-0528.15905.

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología
Biología molecular tumoral: de la básica a la clínica • Volumen 13 - Número 1
Suplemento

REVISIÓN

# Ancestría genética y cáncer en América Latina: evidencia emergente y retos hacia la medicina de precisión

## Genetic ancestry and cancer in Latin America: emergent evidence and challenges for precision medicine

»Diana Torres[1]
»Robert de Deugd [2]
»Andrés F. Cardona[3]
»Pilar Guatibonza[4*]

[1] Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia
[2] FilaTech Technology GmbH, Remagen, Germany
[3] Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia
[4] Investigador independiente, Rostock, Germany

Recibido el 18 de septiembre de 2025. Aceptado el 22 de diciembre de 2025

https://doi.org/10.51643/22562915.830

## Resumen

**Introducción:** América Latina constituye un mosaico genético trihíbrido, con ~50–60% de ancestría europea, ~30–40% indígena americana (IA) y ~10% africana, además de aportes regionales de ancestría asiática (p. ej., Perú). Estas fracciones modulan la biología tumoral y la expresión de biomarcadores.

**Métodos:** se realizó una revisión exhaustiva de la literatura sobre ancestría genética y cáncer en América Latina. Se incluyeron estudios de genética poblacional, GWAS, mapeo de mestizaje, perfiles somáticos y análisis multiómicos. La evidencia se organizó por tipo de cáncer y componente ancestral, considerando su relevancia clínica y traslacional.

**Resultados:** en cáncer de mama, cada incremento de +10% de ancestría IA se asocia con una reducción aproximada del 15–20% del riesgo, atribuida parcialmente a un haplotipo protector de IA en 6q25/ESR1; sin embargo, varias cohortes reportan mayor frecuencia de subtipos agresivos (HER2/TNBC) con mayor IA. En cáncer de próstata, +10% de IA reduce el riesgo en ~16%, y las puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) son útiles si se calibran en poblaciones mestizas. En cáncer de pulmón,

*** Autor para correspondencia:** Pilar Guatibonza, PhD. Investigador independiente, Rostock, Germany
**Correo electrónico:** ypilarg@gmail.com
https//doi.org/10.51643/22562915.830
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/

una mayor IA se asocia con mutaciones frecuentes en EGFR y firmas mutacionales distintivas. Otros patrones incluyen riesgo de vesícula en mapuches y diferencias ancestría dependientes en cáncer colorrectal y hepatocelular.

**Discusión:** la regulación génica y los perfiles somáticos respaldan estas asociaciones, con aplicabilidad limitada por la subrepresentación latinoamericana.

**Conclusión:** integrar sistemáticamente la ancestría genética en la epidemiología, los biomarcadores y los ensayos clínicos es esencial para avanzar hacia una oncología de precisión equitativa en América Latina.

**Palabras clave:** neoplasias; medicina de precisión; variación genética; grupos étnicos.

## Abstract

**Introduction:** Latin America constitutes a tri-hybrid genetic mosaic, with ~50–60% European, ~30–40% Indigenous American (IA), and ~10% African ancestry, alongside regional contributions of Asian ancestry (e.g., Peru). These fractions modulate tumor biology and biomarker expression.

**Methods:** an exhaustive review of the literature on genetic ancestry and cancer in Latin America was conducted. Included studies encompassed population genetics, genome-wide association studies (GWAS), admixture mapping, somatic profiling, and multi-omics analyses. Evidence was organized by cancer type and ancestral component, considering clinical and translational relevance.

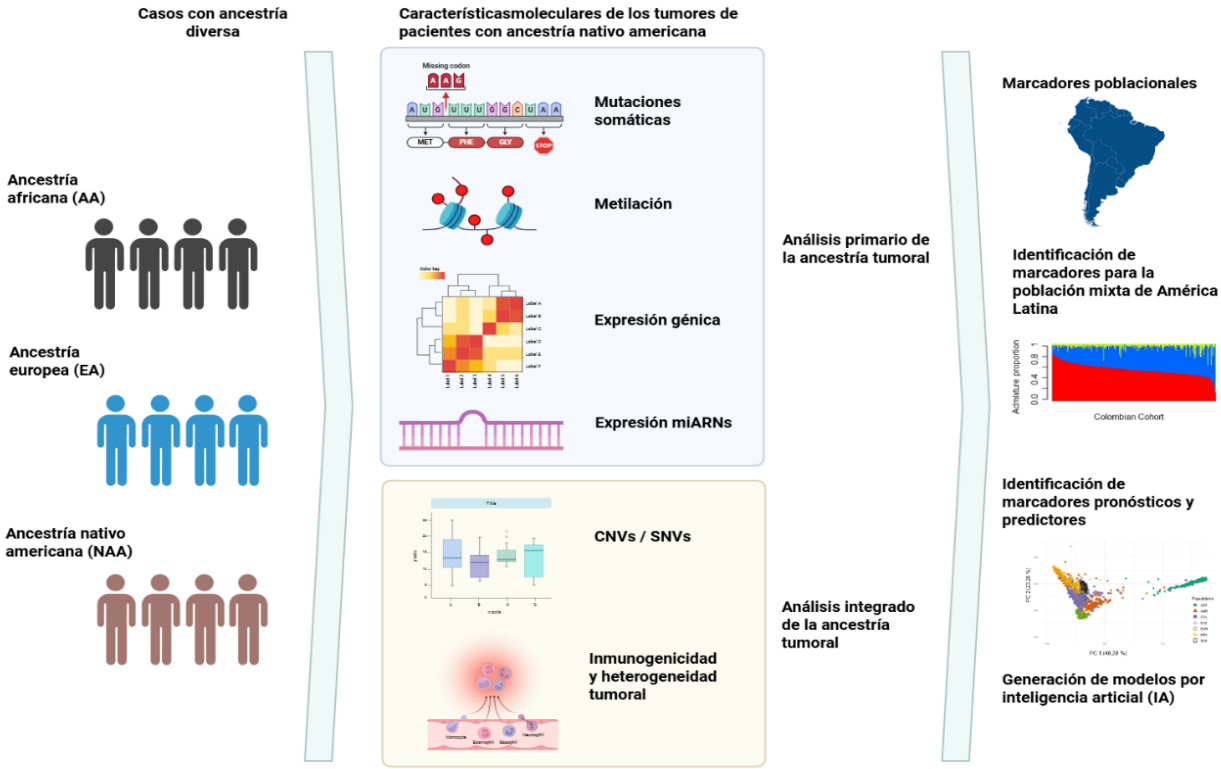
**Results:** in breast cancer, each +10% increase in IA ancestry is associated with an approximately 15–20% reduction in risk, partly attributable to a protective IA haplotype at 6q25/*ESR1*; however, several cohorts report a higher frequency of aggressive subtypes (*HER2*/TNBC) with increasing IA ancestry. In prostate cancer, a +10% increase in IA ancestry reduces risk by ~16%, and polygenic risk scores (PRS) are informative when calibrated in admixed populations. In lung cancer, higher IA ancestry is associated with frequent *EGFR* mutations and distinct mutational signatures. Additional patterns include increased gallbladder cancer risk in Mapuche populations and ancestry-dependent differences in colorectal and hepatocellular cancers.

**Discussion:** differences in gene regulation and somatic profiles support these associations, although limited Latin American representation constrains their applicability.

**Conclusion:** systematic integration of genetic ancestry into epidemiology, biomarkers, and clinical trials is essential to advance equitable precision oncology in Latin America.

**Keywords:** neoplasms; precision medicine; genetic variation; ethnic groups.

## Resumen gráfico




**Puntos clave**

- Los estudios de ancestría analizan el origen genético de los individuos y su influencia en la biología del cáncer, y considerando el riesgo, la respuesta a diversas intervenciones y la disparidad diagnóstica y terapéutica.
- La evaluación de la ancestría poblacional del cáncer permite mejorar el análisis de patrones hereditarios, corregir sesgos entre subgrupos étnicos, integrar la diversidad genómica en la medicina de precisión y ajustar diversos procesos diagnósticos y terapéuticos.
- El análisis de la ancestría genómica permite caracterizar y ajustar la epidemiología molecular del cáncer en América Latina.

## Introducción

El cáncer es una causa principal de morbilidad y mortalidad a nivel global, con disparidades en la incidencia, el tratamiento y los desenlaces, relacionadas con factores genéticos, socioeconómicos y raciales. Estas desigualdades generan diagnósticos tardíos y una mayor carga económica[1,2]. En América Latina, la alta diversidad genética modula la susceptibilidad a distintos tipos de cáncer[3]. El panorama genómico del cáncer en América Latina está profundamente influido por la historia de mestizaje trihíbrido entre poblaciones indígenas americanas, europeas y africanas, con aportaciones adicionales de ancestría asiática en regiones específicas (p. ej., Perú y el Caribe). Las poblaciones latinas muestran una alta diversidad genética, producto de un mestizaje multigeneracional, y abarcan a individuos de América Latina y sus descendientes en Estados Unidos[3]. Esta diversidad ha generado un mosaico de ancestría tanto a nivel global (proporciones individuales de mezcla) como a nivel local (segmentos cromosómicos heredados de diferentes linajes), que impacta directamente la arquitectura genética, la susceptibilidad a enfermedades complejas, la biología tumoral y la distribución de biomarcadores [4,5].

Los estudios de genética poblacional a gran escala evidencian una heterogeneidad marcada entre y dentro de los países latinoamericanos: la ancestría indígena americana supera el 60% en Perú, Bolivia, México y partes de Centroamérica; la europea predomina en Argentina, Uruguay y el sur de Brasil; y la africana se encuentra enriquecida en el Caribe y en las costas del noreste de Brasil, con estructuras subcontinentales de alta resolución (p. ej., maya, andina) en cada nación [1,6]. En Colombia, un estudio reciente mostró que, en una cohorte con cáncer, las proporciones globales de ancestría fueron, en promedio: 45,7% europeas, 46,2% indígenas americanas y 8,1% africanas[4].

Evidencia reciente del Genetics of Latin American Diversity Project (GLAD), que incluye a más de 53.000 individuos, confirma esta heterogeneidad y documenta que las diferencias de ancestría explican la variabilidad en fenotipos clínicos y perfiles moleculares, además de resaltar que la subrepresentación de latinoamericanos en estudios genómicos limita la portabilidad de herramientas de predicción y de medicina de precisión[6]. En este contexto, la ancestría debe considerarse no solo como un descriptor demográfico, sino también como una variable biológica con consecuencias clínicas, lo que subraya la urgencia de diseñar estrategias de epidemiología, prevención y oncología de precisión, informadas por el trasfondo ancestral de la región.

Las fracciones de ancestría en poblaciones latinoamericanas se asocian con la susceptibilidad al cáncer y la distribución de subtipos moleculares, con efectos específicos por tejido y subtipo tumoral. En cáncer de mama, cada +10% de ancestría indígena americana (IA) reduce el riesgo global en ~15–20% por un haplotipo protector en 6q25/ESR1, aunque mayor IA también se vincula a subtipos HER2+ y triple negativo[3,7-16]. En la próstata, cada +10% de IA reduce ~16% el riesgo, con >80% de alelos de riesgo mostrando efectos consistentes y frecuencias diferenciales de alteraciones somáticas relevantes[17-19]. En pulmón, mayor IA se asocia con enriquecimiento de mutaciones en EGFR y firmas mutacionales distintivas, con implicaciones diagnósticas y terapéuticas[20-22]. Otros hallazgos incluyen mayor riesgo de cáncer de vesícula en poblaciones con alta ancestría mapuche, asociaciones entre ancestría africana y cáncer colorrectal en colombianos, y perfiles etiológicos diferenciados en carcinoma hepatocelular según el trasfondo genético y las exposiciones ambientales[23-28].

Estudios integrativos de genómica poblacional y cáncer demuestran que la ancestría

genética modula tanto la regulación de la expresión génica como la biología tumoral. En poblaciones con alta proporción de ancestría indígena americana (IA), los análisis de WGS/RNA-seq evidencian una heredabilidad reducida de la expresión génica y un número significativamente menor de anc-eQTLs detectables, atribuible a la menor heterocigosidad y diversidad genética en los segmentos IA, lo que sugiere mecanismos diferenciales de susceptibilidad a enfermedad[29]. En el ámbito somático, análisis multiómicos pancáncer han identificado diferencias asociadas a la ancestría en mutaciones conductoras, alteraciones en número de copias, metilación y señalización inmune, confirmando que tanto la ancestría global como la local actúan como modificadores biológicos de la tumorigénesis[30]. Complementariamente, se ha demostrado que la inferencia de ancestría a partir de paneles clínicos de cáncer en poblaciones latinoamericanas ofrece resultados altamente concordantes con estimaciones de WGS, lo que facilita la integración de la ancestría en el perfilado molecular y en la interpretación de biomarcadores clínicos[1].

A pesar de que los latinoamericanos constituyen una fracción sustancial de la población mundial, siguen estando marcadamente subrepresentados en los estudios de asociación genómica (GWAS) y en el desarrollo de puntuaciones de riesgo poligénico (PRS), lo que se traduce en un rendimiento predictivo reducido, la omisión de señales específicas por ancestría y un mayor riesgo de errores de clasificación al extrapolar referencias eurocéntricas a contextos mestizos[5,31-33]. Esta brecha científica se suma a las barreras estructurales de acceso a la atención oncológica en la región y a la elevada carga de cáncer reportada por GLOBOCAN, lo que amplifica las disparidades a lo largo de todo el continuo de la enfermedad, desde la predicción de riesgo y el tamizaje hasta el tratamiento y los desenlaces clínicos[34]. Comprender cómo la ancestría influye en la biología tumoral y en la respuesta a los tratamientos puede mejorar las estrategias de prevención y las terapias dirigidas[35]. Además, desde el punto de vista diagnóstico, es importante recalcar que muchas de las variantes genéticas de la población latinoamericana están subrepresentadas o ausentes en bases de datos poblacionales, que incluyen un número elevado de individuos caucásicos, pero un bajo número de latinos.[1,36,37].

Esta revisión tiene como propósito sintetizar la evidencia emergente, dilucidar los mecanismos biológicos subyacentes y proponer una agenda de investigación e implementación que incorpore de manera sistemática la ancestría global y local en estudios epidemiológicos, en el desarrollo y validación de biomarcadores, en la construcción de PRS, en el diseño de ensayos clínicos y en la práctica clínica rutinaria. El objetivo final es avanzar hacia una medicina de precisión, equitativa y contextualizada, informada por la ancestría en América Latina.

## Métodos

Se realizó una revisión exhaustiva y crítica de la literatura científica sobre ancestría genética y cáncer en América Latina. Se identificaron y analizaron estudios de genética poblacional, estudios de asociación del genoma completo (GWAS), mapeo de mestizaje, perfiles somáticos y análisis multiómicos publicados en bases de datos biomédicas internacionales. Se incluyeron investigaciones que evaluaron ancestría global y local mediante marcadores informativos de ancestría, secuenciación genómica o paneles dirigidos, así como estudios que relacionaron la ancestría con riesgo de cáncer, subtipos tumorales, biomarcadores y relevancia clínica. La evidencia se organizó por tipo de cáncer y componente ancestral (indígena americano, europeo y africano), priorizando estudios con implicaciones traslacionales para la medicina de

precisión en poblaciones latinoamericanas.

## Resultados

Los resultados se organizan por tipo de cáncer, sintetizando la evidencia disponible sobre la relación entre la ancestría genética y la susceptibilidad, los subtipos tumorales, los perfiles somáticos y la relevancia clínica en poblaciones latinoamericanas. Se priorizaron neoplasias con mayor carga epidemiológica en la región y aquellas para las cuales existe evidencia consistente de efectos ancestría dependientes, incluyendo cáncer de mama, próstata, pulmón, colorrectal, gástrico, hepatocelular, vesícula biliar y leucemia linfoblástica aguda.

### Inferencia de la ancestría genética

Aunque los paneles genéticos modernos pueden estimar con precisión las proporciones de ancestría a partir de la distribución de SNP[1], pocas compañías incorporan esta herramienta y una proporción considerable de paneles, exomas y genomas comerciales no reportan información de ancestría. Sin embargo, su inferencia en investigación oncológica es fundamental para identificar variantes de riesgo y optimizar la medicina de precisión. Los enfoques pueden agruparse en dos categorías: análisis primarios, que incluyen mutaciones somáticas, metilación, expresión génica y perfiles de mRNA/miRNA; y análisis integrativos, que abarcan eQTLs, vías moleculares del cáncer e inmunogenicidad tumoral[30,35].

Desde 2007 se han desarrollado métodos que, a partir de single nucleotide polymorphisms (SNP) y datos de secuenciación del exoma, permiten inferir la ancestría mediante algoritmos como EIGENSOFT[38], ADMIXTURE[39], PLINK, EthSEQ, SHAPEIT y RFMix, entre otros[30].

Actualmente, estos enfoques se han integrado en paneles diagnósticos de cáncer, como MSK-IMPACT y TruSight™ Hereditary Cancer Panel, que permiten estimaciones precisas de la ancestría global con alta concordancia con la secuenciación del genoma completo, considerada el *gold standard*[1,33]. Por ejemplo, aunque el panel TruSight™ incluye 4.785 SNP frente a los ~8,4 millones de un genoma completo, las proporciones de ancestría inferidas muestran una elevada concordancia con WGS[1]. De forma consistente, se ha demostrado que ~5.000 SNP son suficientes para estimar la ancestría en paneles como FoundationOne CDx y MSK-IMPACT; sin embargo, al basarse en ADN tumoral (somático), la presencia de mutaciones somáticas, CNV y de pérdidas de heterocigosidad puede afectar la precisión de la estimación[1].

La base de datos ExAC infiere la ancestría a partir de los *calls* o llamados, mediante análisis de componentes principales (PCA), estratificando los SNP e identificando clústeres mayores de ancestría continental[30]. El amplio número de herramientas disponibles para evaluar la ancestría refleja la existencia de variaciones en perfiles mutacionales, regulación epigenética y expresión génica que definen subpoblaciones específicas; diferencias que pueden impactar el diagnóstico temprano, el descubrimiento de biomarcadores y la identificación de dianas terapéuticas[35]. La influencia de la ancestría en el riesgo de cáncer está bien documentada; a continuación, se sintetizan los ejemplos mejor estudiados y con mayor respaldo en la evidencia científica hasta la fecha:

### Cáncer de Mama

**Epidemiología:** El cáncer de mama es la principal neoplasia maligna femenina en América Latina, con >210.000 casos nuevos y ~58.000 muertes anuales; a pesar de una menor incidencia que en las regiones de altos ingresos,

la mortalidad sigue siendo desproporcionadamente alta debido a las brechas en detección temprana y acceso a tratamientos efectivos[34].

**Mapeo de mestizaje, loci protectores y efectos específicos de ancestría:** los estudios sobre mestizaje en poblaciones latinas han mostrado de manera consistente que la ancestría indígena americana (IA) ejerce un efecto protector frente al cáncer de mama. En latinas de Estados Unidos, cada incremento del 25% en ancestría IA se asoció con una reducción del riesgo de ~28–44%, mientras que una mayor fracción europea lo incrementó[7,9]. De forma concordante, análisis poblacionales estiman que un aumento del 10% en la IA se relaciona con un ~15% menor riesgo de cáncer de mama[10,40,41]. Además, las mujeres latinas presentan una menor incidencia de cáncer de mama que las mujeres blancas[42], lo que refuerza la asociación entre una mayor ancestría europea y un mayor riesgo de cáncer en esta población[7,40].

En este contexto, el mapeo de mestizaje identificó un haplotipo derivado de IA en 6q25 (rs140068132-G, adyacente a ESR1) que reduce el riesgo en ~40%, un alelo común en IA, pero raro en otras poblaciones7. Este efecto se replicó en Perú (77–81% IA), donde la frecuencia del alelo protector fue significativamente menor en casos que en controles (14% vs. 25%; OR=0,53), con un impacto particularmente fuerte en subtipos HER2+ y ER– (OR=0,39–0,42)[13]. Análisis en México y Colombia confirmaron reducciones proporcionales del riesgo atribuibles a la ancestría IA (~2% por cada 1% adicional), y mediante aleatorización mendeliana se corroboró el carácter causal de esta relación[40,41]. En conjunto, estos hallazgos refuerzan la existencia de loci protectores específicos de ancestría en 6q25/ESR1, subrayando la importancia de integrar la ancestría en modelos de riesgo, en la investigación traslacional y en estrategias de medicina de precisión en América Latina.

**Genes de alta penetrancia, eventos fundadores y loci emergentes de susceptibilidad:** los estudios regionales de epidemiología genética han demostrado que las variantes patogénicas en BRCA1/2 presentan un patrón distintivo en América Latina, con mutaciones recurrentes y efectos fundadores documentados en México, Colombia, Brasil y Chile, reflejo de la historia demográfica regional y con frecuencia subestimados en marcos de referencia eurocéntricos[43]. Más allá de los genes clásicos, un análisis de exomas y paneles en 8.614 mujeres hispanas latinas identificó a FANCM como un nuevo locus de susceptibilidad, con variantes de pérdida de función que confieren un riesgo significativamente elevado de cáncer de mama ER-negativo (OR=6,7; IC 95%= 2,9–15,6), además de confirmar la relevancia de BRCA1/2 y PALB2[44]. Estos hallazgos subrayan la necesidad de implementar paneles multigénicos calibrados para poblaciones mestizas, acompañados de estrategias de curación de variantes y modelos de predicción ajustados a nivel regional, como pasos fundamentales hacia una oncología de precisión más representativa y equitativa en América Latina.

**Perfil somático:** las mujeres latinoamericanas presentan con mayor frecuencia fenotipos tumorales agresivos, incluyendo tasas elevadas de cáncer de mama HER2-enriquecido y triple negativo (TNBC)[45]. En cohortes colombianas, los tumores luminal B están sobrerrepresentados en comparación con los luminal A y se caracterizan por la sobreexpresión de genes de proliferación (MKI67, CDK1, TOP2A) y la regulación al alza, asociada a la ancestría indígena americana (IA), de ERBB2 y de genes coamplificados (GRB7, MIEN1), rasgos vinculados a un pronóstico más desfavorable[11,12,46]. En México, los tumores en mujeres hispanas mexicanas exhiben perfiles moleculares distintivos, que incluyen: (i) un inicio más temprano de la enfermedad, particularmente en subtipos agresivos; (ii) un enriquecimiento de la firma mutacional

COSMIC 1, incluso en pacientes jóvenes, lo que sugiere un envejecimiento biológico acelerado; y (iii) tumores luminales con un fenotipo inmunogénico más pronunciado en comparación con caucásicos y asiáticos[47].

La asociación entre la ancestría y el subtipo molecular ha sido documentada en varios estudios. En 381 mujeres colombianas (48,9% EUR, 42,1% IA, 8,9% AFR), cada aumento del 25% en ancestría IA se asoció con una probabilidad 89% mayor de HER2 positividad (OR=1,89; IC95%=1,22–2,94) y con tumores ER+/HER2+/GRB7– (OR=3,04; IC95%=1,47–6,37), mientras que la ancestría europea mostró una asociación inversa con HER2[48]. De manera concordante, análisis regionales han reportado prevalencias elevadas de HER2 en Perú, Colombia y México (25–30% vs. ~15–20% en cohortes europeas estadounidenses)[15,46]. No obstante, algunos estudios han descrito asociaciones inversas o heterogéneas (p. ej., ~20% menor riesgo de HER2+ con mayor ancestría IA en contextos específicos), lo que refleja diferencias de cohorte y diseño[14]. En cuanto al TNBC, múltiples análisis han asociado una mayor ancestría IA con una mayor probabilidad de este subtipo en diversas cohortes latinoamericanas[16,49,50]. Estos patrones coexisten con la llamada paradoja hispana: una menor incidencia global de cáncer de mama, pero peores desenlaces, atribuibles tanto a la biología tumoral como a barreras estructurales en el acceso al diagnóstico y al tratamiento[50,51].

En paralelo, las mujeres latinoamericanas permanecen marcadamente subrepresentadas en los estudios de desarrollo de puntuaciones de riesgo poligénico (PRS), representando con frecuencia <1% de las cohortes de descubrimiento y de validación. Esta exclusión se traduce en un bajo rendimiento predictivo y una calibración deficiente en poblaciones mestizas[32,52]. Análisis trans-ancestría del consorcio BCAC han mostrado que la inclusión de cohortes diversas permite recuperar señales que se pierden en metaanálisis exclusivamente europeos, como la asociación con ESR1 (significativa solo en modelos trans-ancestría) y CBLB (sugestiva en ancestría africana), lo que ilustra cómo la diversidad genética enriquece el descubrimiento de loci y la interpretación biológica[31]. En este contexto, las prioridades estratégicas incluyen: (i) GWAS de gran escala, estratificados por ancestría, en América Latina; (ii) construcción de PRS sensibles a la ancestría local; y (iii) calibración y validación clínica en cohortes mestizas del mundo real.

**Cáncer de Pulmón**

**Epidemiología:** el cáncer de pulmón causa >106.000 casos nuevos y ~95.000 muertes anuales en América Latina; la persistente alta mortalidad subraya la necesidad de un mayor control del tabaco, detección temprana y acceso equitativo a terapias de precisión[34].

**Arquitectura germinal del riesgo:** los estudios sistemáticos y con resolución de ancestría de cáncer de pulmón en América Latina siguen siendo escasos. Dado el mosaico regional de ancestría global y local, es probable que la arquitectura del riesgo hereditario varíe entre subpoblaciones, pero aún se necesitan grandes estudios de GWAS y de secuenciación informados por ancestría para definir la contribución de la variación germinal y calibrar modelos de riesgo en cohortes mestizas. En la práctica, la investigación germinal informada por la ancestría debería priorizar: (i) una representación adecuada de segmentos genómicos derivados de IA, africanos y europeos; (ii) el modelamiento conjunto de la ancestría con el tabaquismo y las exposiciones ambientales; y (iii) la replicación entre países para capturar diferencias de mestizaje a escala final [34,53].

**Perfil somático:** La heterogeneidad genética

en América Latina es clínicamente relevante, ya que países con mayor ancestría indígena americana (IA), como Perú, reportan frecuencias marcadamente más altas de alteraciones somáticas accionables como mutaciones en EGFR (hasta ~55%), mientras que en países con predominio de ancestría europea, como Argentina y Uruguay, dichas frecuencias son menores (~15%)[53]. El perfilado tumoral multiancestría confirma que la ancestría modula tanto la prevalencia de mutaciones conductora como los procesos mutacionales: en 1.153 cánceres de pulmón de pacientes latinoamericanos, la ancestría IA se asoció con mayor frecuencia de mutaciones en EGFR y menor frecuencia en KRAS y STK11, además de variaciones en la carga mutacional tumoral, hallazgos independientes del tabaquismo y reflejo de procesos biológicos ligados al trasfondo ancestral[20]. De manera complementaria, un análisis de 6.238 pacientes (84,9% blancos, 8,6% asiáticos, 4,8% afroamericanos, 0,16% nativo americanos y 1,5% otros, incluyendo latinos) evidenció diferencias marcadas en mutaciones accionables y firmas genómicas según la raza, mostrando que la inclusión de pacientes afroamericanos, nativo americanos y latinos permite identificar alteraciones clínicamente relevantes que suelen pasar inadvertidas en cohortes dominadas por poblaciones blancas[21]. En la misma línea, Rhead y colaboradores[22] documentaron que la ancestría hispana latina y la ancestría indígena americana (IA/AIA) se asocian positivamente con variantes accionables de EGFR en adenocarcinoma pulmonar, incluso tras ajustar por tabaquismo, además de describir asociaciones específicas entre diferentes ancestrías (EAS, AMR, AFR, EUR) y patrones mutacionales que incluyen EGFR, KRAS, STK11, TP53, CTNNB1 y fusiones en ALK, lo que sugiere trayectorias moleculares diferenciadas según el trasfondo genético. En conjunto, estos hallazgos refuerzan que la proporción de ancestría modula la susceptibilidad y la biología tumoral en el cáncer de pulmón[53] y subrayan que la subrepresentación de hispanos latinos en estudios genómicos limita la aplicabilidad de la oncología de precisión y perpetúa disparidades en salud.

**Cáncer de Próstata**

**Epidemiología:** el cáncer de próstata (PrCa) es el cáncer masculino más común en América Latina, responsable de ~22% de los casos incidentes y ~11% de las muertes por cáncer—cifras que subrayan la necesidad de tamizaje equitativo, detección temprana y acceso al tratamiento en toda la región[34].

**Arquitectura germinal del riesgo:** El mayor GWAS de cáncer de próstata (PrCa) en hombres latinos hasta la fecha (2.820 casos; 5.293 controles) integró ancestría global y local y demostró que una mayor ancestría indígena americana (IA) se asocia inversamente con el riesgo: cada aumento del 10% en ancestría IA correspondió a una reducción del 16% en el riesgo (OR=0,84; IC95%=0,81–0,88; $p=1,01\times10^{-15}$), asociación que persistió, aunque atenuada, tras la exclusión de un conjunto heterogéneo (OR=0,94; IC95%=0,90–0,99; p=0,01). La ancestría africana local en 8q24 mostró asociaciones de riesgo, mientras que ni la ancestría IA ni la africana se correlacionaron con la agresividad. Además, más del 80% de los alelos de riesgo conocidos mostraron efectos de manera consistente y direccional en latinos, y una puntuación poligénica de riesgo (PRS) estratificó eficazmente el riesgo, con el decil superior asociado a un aumento de ~3,2 veces[17]. De manera concordante, los análisis multiancestría muestran que cada 10% adicional de ancestría IA se asocia con una reducción aproximada del 15% en el riesgo de PrCa [17]. Complementariamente, Wang y colaboradores[54] identificaron 187 variantes de riesgo, varias de ellas enriquecidas en hombres hispanos latinos y no detectadas en conjuntos de datos predominantemente europeos, lo que evidencia una arquitectura genómica moldeada por el mestizaje y refuerza la necesidad de incluir cohortes diversas en estudios de descu-

brimiento y validación.

**Perfil somático:** Un análisis dedicado de hombres hispanos autoidentificados dentro de AACR GENIE comparó 118 tumores (78 primarios, 40 metastásicos) con 2.112 de hombres blancos no hispanos. Los tumores hispanos mostraron frecuencias más altas de alteraciones en TMPRSS2 (51,3% vs. 31,9%), ERG (42,3% vs. 25,3%) y PPARG (4,7% vs. 0,3%) en primarios, y de KRAS en metastásicos (7,5% vs. 1,0%). A pesar de estas diferencias, no se observaron disparidades significativas en la prevalencia de mutaciones accionables ni en los genes de reparación del ADN (DDR), lo que sugiere una elegibilidad similar para terapias dirigidas de precisión. Una limitación clave fue la falta de inferencia de ancestría genética, lo que restringió las conclusiones específicas y resalta la necesidad de estudios integrados de tumor y ancestría[19].

**Cáncer Colorrectal**

**Epidemiología:** el cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común y el cuarto más mortal en América Latina y el Caribe, con ~9% de los casos incidentes y ~8% de las muertes por cáncer, lo que subraya necesidades urgentes de prevención, tamizaje y acceso equitativo al tratamiento[34].

**Arquitectura germinal del riesgo:** en un estudio multicéntrico de casos y controles en Colombia utilizando 678 SNP informativos de ancestría, los controles presentaron un promedio de 39% europeo, 45% indígena americano (IA) y 11% africano. En comparación, los casos con adenomas mostraron mayor ancestría europea (44%) y africana (13%) y menor IA (39%), mientras que los casos con adenocarcinoma tuvieron 38% europea, 43% IA y 14% africana. En modelos ajustados por covariables demográficas, de estilo de vida y clínicas, cada incremento del 10% en la ancestría africana se asoció con un 19% mayor riesgo de adenocarcinoma colorrectal (OR=1,19; IC95%=1,05–1,35; p=0,006) y con una tendencia positiva, no significativa, para los adenomas (OR=1,12; IC95%=0,97–1,30). Por su parte, un aumento del 10% en ancestría europea incrementó significativamente el riesgo de adenomas (OR=1,25; IC95%=1,08–1,46), pero no el de adenocarcinoma (OR=1,02; IC95%=0,90–1,16). No se observó un efecto protector de la ancestría IA, cuyo impacto se reflejó principalmente en la relación inversa con la fracción europea[24].

En una cohorte racial y étnicamente diversa de pacientes con cáncer colorrectal de inicio temprano (EOCRC, n=3.980), los hispanos (8,6% de la muestra) presentaron la mayor prevalencia de variantes germinales patogénicas o probablemente patogénicas (14%), en comparación con judíos asquenazíes (12,7%), blancos (12,4%), negros (10,3%) y asiáticos (9,5%). De manera destacada, los hispanos mostraron una mayor probabilidad de portar variantes en MLH1 que los pacientes blancos (OR=2,67; IC95%=1,30–5,49; p=0,007). Si bien el estudio no incorporó estimaciones de ancestría genética, limitándose a la autoidentificación racial étnica, los hallazgos sugieren una susceptibilidad heredada con características específicas de la población, lo que refuerza la necesidad de implementar estrategias de prueba multigénica informadas por ancestría en el contexto del EOCRC[55]

**Perfil somático:** los datos somáticos directos y con resolución de ancestría para CCR en poblaciones latinoamericanas siguen siendo limitados. Los estudios disponibles se enfocan principalmente en asociaciones germinales y de ancestría, más que en perfiles de mutación tumoral. Sin embargo, datos del Consorcio Latino de Cáncer Colorrectal (LC3), que analizó genomas completos de muestras tumorales de 718 individuos (latinos y no latinos), mostraron que los tres genes más frecuentemente alterados en todos los grupos ancestrales fueron APC, TP53 y KRAS. En el subgrupo de latinos,

las mutaciones recurrentes en KRAS y PIK3CA fueron menos frecuentes que en tumores de individuos no latinos. Adicionalmente, en poblaciones latinas, la ancestría indígena americana (IA) se asoció con una menor frecuencia de tumores con inestabilidad de microsatélites, aunque en este subtipo no se observaron diferencias en la carga mutacional tumoral atribuibles a la ancestría[2].

### Cáncer Gástrico

**Epidemiología:** el cáncer gástrico es la quinta neoplasia más común y la tercera causa de muerte por cáncer en América Latina (~6% de los casos; ~8% de las muertes), con una mortalidad persistente que subraya la necesidad de estrategias de prevención, detección temprana y acceso equitativo al tratamiento en la región[34].

**Arquitectura germinal del riesgo:** en pacientes hispanos latinos con cáncer gástrico difuso, las mutaciones germinales en CDH1 se detectan en aproximadamente 16% de los casos, una frecuencia considerablemente mayor que el 3–4% reportado en otras poblaciones. Los portadores se diagnostican a una edad significativamente más temprana (mediana de 41 años vs. 50 años en los no portadores), lo que sugiere un impacto clínico relevante en la historia natural de la enfermedad. Además, ensayos funcionales demostraron que incluso variantes clasificadas como benignas o probablemente benignas pueden inducir fenotipos celulares patogénicos, lo que evidencia las limitaciones de las anotaciones actuales. Estos hallazgos subrayan la necesidad de enfoques sistemáticos e informados por la ancestría en el asesoramiento y en las pruebas genéticas para el cáncer gástrico difuso, así como la interpretación crítica de variantes de CDH1 y la consideración de pruebas en cascada en familias con riesgo hereditario sospechado[54].

**Perfil somático:** los tumores gástricos en pacientes hispanos latinos presentan un enriquecimiento marcado del subtipo genómicamente estable (GS), con una prevalencia cercana al 65% en una cohorte de referencia (frente a 21% en blancos y 20% en asiáticos)[54]. Este hallazgo fue confirmado en un análisis multirregional independiente, donde el 48% de los tumores fueron GS, más de 2,3 veces superior a lo observado en las cohortes de TCGA de blancos (13%) y asiáticos (18%)[56]. Los tumores GS se asocian estrechamente con histología difusa, peor pronóstico y resistencia terapéutica, y más del 90% carecen de mutaciones clonales accionables, lo que limita las oportunidades de tratamiento dirigido. Asimismo, los análisis de firmas mutacionales identificaron procesos exclusivos en tumores latinos, incluida una firma asociada a aflatoxinas, ausente en TCGA, lo que sugiere interacciones específicas entre el ambiente y la ancestría en la biología tumoral[56]. En conjunto, estos hallazgos subrayan la necesidad de estrategias de diagnóstico temprano, pruebas moleculares exhaustivas pese a la baja accionabilidad, y diseños de ensayos clínicos adaptados a una biología tumoral no hipermutada y con escasos blancos terapéuticos en poblaciones hispanas/latinas[54,56].

### Carcinoma Hepatocelular

**Epidemiología:** el carcinoma hepatocelular (HCC) constituye un importante desafío sanitario en América Latina, donde representa aproximadamente el 2% de los casos incidentes y el 5% de las muertes por cáncer, con una de las tasas de mortalidad e incidencia más elevadas a nivel global, lo que subraya la necesidad de estrategias de prevención, detección temprana y acceso equitativo al tratamiento[34].

**Arquitectura germinal del riesgo:** la evidencia disponible sobre la predisposición germinal al carcinoma hepatocelular (HCC) en poblaciones

latinoamericanas con resolución de ancestría sigue siendo limitada. El estudio ESCALON, que incluyó 429 pacientes de seis países, se centró en la etiología clínica asociada a la autoidentificación de ancestría, mostrando que el 30,5% reportó ancestría europea y el 69,5% no europea (indígena, africana, asiática o mestiza). En este análisis, la etiología del HCC difirió significativamente según el trasfondo ancestral: la ancestría europea se asoció más frecuentemente con infección por virus de la hepatitis C (38%), mientras que en los grupos no europeos predominó la enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD, 52%); en México, además, se observó una doble carga de NAFLD y hepatitis viral, reflejando el impacto combinado de factores metabólicos e infecciosos en la región[26]. De manera similar, un estudio en pacientes hispanos del sur de Texas se enfocó en la biología tumoral somática y en aproximaciones multi-ómicas, sin evaluar la contribución de variantes germinales heredadas[27]. En conjunto, estos hallazgos resaltan que la predisposición germinal al HCC en Latinoamérica continúa poco caracterizada, y subrayan la necesidad de estudios dedicados que integren datos ancestría específicos para clarificar la arquitectura heredada del riesgo en la región.

**Perfil somático:** los tumores hepatocelulares (HCC) en poblaciones hispanas latinas presentan características moleculares y etiológicas distintivas, asociadas a la ancestría. En un análisis integrativo multiómico de pacientes hispanos del sur de Texas, se identificó un perfil único de mestizaje, con contribuciones europeas y asiáticas orientales, y una menor fracción africana, acompañado de alteraciones somáticas específicas de la población. Entre ellas destacan la frecuencia elevada de mutaciones en AXIN2 (11,1% vs. <2% en cohortes no hispanas), así como mutaciones en CTNNB1 y una alta proporción de alteraciones en el promotor de TERT (77,8% vs. 32–48% en pacientes blancos y asiáticos), lo que refleja la activación predominante de las vías Wnt/β-catenina y telomerasa. El perfilado transcriptómico, proteómico y metabolómico multicapas corroboró disfunciones en el metabolismo hepático y lipídico, así como firmas inmunes diferenciadas que estratificaron a los pacientes en subtipos moleculares con relevancia pronóstica[27]. En paralelo, el estudio ESCALON, con 429 pacientes de seis países latinoamericanos, demostró que la etiología del HCC varía según la ancestría auto informada: mientras que la ancestría no europea se asoció predominantemente con NAFLD (52%), la ancestría europea se relacionó con hepatitis C (38%); en México, además, se evidenció una doble carga de NAFLD y hepatitis viral[26]. En conjunto, estos hallazgos subrayan que la biología tumoral y la etiología del HCC en poblaciones hispanas latinas están moduladas por la ancestría, lo que tiene implicaciones directas para la vigilancia, la estratificación de riesgo y el diseño de estrategias terapéuticas.

## Cáncer de Vesícula Biliar

**Epidemiología:** Mundial, pero representa una de las cargas regionales más altas en América Latina, donde alcanza aproximadamente el 1% de los casos incidentes y hasta el 1,5% de las muertes por cáncer, reflejando una razón mortalidad/incidencia desproporcionadamente elevada y la necesidad de estrategias dirigidas de prevención, detección temprana y acceso equitativo al tratamiento[34].

**Arquitectura germinal del riesgo:** En Chile, múltiples estudios han documentado una fuerte asociación entre la ancestría Mapuche–Huilliche y el riesgo de cáncer de vesícula biliar (GBC). Análisis observacionales iniciales mostraron que cada 1% de incremento en ancestría Mapuche–Huilliche se asocia con un ~2% mayor riesgo de desarrollar GBC y un ~3,7% mayor riesgo de mortalidad por esta enfermedad[23]. Más recientemente, un análisis con instrumentos genéticos

y aleatorización mendeliana confirmó un efecto causal, aunque de menor magnitud, estimando un incremento de ~0,8% en el riesgo de GBC por cada 1% adicional de ancestría Mapuche (IC 95%: 0,4–1,2%; p = $6{,}7\times10^{-5}$)[25]. Estos hallazgos han sido corroborados por evaluaciones recientes que ajustan por IMC y riesgo genético de colelitiasis, consolidando el papel del trasfondo ancestral indígena como un determinante clave de la arquitectura heredada del riesgo de GBC en poblaciones chilenas[28].

**Perfil somático:** La literatura disponible sobre el cáncer de vesícula biliar (GBC) en América Latina se ha centrado principalmente en las asociaciones germinales entre la ancestría y el riesgo, mientras que los datos somáticos con resolución de ancestría permanecen muy limitados. Dada la alta carga epidemiológica documentada en la región (~1% de los casos y hasta 1,5% de las muertes por cáncer)[34], se identifican como prioridades de investigación: (i) la secuenciación tumoral integrada con ancestría para caracterizar la distribución de subtipos y genes conductores en comunidades de alta incidencia (ej., poblaciones con enriquecimiento Mapuche), y (ii) el reporte sistemático de la ancestría global y local junto con las alteraciones somáticas, a fin de contextualizar diferencias poblacionales en rutas moleculares, procesos mutacionales y potencial accionabilidad terapéutica.

**Leucemia Linfoblástica Aguda**

**Epidemiología:** la leucemia linfoblástica aguda (LLA) constituye más del 10% de los casos incidentes y alrededor del 11% de las muertes por cáncer en América Latina, lo que evidencia marcadas disparidades en la supervivencia y subraya la necesidad urgente de mejorar el diagnóstico temprano, garantizar el acceso equitativo al tratamiento y fortalecer los sistemas de salud[34].

Arquitectura germinal del riesgo: la contribución de la ancestría indígena americana (IA) a la susceptibilidad a la leucemia linfoblástica aguda (LLA) ha sido documentada en estudios poblacionales y clínicos. En una cohorte de amerindios amazónicos (≥64% ancestría IA), se identificó un enriquecimiento de variantes germinales en CDKN2A, PIP4K2A, IGF2BP1, USP7 y WWOX, con frecuencias significativamente mayores en pacientes con LLA que en controles sin LLA, lo que sugiere que alelos ancestrales derivados de poblaciones indígenas contribuyen a la elevada incidencia de LLA infantil en América Latina y destacan el valor de cohortes ancestralmente diversas para el descubrimiento de variantes específicas de población[57]. De forma complementaria, análisis de cohortes latinoamericanas con LLA han mostrado proporciones promedio de ~52–60% europeo, ~25–30% IA y ~10–15% africano. En este contexto, una mayor ancestría de IA se asocia de manera consistente con una mayor incidencia de LLA, perfiles citogenéticos adversos (p. ej., rearreglos CRLF2, fenotipo Ph-like) y peor supervivencia, mientras que una mayor ancestría europea se vincula con subtipos favorables y mejores desenlaces clínicos[58]. Estos hallazgos subrayan la necesidad de integrar tanto la ancestría global como la local en los modelos de predicción de riesgo y en la toma de decisiones clínicas.

**Perfil somático y citogenético:** en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) latinoamericana, la evidencia disponible indica que una mayor ancestría indígena americana (IA) se asocia de manera consistente con perfiles citogenéticos adversos y peores desenlaces clínicos, aunque los mapas somáticos detallados con resolución de ancestría permanecen limitados[58]. Evidencia intercáncer refuerza el principio de que la ancestría modula la biología tumoral: en un análisis pancáncer de tumores con mutaciones en KRAS, los pacientes latinoamericanos mestizos mostraron espectros de comutación distintos (incluyendo mayor frecuencia de TP53

y STK11) en relación con europeos; de forma análoga, en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) con alteraciones en EGFR, los latinoamericanos presentaron frecuencias intermedias de EGFR (~21%) frente a europeos (~12%) y asiáticos orientales (~39%), junto con patrones únicos de comutación[59]. Aunque estas observaciones no son específicas para LLA, sustentan la necesidad de generar conjuntos de datos tumorales dedicados y con resolución de ancestría, que integren citogenética, número de copias y secuenciación, así como el reporte sistemático de ancestría global y local, junto con alteraciones somáticas, para contextualizar las diferencias entre subtipos, lesiones de riesgo y potencial accionabilidad. Dada la alta carga epidemiológica de cáncer en América Latina, la armonización de procesos de recolección y análisis que permitan comparaciones transnacionales y análisis agrupados, emerge como una prioridad para reducir disparidades[34].

## Discusión

La evidencia sintetizada en esta revisión demuestra de forma consistente que la ancestría genética, tanto global como local, constituye un modificador clave de la susceptibilidad al cáncer, la biología tumoral y la distribución de biomarcadores en América Latina. En el contexto del mosaico genético trihíbrido de la región, la ancestría indígena americana (IA) emerge como un determinante particularmente relevante, asociándose con una reducción del riesgo global de cáncer de mama, parcialmente mediada por un haplotipo específico en 6q25/ESR1, pero de manera paradójica, con un enriquecimiento de subtipos agresivos como HER2 enriquecido y triple negativo, lo que pone de manifiesto efectos dependientes del tejido y del subtipo tumoral[1,3,7-10, 14-16]. De forma concordante, en cáncer de próstata, una mayor proporción de ancestría IA se asocia con menor riesgo, mientras que los alelos de susceptibilidad conocidos conservan su direccionalidad en poblaciones latinas, permitiendo la aplicación de puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) cuando estas se calibran adecuadamente[17,18].

En cáncer de pulmón, la asociación entre mayor ancestría IA y una mayor prevalencia de mutaciones en EGFR, junto con procesos mutacionales distintivos, tiene implicaciones directas para los algoritmos de diagnóstico molecular y la elegibilidad para terapias dirigidas[20-22]. Otros patrones observados como el aumento del riesgo de cáncer de vesícula biliar en poblaciones con ancestría mapuche, las asociaciones diferenciales de ancestría africana y europea en cáncer colorrectal en Colombia, y las etiologías contrastantes del carcinoma hepatocelular vinculadas a NAFLD o HCV según la ancestría, refuerzan que las proporciones ancestrales influyen tanto en la incidencia como en los mecanismos dominantes de enfermedad[23-28].

La plausibilidad biológica de estas asociaciones está sólidamente respaldada por estudios multiómicos. Diferencias ancestría dependientes en la arquitectura regulatoria, incluyendo menor heterocigosidad y menor detectabilidad de ance-eQTLs en segmentos derivados de IA, sugieren un impacto directo sobre la regulación génica relevante para el cáncer[29]. Asimismo, análisis pancáncer han identificado asociaciones específicas por tejido entre la ancestría y mutaciones somáticas, alteraciones en el número de copias, metilación y señalización inmune, mientras que la ancestría local en loci conductores modula la probabilidad de mutación[20,60]. De manera relevante para la práctica clínica, la ancestría inferida a partir de paneles oncológicos dirigidos recapitula de forma consistente las estimaciones genómicas globales y se asocia con características tumorales recurrentes, como la amplificación de

ERBB2 y mutaciones en TP53 en individuos con mayor IA, o mutaciones en PIK3CA en aquellos con mayor ancestría europea[1].

Desde una perspectiva traslacional, estos hallazgos tienen implicaciones directas para el tamizaje, la prevención y la estratificación del riesgo. La protección conferida por la ancestría IA en cáncer de mama, la influencia de la ancestría africana y europea en cáncer colorrectal y las etiologías divergentes del carcinoma hepatocelular justifican el desarrollo de modelos de riesgo informados por ancestría, con estrategias de tamizaje adaptadas en edad e intensidad, implementadas en conjunto con intervenciones preventivas dirigidas a factores ambientales y metabólicos relevantes para cada contexto epidemiológico[24,26,34]. Ignorar la ancestría puede conducir a una subestimación del riesgo, dado que el efecto de determinadas variantes genéticas varía según el trasfondo ancestral, lo que subraya el valor de integrar información genética y ancestral para una prevención más precisa y personalizada[33,61].

Asimismo, la identificación de mutaciones fundadoras en BRCA1/2 y de nuevos loci de susceptibilidad, como FANCM en cáncer de mama receptor de estrógeno negativo, respalda la necesidad de paneles genéticos calibrados a nivel nacional y de procesos de curación de variantes informados por ancestría. En cáncer gástrico difuso en pacientes hispanos latinos, la evidencia justifica la implementación sistemática de pruebas de CDH1, acompañadas de evaluación funcional y una interpretación cuidadosa incluso de variantes clasificadas como benignas o probablemente benignas[43,44,54]). En el ámbito del perfilado somático, los algoritmos diagnósticos deben incorporar patrones de accionabilidad vinculados a la ancestría, como la mayor frecuencia de EGFR en poblaciones con alta proporción de IA o la predominancia de alteraciones en Wnt/TERT en carcinoma hepatocelular hispano, así como priorizar estrategias alternativas en tumores con baja accionabilidad clonal[20,27,53,56].

Finalmente, la limitada portabilidad de PRS derivados de cohortes europeas en poblaciones mestizas, junto con la evidencia de que los análisis transancestría permiten recuperar señales omitidas en metaanálisis europeos, refuerza la necesidad de desarrollar herramientas predictivas sensibles a la ancestría local, calibradas y validadas en cohortes nacionales[31,52]. Abordar estos desafíos es esencial para superar la denominada paradoja hispana, donde una menor incidencia coexiste con desenlaces más desfavorables, y requiere estrategias de implementación que integren la genómica informada por ancestría con políticas que garanticen acceso oportuno y equitativo a la atención oncológica[1,34,51].

**Limitaciones de la evidencia actual**

La evidencia disponible presenta varias limitaciones relevantes que deben considerarse al interpretar estos hallazgos. En primer lugar, las poblaciones latinoamericanas y nativo latinoamericanas continúan marcadamente subrepresentadas en las cohortes de descubrimiento y validación genómica, lo que restringe la generalización y portabilidad de los resultados[5,32]. En segundo lugar, una proporción considerable de los conjuntos de datos tumorales carece de inferencia explícita de ancestría genética, lo que limita la identificación de asociaciones ancestría dependientes y dificulta comparaciones sistemáticas entre estudios[19]. En tercer lugar, los tamaños muestrales reducidos para determinadas fracciones ancestrales y subtipos tumorales comprometen la potencia estadística, limitan la robustez de las estimaciones y obstaculizan análisis de ancestría local de alta resolución[20,60]. Finalmente, la marcada heterogeneidad en exposiciones ambientales,

contextos socioeconómicos y acceso a servicios de salud entre países latinoamericanos dificulta las comparaciones transnacionales y puede contribuir a asociaciones inconsistentes en magnitud y dirección, como se ha observado en el cáncer de vesícula biliar[23,25,28].

## Conclusiones

La ancestría genética es un determinante cuantificable y biológicamente relevante del riesgo de cáncer y de la biología tumoral en América Latina. En cáncer de mama, la ancestría indígena americana (IA) reduce el riesgo global, pero se asocia a subtipos agresivos; en próstata y colorrectal, las fracciones IA, africana y europea modulan diferencialmente la susceptibilidad; y en pulmón y hepatocelular, la ancestría condiciona la frecuencia de mutaciones accionables y la elegibilidad terapéutica, hallazgos respaldados por estudios multiómicos y de genómica de regulación. Avanzar hacia una oncología de precisión equitativa exige incorporar sistemáticamente la inferencia de ancestría (global y local), aumentar la representación latinoamericana en estudios de descubrimiento y vincular los hallazgos genómicos con la práctica clínica mediante plataformas armonizadas de perfilado somático. Sin embargo, los efectos de las características moleculares asociadas a diferentes ancestrías sobre la respuesta terapéutica aún no se comprenden plenamente, lo que subraya la necesidad de estudios a gran escala que integren datos multiómicos y resultados clínicos. En este contexto, la ancestría debe considerarse en la selección de estrategias terapéuticas para garantizar medicina de precisión y equidad en salud.

**Financiamiento** Ninguno.

**Conflicto de interes** Andrés F. Cardona informa haber recibido subvenciones de Merck Sharp & Dohme, Boehringer Ingelheim, Roche, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Astra Zeneca, Celldex y de la Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC). También informa haber recibido honorarios personales de Merck Sharp & Dohme, Boehringer Ingelheim, Roche, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Novartis, Celldex Therapeutics, Foundation Medicine, Eli Lilly, AstraZeneca y de la Fundación para la Investigación Clínica y Aplicada del Cáncer – FICMAC, fuera del presente trabajo.

**Contribución de autoría** Los autores declaran la originalidad del manuscrito y su contribución equitativa al diseño, la ejecución y la revisión del texto final.

## Referencias

1. Zambrano-O YT, Mejía-Garcia A, Morales PD, Tsao HM, Rey-Vargas L, Montero-Ovalle W, et al. Inference of genetic ancestry from a multi-gene cancer panel in Colombian women with cancer. Breast Cancer Res Treat. [Internet] 2025;210(2):251-259. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s10549-024-07557-7.

2. Matejcic M, Teer JK, Hoehn HJ, Diaz DB, Shankar K, Gong J, et al. Colorectal Tumors in

Diverse Patient Populations Feature a Spectrum of Somatic Mutational Profiles. Cancer Res [Internet] 2025;85(10):1928-1944. Disponible en: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-24-0747.

3. Fejerman L, Serrano-Gómez SJ, Tamayo LI. Breast Cancer Risk and Mortality in Women of Latin American Origin. 2019. En: Ramirez AG, Trapido EJ (eds). Advancing the Science of Cancer in Latinos. Springer, Cham. [Internet]. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-29286-7_4

4. Homburger JR, Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Nelson D, Sanchez E, Ortiz-Tello P, et al. Genomic Insights into the Ancestry and Demographic History of South America. PLoS Genet. [Internet] 2015;11(12):e1005602. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005602.

5. Soares-Souza G, Borda V, Kehdy F, Tarazona-Santos E. Admixture, Genetics and Complex Diseases in Latin Americans and US Hispanics. Curr Genet Med Rep. [Internet] 2018;6(4):208–223. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s40142-018-0151-z.

6. Borda V, Loesch DP, Guo B, Laboulaye R, Veliz-Otani D, French J, et al.;. Genetics of Latin American Diversity Project: Insights into population genetics and association studies in admixed groups in the Americas. Cell Genom. [Internet] 2024;4(11):100692. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.xgen.2024.100692.

7. Fejerman L, John EM, Huntsman S, Beckman K, Choudhry S, Perez-Stable E, et al. Genetic ancestry and risk of breast cancer among U.S. Latinas. Cancer Res. [Internet] 2008;68(23):9723-8. Disponible en: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2039.

8. Fejerman L, Romieu I, John EM, Lazcano-Ponce E, Huntsman S, Beckman KB, et al. European ancestry is positively associated with breast cancer risk in Mexican women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. [Internet] 2010;19(4):1074-82. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-1193.

9. Fejerman L, Chen GK, Eng C, Huntsman S, Hu D, Williams A, et al. Admixture mapping identifies a locus on 6q25 associated with breast cancer risk in US Latinas. Hum Mol Genet. [Internet] 2012;21(8):1907-17. Disponible en: https://doi.org/10.1093/hmg/ddr617.

10. Norris ET, Wang L, Conley AB, Rishishwar L, Mariño-Ramírez L, Valderrama-Aguirre A, et al. Genetic ancestry, admixture and health determinants in Latin America. BMC Genomics. [Internet] 2018;19(Suppl 8):861. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12864-018-5195-7.

11. Serrano-Gomez SJ, Sanabria-Salas MC, Hernández-Suárez G, García O, Silva C, Romero A, et al. High prevalence of luminal B breast cancer intrinsic subtype in Colombian women. Carcinogenesis. [Internet] 2016;37(7):669-676. Disponible en: https://doi.org/10.1093/carcin/bgw043.

12. Serrano-Gómez SJ, Sanabria-Salas MC, Garay J, Baddoo MC, Hernández-Suárez G, Mejía JC, et al. Ancestry as a potential modifier of gene expression in breast tumors from Colombian women. PLoS One. [Internet] 2017;12(8):e0183179. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183179.

13. Zavala VA, Casavilca-Zambrano S, Navarro-Vásquez J, Castañeda CA, Valencia G, Morante Z, et al. Association between Ancestry-Specific 6q25 Variants and Breast

Cancer Subtypes in Peruvian Women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. [Internet] 2022;31(8):1602-1609. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-22-0069.

14. Marker KM, Zavala VA, Vidaurre T, Lott PC, Vásquez JN, Casavilca-Zambrano S, et al.; COLUMBUS Consortium. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Is Associated with Indigenous American Ancestry in Latin American Women. Cancer Res. [Internet] 2020;80(9):1893-1901. Disponible en: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-3659.

15. Alves da Quinta D, Rocha D, Yáñez C, Binato R, Soares-Lima SC, Huang X, Ganiewich D, et al.; LACRN Investigators; Llera AS, Fejerman L. Genetic Ancestry, Intrinsic Tumor Subtypes, and Breast Cancer Survival in Latin American Women. Cancer Res Commun. [Internet] 2025;5(7):1070-1081. Disponible en: https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-25-0014.

16. Ding YC, Steele L, Warden C, Wilczynski S, Mortimer J, Yuan Y, et al. Molecular subtypes of triple-negative breast cancer in women of different race and ethnicity. Oncotarget. [Internet] 2019;10(2):198-208. Disponible en: https://doi.org/10.18632/oncotarget.26559.

17. Du Z, Hopp H, Ingles SA, Huff C, Sheng X, Weaver B, et al. A genome-wide association study of prostate cancer in Latinos. Int J Cancer. [Internet] 2020;146(7):1819-1826. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ijc.32525.

18. Wang A, Shen J, Rodriguez AA, Saunders EJ, Chen F, Janivara R, et al. Characterizing prostate cancer risk through multi-ancestry genome-wide discovery of 187 novel risk variants. Nat Genet. [Internet] 2023;55(12):2065-2074. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41588-023-01534-4

19. Arenas-Gallo C, Rhodes S, Garcia JA, Weinstein I, Prunty M, Lewicki P, et al. Prostate cancer genetic alterations in Hispanic men. Prostate. [Internet] 2023;83(13):1263-1269. Disponible en: https://doi.org/10.1002/pros.24586.

20. Carrot-Zhang J, Soca-Chafre G, Patterson N, Thorner AR, Nag A, Watson J, et al. Genetic Ancestry Contributes to Somatic Mutations in Lung Cancers from Admixed Latin American Populations. Cancer Discov. [Internet] 2021;11(3):591-598. Disponible en: https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1165.

21. Shi H, Seegobin K, Heng F, Zhou K, Chen R, Qin H, et al. Genomic landscape of lung adenocarcinomas in different races. Front Oncol. [Internet] 2022;12:946625. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fonc.2022.946625.

22. Rhead B, Pouliot Y, Guinney J, De La Vega FM. Genetic Ancestry and Somatic Mutations in Lung Adenocarcinoma: Insights from Real-World Clinico-Genomic Data. (Preprint). MedRixv. [Internet] 2024. Disponible en: https://doi.org/10.1101/2024.04.24.24306316

23. Lorenzo Bermejo J, Boekstegers F, González Silos R, Marcelain K, Baez Benavides P, Barahona Ponce C, et al. Subtypes of Native American ancestry and leading causes of death: Mapuche ancestry-specific associations with gallbladder cancer risk in Chile. PLoS Genet. [Internet] 2017;13(5):e1006756. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006756.

24. Hernandez-Suarez G, Sanabria MC, Serrano M, Herran OF, Perez J, Plata JL, et al. Genetic ancestry is associated with colorectal

adenomas and adenocarcinomas in Latino populations. Eur J Hum Genet. [Internet] 2014;22(10):1208-16. Disponible en: https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.310.

25. Zollner L, Boekstegers F, Barahona Ponce C, Scherer D, Marcelain K, Gárate-Calderón V, et al. Gallbladder Cancer Risk and Indigenous South American Mapuche Ancestry: Instrumental Variable Analysis Using Ancestry-Informative Markers. Cancers. [Internet] 2023;15(16):4033. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers15164033.

26. Loon E, Narvaez-Barbecho C, Ortiz JP, Balderramo D, Carrera E, Diaz-Ferrer J, et al. Impact of self-reported ancestry on the epidemiology of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. [Internet] 2024;39(6):1201-1202. Disponible en: https://doi.org/10.1111/jgh.16578.

27. Das D, Wang X, Chiu YC, Bouamar H, Sharkey FE, Lopera JE, et al. Integrative multi-omics characterization of hepatocellular carcinoma in hispanic patients. J Natl Cancer Inst. [Internet] 2024;116(12):1961-1978. Disponible en: https://doi.org/10.1093/jnci/djae207.

28. Ceballos F, Boekstegers F, Scherer D, Barahona Ponce C, Marcelain K, Gárate-Calderón V, et al. Inbreeding and Gallbladder Cancer Risk: Homozygosity Associations Adjusted for Indigenous American Ancestry, BMI, and Genetic Risk of Gallstone Disease. Cancers. [Internet] 2024;16(24):4195. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers16244195.

29. Kachuri L, Mak ACY, Hu D, Eng C, Huntsman S, Elhawary JR, et al. Gene expression in African Americans, Puerto Ricans and Mexican Americans reveals ancestry-specific patterns of genetic architecture. Nat Genet. [Internet] 2023;55(6):952-963. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41588-023-01377-z.

30. Carrot-Zhang J, Chambwe N, Damrauer JS, Knijnenburg TA, Robertson AG, Yau C, et al.; Cancer Genome Atlas Analysis Network; Cherniack AD, Beroukhim R. Comprehensive Analysis of Genetic Ancestry and Its Molecular Correlates in Cancer. Cancer Cell. [Internet] 2020;37(5):639-654.e6. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.04.012.

31. Mueller SH, Lai AG, Valkovskaya M, Michailidou K, Bolla MK, Wang Q, et al. Aggregation tests identify new gene associations with breast cancer in populations with diverse ancestry. Genome Med. [Internet] 2023;15(1):7. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13073-022-01152-5.

32. Huang X, Lott PC, Hu D, Zavala VA, Jamal ZN, Vidaurre T, et al.; COLUMBUS Consortium; Fejerman L. Evaluation of Multiple Breast Cancer Polygenic Risk Score Panels in Women of Latin American Heritage. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. [Internet] 2025;34(2):234-245. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-24-1247.

33. Arora K, Suehnholz SP, Zhang H, Ostrovnaya I, Kundra R, Nandakumar S, et al. Genetic Ancestry-Based Differences in Biomarker-Based Eligibility for Precision Oncology Therapies. JAMA Oncol. [Internet] 2025;11(3):310-316. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.5794.

34. Filho AM, Laversanne M, Ferlay J, Colombet M, Piñeros M, Znaor A, et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. Int J Cancer. [Internet]

2025;156(7):1336-1346. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ijc.35278.

35. Ruíz-Patiño A, Rojas L, Zuluaga J, Arrieta O, Corrales L, Martín C, et al. Genomic ancestry and cancer among Latin Americans. Clin Transl Oncol. [Internet] 2024;26(8):1856-1871. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s12094-024-03415-6.

36. Spratt DE, Chan T, Waldron L, Speers C, Feng FY, Ogunwobi OO, et al. Racial/Ethnic Disparities in Genomic Sequencing. JAMA Oncol. [Internet] 2016;2(8):1070-4. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1854.

37. Luo M, Yang J, Schäffer AA, Chen C, Liu Y, Chen Y, et al. Ancestral Differences in Anticancer Treatment Efficacy and Their Underlying Genomic and Molecular Alterations. Cancer Discov. [Internet] 2025;15(3):511-529. Disponible en: https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-24-0827.

38. Gaspar HA, Breen G. Probabilistic ancestry maps: a method to assess and visualize population substructures in genetics. BMC Bioinformatics. [Internet] 2019;20(1):116. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12859-019-2680-1.

39. Alexander DH, Novembre J, Lange K. Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals. Genome Res. [Internet] 2009;19(9):1655-64. Disponible en: https://doi.org/10.1101/gr.094052.109.

40. Torres D, Lorenzo Bermejo J, Garcia Mesa K, Gilbert M, Briceño I, Pohl-Zeidler S, et al. Interaction between genetic ancestry and common breast cancer susceptibility variants in Colombian women. Int J Cancer. [Internet] 2019;144(9):2181-2191. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ijc.32023.

41. Zollner L, Torres D, Briceno I, Gilbert M, Torres-Mejía G, Dennis J, et al. Native American ancestry and breast cancer risk in Colombian and Mexican women: ruling out potential confounding through ancestry-informative markers. Breast Cancer Res. [Internet] 2023;25(1):111. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13058-023-01713-5.

42. Hines LM, Sedjo RL, Byers T, John EM, Fejerman L, Stern MC, et al. The Interaction between Genetic Ancestry and Breast Cancer Risk Factors among Hispanic Women: The Breast Cancer Health Disparities Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. [Internet] 2017;26(5):692-701. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0721.

43. Herzog JS, Chavarri-Guerra Y, Castillo D, Abugattas J, Villarreal-Garza C, Sand S, et al. Genetic epidemiology of BRCA1- and BRCA2-associated cancer across Latin America. NPJ Breast Cancer. [Internet] 2021;7(1):107. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41523-021-00317-6.

44. Nierenberg JL, Adamson AW, Hu D, Huntsman S, Patrick C, Li M, et al. Whole exome sequencing identifies FANCM as a susceptibility gene for estrogen-receptor-negative breast cancer in Hispanic/Latina women. Nat Commun. [Internet] 2025;16(1):7816. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41467-025-60564-0.

45. Rey-Vargas L, Sanabria-Salas MC, Fejerman L, Serrano-Gómez SJ. Risk Factors for Triple-Negative Breast Cancer among Latina Women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. [Internet] 2019;28(11):1771-1783. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0035.

46. Serrano-Gomez SJ, Sanabria-Salas MC, Fejerman L. Breast Cancer Health Disparities in Hispanics/Latinas. Curr Breast Cancer Rep. [Internet] 2020;12(3):175-184. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s12609-020-00370-3.

47. Romero-Cordoba SL, Salido-Guadarrama I, Rebollar-Vega R, Bautista-Piña V, Dominguez-Reyes C, Tenorio-Torres A, et al. Comprehensive omic characterization of breast cancer in Mexican-Hispanic women. Nat Commun. [Internet] 2021;12(1):2245. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41467-021-22478-5.

48. Rey-Vargas L, Bejarano-Rivera LM, Mejia--Henao JC, Sua LF, Bastidas-Andrade JF, Ossa CA, et al. Association of genetic ancestry with HER2, GRB7 AND estrogen receptor expression among Colombian women with breast cancer. Front Oncol. [Internet] 2022;12:989761. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fonc.2022.989761.

49. Chande AT, Nagar SD, Rishishwar L, Mariño-Ramírez L, Medina-Rivas MA, Valderrama-Aguirre AE, et al. The Impact of Ethnicity and Genetic Ancestry on Disease Prevalence and Risk in Colombia. Front Genet. [Internet] 2021;12:690366. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fgene.2021.690366.

50. Zabaleta J, Serrano-Gómez SJ, Fejerman L, Muñoz-Antonia T, Cress D, Meade C, et al. Breast Cancer Precision Medicine in Hispanics/Latinas: Focus on Luminal B Tumors. En: Ramirez AG, Trapido EJ. (eds). Advancing the Science of Cancer in Latinos, Springer, Cham. [Internet]. 2020. Chapter 13. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-29286-7_13

51. Hill DA, Prossnitz ER, Royce M, Nibbe A. Temporal trends in breast cancer survival by race and ethnicity: A population-based cohort study. PLoS One. [Internet] 2019;14(10):e0224064. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224064.

52. Schmit SL, Purrington K, Figueiredo JC. Efforts to Grow Genomic Research in Ancestrally Diverse and Admixed Populations. Cancer Res. [Internet] 2023;83(15):2443-2444. Disponible en: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-23-1050.

53. Raez LE, Cardona AF, Arrieta O, Lopes G. Lung Cancer Disparities in Hispanics: Molecular Diagnosis and Use of Immunotherapy. JCO Glob Oncol. [Internet] 2020;6:784-788. Disponible en: https://doi.org/10.1200/GO.20.00004.

54. Wang SC, Yeu Y, Hammer STG, Xiao S, Zhu M, Hong C, et al. Hispanic/Latino Patients with Gastric Adenocarcinoma Have Distinct Molecular Profiles Including a High Rate of Germline CDH1 Variants. Cancer Res. [Internet] 2020;80(11):2114-2124. Disponible en: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-2918.

55. Seagle HM, Keller SR, Tavtigian SV, Horton C, Holowatyj AN. Clinical Multigene Panel Testing Identifies Racial and Ethnic Differences in Germline Pathogenic Variants Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. J Clin Oncol. [Internet] 2023;41(26):4279-4289. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.22.02378.

56. Toal TW, Estrada-Florez AP, Polanco-Echeverry GM, Sahasrabudhe RM, Lott PC, Suarez-Olaya JJ, et al. Multiregional Sequencing Analysis Reveals Extensive Genetic Heterogeneity in Gastric Tumors from Latinos. Cancer Res Commun. [Internet] 2022;2(11):1487-1496. Disponible en: https://

doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-22-0149.

57. Leitão LPC, de Carvalho DC, Rodrigues JCG, Fernandes MR, Wanderley AV, Vinagre LWMS, et al. Identification of Genomic Variants Associated with the Risk of Acute Lymphoblastic Leukemia in Native Americans from Brazilian Amazonia. J Pers Med. [Internet] 2022;12(6):856. Disponible en: https://doi.org/10.3390/jpm12060856.

58. de Smith AJ, Jiménez-Morales S, Mejía-Aranguré JM. The genetic risk of acute lymphoblastic leukemia and its implications for children of Latin American origin. Front Oncol. [Internet] 2024;13:1299355. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1299355.

59. Sisoudiya SD, Houle AA, Fernando T, Wilson TR, Schutzman JL, Lee J, et al. Ancestry-associated co-alteration landscape of KRAS and EGFR-altered non-squamous NSCLC. NPJ Precis Oncol. [Internet] 2024;8(1):153. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41698-024-00644-4.

60. Yuan J, Hu Z, Mahal BA, Zhao SD, Kensler KH, Pi J, et al. Integrated Analysis of Genetic Ancestry and Genomic Alterations across Cancers. Cancer Cell. [Internet] 2018;34(4):549-560.e9. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.08.019.

61. Parra-Medina R, Castañeda-González JP, Montoya L, Paula Gómez-Gómez M, Clavijo Cabezas D, Plazas Vargas M. Prevalence of oncogenic driver mutations in Hispanics/Latin patients with lung cancer. A systematic review and meta-analysis. Lung Cancer. [Internet] 2023;185:107378. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2023.107378.

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología

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

REVISIÓN

# Análisis de célula única en cáncer: aplicaciones clínicas y hoja de ruta para su implementación

## Single-cell analysis in cancer: clinical applications and roadmap for implementation

»Juan Manuel Garzon-Dangond [1]
»Mariana Nino López [2]
»Andres F. Cardona [3]

[1] Departamento de Medicina Interna, Atlantic Health System / Overlook Medical Center, Summit, New Jersey, USA.
[2] Sección de Neumología Intervencionista, División de Cirugía Torácica y Neumología Intervencionista, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachussets, Estados Unidos.
[3] Dirección de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC),Bogota, Colombia.

Recibido el 6 de septiembre de 2025. Aceptado el 16 de enero de 2026

https://doi.org/10.51643/22562915.841

## Resumen

**Introducción:** el análisis de célula única comprende un conjunto de tecnologías que permiten estudiar múltiples capas ómicas, como genómica, transcriptómica, epigenómica y proteómica a nivel individual. Este enfoque ofrece una resolución celular superior a la secuenciación bulk, que integra señales heterogéneas en perfiles moleculares promedio. La incorporación de estas plataformas en oncología ha transformado la comprensión de la heterogeneidad tumoral, la plasticidad celular y los procesos evolutivos que subyacen al desarrollo del cáncer.

**Métodos:** se llevó a cabo una revisión narrativa de la literatura. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed/MEDLINE, EMBASE, Web of Science y Scopus. Los criterios de inclusión priorizaron investigaciones relacionadas con aplicaciones clínicas, particularmente aquellas enfocadas en inmunoterapia, mecanismos de resistencia a fármacos, heterogeneidad tumoral y estratificación de pacientes.

**Resultados:** esta revisión resume las tecnologías emergentes de secuenciación de célula única y los avances recientes en la investigación del cáncer obtenidos mediante esta, incluyendo información relacionada con el panorama de las células malignas y las células inmunitarias, la heterogeneidad

*** Autor para correspondencia:** Juan Manuel Garzon-Dangond, MD. Departamento de Medicina Interna, Atlantic Health System / Overlook Medical Center, Summit, New Jersey, USA.
**Dirección:** 99 Beauvoir Ave, Summit, NJ 07901, Estados Unidos.
**Correo electrónico:** jmgdanresearch@gmail.com
https//doi.org/10.51643/22562915.841
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/

tumoral, las células tumorales circulantes y los mecanismos subyacentes del comportamiento biológico tumoral.

**Conclusión:** en conjunto, la evidencia disponible indica que los enfoques unicelulares pueden aportar valor clínico en el diagnóstico, la selección de terapias dirigidas y la estimación pronóstica en distintos tipos de tumores. En un futuro próximo, los avances en esta modalidad mejorarán nuestra comprensión de las características biológicas de los tumores y destacarán posibles dianas terapéuticas para los pacientes.

**Palabras clave:** secuenciación de ARN de una sola célula; microambiente tumoral; evolución clonal; resistencia a fármacos; enfermedad residual mínima.

## Abstract

**Introduction**: single cell analysis comprises a set of technologies that enable the characterization of multiple omic layers including genomics, transcriptomics, epigenomics and proteomics at the level of individual cells. This approach provides a higher cellular resolution than bulk sequencing, which integrates heterogeneous signals into averaged molecular profiles. The incorporation of these platforms into oncology has reshaped the understanding of tumor heterogeneity, cellular plasticity and evolutionary processes underlying cancer development.

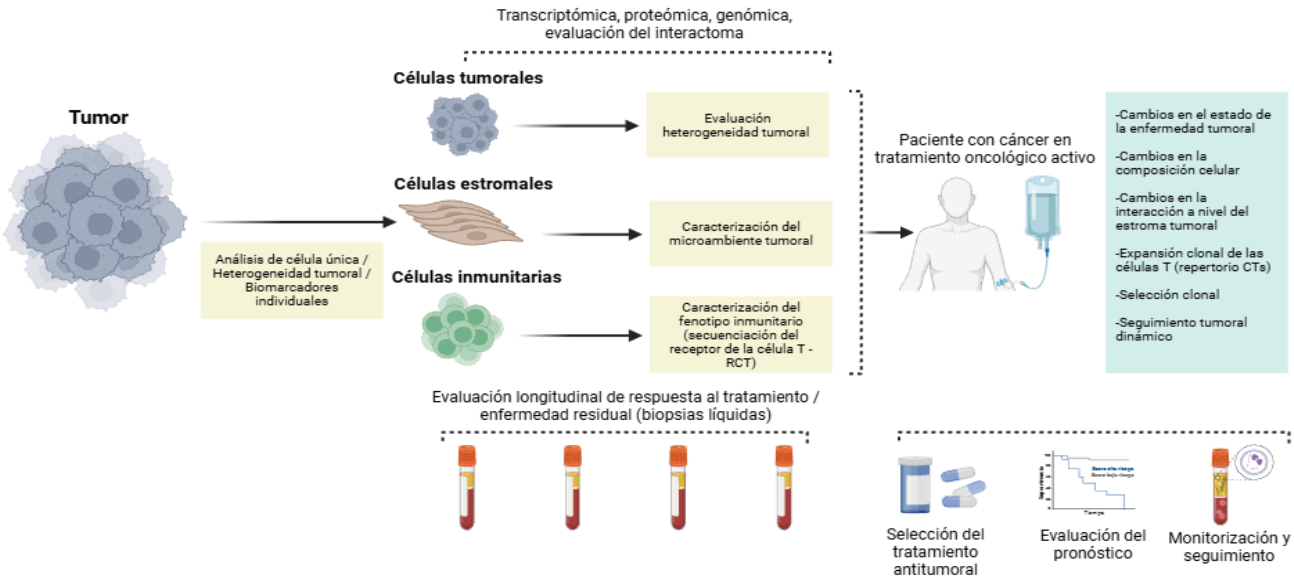
**Methods**: a narrative review of the literature was conducted. The bibliographic search was performed in PubMed/MEDLINE, EMBASE, Web of Science and Scopus. Inclusion criteria prioritized studies addressing clinical applications, particularly those related to immunotherapy, mechanisms of drug resistance, tumor heterogeneity and patient stratification.

**Results:** this review summarizes emerging single cell sequencing technologies and recent advances in cancer research derived from their application. The evidence synthesized includes findings related to malignant and immune cell landscapes, tumor heterogeneity, circulating tumor cells and biological mechanisms that shape tumor behavior.

**Conclusion**: collectively, available evidence indicates that unicellular approaches can provide clinically relevant value in diagnosis, therapeutic selection and prognostic assessment across multiple tumor types. Ongoing advances in this field are expected to further refine the biological characterization of tumors and to identify clinically actionable therapeutic targets.

**Keywords**: single cell RNA sequencing; tumor microenvironment; clonal evolution; drug resistance; minimal residual disease.

## Resumen gráfico




### Puntos clave

- Valorar la heterogeneidad tumoral: el análisis de célula única (scRNA-seq) descubre la heterogeneidad intratumoral perfilando la expresión génica, las características genómicas y el estado epigenético a nivel celular, identificando subclones que favorecen la progresión y la resistencia. Por ejemplo, en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) revela mutaciones conductoras infrecuentes (diversas variantes del oncogén EGFR) no detectables por la secuenciación de siguiente generación, ayudando en la determinación de biomarcadores con capacidad pronóstica y predictiva.
- Elucidar el microambiente tumoral (TME): la secuenciación de célula única mapea interacciones entre las células tumorales y el TME, incluyendo la infiltración de células del sistema inmunitario, efectoras y reguladoras (permite evaluar el agotamiento de las células T en tumores PD-L1 positivos). Estas aplicaciones incluyen la predicción de la respuesta a la inmunoterapia en algunas enfermedades como el melanoma y el CPCNP, donde la scRNA-seq identifica células T agotadas, guiando el uso de inhibidores de PD-1.
- Identificar mecanismos de resistencia a fármacos: la scRNA-seq detecta subpoblaciones resistentes a diferentes tratamientos. Por ejemplo, en cáncer de mama permite evaluar la activación de vías de señalización (PI3K/AKT) relacionadas con la resistencia en pacientes con tumores HER2 positivos y con expresión de receptores hormonales.
- Habilitar oncología de precisión y estratificación de pacientes: la scRNA-seq clasifica y estratifica múltiples subtipos basados en el análisis de célula única (por ejemplo, Grupo 3 vs SHH en meduloblastoma), apoyando la instauración de tratamientos personalizados.
- Facilitar el monitoreo de enfermedad residual mínima (MRD): el análisis de la scRNA-seq en biopsia líquida (ctDNA de células tumorales circulantes) rastrea la MRD postcirugía o terapias como la quimioradiación, permitiendo valorar el pronóstico perfilando el riesgo de recaída.

## Introducción

La oncología de precisión ha avanzado notablemente gracias a la genómica de promedio (bulk), pero la heterogeneidad intratumoral y la plasticidad celular siguen socavando el valor pronóstico y predictivo de muchos biomarcadores[1]. La biología de una muestra tumoral no está contenida en un único perfil estable, en cambio, emerge de estados celulares que coexisten, compiten y evolucionan en nichos tisulares concretos[2,3]. En este contexto, las tecnologías de célula única (p. ej., scRNAseq, scATACseq, scDNAseq, CITEseq y modalidades multiómicas), junto con la transcriptómica/proteómica espacial, permiten desagregar esa diversidad y situarla in situ, generando mapas funcionales del tumor y su microambiente[4,5].

En los últimos años, estos enfoques han pasado de describir cartografías celulares a ofrecer señales con potencial clínico: subtipado refinado más allá de paneles estáticos, firmas asociadas a respuesta o resistencia a inmunoterapia y terapias dirigidas, y pistas para combinaciones racionales basadas en interacciones ligando–receptor o programas de estrés adaptativo[6-10]. Sin embargo, la traslación a la práctica clínica no ha sido óptima. Persisten brechas en la preanalítica (tiempos de isquemia, disociación celular, elección células vs. núcleos vs. FFPE)[11-13], en la calidad (RNA ambiente, dobles)[14,15], en la reproducibilidad analítica (versionado de pipelines, integración de lotes)[16], en la interpretación clínica (informes accionables, niveles de evidencia)[17,18] y en la factibilidad operativa (costos, TAT, requisitos regulatorios y de gobernanza de datos)[6].

En este marco, nuestro objetivo principal es delimitar los escenarios asistenciales en los que la información de célula única y/o espacial aporta valor incremental que modifica la conducta frente al standard of care. Como objetivos secundarios, destacamos los patrones y programas con mejor respaldo para la clínica, medido por replicación externa, validación en cohortes independientes e integración espacial con correlación de resultados. Además, proponemos una guía operativa para hospitales que recorre el proceso desde la muestra hasta el informe para el comité molecular (muestra → preparación de biblioteca →análisis → informe clínico →comité), con una lista de verificación para reducir riesgos técnicos y de privacidad. Sostenemos que una implementación focalizada, con estándares básicos de calidad, uso de análisis espacial cuando la localización celular importa e informes claros, es posible hoy y aporta valor clínico.

## Métodos

Se llevó a cabo una revisión narrativa de la literatura con el objetivo de sintetizar la evidencia disponible sobre el uso de tecnologías de análisis de célula única y tecnologías espaciales en cáncer, con especial énfasis en su relevancia clínica.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed/MEDLINE, EMBASE, Web of Science y Scopus, incluyendo publicaciones disponibles hasta septiembre de 2025. Se consideraron estudios publicados en revistas científicas indexadas, sin restricción por tipo de diseño, siempre que abordaran aplicaciones de tecnologías de célula única y/o espaciales en el contexto oncológico.

Los criterios de inclusión priorizaron investigaciones relacionadas con aplicaciones clínicas, particularmente aquellas enfocadas en inmunoterapia, mecanismos de resistencia a fármacos, heterogeneidad tumoral y estratificación de pacientes. Se excluyeron estudios puramente

metodológicos sin implicaciones clínicas claras, así como literatura no revisada por pares.

La información seleccionada fue analizada y sintetizada de forma cualitativa, organizando los hallazgos según ejes temáticos y aplicaciones clínicas. Se dio prioridad a resultados reproducidos en múltiples estudios, a enfoques de integración multimodal de datos y a aquellos con potencial impacto en la toma de decisiones clínicas, con el fin de ofrecer una visión comprensiva y actualizada del estado del conocimiento en este campo.

## Resultados

### Valor clínico del análisis de célula única en comparación con el enfoque bulk

La secuenciación bulk combina dos fenómenos distintos: variaciones en la composición celular del tejido y cambios en el estado funcional de cada tipo celular. El análisis de célula única (p. ej., scRNA-seq, por *single-cell RNA sequencing*) y las plataformas espaciales (transcriptómica/proteómica *in situ*) separan esas dos dimensiones. En consecuencia permiten: a) refinar subtipos más allá de paneles fijos, b) distinguir cambios inducidos por tratamiento, y c) revelar programas celulares que condicionan pronóstico y respuesta terapéutica. La transición desde mediciones promediadas (bulk) hacia una caracterización con resolución celular y espacial del tumor y su microambiente, constituye un objetivo central de la oncología traslacional actual[4,19,20].

**Componente tumoral:** en el compartimento tumoral, la unicelularidad identifica subpoblaciones raras y estados dinámicos (p. ej., *epithelial-mesenchymal transition,* EMT parcial) que coexisten dentro y entre pacientes y pasan inadvertidos en el promedio bulk. Su reconocimiento permite estrategias terapéuticas orientadas al estado, más allá del genotipo[4].

**Microambiente inmune:** en el microambiente inmune, scRNA-seq emparejado con TCR/BCR-seq (secuenciación del receptor de células T/B) delimita jerarquías funcionales de linfocitos, como por ejemplo CD8+ progenitor-exhausted (TCF7+) y CD8+ TRM (*tissue-resident memory*) y su relación con beneficio a ICI (*immune checkpoint inhibitors*). Además, cuantifica clonotipos y su dinámica bajo presión terapéutica, integrando tres ejes (abundancia, estado y clonalidad) que explican respuesta o fracaso clínico[20-22].

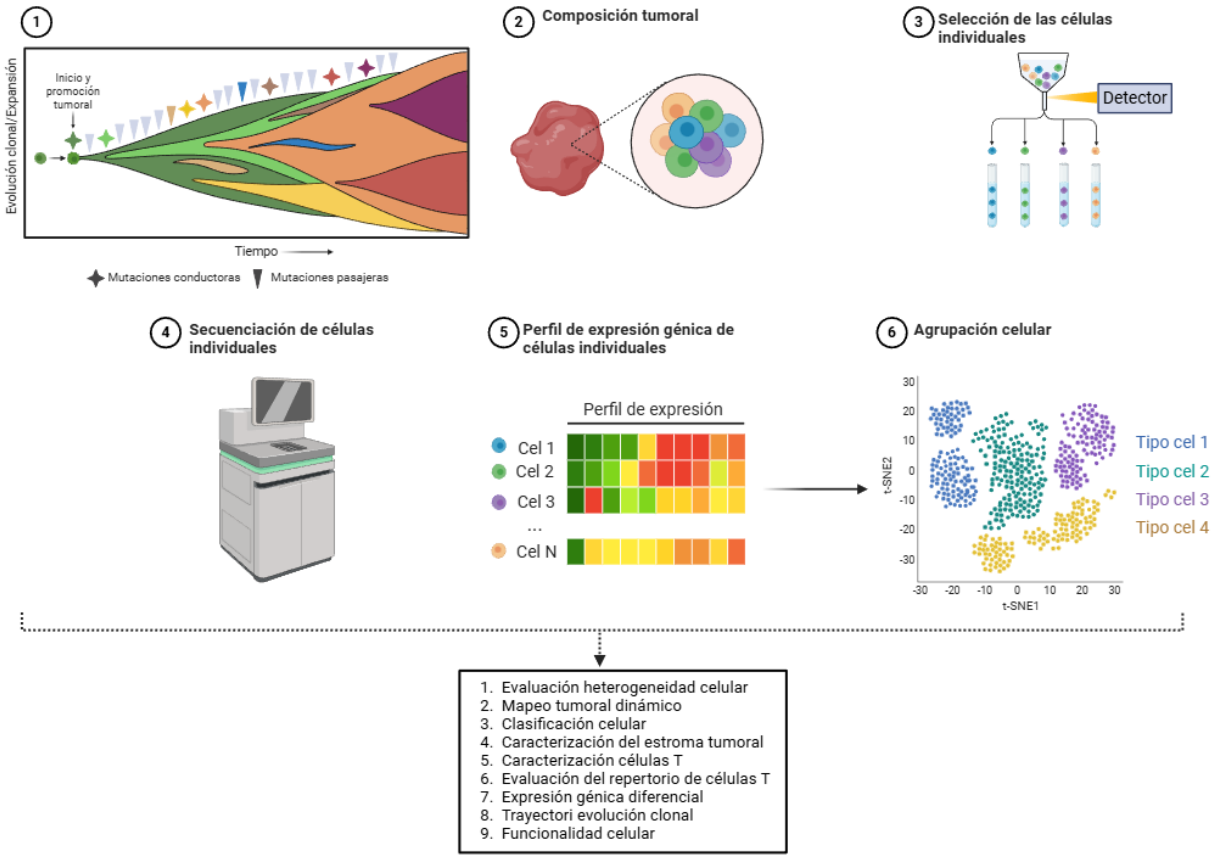
**Capa espacial:** la capa espacial añade el dónde, esto es, localiza nichos (borde invasivo, vasos, estructuras linfoides terciarias) y expone interacciones ligando-receptor que operan *in situ*. En cáncer colorrectal, la transcriptómica espacial de alta definición situó macrófagos SPP1+ y SELENOP+ en el perímetro tumoral, cuantificó sus interacciones (SPP1–CD44) con tumor y linfocitos T, y mostró clonotipos CD8 expandidos en focos CXCL9/10/11 cercanos a tumor y zonas linfoides, convalidado por hibridación *in situ* de alto plexo[23].

**Multimodalidad e integración:** la multimodalidad resuelve las ambigüedades biológicas del bulk. Los enfoques multiome (RNA+ATAC por célula; ATAC = *Assay for Transposase-Accessible Chromatin*) conectan programas de expresión con su regulación cromatínica, CITE-seq (*Cellular Indexing of Transcriptomes and Epitopes by sequencing*) agrega proteómica de superficie para anclar fenotipos inmunes, y los benchmarks recientes de integración multiómica (40 algoritmos, 65 tareas) orientan qué métodos son más robustos y escalables para RNA+ATAC o RNA+ADT (proteína), estandarizando rutas analíticas que facilitan convertir estas señales en biomarcadores clínicos[24-25]. El acceso longitudinal a sangre periférica y médula ósea permite

aplicar análisis unicelulares para perfilar progenitores, trayectorias y subclonalidad con una resolución no alcanzable por el enfoque bulk, y anclar estos hallazgos a sustitutos clínicos (citometría de flujo, IHQ/ISH)[4,26]. La Figura 1 describe la secuencia para la secuenciación de células únicas y su utilidad clínica.

**Figura 1.**

Ciclo para la secuenciación y utilidad del análisis de célula única.




**Evidencia traslacional: señales con asociación consistente a respuesta o resistencia**

**Inmunoterapia (ICI):** diversos estudios unicelulares y atlas en contexto de ICI reportan asociaciones consistentes entre:

- **Respuesta**: mayor proporción de CD8 progenitor-exhausted TCF7+, enriquecimiento de NK activadas (FGFBP2+) y aumento de células B/memoria, especialmente en escenarios neoadyuvantes.
- **No respuesta / resistencia**: incremento de Tregs (CCR8+) y de programas mieloides SPP1+ con polaridad angiogénica/inmunosupresora.

- Estas asociaciones emergen al integrar la composición, el estado y la clonalidad (scRNA-seq + TCR-seq)[20-22].

**Organización espacial del microambiente**: la capa espacial localiza nichos y ejes de interacción asociados a eficacia inmune: en cáncer colorrectal se observa enriquecimiento de macrófagos SPP1+/SELENOP+ en territorio tumoral, interacción SPP1–CD44 con tumor y focos CXCL9/10/11 próximos a clonotipos CD8 expandidos; esta geometría sugiere combinaciones como antiangiogénicos con ICI en escenarios de exclusión T mediada por estroma/vasos[23].

**Terapias dirigidas y dianas accionables:** integraciones de bulk + unicelular + espacial en NSCLC han permitido priorizar dianas funcionales no evidentes mediante enfoques agregados, con validación experimental y potencial traslacional hacia combinaciones racionales[26].

**Nivel de evidencia, reproducibilidad y *proxies* clínicos:** para priorización traslacional se recomiendan señales con: replicación externa, validación cruzada entre modalidades (bulk/unicelular/espacial), robustez computacional en integraciones multimodales y posibilidad de proxies clínicos (IHQ/ISH/citometría) para adopción hospitalaria[4,24,26]. El control de artefactos de disociación y otros sesgos técnicos es requisito para la interpretación comparativa entre centros[25].

**Implementación en práctica clínica**

**Preanalítica para elegir bien la muestra y llegar a tiempo:** el mayor cuello de botella es logístico, esto se debe a que obtener tejido viable en momentos clínicamente oportunos (metástasis o durante tratamiento) añade variabilidad. Cuando la célula íntegra es inviable, el snRNA-seq en tejido congelado o FFPE amplía de forma realista el número de casos analizables. La capa espacial preserva el contexto tisular y ayuda a corregir los sesgos de captura en el scRNA-seq. En conjunto, estas opciones hacen factible el muestreo en la práctica clínica sin sacrificar la interpretabilidad [4,23].

**Buenas prácticas de obtención y preservación:**

- Para snRNA-seq: congelación inmediata en OCT y almacenamiento a –80 °C, disociación en frío previa a la carga.

- Para scRNA-seq en fresco: transporte inmediato en un medio adecuado y procesamiento sin demoras.

Estas medidas sostienen la viabilidad y la calidad del RNA y son transferibles a la rutina hospitalaria con apoyo de patología[24].

**Control de calidad con criterios explícitos: propuesta en cuatro puntos:**

- Filtros por célula (genes/UMIs y % de mitocondrial) para excluir la baja complejidad.

- Detección de dobletes antes de cualquier inferencia.

- Corrección de RNA ambiente (SoupX).

- Vigilancia de estrés por disociación y genes problemáticos (ribosomales, IG, HLA). Compendios clínicos muestran flujos reproducibles con pseudobulk para armonizar lotes. SoupX documenta la ubicuidad de la contaminación y su corrección por célula[15-20].

Integración de lotes y multimodalidad: documentar el lote y elegir integradores validados es clave. Recursos curados en ICI emplean hSEGs y pseudobulk y publican scripts/objetos para auditoría. En multiómica (RNA/ATAC/ADT/espacial), benchmarks 2025 comparan decenas

de métodos en exactitud, robustez y escalabilidad, y estandarizan pasos como el Gene Activity Matrix para ATAC[24].

**Cuándo añadir capa espacial:** se debe añadir capa espacial, especialmente cuando la decisión depende del entorno (proximidad inmune al tumor, barreras de estroma/vasos, estructuras linfoides). La lectura in situ permite distinguir nichos pro y antitumor, asignar interacciones ligando–receptor a regiones concretas y explicar discordancias entre abundancia inmune y eficacia clínica[23].

Pipeline versionado y reporte auditable: para cumplir un estándar clínico, el pipeline debe: a) fijar versiones y parámetros, b) conservar objetos procesados (matrices corregidas, embeddings, anotaciones) y c) emitir un reporte mínimo con metadatos de procedencia (muestra→biblioteca→corrida→análisis). Las guías minSCe definen metadatos mínimos y los compendios clínicos que publican código y data records facilitan la trazabilidad[20,27].

**Del informe al comité molecular:** se recomienda la realización de un informe clínico que contenga:

- **Hallazgos accionables** (subtipo por estados, firmas validadas, interacciones relevantes, programas de resistencia/estrés y niveles de evidencia).

- **Anexo técnico** (pre-analítica, QC, integración, control de versión, limitaciones). Con SOPs claros, uso de snRNA-seq en tejidos difíciles y pipelines estabilizados, un TAT ≈14 días desde la biopsia es alcanzable. La coordinación entre patología (triage/preservación), biología molecular (bibliotecas), bioinformática (QC→ntegración→reporte) y comité molecular (decisión) es esencial[4,20].

**Calidad y reproducibilidad**

Esta sección define estándares transversales que auditan y documentan cada paso del flujo operativo descrito en la Sección 4. En análisis unicelular, la calidad no es un único filtro, más bien es una cadena de decisiones repetibles (desde la obtención de la muestra hasta el reporte) que determina si los hallazgos son confiables y reutilizables. Las revisiones clínicas y manuales recientes coinciden en dos puntos: a) las principales fuentes de variabilidad provienen del manejo de la muestra y de los efectos de lote (almacenamiento, disociación, preparación de bibliotecas) y b) es indispensable estandarizar un flujo QC → análisis → reporte con criterios explícitos y trazables[4].

Capas mínimas de control de calidad:

- **Métricas por célula.** Número de genes/UMIs detectados y % mitocondrial para excluir células de baja calidad, son el primer filtro antes de cualquier modelado, y se recomienda ajustar por ciclo celular/UMIs cuando corresponda[4,27,28].

- **Contaminación por RNA "ambiente".** Transcritos libres procedentes de células dañadas o gotas vacías sesgan anotaciones y comparaciones; deben corregirse o, al menos, monitorizarse. SoupX estima la fracción de contaminación a partir de gotas vacías y aplica una corrección por célula, mejorando la interpretabilidad, en especial en tejidos complejos o necróticos[15,28].

- **Genes problemáticos y "estrés" de disociación.** Vigilar/filtrar ribosomales, inmunoglobulinas, HLA y ciertos lncRNA que inducen artefactos de *clustering*; reconocer firmas reproducidas de estrés por disociación (~200 genes) y aplicar criterio para no eliminar biología real[25,28].

- **Dobletes (*multiplets*).** Detectarlos y excluirlos antes de la inferencia biológica; su presencia altera *clustering* y análisis de expresión diferencial[28].

- **Heurísticas por tejido.** En tumores sólidos, la señal de hemoglobina en el fondo ayuda a estimar contaminación por eritrocitos[15].

**Efectos de lote e integración:** la variación atribuible a almacenamiento, disociación y protocolos de biblioteca puede simular diferencias biológicas. Documentar el lote y elegir integradores validados es clave. Los *benchmarks* 2025 en multiómica (RNA/ATAC/ADT y espacial) comparan múltiples métodos en exactitud biológica, remoción de lote, usabilidad y escalabilidad, ofreciendo una guía práctica según modalidad y tamaño de cohorte. Además, estandarizan pasos de preprocesamiento (p. ej., *Gene Activity Matrix* para ATAC con *Signac*/*Seurat*) y definen límites de escalabilidad que conviene considerar al planificar análisis clínicos[24].

**Reproducibilidad formal:** metadatos y reporte (minSCe). La reproducibilidad se logra con publicar matrices, y adicionalmente hay que preservar metadatos mínimos (aislamiento, RT, amplificación, biblioteca, corrida), parámetros y versiones de software. Las guías minSCe definen esta lista de verificación para scRNA-seq, de forma análoga a MIAME/MINSEQE en bulk, habilitando comparaciones entre estudios[27]. En práctica clínica esto implica versionar pipelines y parámetros, entregar objetos procesados (conteos corregidos, embeddings, anotaciones) junto al crudo, acompañar con código ejecutable/cuadernos y un reporte mínimo orientado al comité molecular.

**Transparencia y privacidad:** las matrices unicelulares humanas con metadatos clínicos pueden permitir reidentificación mediante ataques de enlace basados en eQTLs; se ha demostrado que es posible vincular individuos con alta precisión, incluso tras preprocesamientos mínimos. Por ello, la publicación debe balancearse con gobernanza de datos (accesos controlados, seudonimización y consentimiento informado específico para *data sharing*)[27,29].

**Regulación y privacidad**

Marco ético y legal previo al análisis: toda obtención y uso de datos unicelulares deben estar cubiertos por un protocolo aprobado por IRB/CEI con un consentimiento que describa con claridad: naturaleza de los análisis ómicos, posibilidad de uso secundario e intercambio de datos, transferencia internacional si aplica, gestión de incidentalomas y política de recontacto. Para reportes con intención clínica, el flujo debe operar bajo un marco acreditado (CLIA/CAP o equivalente) con SOP y auditorías vigentes[4]. También es recomendable alinear el registro electrónico y la trazabilidad con buenas prácticas compatibles con 21 CFR Part 11 cuando corresponda[4].

**Reproducibilidad y documentación mínima:** La reproducibilidad clínica exige versionar pipelines, conservar objetos procesados (matrices corregidas, embeddings, anotaciones), registrar parámetros y versiones, y emitir un reporte mínimo orientado al comité molecular. Las guías minSCe definen metadatos y campos obligatorios que facilitan auditoría y comparabilidad entre centros[27]. En el informe, distinguir de forma explícita resultados para decisión clínica de exploraciones de investigación[4,27].

Gobernanza de datos: propiedad, acceso y ciclo de vida:

- **Propiedad y control:** los datos pertenecen al paciente y/o a la institución; los proveedores actúan como encargados del tratamiento.

- **Acceso controlado: DUA** específicos, comités de acceso, autenticación fuerte, registro de auditoría y cifrado en tránsito y en reposo.

- **Ciclo de vida:** políticas de retención y destrucción certificada para objetos analíticos; claves y copias de seguridad administradas con rotación definida.

- **Interoperabilidad:** formatos abiertos y cláusulas de salida para evitar la dependencia del proveedor; documentación de las transformaciones para la trazabilidad[27].

Riesgo de reidentificación y mitigación: las matrices unicelulares con metadatos clínicos pueden permitir reidentificación mediante ataques de enlace basados en eQTL/genotipo implícito, inferencia de pertenencia o reconstrucción de rasgos, incluso tras preprocesamientos convencionales. Por ello se requiere:

- **Minimización de datos:** divulgar únicamente lo necesario para la reproducibilidad; separar identificadores y quasi-identificadores.

- Espacios seguros y análisis federado: preferir acceso en entorno controlado o *federated analysis* para colaboraciones multicentro.

- Medidas técnicas: anonimización robusta o seudonimización con gestión de llaves, enmascaramiento de celdas pequeñas y privacidad diferencial cuando se publiquen agregados.

- Evaluación del impacto: realizar un DPIA documentando los riesgos y las mitigaciones antes de compartir o publicar datasets[29].

**Intercambio de datos y publicación responsable**

- Capas de acceso: distinguir entre datos abiertos, restringidos y altamente sensibles; preferir accesos controlados para matrices con granularidad celular y metadatos clínicos.

- Transparencia sin exposición: publicar el código ejecutable y los objetos procesados con suficiente detalle para replicar los hallazgos sin exponer información que facilite la reidentificación[27-29].

- Licenciamiento y condiciones de uso: definir ámbitos permitidos, prohibiciones de reidentificación y obligaciones de destrucción o devolución al final del proyecto.

- Transferencia internacional: verificar base legal (p. ej., HIPAA, GDPR o normativas locales) y mecanismos de transferencia cuando haya colaboración internacional[4,29].

## Conclusiones y agenda mínima

La adopción clínica del análisis unicelular, idealmente integrado con capa espacial, es viable en escenarios definidos siempre que se apliquen estándares claros de calidad, trazabilidad y gobernanza. Aporta valor cuando la decisión depende de estados celulares y nichos tisulares que el enfoque bulk no distingue, como resistencia o progresión atípica, inmunoterapia con señales ambiguas y CUP. Las síntesis recientes respaldan una implementación selectiva basada en SOP e informes interpretables[4,20].

## Criterios de indicación clínica

Solicitar análisis unicelular, preferentemente con lectura espacial, cuando la decisión terapéutica dependa de resolver tres dimensiones que el enfoque bulk no separa: composición celular, estado funcional y localización tisular. Aplicaciones típicas incluyen la exclusión T mediada por nichos mieloestromales que orienta a combinar anti-VEGF + ICI en cáncer de colon, ajuste de la intensidad de ICI según abundancia de CD8 TRM y precursores TCF7+ y, en hematología, detección de plasticidad clonal y programas de estrés que reordenan la secuencia terapéutica[4,19,23,26].

## Condiciones de posibilidad

- **Calidad y trazabilidad.** QC por capas (dobletes, RNA ambiente, estrés de disociación, lote), versionado de pipelines y reporte mínimo; minSCe define metadatos esenciales y los recursos clínicos publican objetos y código para auditoría[20,27].

- **Integración informada.** Selección de integradores multimodales guiada por *benchmarks* 2025 (RNA/ATAC/ADT/espacial) atendiendo a exactitud, robustez y escalabilidad computacional[24].

- **Gobernanza y privacidad.** Datos bajo controles de acceso y acuerdos de uso de datos, con consentimientos que anticipen reidentificación por ataques de enlace basados en eQTL[29].

## Agenda mínima

- **Pilotos por escenario.** Resistencias a ICI, CUP, progresión atípica y casos seleccionados en hematología, con *endpoints* clínicos explícitos (decisiones modificadas, tiempo a tratamiento, desenlaces tempranos). Emplear snRNA-seq en FFPE para ampliar elegibilidad sin comprometer TAT[4].

- **Reporte estándar y checklist.** Informe de hallazgos accionables y nivel de evidencia; anexo técnico con QC, lotes y parámetros, SOPs preanalíticos por órgano y reutilización de *pseudobulk* y hSEGs con publicación de *scripts* y objetos; alinear con recomendaciones para comités moleculares[18,20].

- **Priorizar firmas robustas.** Programas y estados validados de forma cruzada entre modalidades (bulk, unicelular, espacial) y medibles por técnicas dirigidas (IHC, ISH, paneles espaciales) como paso previo a validaciones prospectivas[23-26].

- **Capacidad computacional.** Planificar recursos según límites de escalabilidad documentados en *benchmarks* (memoria, tiempo, GPU) para no comprometer plazos clínicos[24]. La Tabla 1 resume la utilidad y el proceso de implementación del análisis de célula única en cáncer.

**Tabla 1.**

Implementación clínica del análisis unicelular/espacial (ruta resumida)

**Tabla 1. Implementación clínica de análisis unicelular/espacial (ruta resumida)**

| Etapa | Objetivo | Criterios / acciones clave | Métricas / umbrales mínimos | Responsable | Entregable / TAT objetivo |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Selección de muestra y triaje | Garantizar material útil y oportuno | Indicación clínica definida; triaje por viabilidad, celularidad, necrosis y fracción tumoral; decidir fresco vs snRNA-seq en congelado/FFPE; registrar pre-analítica | Tiempo de isquemia registrado; fracción tumoral ≥ criterio local; marcar espacial si la localización condiciona decisión | Patología + Equipo tratante | Orden y plan de muestreo (Día 0) |
| 2. Preservación y transporte | Conservar integridad | Fresco en medio adecuado y traslado inmediato; para núcleos, congelación en OCT a −80 °C | Tiempo a laboratorio dentro de SOP; cadena de frío documentada | Patología | Recepción y checklist pre-analítico (Día 0) |
| 3. Biblioteca (wet-lab) | Preparar librerías de calidad | Kits validados; controles internos; lotes documentados | Tasa de librerías repetidas < 5–10 % | Biología molecular | Librerías listas (Días 1–3) |
| 4. Secuenciación | Profundidad adecuada al objetivo | Multiplexación razonada; reads/célula según composición vs estado | Q30 ≥ criterio local; reads/célula y nº células/caso según SOP | Plataforma genómica | FASTQ/CRAM (Días 3–6) |
| 5. QC por capas | Asegurar interpretabilidad | Filtros por célula (genes/UMIs, % mitocondrial); dobletes; RNA ambiente; estrés de disociación; genes problemáticos; lote | Genes/UMIs ≥ umbral por tejido; % mito < 10–20 %; dobletes < 5–10 %; contaminación corregida | Bioinformática | Reporte QC y objeto procesado (Días 5–8) |
| 6. Integración y anotación | Evitar confundir técnica con biología | Integración guiada por benchmarks; pseudobulk/hSEGs; versiones fijadas; trazabilidad completa | Efecto de lote residual bajo; parámetros y versiones registrados | Bioinformática | Objeto final y notebook reproducible (Días 7–10) |
| 7. Capa espacial (si aplica) | Localizar nichos e interacciones | Añadir panel espacial cuando el 'dónde' cambie la decisión (exclusión T, barreras vaso-estroma, nichos mieloides) | Densidad/vecindad cuantificada; control técnico por región | Patología + Bioinformática | Mapa espacial con métricas (Días 9–12) |
| 8. Informe clínico | Traducir a decisión | 2 páginas: hallazgos accionables y nivel de evidencia; anexo técnico (QC, lote, parámetros, limitaciones) | Terminología consistente; proxies IHC/ISH propuestos | Bioinfo + Clínica | Informe para comité (Días 10–13) |
| 9. Comité molecular | Tomar decisión trazable | Discusión de opciones, beneficios y límites; registrar decisión y plan | Acta con referencia a señales y evidencia | Comité | Decisión/plan terapéutico (≤ Día 14–21) |

**Abreviaturas:** snRNA-seq = single-nucleus RNA sequencing; FFPE = formalina fijada e incluida en parafina; SOP = standard operating procedure; UMI = unique molecular identifier; QC = quality control; IHC = inmunohistoquímica; ISH = hibridación in situ; TAT = turnaround time.

**Financiamiento** Ninguno.

**Conflicto de interés** Andrés F. Cardona informa haber recibido subvenciones de Merck Sharp & Dohme, Boehringer Ingelheim, Roche, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Astra Zeneca, Celldex y de la Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC). También informa haber recibido honorarios personales de Merck Sharp & Dohme, Boehringer Ingelheim, Roche, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Novartis, Celldex Therapeutics, Foundation Medicine, Eli Lilly, AstraZeneca y de la Fundación para la Investigación Clínica y Aplicada del Cáncer – FICMAC, fuera del presente trabajo.

**Contribución de autoría** Los autores declaran la originalidad del manuscrito y su contribución equitativa en el diseño, la ejecución y la revisión del texto final.

## Referencias


1. Hinohara K, Polyak K. Intratumoral Heterogeneity: More Than Just Mutations. Trends Cell Biol. [Internet] 2019;29:569–79. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.tcb.2019.03.003

2. Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. Nature. [Internet] 2012;481:306–13. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature10762

3. Merlo LMF, Pepper JW, Reid BJ, Maley CC. Cancer as an evolutionary and ecological process. Nat Rev Cancer. [Internet] 2006;6:924–35. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nrc2013

4. Boxer E, Feigin N, Tschernichovsky R, Darnell NG, Greenwald AR, Hoefflin R, et al. Emerging clinical applications of single-cell RNA sequencing in oncology. Nat Rev Clin Oncol. [Internet] 2025;22:315–26. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41571-025-01003-3

5. Tian J, Bai X, Quek C. Single-Cell Informatics for Tumor Microenvironment and Immunotherapy. Int J Mol Sci. [Internet] 2024;25:4485. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms25084485

6. Skinnider MA, Courtine G, Bloch J, Squair JW. A clinical road map for single-cell omics. Cell. [Internet] 2025;188:3633–47. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.06.009

7. Xu L, Saunders K, Huang S-P, Knutsdottir H, Martinez-Algarin K, Terrazas I, et al. A comprehensive single-cell breast tumor atlas defines epithelial and immune heterogeneity and interactions predicting anti-PD-1 therapy response. Cell Rep Med. [Internet] 2024;5:101511. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101511

8. Chu Y, Dai E, Li Y, Han G, Pei G, Ingram DR, et al. Pan-cancer T cell atlas links a cellular stress response state to immunotherapy resistance. Nat Med. [Internet] 2023;29:1550–62. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41591-023-02371-y

9. Aissa AF, Islam ABMMK, Ariss MM, Go CC, Rader AE, Conrardy RD, et al. Single-cell transcriptional changes associated with drug tolerance and response to combination therapies in cancer. Nat Commun. [Internet] 2021;12:1628. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41467-021-21884-z

10. Griffiths JI, Cosgrove PA, Medina EF, Nath A, Chen J, Adler FR, et al. Cellular interactions within the immune microenvironment underpins resistance to cell cycle inhibition in breast cancers. Nat Commun. [Internet] 2025;16:2132. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41467-025-56279-x

11. Madissoon E, Wilbrey-Clark A, Miragaia RJ, Saeb-Parsy K, Mahbubani KT, Georgakopoulos N, et al. scRNA-seq assessment of the human lung, spleen, and esophagus tissue stability after cold preservation. Genome Biol. [Internet] 2019;21:1. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13059-019-1906-x

12. Denisenko E, Guo BB, Jones M, Hou R, de Kock L, Lassmann T, et al. Systematic assessment of tissue dissociation and storage biases in single-cell and single-nucleus RNA-seq workflows. Genome Biol. [Internet] 2020;21:130. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13059-020-02048-6

13. Wang T, Roach MJ, Harvey K, Morlanes JE, Kiedik B, Al-Eryani G, et al. snPATHO-seq,

a versatile FFPE single-nucleus RNA sequencing method to unlock pathology archives. Commun Biol. [Internet] 2024;7:1340. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s42003-024-07043-2

14. Fleming SJ, Chaffin MD, Arduini A, Akkad A-D, Banks E, Marioni JC, et al. Unsupervised removal of systematic background noise from droplet-based single-cell experiments using CellBender. Nat Methods. [Internet] 2023;20:1323–35. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41592-023-01943-7

15. Luecken MD, Büttner M, Chaichoompu K, Danese A, Interlandi M, Mueller MF, et al. Benchmarking atlas-level data integration in single-cell genomics. Nat Methods. [Internet] 2022;19:41–50. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41592-021-01336-8

16. Young MD, Behjati S. SoupX removes ambient RNA contamination from droplet-based single-cell RNA sequencing data. GigaScience. [Internet] 2020;9:giaa151. Disponible en: https://doi.org/10.1093/gigascience/giaa151

17. Horak P, Griffith M, Danos AM, Pitel BA, Madhavan S, Liu X, et al. Standards for the classification of pathogenicity of somatic variants in cancer (oncogenicity): Joint recommendations of Clinical Genome Resource (ClinGen), Cancer Genomics Consortium (CGC), and Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC). Genet Med. [Internet] 2022;24(5):986–98. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.01.001

18. Westphalen CB, Boscolo Bielo L, Aftimos P, Beltran H, Benary M, Chakravarty D, et al. ESMO Precision Oncology Working Group recommendations on the structure and quality indicators for molecular tumour boards in clinical practice. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. [Internet] 2025;36:614–25. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.02.009

19. Klughammer J, Abravanel DL, Segerstolpe Å, Blosser TR, Goltsev Y, Cui Y, et al. A multimodal single-cell and spatial expression map of metastatic breast cancer biopsies across clinicopathological features. Nat Med. [Internet] 2024;30:3236–49. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41591-024-03215-z

20. Gondal MN, Cieslik M, Chinnaiyan AM. Integrated cancer cell-specific single-cell RNA-seq datasets of immune checkpoint blockade-treated patients. Sci Data. [Internet] 2025;12:139. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41597-025-04381-6

21. Li W, Pan L, Hong W, Ginhoux F, Zhang X, Xiao C, et al. A single-cell pan-cancer analysis to show the variability of tumor-infiltrating myeloid cells in immune checkpoint blockade. Nat Commun. [Internet] 2024;15:6142. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41467-024-50478-8

22. Sun X, Axelrod ML, Waks AG, Fu J, DiLullo M, Van Allen EM, et al. Dynamic single-cell systemic immune responses in immunotherapy-treated early-stage HR+ breast cancer patients. NPJ Breast Cancer. [Internet] 2025;11:65. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41523-025-00776-1

23. Oliveira MF de, Romero JP, Chung M, Williams SR, Gottscho AD, Gupta A, et al. High-definition spatial transcriptomic profiling of immune cell populations in colorectal cancer. Nat Genet. [Internet] 2025;57:1512–23. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41588-025-02193-3

24. Fu S, Wang S, Si D, Li G, Gao Y, Liu Q. Benchmarking single-cell multi-modal data integrations [Internet]. bioRxiv; [Internet] 2025; p. 2025.04.01.646578. Disponible en: https://doi.org/10.1101/2025.04.01.646578

25. van den Brink SC, Sage F, Vértesy Á, Spanjaard B, Peterson-Maduro J, Baron CS, et al. Single-cell sequencing reveals dissociation-induced gene expression in tissue subpopulations. Nat Methods. [Internet] 2017;14:935–6. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nmeth.4437

26. Cao K, Wei S, Ma T, Yang X, Wang Y, He X, et al. Integrating bulk, single-cell, and spatial transcriptomics to identify and functionally validate novel targets to enhance immunotherapy in NSCLC. NPJ Precis Oncol. [Internet] 2025;9:112. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41698-025-00893-x

27. Füllgrabe A, George N, Green M, Nejad P, Aronow B, Fexova SK, et al. Guidelines for reporting single-cell RNA-seq experiments. Nat Biotechnol. [Internet] 2020;38:1384–6. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41587-020-00744-z

28. Kim GD, Lim C, Park J. A practical handbook on single-cell RNA sequencing data quality control and downstream analysis. Mol Cells. [Internet] 2024;47:100103. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.mocell.2024.100103

29. Walker CR, Li X, Chakravarthy M, Lounsbery-Scaife W, Choi YA, Singh R, et al. Private information leakage from single-cell count matrices. Cell. [Internet] 2024;187:6537-6549.e10. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.09.012

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología
Biología molecular tumoral: de la básica a la clínica • Volumen 13 - Número 1
Suplemento

REVISIÓN

# CAR-T Therapy: molecular fundamentals, clinical challenges, and emerging perspectives

## Terapia CAR-T: fundamentos moleculares, retos clínicos y nuevas perspectivas

»Bonell Patiño-Escobar[1]

[1] Department of Laboratory Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA.

Recibido el 1 de octubre de 2025. Aceptado el 23 de diciembre de 2025

https://doi.org/10.51643/22562915.829

## Abstract

**Introduction:** chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy has transformed the treatment of hematologic malignancies, establishing a new paradigm for personalized cellular immunotherapy. Despite remarkable clinical success, its broader application remains limited by biological, logistical, and safety-related challenges.

**Methods:** this review synthesizes current evidence on the molecular foundations of CAR-T cell biology, integrating insights from preclinical studies and clinical trials. We analyze receptor design, co-stimulatory signaling, manufacturing strategies, and emerging engineering approaches aimed at improving efficacy and safety.

**Results:** advances in CAR design and manufacturing have led to multiple FDA approvals in B-cell leukemias, lymphomas, and multiple myeloma. However, key obstacles persist, including antigen escape, T-cell exhaustion, limited persistence, neurotoxicity, and on-target/off-tumor effects. Emerging strategies—such as genome editing, allogeneic and in vivo CAR-T generation, transcriptional and metabolic reprogramming, and synthetic biology circuits (including SynNotch, SNIPR, and logic-gated CARs)—are demonstrating promise in overcoming these limitations. In parallel, conformation-specific target discovery and the use of natural ligands are expanding the scope of actionable antigens.

**Discussion:** collectively, these innovations are reshaping CAR-T therapy into a more modular,

*** Autor para correspondencia:** Bonell Patiño Escobar, MD. Department of Laboratory Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA.
**Dirección:** 185 Berry Street Bldg B, #2410, San Francisco CA 94107.
**Correo electrónico:** orlando.patinoescobar@ucsf.edu
https//doi.org/10.51643/22562915.829
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/

programmable, and controllable platform. By addressing resistance mechanisms and toxicity, next-generation CAR designs aim to improve durability and safety while enabling more precise immune activation.

**Conclusion:** continued integration of molecular engineering, systems biology, and synthetic immunology is poised to expand the therapeutic reach of CAR-T cells beyond hematologic malignancies, opening new opportunities in solid tumors and immune-mediated diseases.

**Keywords:** single-chain antibodies; cytokine release syndrome; immunotherapy; tumor microenvironment; cell- and tissue-based therapy.

## Resumen

**Introducción:** la terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) ha revolucionado el tratamiento de las neoplasias hematológicas, estableciendo un nuevo estándar de atención en la inmunoterapia celular personalizada. No obstante, pese a su notable éxito clínico, su aplicación generalizada continúa limitada por desafíos logísticos, biológicos y de seguridad.

**Métodos:** en esta revisión se sintetizan los fundamentos moleculares de la biología de las células CAR-T a partir de evidencia preclínica y clínica. Se analizan los avances en el diseño de los receptores, la señalización coestimuladora y los procesos de fabricación, así como los mecanismos implicados en la resistencia terapéutica y la toxicidad.

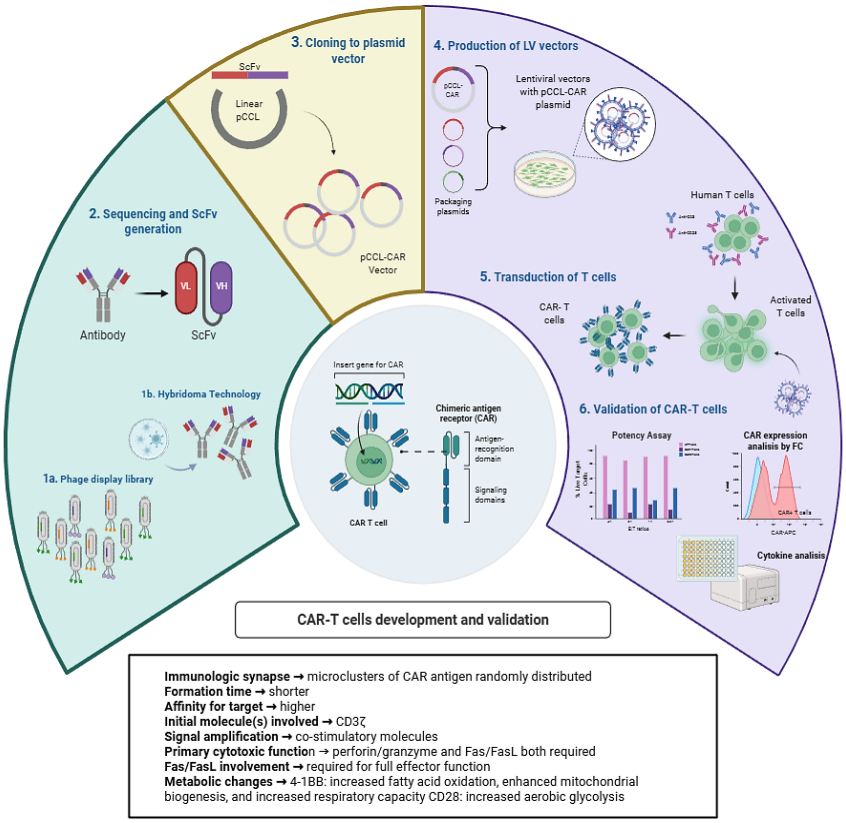
**Resultados:** las mejoras iterativas en el diseño y la manufactura de CAR-T han incrementado significativamente la eficacia y la seguridad, conduciendo a múltiples aprobaciones de la FDA en leucemias de células B, linfomas y mieloma múltiple. Sin embargo, persisten limitaciones clave, incluyendo los largos tiempos de fabricación, el escape antigénico, el agotamiento de las células T, la persistencia limitada, la neurotoxicidad y la toxicidad *on-target/off-tumor*. Estrategias emergentes como la edición genómica, la generación de CAR-T alogénicas e *in vivo*, la reprogramación transcripcional y metabólica, los circuitos de biología sintética (SynNotch, SNIPR y CAR con compuertas lógicas), así como el descubrimiento de dianas conformacionales específicas y el uso de ligandos naturales, están mostrando un potencial prometedor para superar estas barreras.

**Discusión:** en conjunto, estos avances están transformando la terapia CAR-T en una plataforma más modular, programable y controlable, con mayor capacidad para abordar los mecanismos de resistencia y reducir la toxicidad asociada.

**Conclusión:** estas innovaciones anuncian una nueva era de inmunoterapias celulares más seguras y versátiles, con el potencial de expandir el impacto de la ingeniería de CAR más allá de las neoplasias hematológicas, incluyendo tumores sólidos y enfermedades inmunomediadas.

**Palabras clave**: anticuerpos de cadena única; síndrome de liberación de citoquinas; inmunoterapia adoptiva; microambiente tumoral; tratamiento basado en trasplante de células y tejidos.

## Graphical abstract




### Key points

- Chimeric antigen receptor (CAR) engineered cellular immunotherapy offers the potential for precise targeting and elimination of tumor cells, providing a tailored approach to cancer treatment.
- As clinical trials of CAR-T cells progress, there is increasing examination of significant adverse effects such as central neurotoxicity, cytokine release syndrome (CRS), hematopoietic suppression, and infections. Furthermore, the efficacy of CAR-T therapies in targeting solid tumors remains a significant challenge. Consequently, scientists are exploring alternative immunotherapeutic approaches, such as CAR-engineered natural killer cells (CAR-NK) and CAR-macrophages (CAR-M), which utilize diverse cell types, including autologous, allogeneic, xenogeneic, and transgenic cells, to trigger distinct anti-cancer immune responses.
- T cell activation necessitates two critical signals. The first is an antigen-specific signal, which is triggered when the T cell receptor (TCR) recognizes a specific peptide presented by the major histocompatibility complex (MHC) on antigen-presenting cells. The second is a co-stimulatory signal, typically mediated by the interaction between CD28 on T cells and its ligands, B7.1 (CD80) or B7.2 (CD86), on antigen-presenting cells. Antigen recognition and binding are facilitated by the two highly variable chains that make up the TCR. One fraction, γδT cells, consists of a γ chain and a δ chain, while the majority of mature T cells, called αβT cells, are made up of an α and a β chain. CAR holds specific advantages over TCR. Unlike the αβT cell, which requires MHC-dependent recognition of antigens, CAR can operate independently of MHC, targeting both protein and non-protein molecules expressed on the cell surface to activate T cell effector functions

## Introduction and molecular fundamentals

Chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy has emerged over the past decade as one of the most transformative approaches in cancer treatment[1]. It represents the convergence of basic immunology, genetic engineering, and advances in cellular bioprocessing[1,2]. The fundamental premise is to harness the natural ability of T lymphocytes to recognize and kill abnormal cells and enhance it by introducing a synthetic receptor specifically designed to target tumor-associated antigens[1–4].

Under physiological conditions, antitumor immunity by T lymphocytes depends on recognition of antigens through the T cell receptor (TCR). The TCR, composed of α and β chains associated with the CD3 complex, recognizes peptide fragments derived from tumor proteins presented on major histocompatibility complex (MHC) molecules. These peptides may be displayed by professional antigen-presenting cells (APCs), which prime and activate T cells, or directly by tumor cells through their own MHC class I expression[5]. However, many tumors evade this immune surveillance by downregulating MHC expression, secreting immunosuppressive cytokines, or expressing inhibitory ligands that block T cell activation[5,6]. These mechanisms limit the effectiveness of natural immune responses and provide the rationale for alternative strategies.

Chimeric antigen receptors were designed to overcome these barriers. Their architecture usually integrates an antibody-derived single-chain variable fragment (scFv) with the intracellular signaling domains of T lymphocytes[7]. This structure combines the antigen-recognition specificity of antibodies with the activation machinery of T cells[1,2,5,7]. A CAR typically consists of: a) an extracellular antigen-binding domain, most often an scFv; b) a hinge/spacer that modulates reach and synapse geometry; c) a transmembrane domain that anchors the receptor; and d) an intracellular domain containing CD3ζ, which initiates TCR-like signaling. More advanced CAR designs incorporate co-stimulatory domains derived from molecules such as CD28 or 4-1BB, which reinforce expansion and persistence of the engineered cells[1,3,8]. Hinge length and composition (e.g., IgG1 CH2–CH3 vs. CD8α hinges) and the choice of transmembrane segment (CD28 vs. CD8α) can significantly influence antigen access, tonic signaling, and sensitivity to antigen density, key determinants of efficacy and toxicity[9].

The design of CARs has evolved through multiple "generations". First-generation CARs contained only the CD3ζ chain, resulting in incomplete activation and limited persistence in vivo. Second-generation CARs, which form the basis of most currently approved therapies, add a single co-stimulatory domain (CD28 or 4-1BB). Third-generation CARs combine two co-stimulatory domains to balance expansion and persistence; however, some constructs exhibit excessive tonic signaling if not finely tuned. Fourth-generation CARs, also called TRUCKs (T cells redirected for universal cytokine killing) or "armored CARs", encode inducible payloads (e.g., IL-12, IL-18, IL-7/CCL19) that remodel the tumor microenvironment, recruit host immunity, and potentially sustain CAR-T fitness[1]. A fifth-generation CAR has recently been proposed, integrating three synergistic signals: TCR/CD3ζ activation, CD28 costimulation, and cytokine-mediated JAK–STAT3/5 signaling[1,2].

At the molecular level, CAR activation assembles a signaling complex reminiscent of the physiological immune synapse. Lck-mediated phosphorylation of CD3ζ ITAMs triggers ZAP-70 recruitment and downstream MAPK/NF-κB/NFAT cascades. Co-stimulatory domains shape this signaling "tone", CD28 drives brisk effector differentiation and rapid early expansion, while

4-1BB enriches oxidative phosphorylation and mitochondrial biogenesis, often translating into greater long-term persistence[3,5]. However, chronic signaling in the absence of appropriate rest can induce epigenetic fixation of an exhausted state, with upregulation of NR4A/TOX programs and diminished cytotoxicity[3,10].

The clinical impact of these innovations is undeniable. From the first reports in the 1990s to the present day, CAR-T therapies have dramatically altered the prognosis of diseases once considered untreatable, such as relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia and diffuse large B-cell lymphoma[2,8,11,12]. More recently, success has extended to multiple myeloma with the approval of ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)[13] and even to select solid tumors such as synovial sarcoma[14]. These advances reflect not only the power of technology but also the speed at which laboratory discoveries can be translated into clinical practice.

In this narrative literature review, we examine the basic molecular foundations of CAR-T therapy, which integrates the antibody-like specificity of engineered receptors with the cytotoxic capacity of T lymphocytes. This strategy has overcome several intrinsic limitations of the physiological TCR; however, major challenges remain, particularly regarding safety, efficacy in solid tumors, delayed manufacturing, limited persistence and expansion, and the long-term durability of responses. These challenges, explored in the following sections, represent the current focus of research and will shape the future of personalized cellular therapy.

## CAR-T cell therapy: current landscape and FDA approvals

Chimeric antigen receptor T cells (CAR-T cells) are autologous or, in investigational settings, allogeneic T lymphocytes that have been genetically modified to express synthetic receptors designed to target specific tumor-associated antigens. Unlike the physiological TCR, which requires peptide presentation on MHC molecules, CARs recognize surface antigens in an MHC-independent manner. This property allows CAR-T therapy to circumvent one of the main mechanisms of tumor immune evasion: loss or downregulation of MHC expression[3–5].

The process of generating a CAR-T product begins with leukapheresis to collect the patient's peripheral blood mononuclear cells. T cells are then isolated and genetically engineered ex vivo using viral vectors (such as lentivirus, retrovirus, or Adeno-associated virus [AAV]) or, more recently, non-viral platforms like transposons and CRISPR-based approaches. These modified cells are expanded in culture under conditions that promote viability and functionality, cryopreserved, and ultimately reinfused into the patient following lymphodepleting chemotherapy. Between engineering and infusion, quality-control assays (vector copy number, identity/purity, sterility, replication-competent virus, potency) and release criteria ensure product consistency and safety[15]. The infusion is designed to establish a population of tumor-specific effector cells capable of expanding in vivo and mediating durable antitumor responses.

CAR-T therapies have been under investigation during the last 30 years[2,8]. After decades of refinement, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) granted its first approval in 2017 for tisagenlecleucel (Kymriah), targeting CD19 in pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia[16]. This landmark approval was followed by axicabtagene ciloleucel (Yescarta) for adult patients with diffuse large B-cell lymphoma[17], and subsequently lisocabtagene maraleucel (Breyanzi)[18] and brexucabtagene autoleucel (Tecartus) for mantle cell lymphoma[19]. Across

these products, differences in co-stimulation (CD28 vs 4-1BB), vector systems, manufacturing methods, and strategies contribute to distinct expansion kinetics, toxicity profiles, and durability[3].

The landscape of approvals has continued to expand. In 2021, idecabtagene vicleucel (idecel, Abecma) became the first CAR-T product approved for relapsed or refractory multiple myeloma[20] by targeting B-cell maturation antigen (BCMA). This was followed by ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel, Carvykti) in 2022[13,21,22], which demonstrated very high overall response rates and depth of remission in heavily pretreated myeloma patients. In 2024, afamitresgene autoleucel (Tecelra) became the first CAR-T product approved outside hematologic malignancies, specifically for advanced synovial sarcoma[14]. Collectively, as of early 2025, seven CAR-T therapies have been approved by the FDA, with dozens more under clinical evaluation for both hematologic and solid tumors.

Despite these successes, all currently approved CAR-T products are autologous. This approach ensures immunologic compatibility but introduces challenges such as variability in product quality, lengthy manufacturing times (often three to four weeks), and limited access for patients with rapidly progressing disease[15]. These constraints have fueled interest in "off-the-shelf" allogeneic CAR-T therapies derived from healthy donors, which may allow for faster administration and broader accessibility. Early-phase trials are actively exploring this approach, though issues such as graft-versus-host disease (GvHD), host-versus-graft rejection, and host immune clearance remain significant obstacles[2]. Off-the-shelf natural killer (CAR-NK) products are also emerging, with the advantage of minimal GvHD risk and batch manufacturing potential, making them an attractive parallel path to broaden access[23].

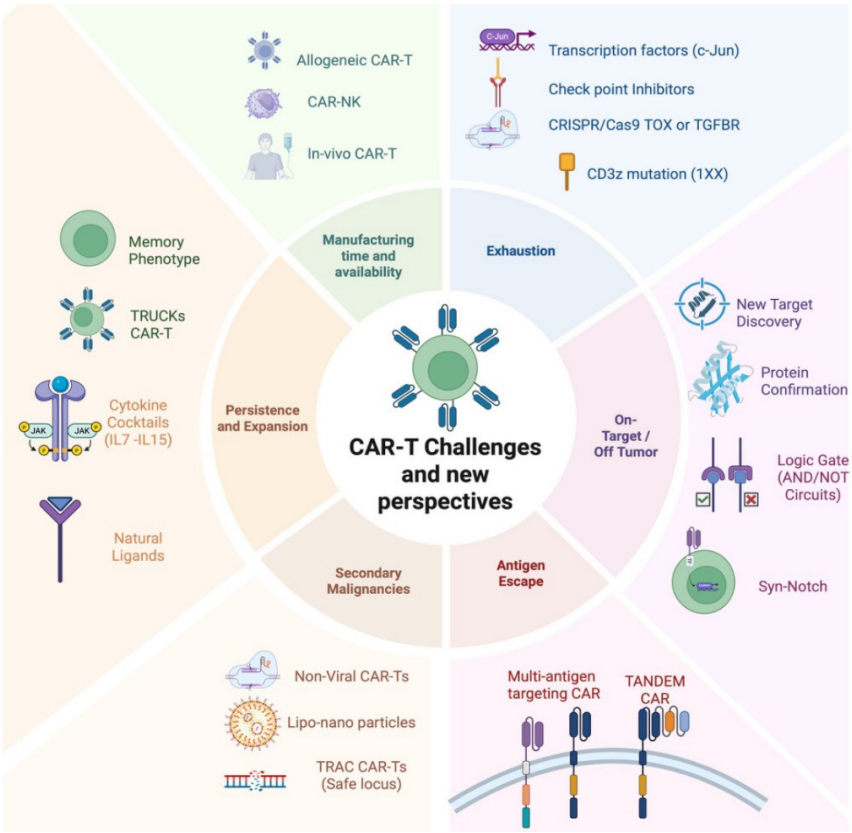
The rapid trajectory of CAR-T approvals reflects both the promise and the complexity of cellular immunotherapy. Each product has contributed unique insights into efficacy, toxicity, and durability, shaping the field's understanding of how CAR design and manufacturing processes influence clinical outcomes. However, the approvals also underscores that CAR-T therapy is not a uniform solution; rather, it is a platform that continues to evolve in response to new challenges, including antigen escape, T cell exhaustion, and safety-related toxicities.

## Current challenges of CAR-T Therapy, and emerging perspectives

Although CAR-T therapy has transformed outcomes for many hematologic malignancies, its widespread implementation faces major limitations. These challenges span from logistical barriers in manufacturing to biological hurdles such as antigen escape and T-cell exhaustion (Figure 1).

**Figure 1.**

Barriers in manufacturing CAR-T cells.




## Manufacturing time and availability

The generation of autologous CAR-T products is a complex, multi-step process that requires leukapheresis, T-cell activation, genetic modification, and ex vivo expansion before reinfusion. This procedure typically takes two to four weeks in specialized GMP facilities, a time frame that can be prohibitive for patients with rapidly progressing disease[15]. In addition, manufacturing success depends on the quality and quantity of T cells collected. Patients who are heavily pretreated or lymphopenic often yield poor collections, further delaying or precluding treatment. Bridging therapy (e.g., steroids, targeted agents, localized radiation) is frequently required, adding clinical complexity and risk of immunosuppression that may blunt CAR-T expansion[24].

The logistical challenges extend beyond the laboratory. CAR-T therapy requires highly specialized infrastructure, trained personnel, and coordination across collection centers, manufacturing facilities, and infusion sites. These demands restrict access to academic medical centers and limit treatment availability in many regions worldwide[8]. Real-world data indicate that time-to-infusion and manufacturing attrition (e.g., out-of-spec product, disease progression during the wait) are substantial barriers to equitable access, particularly in community settings[25]. To address these limitations, several strategies are being pursued. One is the development of "off-the-shelf" allogeneic CAR-T cells derived from healthy donors, which could be

manufactured in bulk and stored for on-demand use[15]. Genome editing (e.g., TRAC knockout, β2-microglobulin knockout, CD52 knockout, etc.) can minimize alloreactivity and reduce host rejection, while safety features (e.g., suicide switches) mitigate risks[26–28]. In parallel, off-the-shelf CAR-NK cells are being developed; NK cells do not cause GvHD and are naturally suited for allogeneic application, enabling batch production, cryopreservation, and immediate use[23]. Early-phase studies have shown that CAR-NK products can be safely infused with low rates of cytokine release syndrome (CRS) and neurotoxicity, and they may be combined with cytokine support (e.g., membrane-bound IL-15) or antibody therapy for enhanced persistence [29,30].

An even more radical approach involves in vivo CAR-T generation, where nanoparticles or viral vectors deliver CAR constructs directly into T cells inside the patient. Lymphodepleting conditioning regimens are incompatible with this therapeutic approach, as the presence of pre-existing immune cells is required for efficacy. Some vectors are engineered to enhance cellular uptake, improve target specificity, or modulate the function of the engineered immune cells. In contrast to lentiviral vectors, CAR mRNA constructs are designed to confer only transient expression and activity [31].

Recent preclinical studies with the evolved AAV capsid Ark313 demonstrated highly efficient in vivo transduction and CRISPR-based editing of circulating and tissue-resident T cells, including targeted integration into the TRAC locus through homology-directed repair (HDR) and homology-independent targeted integration (HITI)[32]. In these models, T cells could be programmed in vivo to express therapeutic CARs, bypassing ex vivo manipulation and collapsing vein-to-vein times from weeks to a single infusion[31]. Complementary clinical-stage strategies, including enveloped delivery vehicles that engineer human T cells in vivo are being evaluated and suggest feasibility and rapid kinetics. Hamilton et al., unlike to traditional vectors such as adeno-associated viruses, which depend on naturally evolved capsid tropisms for cargo delivery, Cas9-packaging enveloped delivery vehicles (Cas9-EDVs) utilize defined antibody–antigen interactions to achieve transient and selective transfer of genome-editing components to specific cell types. Antibody-guided Cas9-EDVs preferentially mediate genome editing in target cells while minimizing effects on bystander cells in mixed populations, both ex vivo and in vivo. Through multiplexed targeting of human T cells, Cas9-EDVs enable the in vivo generation of genome-edited chimeric antigen receptor T cells in humanized mice, representing a programmable and versatile delivery platform with broad therapeutic potential [33]. More recently Xu et al., reported 4 patients with diagnosis of multiple myeloma, were treated with a BCMA CAR-T (ESO-T01), a nanobody-directed, immune-shielded lentiviral vector designed for in vivo T-cell engineering, incorporating a humanized anti–BCMA single-domain antibody CAR. To overcome the broad tropism characteristic of lentiviral vectors, key residues in the vesicular stomatitis virus glycoprotein G were mutated. The viral envelope was further engineered to overexpress CD47, a well-known "Don't eat me" molecule, thereby reducing clearance by the mononuclear phagocytic system, and to display an anti–T-cell receptor nanobody for selective T-cell targeting. Moreover, major histocompatibility complex class I molecules were deleted to minimize immunogenicity[34] Those in vivo approaches would allow a more widely access to patients, minimizing time to transduced T-cels, without the need of complex infrastructure for CAR-T cell manufacturing since it could be centralized to the facilities which provide the delivery vehicles as "off the shelf" therapy.

**CAR-T Cell Exhaustion**

A major barrier to long-term efficacy is the development of T-cell exhaustion, a dysfunctional state characterized by reduced proliferation, impaired cytokine secretion, and loss of cytotoxicity. Exhaustion can arise from chronic antigen stimulation, tonic signaling from the CAR itself, or exposure to inhibitory ligands in the tumor microenvironment[3]. Even strong ligands in scFv-based CAR-T cells, when exhibiting excessively high affinity, have been described as a cause of exhaustion through antigen-independent aggregation[35,36]. This finding has led to a growing focus on optimizing ligand affinity to achieve potent antigen binding without inducing tonic signaling and subsequent exhaustion[35]. Epigenetically, exhausted CAR-T cells acquire stable chromatin landscapes and transcriptional programs dominated by the NR4A and TOX families, which are difficult to reverse once established[10,37]. Functionally, exhausted T cells lose robust effector activity, express multiple inhibitory receptors, and display an altered transcriptional program, ultimately leading to inefficient control of tumors[38].

Differences in co-stimulatory domains also affect exhaustion profiles. CAR-T cells with CD28 domains expand rapidly but often decline in persistence, whereas those with 4-1BB domains show slower proliferation but improved long-term persistence and longer-term survival, and exerted enhanced anti-tumor effects at lower infusion doses[39]. CD28-based CARs once expanded, differentiated into effector memory cells, and had increased glycolytic metabolism-features related to PI3K/AKT/Glycolytic pathways, associated with robust and rapid expansion but short-lived responses and reduced in vivo persistence[39,40]. 4-1BB, in contrast, enhances NF-κB signaling, especially the non-canonical pathway, which is critical for survival and sustained expansion[39]. Multiple preclinical and clinical studies show 4-1BB CAR-Ts cells maintain central memory phenotypes and avoid exhaustion compared to CD28 counterparts[41]. Sustained co-stimulatory signaling, however, can paradoxically drive exhaustion if not properly balanced[42]. Beyond co-stimulation, the antigen context matters; low antigen density and imperfect synapse geometry can trigger sub-threshold chronic signaling, nudging CAR-T cells toward dysfunction[35,39,43–46].

While CD28-based CAR-T cells exhibit rapid activation, expansion, and potent effector function, their strong and sustained signaling can accelerate exhaustion, particularly due to overlapping CD28 and CD3ζ pathways and structural constraints inherent to second-generation CARs[47]. To overcome this, Feucht et al. engineered a series of CARs with calibrated activation potential by selectively mutating the immunoreceptor tyrosine-based activation motifs (ITAMs) within CD3ζ. Among these, the 1XX design (retaining only the most membrane-proximal ITAM) proved superior, promoting balanced effector and memory differentiation, reduced exhaustion, and enhanced persistence compared to the conventional 1928ζ CAR[48]. This study demonstrated that tuning CAR signaling strength at the ITAM level can optimize therapeutic efficacy by minimizing tonic activation while maintaining robust anti-tumor activity, thereby redefining the design principles of CD28-based CAR architecture.

Mechanistic and engineering strategies to prevent or reverse CAR-T exhaustion include: a) enforcing transcription factors such as c-Jun expression to counteract AP-1 imbalance and preserve effector function, including in solid tumor models[36,49,50]; b) disrupting NR4A or TOX programs to sustain functionality[10,51,52]; c) combining with checkpoint inhibitors (anti-PD-1, anti-LAG-3) to relieve extrinsic inhibitory signaling[53,54] or manipulation on the TGF-b which

is highly expressed in the tumor microenvironment, attenuating the immune response by suppressing T cell activation and proliferation. TGF-b signaling blockade have demonstrated enhanced antitumor function of CAR T cells through the knockdown of TGFBR[55]; d) metabolic reprogramming to enhance mitochondrial mass, spare respiratory capacity, and oxidative phosphorylation[55]. TGF-b-mediated mTOR inhibition preserves the cellular metabolism of precursors of exhausted T cells, which both limits and sustains long-term T cell responses[56], and e) transient pharmacologic "resting" with kinase inhibitors such as Dasatinib to reduce tonic signaling during manufacturing or early post-infusion[57–59].

Emerging evidence suggests that naturally occurring T-cell mutations enhancing proximal signaling and cellular fitness can be harnessed to improve engineered T-cell therapies without exacerbating exhaustion, highlighting the potential of genotype-informed donor selection or targeted editing. A notable example is the CARD11–PIK3R3 gene fusion identified in $CD4^+$ cutaneous T-cell lymphoma, which augments CARD11–BCL10–MALT1 complex signaling and enhances the anti-tumor efficacy of therapeutic T cells in several immunotherapy-refractory models in an antigen-dependent manner. Importantly, CARD11–PIK3R3-expressing cells were monitored for up to 418 days post-transfer without signs of malignant transformation, underscoring the potential safety of this approach. Garcia and Daniels et al., demonstrated that leveraging naturally evolved T-cell mutations represents a promising strategy to explore the upper boundaries of T-cell biology and translate evolutionary adaptations from malignant contexts into next-generation cellular therapies, addressing key challenges such as limited proliferation and exhaustion[60].

**On-Target / Off-Tumor toxicity and neurotoxicity**

One of the inherent risks of CAR-T therapy is its inability to distinguish malignant from normal cells if both express the targeted antigen. This "on-target, off-tumor" recognition can lead to destruction of healthy tissues, sometimes with severe or life-threatening consequences[61]. For example, targeting antigens such as HER2 or GD2 in solid tumors has caused toxicity in normal tissues expressing low levels of these[62–65]. Even in hematologic cancers, some targets such as CD19 or BCMA are also expressed on normal B-lineage cells, leading to predictable but clinically significant effects like B-cell aplasia and hypogammaglobulinemia[66–69]. While B-cell aplasia is managed with immunoglobulin replacement and antimicrobial prophylaxis[68,69], other antigens (e.g., CD123 in certain contexts) have produced intolerable and sometimes fatal toxicities when targeted without additional safeguards[61,70,71]. A related and clinically prominent adverse effect in current FDA-approved CAR-Ts is neurotoxicity (either for CD19 or BCMA), also referred to as immune effector cell–associated neurotoxicity syndrome (ICANS). ICANS can occur early or in a delayed fashion and manifests such as encephalopathy, aphasia, tremors, seizures, or cerebral edema. Some mechanisms likely include endothelial activation, blood–brain barrier disruption, since Single-cell RNA sequencing analysis shows that CD19, primarily considered as a B cell-specific surface antigen, is expressed in human brain mural cells that are critical for blood-brain-barrier integrity, suggesting that this cell population may contribute to the neurotoxicity of CD19-directed immunotherapy including CAR-T, and high cytokine flux rather than direct CAR infiltration alone. Risk factors include high disease burden, brisk expansion/peak CAR-T levels, and severe CRS. Management centers on supportive care, corticosteroids for moderate–severe ICANS, and IL-6 pathway blockade primarily for CRS. Delayed

neurotoxicities, including movement disorders with some BCMA CAR-Ts, have been described and may reflect off-tumor interactions in neural tissue or sustained inflammatory injury[72,73].

A major clinically significant adverse event associated with current FDA-approved CAR-T therapies (targeting either CD19 or BCMA) is neurotoxicity, commonly termed immune effector cell–associated neurotoxicity syndrome (ICANS)[72]. ICANS can arise early or in a delayed manner and is characterized by encephalopathy, aphasia, tremor, seizures, and, in severe cases, cerebral edema[58,73]. Proposed mechanisms include endothelial activation and blood–brain barrier (BBB) disruption, as supported by single-cell RNA sequencing studies showing that CD19, traditionally viewed as a B cell–specific antigen, is also expressed in human brain mural cells (a population essential for BBB integrity) implicating these cells in the neurotoxicity observed with CD19-directed immunotherapies, including CAR-T cells[74]. Additionally, a high cytokine flux, rather than direct CAR-T cell infiltration into the CNS, appears to contribute substantially to neurotoxicity[58,72,73]. Identified risk factors include high tumor burden, rapid CAR-T expansion, and the presence of severe cytokine release syndrome (CRS)[58]. Management relies on supportive care, with corticosteroids indicated for moderate to severe ICANS and IL-6 pathway blockade used primarily for concurrent CRS[58,72]. Furthermore, delayed neurotoxicities, such as movement disorders reported with some BCMA-directed CAR-Ts, have been documented and may reflect off-tumor interactions within neural tissue or persistent inflammatory injury and its management is less clear, with description intrathecal methotrexate-based therapy, intravenous (IV) cyclophosphamide, high-dose IVIG ≥1g/kg and dopamine agonists[61,68,73].

New strategies targeting tumor-specific antigens are needed to improve efficacy and overcome issues like antigen escape and tumor resistance. Current approaches used for target discovery include bulk transcriptome, single-cell RNA sequencing (scRNAseq), cell surface proteomics, and antibody-based proteomics[75]. These methods have successfully identified new therapeutic targets, aiding in the development of new therapies and advancing disease biology research. Additionally, artificial intelligence and machine learning are increasingly used to analyze large datasets from these techniques, further enhancing target discovery[76]. A recent study introduced cross-linked peptide proteomics as a powerful approach to identify conformational differences in proteins shared between tumors and normal tissues. Using this method, Mandal et al. demonstrated that Integrin β2 (ITGB2) (an integrin broadly expressed in normal hematopoietic and non-hematopoietic tissues) adopts a distinct open conformation in acute myeloid leukemia (AML) cells compared to its closed state in healthy cells. Through phage display screening, the authors identified antibodies selectively recognizing the tumor-specific epitope exposed in the open ITGB2 conformation. Incorporating one of these antibodies as the scFv domain of a CAR-T construct yielded potent and selective antitumor activity in preclinical AML models, including humanized mice, without evidence of toxicity in normal tissues. This work highlights a promising strategy for expanding the repertoire of safe immunotherapy targets by exploiting conformation-specific epitopes on otherwise ubiquitously expressed proteins[77].

Other mechanistic strategies to mitigate on-target/off-tumor effects include tuning CAR affinity to preferentially bind high-density antigens on tumor cells, designing dual-antigen "logic gate" CARs (AND/NOT circuits)[78,79], or employing inducible CARs that can be pharmacologically regulated or CAR T-cells that are responsive to a hypoxic environment, a hallmark of certain tumors[80]. Synthetic biology platforms

such as SynNotch receptors add a staged-activation layer: sensing Antigen A induces a transcription factor to express CAR against Antigen B, confining cytotoxicity to sites where both cues co-localize[81] . More recently, in a similar fashion, domains involved in regulated intramembrane proteolysis and showed that systematic modular engineering can generate a class of receptors that we call synthetic intramembrane proteolysis receptors (SNIPRs) that have tunable sensing and transcriptional response abilities[82]. Those synthetic T cells can be customized to deliver cytokines, antibodies, bi-specific antibodies in response to antigens in a very precise and localized way[81–83]. SNIPER and other multi-input circuits integrate positive and negative antigens, anatomical promoters, or hypoxia-responsive elements to sharpen specificity and reduce collateral toxicity[61,79–82].

**Antigen escape**

Even when CAR-T cells successfully eliminate tumor cells initially, relapse may occur due to antigen escape. Mechanisms include downregulation of the targeted antigen, splice variants that eliminate the epitope, lineage switching, or selective outgrowth of antigen-negative clones[84–86]. Antigen density thresholds are crucial: subthreshold expression can sustain CAR-T engagement insufficient to kill, yet sufficient to chronically stimulate and exhaust the product[46].

In multiple myeloma, BCMA loss is now recognized as a significant resistance mechanism. Large cohort studies show that monoallelic BCMA deletions are frequent at baseline and often co-occur with high-risk events such as TP53 deletions, predisposing patients to biallelic BCMA loss under therapeutic pressure[86,87]. Clinical observations confirm that relapses after BCMA CAR-T can occur via genetic deletions, promoter methylation, or altered trafficking leading to diminished surface expression[84–87].

To overcome this, multi-antigen targeting is being pursued. CAR-T cells have been engineered to recognize BCMA and GPRC5D, or CD19 and CD22 in B-cell malignancies, reducing the likelihood of tumor escape[88–91]. Phase 1 studies of GPRC5D-targeted CAR-T cells (MCARH109) demonstrated robust activity, including responses in patients previously treated with BCMA therapies, validating the antigen as an effective complementary target[92]. Tandem CARs and bispecific CARs increase the antigen threshold for escape even in solid tumor models[93,94], while sequential/conditional antigen targeting via SynNotch-SNIPER and switch-based CARs allows dynamic returning as tumors evolve[81–83,95].

**Secondary malignancies**

The possibility of therapy-related secondary cancers, particularly T-cell lymphomas arising after CAR-T treatment, has gained attention. In March 2024, the FDA reported 33 cases of secondary T-cell lymphomas among more than 30,000 treated patients, corresponding to an incidence of <1%[96]. While this risk appears low compared to the survival benefit of CAR-T therapy, it underscores the importance of long-term surveillance and careful vector design to minimize insertional mutagenesis and raises concern about the use of CAR-T in non-malignant diseases such as autoimmune diseases, which is an area of rapid research growing[97,98].

Mechanistically, case reports have linked CAR vector integration near oncogenes such as TP53 with clonal T-cell transformation, supporting insertional mutagenesis as a plausible contributor in rare cases[99]. In a different case, Whole-genome sequencing identified integration of the CAR vector within intron 7 of the TIA1 gene, accompanied by a loss of TIA1 protein expression confirmed by immunohistochemistry. This finding represents at least the second instance of CAR insertion involving

a known or potential tumor suppressor locus. Moreover, heterozygous truncating variants in TET2 and EZH2 (absent in the pre–CAR-T samples) were detected. These alterations, often associated with clonal hematopoiesis and T-cell lymphomagenesis, may have contributed to the observed malignant transformation. Unlike prior reports showing biallelic TET2 inactivation as a driver of T-cell proliferation and infiltration, the current case involved only a single-allele (heterozygous) mutation[100].

To reduce this risk, research is advancing in non-integrating vectors (e.g., mRNA, episomes) and in genome-editing strategies that insert CARs into safe-harbor loci such as T-Cell receptor α constant (TRAC) locus[101,102]. TRAC knock-in CAR-Ts generated by CRISPR-Cas9 not only show uniform CAR expression under the endogenous TCR promoter, reduced tonic signaling, improved phenotype/persistence, but also enhances T-cell potency, with edited cells vastly outperforming conventionally generated CAR T cells[102,103]. Coupling site-specific integration with suicide switches (e.g., iC9) adds a rapid pharmacologic off switch for rare malignant transformation or severe toxicity[104].

**Persistence and expansion**

Durable remission depends on the ability of CAR-T cells to persist long-term and maintain functional activity. However, persistence is variable across patients and products and CAR-T generations. Factors influencing persistence include co-stimulatory domain selection, manufacturing conditions (activation strength, cytokine milieu), memory subset composition, antigen burden/kinetics, and hostile tumor microenvironment[1,3]. Trafficking and tissue residency also matter, poor penetration into privileged sites (e.g., CNS, hypoxic cores) can limit sustained control[105].

Products enriched in T memory stem cells (CD45RA+ CCR7+ CD62L+) show superior expansion and long-term control[106,107]. Cytokines such as IL-7 and IL-15 support this phenotype, while fourth-generation TRUCKs engineered to secrete IL-7, IL-15, or IL-21 aim to enhance survival and expansion in vivo[108]. Nano-CARs, built with nanobody (VHH) scaffolds instead of scFvs, offer smaller, stable, less immunogenic binders capable of targeting recessed epitopes and potentially lowering tonic signaling[109,110]. Natural Ligand-based CARs, such as APRIL-CARs that co-target BCMA/TACI[111], and CD27-based constructs that leverage physiologic receptor–ligand biology, are being explored to reduce anti-idiotype responses and improve proliferation[112]. In contrast, several conventional scFv-based CARs utilize murine-derived antibody fragments, which can elicit immunogenicity and the formation of anti-CAR antibodies, though the precise impact of these responses on long-term CAR-T persistence remains unclear[113]. By leveraging endogenous ligand–receptor biology, natural ligand–based CARs may mitigate these immunogenicity concerns while preserving physiological binding characteristics. In preclinical and early translational work, CD27-based anti-CD70 CARs have shown striking in vivo proliferative advantages, on the order of >80-fold expansion compared with some control designs, while maintaining potent activity against myeloma models[112]. Another example of a ligand-based CAR design is the CCL27–CAR-T, which targets CCR10 and demonstrates preclinical efficacy comparable to the best-in-class myeloma CAR-T, ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)[114,115].

To tackle safer, smarter control of CAR-T activity, persistence and expansion. Chen et al. develop a CRISPR knock-in strategy that "rewires" endogenous, tumor-activated promoters (notably NR4A2 and RGS16) to drive payloads like IL-12 or IL-2 only where CAR-T cells encounter tumor cues, boosting efficacy and survival in mouse

models while avoiding peripheral toxicity; the approach outperforms a synthetic NFAT promoter and is compatible with clinical-style manufacturing of human CAR-T cells[116]. In parallel, Edelstein et al. convert natural cytokine receptors into orthogonal MESA biosensors (NatE MESA) that sense soluble TME signals (e.g., VEGF, IL-10) and trigger user-defined transcriptional programs, including logic-gated circuits that can conditionally support CAR-T function, offering a modular way to couple environmental inputs to precise genetic outputs in engineered T cells[117].

## Conclusions

CAR-T cell therapy has rapidly progressed from a conceptual innovation in the 1990s to a transformative treatment modality that is reshaping the landscape of cancer care. Its success in hematologic malignancies such as B-cell acute lymphoblastic leukemia, diffuse large B-cell lymphoma, mantle cell lymphoma, and multiple myeloma demonstrates the power of combining the antibody-like specificity of synthetic receptors with the cytotoxic potency of T lymphocytes. The expanding series of FDA approvals, culminating in the first approval for a solid tumor in 2024, underscores the therapeutic potential of this platform and highlights the pace of translational advances in the field.

Nevertheless, significant obstacles remain. The six central challenges, delayed manufacturing and limited availability, T-cell exhaustion, on-target/off-tumor toxicity (including neurotoxicity), antigen escape, therapy-related secondary malignancies, and inconsistent persistence and expansion, illustrate the complexity of engineering living therapies. Each of these barriers has both a mechanistic basis and a clinical impact, shaping outcomes for patients and influencing the safety, accessibility, and durability of CAR-T therapy.

The field's response to these challenges has been a remarkable wave of innovation. Advances in manufacturing and delivery, such as allogeneic products, CAR-NK platforms, and in vivo CAR-T generation, promise to shorten treatment times and broaden patient access. At the molecular level, strategies to prevent exhaustion, including c-Jun overexpression, transcriptional/epigenetic rewiring (NR4A/TOX), metabolic optimization, and intermittent kinase-inhibitor "rest," are aimed at sustaining long-term activity. Synthetic biology approaches, including logic-gated CARs, SynNotch circuits, SNIPER designs, protease-activated "masked" CARs, and drug-tunable CARs, offer powerful tools to reduce toxicity and improve precision. Multi-antigen targeting and adaptive CAR designs address antigen escape and tumor heterogeneity, while safety innovations (suicide switches, TRAC knock-in strategies, and non-integrating vectors) provide reassurance against rare but concerning risks of secondary malignancies. Finally, methods to enhance persistence and expansion, including enrichment for T-stem cell memory, cytokine engineering, nano-CAR scaffolds, and ligand-based CARs (APRIL, CD27, CCL27), hold promise for durable responses across hematologic and solid tumors. Importantly, the future of engineered cell therapy is likely to extend beyond T cells. CAR-modified NK cells and macrophages are being explored as complementary or alternative platforms, with potential advantages in safety, allogeneic compatibility, tissue remodeling, and antigen presentation. These directions illustrate a broader vision in which CAR engineering becomes a versatile framework applied across multiple immune effector cell types.

From a clinical perspective, the integration of artificial intelligence (AI) and machine learning into target discovery, trial design, and real-world response modeling continues to

accelerate progress. By enabling the analysis of high-dimensional datasets from transcriptomics, proteomics, and single-cell technologies, these computational tools help to identify novel targets, deconvolve resistance mechanisms, and predict patient responses, ensuring that the next generation of CAR-T therapies is guided by data-driven precision.

In conclusion, CAR-T therapy exemplifies both the promise and the complexity of personalized medicine in oncology. It has already transformed the standard of care for several hematologic malignancies and continues to evolve toward safer, faster, and more durable applications. The trajectory of the field suggests that CAR-T and related cellular therapies will not remain niche treatments but will become foundational components of modern immuno-oncology. The journey from proof-of-concept to global application reflects the challenge of harnessing living cells as medicines and the creativity driving this scientific revolution. Ultimately, the success of CAR-T therapy will depend on achieving a balance between efficacy, safety, accessibility, and durability, a balance that ongoing research and clinical innovation are actively pursuing.

Looking ahead, CAR-T cell therapy is poised to enter a new phase defined by engineering precision and biological insight. Allogeneic and in vivo CAR-T platforms aim to democratize access; synthetic circuits such as SynNotch, SNIPR, and logic-gated CARs promise spatially restricted activation and improved safety; and genome editing targeting the TRAC locus or other safe harbors ensures uniform expression with reduced tonic signaling. In parallel, AI-guided target discovery, surfaceome mapping, and conformation-specific proteomics are expanding the repertoire of tumor-restricted antigens, while ligand-based and nano-scaffold CARs enhance receptor stability and lower immunogenicity. Beyond T cells, CAR-modified NK cells, macrophages, and stem-cell–derived effectors are emerging as complementary platforms integrating innate and adaptive immunity. Ultimately, the convergence of synthetic biology, computational modeling, and translational science will transform CAR-T therapy from a curative option for select hematologic malignancies into a universally programmable cellular platform for cancer and immune-mediated diseases.

| | |
|---|---|
| **Financial support** | None. |
| **Conflict of interest** | None. |
| **Authorship role** | Conception, design, acquisition, analysis, interpretation, writing, and critical review of the manuscript. |

## References

1. Zugasti I, Espinosa-Aroca, Lady, Fidyt K, Mulens-Arias V, Diaz-Beya M, Juan M, et al. CAR-T cell therapy for cancer: current challenges and future directions. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2025;10(1):210. Available from: https://doi.org/10.1038/s41392-025-02269-w

2. Petri K, D'Ippolito E, Künkele A, Köhl U, Busch DH, Einsele H, et al. Next-generation T cell immunotherapies engineered with CRISPR

base and prime editing: challenges and opportunities. Nat Rev Clin Oncol [Internet]. 2025;22(12):902–23. Available from: https://doi.org/10.1038/s41571-025-01072-4

3. Singh N, Maus M V. Synthetic manipulation of the cancer-immunity cycle: CAR-T cell therapy. Immunity [Internet]. 2023;56(10):2296–310. Available from: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.09.010

4. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. Science (1979) [Internet]. 2018;359(6382):1361–5. Available from: https://doi.org/10.1126/science.aar6711

5. Mariuzza RA, Agnihotri P, Orban J. The structural basis of T-cell receptor (TCR) activation: An enduring enigma. Journal of Biological Chemistry [Internet]. 2020;295(4):914–25. Available from: https://doi.org/10.1016/s0021-9258(17)49904-2

6. Kong S, Zhang J, Wang L, Li W, Guo H, Weng Q, et al. Mechanisms of low MHC I expression and strategies for targeting MHC I with small molecules in cancer immunotherapy. Cancer Lett [Internet]. 2025;611:217432. Available from: https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.217432

7. Rodríguez-Nava C, Ortuño-Pineda C, Illades-Aguiar B, Flores-Alfaro E, Leyva-Vázquez MA, Parra-Rojas I, et al. Mechanisms of Action and Limitations of Monoclonal Antibodies and Single Chain Fragment Variable (scFv) in the Treatment of Cancer. Biomedicines [Internet]. 2023;11(6):1610. Available from: https://doi.org/10.3390/biomedicines11061610

8. Teoh PJ, Chng WJ. CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement. Blood Cancer J [Internet]. 2021;11(4):84. Available from: https://doi.org/10.1038/s41408-021-00469-5

9. Rafiq S, Hackett CS, Brentjens RJ. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy. Nat Rev Clin Oncol [Internet]. 2020;17(3):147–67. Available from: https://doi.org/10.1038/s41571-019-0297-y

10. van der Heide V, Humblin E, Vaidya A, Kamphorst AO. Advancing beyond the twists and turns of T cell exhaustion in cancer. Sci Transl Med [Internet]. 2022;14(670). Available from: https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo4997

11. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. New England Journal of Medicine [Internet]. 2019;380(1):45–56. Available from: https://doi.org/10.1056/nejmoa1804980

12. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. New England Journal of Medicine [Internet]. 2022;386(7):640–54. Available from: https://doi.org/10.1056/nejmoa2116133

13. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti–B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2023;41(6):1265–74. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.22.00842

14. Hong DS, Van Tine BA, Biswas S, McAlpine C, Johnson ML, Olszanski AJ, et al. Autologous T cell therapy for MAGE-A4+ solid cancers in HLA-A*02+ patients: a phase 1 trial. Nat Med [Internet]. 2023;29(1):104–14. Available from: https://doi.org/10.1038/s41591-022-02128-z

15. Blache U, Popp G, Dünkel A, Koehl U, Fricke S. Potential solutions for manufacture of CAR T cells in cancer immunotherapy. Nat Commun [Internet]. 2022;13(1):5225. Available from: https://doi.org/10.1038/s41467-022-32866-0

16. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. New England Journal of Medicine [Internet]. 2018;378(5):439–48. Available from: https://doi.org/10.1056/nejmoa1709866

17. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. Lancet Oncol [Internet]. 2019;20(1):31–42. Available from: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30864-7

18. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. The Lancet [Internet]. 2020;396(10254):839–52. Available from: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31366-0

19. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. New England Journal of Medicine [Internet]. 2020;382(14):1331–42. Available from: https://doi.org/10.1056/nejmoa1914347

20. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine [Internet]. 2021;384(8):705–16. Available from: https://doi.org/10.1056/nejmoa2024850

21. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos MV, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine [Internet]. 2023;389(4):335–47. Available from: https://doi.org/10.1056/nejmoa2303379

22. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. The Lancet [Internet]. 2021;398(10297):314–24. Available from: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00933-8

23. Peng L, Sferruzza G, Yang L, Zhou L, Chen S. CAR-T and CAR-NK as cellular cancer immunotherapy for solid tumors. Cell Mol Immunol [Internet]. 2024 Aug 12;21(10):1089–108. Available from: https://doi.org/10.1038/s41423-024-01207-0

24. Amini L, Silbert SK, Maude SL, Nastoupil LJ, Ramos CA, Brentjens RJ, et al. Preparing for CAR T cell therapy: patient selection, bridging therapies and lymphodepletion. Nat Rev Clin

Oncol [Internet]. 2022;19(5):342–55. Available from: https://doi.org/10.1038/s41571-022-00607-3

25. Hu B, Vaidya R, Ahmed F, Ehsan H, Moyo TK, Jacobs RW, et al. Real-World Analysis of Barriers to Timely Administration of Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR T) Therapy in Diffuse Large B-cell Lymphoma. Transplant Cell Ther [Internet]. 2024 Nov 1;30(11):1082.e1-1082.e10. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jtct.2024.09.007

26. Lei T, Wang Y, Zhang Y, Yang Y, Cao J, Huang J, et al. Leveraging CRISPR gene editing technology to optimize the efficacy, safety and accessibility of CAR T-cell therapy. Leukemia [Internet]. 2024;38(12):2517–43. Available from: https://doi.org/10.1038/s41375-024-02444-y

27. Kamali E, Rahbarizadeh F, Hojati Z, Frödin M. CRISPR/Cas9-mediated knockout of clinically relevant alloantigenes in human primary T cells. BMC Biotechnol [Internet]. 2021;21(1):9. Available from: https://doi.org/10.1186/s12896-020-00665-4

28. Georgiadis C, Preece R, Qasim W. Clinical development of allogeneic chimeric antigen receptor αβ-T cells. Molecular Therapy [Internet]. 2025;33(6):2426–40. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.03.040

29. Guo S, Lei W, Jin X, Liu H, Wang JQ, Deng W, et al. CD70-specific CAR NK cells expressing IL-15 for the treatment of CD19-negative B-cell malignancy. Blood Adv [Internet]. 2024;8(11):2635–45. Available from: https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023012202

30. Liu E, Marin D, Banerjee P, Macapinlac HA, Thompson P, Basar R, et al. Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors. New England Journal of Medicine [Internet]. 2020;382(6):545–53. Available from: https://doi.org/10.1056/nejmoa1910607

31. Bot A, Scharenberg A, Friedman K, Guey L, Hofmeister R, Andorko JI, et al. In vivo chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy. Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2025. Available from: https://doi.org/10.1038/s41573-025-01291-5

32. Nyberg WA, Wang CH, Ark J, Liu C, Clouden S, Qualls A, et al. In vivo engineering of murine T cells using the evolved adeno-associated virus variant Ark313. Immunity [Internet]. 2025;58(2):499-512.e7. Available from: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2025.01.009

33. Hamilton JR, Chen E, Perez BS, Sandoval Espinoza CR, Kang MH, Trinidad M, et al. In vivo human T cell engineering with enveloped delivery vehicles. Nat Biotechnol [Internet]. 2024;42(11):1684–92. Available from: https://doi.org/10.1038/s41587-023-02085-z

34. Xu J, Liu L, Parone P, Xie W, Sun C, Chen Z, et al. In-vivo B-cell maturation antigen CAR T-cell therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. The Lancet [Internet]. 2025;406(10500):228–31. Available from: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)01030-x

35. Long AH, Haso WM, Shern JF, Wanhainen KM, Murgai M, Ingaramo M, et al. 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors. Nat Med [Internet]. 2015;21(6):581–90. Available from: https://doi.org/10.1038/nm.3838

36. Lynn RC, Weber EW, Sotillo E, Gennert D, Xu P, Good Z, et al. c-Jun overexpression in CAR T cells induces exhaustion resistance. Nature [Internet]. 2019;576(7786):293–300. Available from: https://doi.org/10.1038/s41586-019-1805-z

37. Kumar B, Singh A, Basar R, Uprety N, Li Y, Fan H, et al. BATF is a major driver of NK cell epigenetic reprogramming and dysfunction in AML. Sci Transl Med [Internet]. 2024;16(764):4. Available from: https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adp0004

38. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. Nat Rev Immunol [Internet]. 2015;15(8):486–99. Available from: https://doi.org/10.1038/nri3862

39. Philipson BI, O'Connor RS, May MJ, June CH, Albelda SM, Milone MC. 4-1BB costimulation promotes CAR T cell survival through noncanonical NF-κB signaling. Sci Signal [Internet]. 2020;13(625):31. Available from: https://doi.org/10.1126/scisignal.aay8248

40. Roselli E, Boucher JC, Li G, Kotani H, Spitler K, Reid K, et al. 4-1BB and optimized CD28 co-stimulation enhances function of human mono-specific and bi-specific third-generation CAR T cells. J Immunother Cancer [Internet]. 2021;9(10):e003354. Available from: https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003354

41. Roselli E, Boucher JC, Li G, Kotani H, Spitler K, Reid K, et al. 4-1BB and optimized CD28 co-stimulation enhances function of human mono-specific and bi-specific third-generation CAR T cells. J Immunother Cancer. 2021;9(10): 9:e003354. Available from: https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003354

42. Wijewarnasuriya D, Bebernitz C, Lopez A V., Rafiq S, Brentjens RJ. Excessive Costimulation Leads to Dysfunction of Adoptively Transferred T Cells. Cancer Immunol Res [Internet]. 2020;8(6):732–42. Available from: https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-19-0908

43. Liu C, Qi T, Milner JJ, Lu Y, Cao Y. Speed and Location Both Matter: Antigen Stimulus Dynamics Controls CAR-T Cell Response. Front Immunol [Internet]. 2021;12. Available from: https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.748768

44. Chen J, Qiu S, Li W, Wang K, Zhang Y, Yang H, et al. Tuning charge density of chimeric antigen receptor optimizes tonic signaling and CAR-T cell fitness. Cell Res [Internet]. 2023;33(5):341–54. Available from: https://doi.org/10.1038/s41422-023-00789-0

45. Davenport AJ, Cross RS, Watson KA, Liao Y, Shi W, Prince HM, et al. Chimeric antigen receptor T cells form nonclassical and potent immune synapses driving rapid cytotoxicity. Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. 2018 Feb 27;115(9):E2068–76. Available from: https://doi.org/10.1073/pnas.1716266115

46. Majzner RG, Rietberg SP, Sotillo E, Dong R, Vachharajani VT, Labanieh L, et al. Tuning the Antigen Density Requirement for CAR T-cell Activity. Cancer Discov [Internet]. 2020;10(5):702–23. Available from: https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-0945

47. Maher J, Brentjens RJ, Gunset G, Rivière I, Sadelain M. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCRζ /CD28 receptor. Nat Biotechnol [Internet]. 2002;20(1):70–5.

Available from: https://doi.org/10.1038/nbt0102-70

48. Feucht J, Sun J, Eyquem J, Ho YJ, Zhao Z, Leibold J, et al. Calibration of CAR activation potential directs alternative T cell fates and therapeutic potency. Nat Med [Internet]. 2019;25(1):82–8. Available from: https://doi.org/10.1038/s41591-018-0290-5

49. Man K, Gabriel SS, Liao Y, Gloury R, Preston S, Henstridge DC, et al. Transcription Factor IRF4 Promotes CD8+ T Cell Exhaustion and Limits the Development of Memory-like T Cells during Chronic Infection. Immunity [Internet]. 2017;47(6):1129-1141.e5. Available from: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.11.021

50. Li P, Spolski R, Liao W, Wang L, Murphy TL, Murphy KM, et al. BATF–JUN is critical for IRF4-mediated transcription in T cells. Nature [Internet]. 2012;490(7421):543–6. Available from: https://doi.org/10.1038/nature11530

51. Poorebrahim M, Melief J, Pico de Coaña Y, L. Wickström S, Cid-Arregui A, Kiessling R. Counteracting CAR T cell dysfunction. Oncogene [Internet]. 2021 Jan 14;40(2):421–35. Available from: https://doi.org/10.1038/s41388-020-01501-x

52. Seo H, Chen J, González-Avalos E, Samaniego-Castruita D, Das A, Wang YH, et al. TOX and TOX2 transcription factors cooperate with NR4A transcription factors to impose CD8 + T cell exhaustion. Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. 2019;116(25):12410–5. Available from: https://doi.org/10.1073/pnas.1905675116

53. John LB, Devaud C, Duong CPM, Yong CS, Beavis PA, Haynes NM, et al. Anti-PD-1 Antibody Therapy Potently Enhances the Eradication of Established Tumors By Gene-Modified T Cells. Clinical Cancer Research [Internet]. 2013;19(20):5636–46. Available from: https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-0458

54. Ouyang W, Jin SW, Xu N, Liu WY, Zhao H, Zhang L, et al. PD-1 downregulation enhances CAR-T cell antitumor efficiency by preserving a cell memory phenotype and reducing exhaustion. J Immunother Cancer [Internet]. 2024;12(4):e008429. Available from: https://doi.org/10.1136/jitc-2023-008429

55. Gumber D, Wang LD. Improving CAR-T immunotherapy: Overcoming the challenges of T cell exhaustion. EBioMedicine [Internet]. 2022;77:103941. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103941

56. Gabriel SS, Tsui C, Chisanga D, Weber F, Llano-León M, Gubser PM, et al. Transforming growth factor-β-regulated mTOR activity preserves cellular metabolism to maintain long-term T cell responses in chronic infection. Immunity [Internet]. 2021;54(8):1698-1714.e5. Available from: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.06.007

57. Mestermann K, Giavridis T, Weber J, Rydzek J, Frenz S, Nerreter T, et al. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib acts as a pharmacologic on/off switch for CAR T cells. Sci Transl Med [Internet]. 2019;11(499):5907. Available from: https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau5907

58. Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, Sadelain M. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. Nat Rev Immunol [Internet].

2022;22(2):85–96. Available from: https://doi.org/10.1038/s41577-021-00547-6

59. Mulvey A, Trueb L, Coukos G, Arber C. Novel strategies to manage CAR-T cell toxicity. Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2025;24(5):379–97. Available from: https://doi.org/10.1038/s41573-024-01100-5

60. Garcia J, Daniels J, Lee Y, Zhu I, Cheng K, Liu Q, et al. Naturally occurring T cell mutations enhance engineered T cell therapies. Nature [Internet]. 2024;626(7999):626–34. Available from: https://doi.org/10.1038/s41586-024-07018-7

61. Flugel CL, Majzner RG, Krenciute G, Dotti G, Riddell SR, Wagner DL, et al. Overcoming on-target, off-tumour toxicity of CAR T cell therapy for solid tumours. Nat Rev Clin Oncol [Internet]. 2023;20(1):49–62. Available from: https://doi.org/10.1038/s41571-022-00704-3

62. Monje M, Mahdi J, Majzner R, Yeom KW, Schultz LM, Richards RM, et al. Intravenous and intracranial GD2-CAR T cells for H3K27M+ diffuse midline gliomas. Nature [Internet]. 2025;637(8046):708–15. Available from: https://doi.org/10.1038/s41586-024-08171-9

63. Shabaneh TB, Stevens AR, Stull SM, Shimp KR, Seaton BW, Gad EA, et al. Systemically administered low-affinity HER2 CAR T cells mediate antitumor efficacy without toxicity. J Immunother Cancer [Internet]. 2024;12(2):e008566. Available from: https://doi.org/10.1136/jitc-2023-008566

64. Anderson J, Barone G, Zehner A. GD2 targeting CAR T cells for neuroblastoma. EJC Paediatric Oncology [Internet]. 2024 Dec 1;4:100179. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ejcped.2024.100179

65. Zhu L, Liu J, Li J, Wang N, Zhao Y, Su H. Research progress on HER2-specific chimeric antigen receptor T cells for immunotherapy of solid tumors. Front Immunol [Internet]. 2025;16. Available from: https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1514994

66. Garfall AL, Cohen AD, Susanibar-Adaniya SP, Hwang WT, Vogl DT, Waxman AJ, et al. Anti-BCMA/CD19 CAR T Cells with Early Immunomodulatory Maintenance for Multiple Myeloma Responding to Initial or Later-Line Therapy. Blood Cancer Discov [Internet]. 2023;4(2):118–33. Available from: https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-22-0074

67. Shi M, Wang J, Huang H, Liu D, Cheng H, Wang X, et al. Bispecific CAR T cell therapy targeting BCMA and CD19 in relapsed/refractory multiple myeloma: a phase I/II trial. Nat Commun [Internet]. 2024;15(1):3371. Available from: https://doi.org/10.1038/s41467-024-47801-8

68. Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. Vol. 20, Nature Reviews Clinical Oncology. Springer Nature; [Internet]. 2023. p. 359–71. Available from: https://doi.org/10.1038/s41571-023-00754-1

69. Wang Y, Li C, Xia J, Li P, Cao J, Pan B, et al. Humoral immune reconstitution after anti-BCMA CAR T-cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood Adv [Internet]. 2021;5(23):5290–9. Available from: https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004603

70. Jiang Y li, Li Q, Yuan T, Jiang Y yu, Deng Q. <p>Case Report of Anti-CD123 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy Followed by Radiotherapy for a Recurrence of Blastic

Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</p>. Onco Targets Ther [Internet]. 2020 Apr;Volume 13:3425–30. Available from: https://doi.org/10.2147/ott.s250016

71. Perna F, Parekh S, Diorio C, Smith M, Subklewe M, Mehta R, et al. CAR T-cell toxicities: from bedside to bench, how novel toxicities inform laboratory investigations. Blood Adv [Internet]. 2024;8(16):4348–58. Available from: https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024013044

72. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Zaid MA, Achufusi A, Armand P, et al. NCCN Guidelines® Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 2.2024. Journal of the National Comprehensive Cancer Network [Internet]. 2024;22(9):582–92. Available from: https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0057

73. Kumar AD, Atallah-Yunes SA, Rajeeve S, Abdelhak A, Hashmi H, Corraes A, et al. Delayed Neurotoxicity after CAR-T in Multiple Myeloma: Results from a Global IMWG Registry. Blood [Internet]. 2024;144(Supplement 1):4758–4758. Available from: https://doi.org/10.1182/blood-2024-201783

74. Parker KR, Migliorini D, Perkey E, Yost KE, Bhaduri A, Bagga P, et al. Single-Cell Analyses Identify Brain Mural Cells Expressing CD19 as Potential Off-Tumor Targets for CAR-T Immunotherapies. Cell [Internet]. 2020;183(1):126-142.e17. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.022

75. Ferguson ID, Patiño-Escobar B, Tuomivaara ST, Lin YHT, Nix MA, Leung KK, et al. The surfaceome of multiple myeloma cells suggests potential immunotherapeutic strategies and protein markers of drug resistance. Nat Commun [Internet]. 2022;13(1):4121. Available from: https://doi.org/10.1038/s41467-022-31810-6

76. Patiño-Escobar B, Perez-Lugo L, Wiita AP. *Technology Spotlight* Surface Target Discovery for Blood Cancer Immunotherapies. The Hematologist [Internet]. 2025;22(1). Available from: https://doi.org/10.1182/hem.v22.1.2025214

77. Mandal K, Wicaksono G, Yu C, Adams JJ, Hoopmann MR, Temple WC, et al. Structural surfaceomics reveals an AML-specific conformation of integrin β2 as a CAR T cellular therapy target. Nat Cancer [Internet]. 2023;4(11):1592–609. Available from: https://doi.org/10.1101/2022.10.10.511511

78. Kloss CC, Condomines M, Cartellieri M, Bachmann M, Sadelain M. Combinatorial antigen recognition with balanced signaling promotes selective tumor eradication by engineered T cells. Nat Biotechnol [Internet]. 2013;31(1):71–5. Available from: https://doi.org/10.1038/nbt.2459

79. Zhang W, He Q, Lopez B, Hu J, Kundu A, Andraza MC, et al. Abstract PO074: Logic-gating HER2 CAR-T to the tumor microenvironment mitigates on-target, off-tumor toxicity without compromising cytotoxicity against HER2-over-expressing tumors. Cancer Immunol Res [Internet]. 2021;9(2_Supplement):PO074–PO074. Available from: https://doi.org/10.1158/2326-6074.tumimm20-po074

80. Juillerat A, Marechal A, Filhol JM, Valogne Y, Valton J, Duclert A, et al. An oxygen sensitive self-decision making engineered CAR T-cell. Sci Rep [Internet]. 2017;7(1):39833. Available from: https://doi.org/10.1038/srep39833

81. Roybal KT, Williams JZ, Morsut L, Rupp LJ, Kolinko I, Choe JH, et al. Engineering T Cells with Customized Therapeutic Response Programs Using Synthetic Notch Receptors. Cell [Internet]. 2016;167(2):419-432.e16. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.011

82. Zhu I, Liu R, Garcia JM, Hyrenius-Wittsten A, Piraner DI, Alavi J, et al. Modular design of synthetic receptors for programmed gene regulation in cell therapies. Cell [Internet]. 2022;185(8):1431-1443.e16. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.03.023

83. Garcia JM, Burnett CE, Roybal KT. Toward the clinical development of synthetic immunity to cancer. Immunological Reviews. John Wiley and Sons Inc; [Internet]. 2023. Available from: https://doi.org/10.1111/imr.13245

84. Lin H, Yang X, Ye S, Huang L, Mu W. Antigen escape in CAR-T cell therapy: Mechanisms and overcoming strategies. Biomedicine & Pharmacotherapy [Internet]. 2024;178:117252. Available from: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117252

85. Lu Y, Zhao F. Strategies to overcome tumour relapse caused by antigen escape after CAR T therapy. Mol Cancer [Internet]. 2025;24(1):126. Available from: https://doi.org/10.1186/s12943-025-02334-6

86. Samur MK, Fulciniti M, Aktas Samur A, Bazarbachi AH, Tai YT, Prabhala R, et al. Biallelic loss of BCMA as a resistance mechanism to CAR T cell therapy in a patient with multiple myeloma. Nat Commun [Internet]. 2021;12(1):868. Available from: https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010025

87. Samur MK, Aktas Samur A, Corre J, Lannes R, Shah P, Anderson K, et al. Monoallelic deletion of *BCMA* is a frequent feature in multiple myeloma. Blood Adv [Internet]. 2023;7(21):6599–603. Available from: https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010025

88. Cordoba S, Onuoha S, Thomas S, Pignataro DS, Hough R, Ghorashian S, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia: a phase 1 trial. Nat Med [Internet]. 2021;27(10):1797–805. Available from: https://doi.org/10.1038/s41591-021-01497-1

89. Spiegel JY, Patel S, Muffly L, Hossain NM, Oak J, Baird JH, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial. Nat Med [Internet]. 2021;27(8):1419–31. Available from: https://doi.org/10.1038/s41591-021-01436-0

90. Simon S, Riddell SR. Dual Targeting with CAR T Cells to Limit Antigen Escape in Multiple Myeloma. Blood Cancer Discov [Internet]. 2020;1(2):130–3. Available from: https://doi.org/10.1158/2643-3230.bcd-20-0122

91. Zhou D, Sun Q, Xia J, Gu W, Qian J, Zhuang W, et al. Anti-BCMA/GPRC5D bispecific CAR T cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a single-arm, single-centre, phase 1 trial. Lancet Haematol [Internet]. 2024;11(10):e751–60. Available from: https://doi.org/10.1016/s2352-3026(24)00176-5

92. Mailankody S, Devlin SM, Landa J, Nath K, Diamonte C, Carstens EJ, et al. GPRC5D-Targeted CAR T Cells for Myeloma. New England Journal of Medicine [Internet]. 2022;387(13):1196–206. Available from: https://doi.org/10.1056/nejmoa2209900

93. Tong C, Zhang Y, Liu Y, Ji X, Zhang W, Guo Y, et al. Optimized tandem CD19/CD20 CAR-engineered T cells in refractory/relapsed B-cell lymphoma [Internet]. 2020. Available from: https://doi.org/10.1182/blood.2022017502

94. Hegde M, Mukherjee M, Grada Z, Pignata A, Landi D, Navai SA, et al. Tandem CAR T cells targeting HER2 and IL13Rα2 mitigate tumor antigen escape. Journal of Clinical Investigation [Internet]. 2016;126(8):3036–52. Available from: https://doi.org/10.1172/jci83416

95. Fedorov VD, Themeli M, Sadelain M. PD-1– and CTLA-4–Based Inhibitory Chimeric Antigen Receptors (iCARs) Divert Off-Target Immunotherapy Responses. Sci Transl Med [Internet]. 2013;5(215). Available from: https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006597

96. FDA Requires Boxed Warning for T cell Malignancies Following Treatment with BCMA-Directed or CD19-Directed Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell Immunotherapies [Internet]. FDA. 2024. Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-requires-boxed-warning-t-cell-malignancies-following-treatment-bcma-directed-or-cd19-directed

97. Prasad V. T-Cell Lymphoma From CAR T-Cell Therapy—A New Safety Notice. JAMA [Internet]. 2024;331(5):389. Available from: https://doi.org/10.1001/jama.2023.27885

98. Hamilton MP, Sugio T, Noordenbos T, Shi S, Bulterys PL, Liu CL, et al. Risk of Second Tumors and T-Cell Lymphoma after CAR T-Cell Therapy. New England Journal of Medicine [Internet]. 2024;390(22):2047–60. Available from: https://doi.org/10.1056/nejmoa2401361

99. Perica K, Jain N, Scordo M, Patel R, Eren OC, Patel U, et al. CD4+ T-Cell Lymphoma Harboring a Chimeric Antigen Receptor Integration in *TP53*. New England Journal of Medicine [Internet]. 2025;392(6):577–83. Available from: https://doi.org/10.1056/nejmoa2411507

100. Aleman A, Van Oekelen O, Melnekoff DT, Grossman L, Mouhieddine TH, Kurowski A, et al. Targeted Therapy of CAR+ T-Cell Lymphoma after Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy. New England Journal of Medicine [Internet]. 2025 Aug 21;393(8):823–5. Available from: https://doi.org/10.1056/NEJMc2504588

101. Gehrke L, Gonçalves VDR, Andrae D, Rasko T, Ho P, Einsele H, et al. Current Non-Viral-Based Strategies to Manufacture CAR-T Cells. Int J Mol Sci [Internet]. 2024;25(24):13685. Available from: https://doi.org/10.3390/ijms252413685

102. Eyquem J, Mansilla-Soto J, Giavridis T, van der Stegen SJC, Hamieh M, Cunanan KM, et al. Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection. Nature [Internet]. 2017;543(7643):113–7. Available from: https://doi.org/10.1038/nature21405

103. Mansilla-Soto J, Eyquem J, Haubner S, Hamieh M, Feucht J, Paillon N, et al. HLA-independent T cell receptors for targeting tumors with low antigen density. Nat Med [Internet]. 2022;28(2):345–52. Available from: https://doi.org/10.1038/s41591-021-01621-1

104. Moghanloo E, Mollanoori H, Talebi M,

Pashangzadeh S, Faraji F, Hadjilooei F, et al. Remote controlling of CAR-T cells and toxicity management: Molecular switches and next generation CARs. Transl Oncol [Internet]. 2021;14(6):101070. Available from: https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101070

105. D'Aloia MM, Zizzari IG, Sacchetti B, Pierelli L, Alimandi M. CAR-T cells: the long and winding road to solid tumors. Cell Death Dis [Internet]. 2018;9(3):282. Available from: https://doi.org/10.1038/s41419-018-0278-6

106. Gattinoni L, Speiser DE, Lichterfeld M, Bonini C. T memory stem cells in health and disease. Nat Med [Internet]. 2017;23(1):18–27. Available from: https://doi.org/10.1038/nm.4241

107. Xu Y, Zhang M, Ramos CA, Durett A, Liu E, Dakhova O, et al. Closely related T-memory stem cells correlate with in vivo expansion of CAR.CD19-T cells and are preserved by IL-7 and IL-15. Blood. [Internet]. 2014;123(24):3750–9. Available from: https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-552174

108. Torres Chavez AG, McKenna MK, Gupta A, Daga N, Vera J, Leen AM, et al. IL-7 armed binary CAR T cell strategy to augment potency against solid tumors. Front Immunol [Internet]. 2025;16. Available from: https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1618404

109. Shen Z, Sang Z, Shi Y. Nanobodies as a powerful platform for biomedicine. Trends Mol Med [Internet]. 2022 Nov 1;28(11):1006–7. Available from: https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.08.007

110. Nix MA, Mandal K, Geng H, Paranjape N, Lin YHT, Rivera JM, et al. Surface Proteomics Reveals CD72 as a Target for In Vitro – Evolved Nanobody-Based CAR-T Cells in KMT2A/MLL1 -Rearranged B-ALL. Cancer Discov [Internet]. 2021;11(8):2032–49. Available from: https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0242

111. Schmidts A, Ormhøj M, Choi BD, Taylor AO, Bouffard AA, Scarfò I, et al. Rational design of a trimeric APRIL-based CAR-binding domain enables efficient targeting of multiple myeloma. Blood Adv [Internet]. 2019;3(21):3248–60. Available from: https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000703

112. Kasap C, Izgutdina A, Patiño-Escobar B, Kang AS, Chilakapati N, Akagi N, et al. Targeting high-risk multiple myeloma genotypes with optimized anti-CD70 CAR T cells. Blood [Internet]. 2025;146(7):819–33. Available from: https://doi.org/10.1182/blood.2024025536

113. Grauwet K, Berger T, Kann MC, Silva H, Larson R, Leick MB, et al. Stealth transgenes enable CAR-T cells to evade host immune responses. J Immunother Cancer [Internet]. 2024;12(5):e008417. Available from: https://doi.org/10.1136/jitc-2023-008417

114. Patino-Escobar B, Kasap C, Ferguson I, Hale M, Wiita A. P-103: Profiling the myeloma cell surface proteome reveals CCR10 as a potential immunotherapeutic target. Clin Lymphoma Myeloma Leuk [Internet]. 2021;21:S94–5. Available from: https://doi.org/10.1016/s2152-2650(21)02237-0

115. Chilakapati N, Patiño-Escobar B, Chen EY, Dalal R, de Montagnac J, Johnson H, et al. Structure-guided engineering of CCL27 enhances natural ligand CAR T-cells against CCR10 for multiple myeloma [Internet]. 2025. Available from: https://doi.org/10.1101/2025.08.19.670119

116. Chen AXY, Yap KM, Kim JS, Sek K, Huang YK, Dunbar PA, et al. Rewiring endogenous genes in CAR T cells for tumour-restricted payload delivery. Nature [Internet]. 2025;644(8075):241–51. Available from: https://doi.org/10.1038/s41586-025-09212-7

117. Edelstein HI, Cosio A, Ezekiel ML, Corcoran WK, Morris AH, Leonard JN. Conversion of natural cytokine receptors into orthogonal synthetic biosensors. Nat Chem Biol [Internet]. 2025;21(11):1719–30. Available from: https://doi.org/10.1101/2024.03.23.586421

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología
Biología molecular tumoral: de la básica a la clínica • Volumen 13 - Número 1
Suplemento

REVISIÓN

# Guía práctica para la personalización del tratamiento oncológico de los principales tumores sólidos en Colombia

## Clinical practice guidelines for personalized oncological treatment of the main solid tumors in Colombia

»Sergio Mejía [1]
»July Andrea Russi-Noguera [2]

[1] Instituto de Cancerología, Clínica Las Américas-AUNA, Medellín Colombia
[2] Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Recibido el 1 de septiembre de 2025. Aceptado el 23 de diciembre de 2025
https://doi.org/10.51643/22562915.844

## Resumen

**Introducción**: la constante evolución de la genómica tumoral está asociada al desarrollo de nuevos medicamentos, en este contexto diversas asociaciones de oncología (ASCO, ESMO, NCCN) han desarrollado guías de práctica clínica, las cuales ofrecen recomendaciones sobre las indicaciones de la realización de secuenciación de próxima generación (NGS) para identificar blancos terapéuticos, biomarcadores predictivos y pronósticos en múltiples tumores sólidos. La rápida expansión de las recomendaciones se debe a una mayor comprensión del panorama molecular y a su aplicabilidad en la práctica clínica habitual, llegando a incluir tumores raros con alteraciones agnósticas.

**Métodos:** se realizó una evaluación integral de las recomendaciones sobre genotipificación en cáncer, para ello se usó la clasificación de las alteraciones genómicas según la escala para la accionabilidad clínica de blancos moleculares (ESCAT, por sus siglas en inglés), que permite identificar las neoplasias que requieren estudios complementarios de biología molecular como el NGS, en los que se ha reconocido beneficio clínico ante la posibilidad de contar con terapias accionables. Se priorizó la presentación de la información con Nivel I ante mayor evidencia de este grupo de mutaciones y, se acordó informar sobre la presencia de alteraciones genómicas con información en evolución (nivel II), para facilitar la inclusión de sujetos en ensayos clínicos y así promover el desarrollo de nuevos fármacos.

*** Autor para correspondencia:** Sergio Andrés Mejía Espinosa, MD. Instituto de Cancerología Clínica Las Américas -AUNA, Medellín, Colombia.
**Dirección:** Diagonal 75B N. 2A-80/140, Medellín, Colombia.
**Correo electrónico:** sergio.mejia@auna.org
https//doi.org/10.51643/22562915.844
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

**Resultados:** se incluyeron treinta y cuatro neoplasias con indicación de estudio molecular y treinta terapias dirigidas con nivel de evidencia.

**Conclusión:** la solicitud de estudios moleculares mejora los desenlaces clínicos a corto y mediano plazo.

**Palabras clave:** biomarcadores; genotipificación; mutación; neoplasias; terapéutica.

## Abstract

**Introduction:** the constant evolution of tumor genomics is associated with the development of new drugs. In this context, various oncology associations (ASCO, ESMO, NCCN) have developed clinical practice guidelines that offer recommendations on the indications for next-generation sequencing (NGS) to identify therapeutic targets, predictive biomarkers, and prognostics in multiple solid tumors. The rapid expansion of recommendations is due to a greater understanding of the molecular landscape and its applicability in routine clinical practice, even including rare tumors with agnostic alterations.

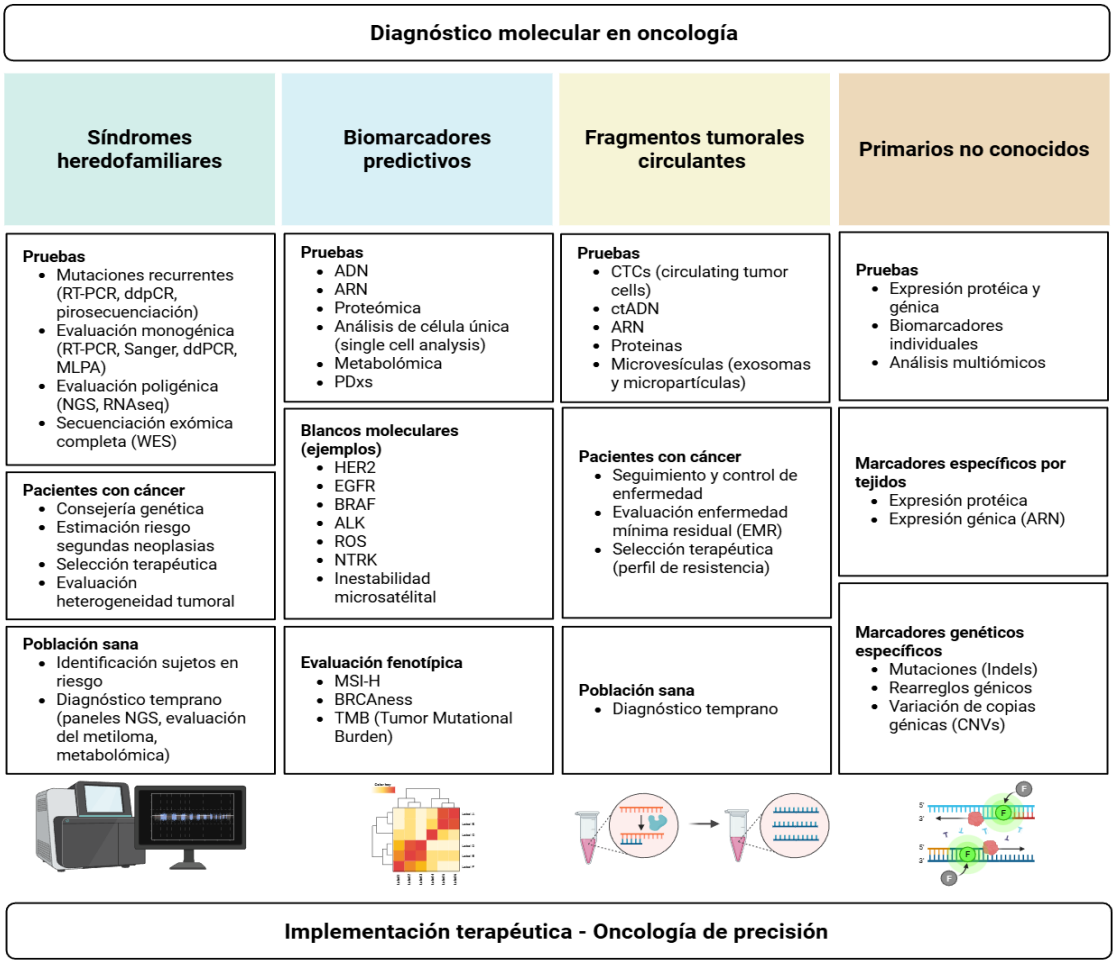
**Methods:** this review provides a comprehensive assessment of recommendations on genotyping in cancer, using the classification of genomic alterations according to the Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT), as this allows the identification of neoplasms that require complementary molecular biology studies such as NGS, in which clinical benefit has been identified given the possibility of actionable therapies. In this regard, priority was given to presenting Level I information due to the greater evidence for this group of mutations, and it was agreed to report on the presence of genomic alterations with evolving information (Level II) to facilitate the inclusion of subjects in clinical trials and thus promote the development of new drugs.

**Results:** thirty-four neoplasms with an indication for molecular study and thirty targeted therapies with a level of evidence were included.

**Conclusion:** requesting molecular studies improves clinical outcomes in the short and medium term.

**Keywords:** neoplasms; tumor biomarkers; precision medicine; genotyping; mutation.

## Resumen gráfico




## Introducción

Según Siegel y colaboradores, para 2025 se esperan 2.041.910 nuevos casos de cáncer en Estados Unidos (EE.UU), el equivalente a 5.600 casos por día. Este comportamiento se ha mantenido estable en el tiempo, con un pico aislado en la década de los 90 debido al mayor uso de métodos de tamizaje como la mamografía y el antígeno específico de próstata. Sin embargo, la mortalidad ha tenido una ligera tendencia al descenso[1], que coincide con el desarrollo y aprobación de múltiples terapias antineoplásicas. Esto se dio de forma rápida por la introducción de un proceso acelerado de aprobación por FDA en 1992, durante la crisis del VIH/SIDA, mecanismo utilizado en aproximadamente el 30% de medicamentos oncológicos entre los años 2000 y 2020[2].

Este avance en nuevas terapias, junto con la secuenciación del genoma humano, impulsó lo que hoy conocemos como medicina de precisión (MP), definida como la administración del tratamiento adecuado al paciente adecuado, en el momento adecuado, sustentada en la correlación entre las características moleculares del

tumor y terapias dirigidas innovadoras. Algunos expertos consideran que la MP inició con el imatinib para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica, el rearreglo BCR-ABL, aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) en 2001, y el uso de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 por inmunohistoquímica (IHQ), aprobado por la FDA en 1998[3]. Otros autores, postulan el tratamiento con tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos como el primer paso en el desarrollo de la MP[4].

A la fecha, el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es probablemente el representante más sólido del avance de la MP en oncología. En 2021, Howlader y colaboradores, documentaron la disminución en la mortalidad basada en la incidencia de cáncer de pulmón entre 2006 y 2013 en EE.UU; pero esta reducción se duplicó en ambos sexos entre 2013 y 2016 coincidiendo con la aprobación del tratamiento de primera línea con inhibidores de tirosina quinasa (ITK) para pacientes con CPCNP y mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)[5]. Más recientemente en Francia, el estudio KBP-2020 encontró que la supervivencia global (SG) a 3 años de los pacientes con CPCNP pasó del 16,3% en el año 2000 al 38,6% en el año 2020. De igual forma, en 2020 la SG a 3 años en pacientes con alteraciones genómicas accionables (AGA) que recibieron terapia dirigida fue del 36%, en comparación con el 18,5% de aquellos sin alteraciones. Por su parte, en los pacientes sin AGA, la mediana de SG fue de 21 meses en quienes recibieron tratamiento con inmunoterapia, frente a 4,2 meses sin ella[6]. Lo anteriormente expuesto evidencia el impacto positivo en la supervivencia y la necesidad de conocer y utilizar las herramientas que ofrece la MP para el tratamiento de los pacientes oncológicos.

El diagnóstico del cáncer ha evolucionado rápidamente, pasando de basarse principalmente en la morfología y en ensayos que evalúan biomarcadores individuales a enfoques analíticos más integrales. Actualmente, el perfilamiento molecular exhaustivo permite caracterizar el tumor en cerca de 14 días, con la posibilidad de evaluar cientos de genes mediante técnicas de NGS que permiten evaluar genomas completos, exomas o paneles creados mediante bibliotecas especificas en busca de inserciones, deleciones, alteraciones en números de copias; fusiones génica mediante secuenciación de ARN y cambios proteicos mediante IHQ [3,7]

Esta evaluación molecular exhaustiva tiene por objetivo develar la composición genómica de un tumor, con el fin de ofrecer una terapéutica específica y, por ende, más efectiva. Dada la creciente facilidad de realizar paneles con amplia extensión (300-600 genes), en lugar *hot spots* de las dianas clínicas validadas, surgen desafíos en la interpretación de variantes y en este caso es recomendable revisar bases de datos disponibles que pueden ayudar en la toma de decisiones informando cuales de las variantes descritas son potencialmente accionables y con qué nivel de evidencia (Tabla 1)[8].

**Tabla 1.**

Bases de datos para la consulta de variantes.

| Base de datos | Dirección electrónica |
|---|---|
| My Cancer Genome | https://www.mycancergenome.org/ |
| MSK's Precision Oncology Knowledge Base | https://www.oncokb.org/ |
| National Center for Biotechnology Information | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/ |
| cBioPortal for Cancer Genomics | https://www.cbioportal.org/ |
| COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer) | https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic |
| ClinVar (NCBI) | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/ |
| OncoKB | https://www.oncokb.org/ |
| CIViC (Clinical Interpretations of Variants in Cancer) | https://civicdb.org/ |
| GDC Data Portal (Genomic Data Commons) | https://portal.gdc.cancer.gov/ |
| Cancer Genetics Web | https://www.cancer-genetics.org/ |
| PMKB (Precision Medicine Knowledge Base) | https://precisionmedicineinitiative.org/pmkb/ |
| PharmGKB | https://www.pharmgkb.org/ |
| OncoVar | https://oncovar.org/ |

Antes de 2018, múltiples laboratorios comerciales y académicos que ofrecían secuenciación de paneles multigénicos de muestras tumorales informaban sobre mutaciones procesables que podían tener un valor clínico comprobado o un valor potencial basado en evidencia clínica o preclínica preliminar; sin embargo, al tratarse de coincidencias hipotéticas entre genes y fármacos, muchas resultaban irrelevantes para la práctica clínica. Las alteraciones reportadas no se priorizaban ni se empleaban sistemas estandarizados de clasificación con base en la utilidad clínica. Esta falta de homogeneidad se consideró una posible amenaza para la MP debido a la posibilidad de ofrecer tratamientos ineficaces con base en dianas hipotéticas no clínicamente comprobadas. Por tal motivo, la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO por sus siglas en inglés) inició un proyecto para estructurar la clasificación de las alteraciones genómicas como dianas para la medicina de precisión del cáncer, conocido como la "Escala ESMO para la Accionabilidad Clínica de Dianas Moleculares" (ESCAT por sus siglas en inglés), la cual define seis niveles de evidencia clínica para dianas moleculares según las implicaciones para el manejo del paciente (Tabla 2) [9].

**Tabla 2.**

Escala ESCAT (Sociedad Europea de Oncología Clínica – ESMO).

| Nivel de evidencia ESCAT | Nivel de Evidencia Requerido | Implicación Clínica |
|---|---|---|
| Nivel I<br>La combinación de la variante con el fármaco en un tipo específico de tumor se asocia con una mejora de la supervivencia en ensayos clínicos. | IA: Ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados<br>IB: Ensayos clínicos prospectivos, no aleatorizados<br>IC: Ensayos clínicos en varios tipos de tumores o estudios "basket" | Se considera estándar de cuidado |
| Nivel II<br>La combinación de la variante con el fármaco en un tipo de tumor específico se asocia con actividad antitumoral pero la magnitud del beneficio es desconocida | IIA: Estudios retrospectivos en un tipo de tumor específico muestran beneficio con el fármaco, en comparación con quienes no tiene la mutación<br>IIB: Estudios prospectivos muestran aumento en tasas de respuesta, sin datos en supervivencia | Se considera la terapia preferible |
| Nivel III<br>Se sospecha que la combinación de la variante con el fármaco puede mejorar los resultados con base en datos clínicos de otros tumores con la misma alteración. | IIIA: Niveles de evidencia I y II en otros tipos de tumores con la misma alteración, pero con evidencia clínica escasa o ausente para el tumor específico evaluado.<br>IIIB: Una alteración que tiene un impacto funcional previsto similar al de una anomalía de nivel I ya estudiada en el mismo gen o vía, pero SIN datos clínicos de apoyo asociados. | Discutir ensayos clínicos con el paciente |
| Nivel IV<br>Evidencia preclínica de accionabilidad | IVA: In vivo o In vitro<br>IVB: In silico | Tratamiento solo en contexto de ensayos clínicos |
| Nivel V<br>La combinación de la variante con el fármaco se asocia con respuesta objetiva SIN beneficio clínico significativo | Estudios prospectivos muestran que la terapia dirigida se asocia con respuestas objetivas, pero ello no conduce a mejores resultados. | Se pueden considerar ensayos clínicos que evalúen estrategias de combinación de fármacos |
| Nivel X<br>Falta de evidencia de accionabilidad | No hay evidencia de que la alteración genómica sea terapéuticamente viable | El hallazgo no debe considerarse para la toma de decisiones clínicas. |

Esta escala permite ajustar las expectativas de médicos y pacientes a la realidad clínica y brindar la oportunidad de obtener mejores resultados. No obstante, este desarrollo ha sido un esfuerzo multidisciplinario y su interpretación representa un desafío importante para los oncólogos en su práctica clínica. Esto hace necesaria la implementación y discusión en Juntas de Oncología Molecular o Molecular Tumor Boards (MTB) que han demostrado no solo cambios en las conductas terapéuticas en más del 50% de los casos, según estudios en población hispana[10], sino también mejoría de la supervivencia global, según resultados de un metaanálisis reciente[11].

## Métodos

La presente revisión realiza una evaluación integral de las recomendaciones sobre genotipificación en cáncer. Para ello se usó la clasificación de las alteraciones genómicas según la ESCAT, ya que esta permite identificar las neoplasias que requieren estudios complementarios de biología molecular, como el NGS, en los que se ha demostrado beneficio clínico ante la posibilidad de contar con terapias accionables. En este sentido, se priorizó la presentación de la información con Nivel I, dada la mayor evidencia de este grupo de mutaciones; asimismo, se acordó informar sobre la presencia de alteraciones genómicas con información en evolución (nivel II) para facilitar la inclusión de sujetos en ensayos clínicos y así promover el desarrollo de nuevos fármacos.

A continuación, se presentan las AGA descritas hasta el momento por tumores y su nivel de recomendación según la ESCAT; se hace énfasis en las aprobaciones para Colombia. Esto no pretende ser una guía clínica, sino una revisión actualizada y práctica de la evidencia hasta la fecha.

## Resultados

### Sistema Nervioso

Los tumores cerebrales son mórbidos y tienen una alta mortalidad. Las metástasis cerebrales son entre cinco y diez veces más frecuentes que los tumores primarios. Los gliomas y los meningiomas son los tumores cerebrales primarios más comunes; los gliomas representan el 30% de todos los tumores cerebrales primarios y el 80% de los tumores cerebrales malignos, siendo responsables de la mayoría de las muertes por tumores cerebrales primarios. Los gliomas difusos de tipo adulto representan más del 90 % de los gliomas y comprenden tres tipos distintos desde el punto de vista biológico y pronóstico: astrocitoma con mutación de la isocitrato deshidrogenasa (IDH); oligodendroglioma con mutación de IDH y codeleción 1p/19q; y glioblastoma con IDH de tipo silvestre. Se ha logrado un enorme progreso en la comprensión de la patogénesis molecular de los gliomas, lo que ha permitido identificar nuevas dianas moleculares y estrategias terapéuticas, incluyendo aquellos casos con gliomas de bajo grado con mutación de IDH o alteración de BRAF, y tumores raros impulsados por genes de fusión susceptibles de tratamiento farmacológico[10]. En la actualidad, para pacientes con glioma difuso de línea media con mutación de H3 K27M, se aprobó el dordaviprone, un activador de proteasa, con base en un análisis integrado de 50 pacientes que mostró un aumento en las tasas de respuesta (grado de recomendación ESCAT IIB)[11]. De igual forma, el vorasidenib, un inhibidor de las enzimas IDH1 e IHD2 mutadas, fue aprobado con base en el estudio INDIGO dado su beneficio en supervivencia libre de progresión con dicho tratamiento (grado de recomendación ESCAT IA)[12]. Se ha descrito el beneficio de otras terapias, como inhibidores de BRAF/MEK (iBRAF/MEK), RET, FGFR, Hedgehog o NTRK, como terapias agnósticas, sin embargo, ninguna de estas, ni

los mencionados anteriormente, cuenta con aprobación en Colombia.

**Cabeza y cuello**

Los cánceres de glándulas salivales son poco frecuentes y heterogéneos; representan el 5% de los cánceres de cabeza y cuello. A pesar de su rareza, la caracterización molecular ha revelado diversas vías genéticas y moleculares susceptibles de tratamiento con terapias dirigidas. Los carcinomas ductales de la glándula salival, por ejemplo, suelen presentar sobreexpresión o amplificación de HER2, así como de receptor androgénico, o mutaciones de BRAF V600E, por lo que podrían beneficiarse de tratamiento con terapia antiHER2 (trastuzumab, trastuzumab-emtansine o trastuzumab-deruxtecan), terapia de deprivación androgénica o de inhibidores de BRAF/MEK (BRAF/MEKi), según corresponda. Por su parte, el carcinoma secretor suele presentar rearreglos en NTRK y se beneficia de larotrectinib, entrectinib, entre otros inhibidores de NTRK. La mayoría de estas terapias tiene niveles adecuados de evidencia (grados de recomendación ESCAT IC y IIB)[13].

En el carcinoma medular de tiroides, hasta el 60% de los pacientes pueden presentar mutaciones y el 7% fusiones de RET, que se benefician del tratamiento con inhibidores de RET, con evidencia de ESCAT IA y IB, respectivamente. Por su parte, las mutaciones de BRAF pueden estar presentes entre el 10% y el 50% de los casos de carcinoma anaplásico para los que se recomienda tratamiento con iBRAF/MEK ESCAT IB, y en los carcinomas papilares, entre el 40% y el 50% de los casos que se benefician de inhibidores de BRAF[14]. De los tratamientos mencionados en este segmento, solo contamos con selpercatinib para el carcinoma medular de tiroides en Colombia.

**Tumores torácicos**

El carcinoma de pulmón continúa siendo la principal causa de muerte a nivel global. El 85% corresponde a CPCNP y el adenocarcinoma es el subtipo más frecuente. En las últimas dos décadas, el campo de la oncología torácica ha progresado notablemente, en particular en el tratamiento del CPCNP. Este progreso abarca diversos aspectos, desde la detección del cáncer de pulmón hasta la introducción de opciones terapéuticas innovadoras, como los inhibidores de punto de chequeo y las terapias dirigidas a tumores con adicción oncogénica[15]. A la fecha, se han detectado AGA en EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, NTRK, HER2, KRAS y NRG1, todas ellas con terapias dirigidas específicas aprobadas por la FDA y con recomendaciones fuertes en guías internacionales, por lo que se recomienda la evaluación molecular exhaustiva con paneles de NGS para los pacientes con diagnóstico de CPCNP metastásico[16].

En Colombia, sin embargo, no se cuenta con la aprobación de la mayoría de estos medicamentos. En pacientes con mutaciones del EGFR, como la deleción del exón 19 y la sustitución L858R del exón 21, se recomienda el uso de osimertinib (grado de recomendación ESCAT IA)[20,21]. Por su parte, en otras mutaciones infrecuentes de EGFR, se recomienda el uso de afatinib debido a los resultados del estudio ACHILLES[22] y de ESCAT IA, pero esta aprobación no está disponible en Colombia. Para pacientes con rearreglos de ALK, en Colombia se cuenta con la aprobación de crizotinib[17], alectinib[18], brigatinib[19] y lorlatinib[20], todos ellos con un fuerte nivel de evidencia (grado de recomendación ESCAT IA). Por su parte, para el tratamiento de pacientes con tumores con rearreglos de ROS1, solo se puede ofrecer tratamiento con crizotinib y entrectinib (grado de recomendación ESCAT IB). Recientemente se obtuvo la aprobación del uso de selpercaptinib en pacientes con CPCNP metastásico y fusiones de RET con base en los resultados positivos de un ensayo fase 3 (grado

de recomendación ESCAT IA)[21].

**Tumores Gastrointestinales**

Los cánceres gastrointestinales representan más del 25% de todos los cánceres y más del 36% de las muertes por cáncer en todo el mundo, debido a que suelen diagnosticarse en etapas avanzadas. Cerca del 50% de los diagnosticados en etapas potencialmente curables, desarrollarán una enfermedad recurrente. Diversos biomarcadores, representados principalmente por alteraciones somáticas (p. ej., en los genes RAS, RAF, MMR, HER-2 y KIT), se han identificado y validado como clínicamente útiles para predecir el pronóstico y la respuesta farmacológica. Específicamente para el carcinoma de páncreas (BRCA1/2, KRAS G12C, fusiones NRG1, PALB2) y los carcinomas de vía biliar (IDH1-2, HER2, BRAF V600E, fusiones FGFR2), se recomienda tratamiento dirigido (grado de recomendación ESCAT I-IIB)[14,2]sin embargo, en Colombia no se cuenta con la aprobación de ninguna de estas terapias.

Por su parte, para el cáncer gástrico metastásico con sobreexpresión de HER2 detectada por IHQ, en Colombia se encuentra aprobado el uso de trastuzumab en combinación con quimioterapia (grado de recomendación ESCAT IA)[23]. Para pacientes con carcinoma colorrectal metastásico, se cuenta en Colombia con aprobación para el uso de pembrolizumab en aquellos con inestabilidad de microsatélites (MSI-H) por NGS o deficiencia en proteínas de reparación por mismatch (dMMR) por IHQ (grado de recomendación ESCAT IA) [24]

**Tumores Genitourinarios**

Las neoplasias genitourinarias (GU) se encuentran entre los tipos de cáncer más comunes en todo el mundo, especialmente las de próstata, vejiga urinaria y riñón. Recientemente se han logrado avances terapéuticos importantes. Sin embargo, la búsqueda de biomarcadores predictores de respuesta a terapias ha sido, hasta ahora, infructuosa en el carcinoma renal de células claras y el cáncer de testículo[26]. En el carcinoma urotelial metastásico con mutaciones de FGFR3 o fusiones de FGFR2 o FGFR3, se recomienda el uso de erdafinitib tras la progresión del tratamiento con inmunoterapia (grado de recomendación ESCAT IA); sin embargo, esta terapia no se encuentra disponible en Colombia.

El carcinoma de próstata es la neoplasia maligna más prevalente en hombres y se ha descrito una fuerte asociación con mutaciones heredadas, por lo que se recomienda el estudio germinal en los pacientes con enfermedad metastásica o temprana de alto riesgo[27]. A nivel global, el estándar de cuidado en primera línea para pacientes con enfermedad metastásica resistente a la castración incluye una combinación de nuevos antiandrógenos con inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (iPARP)[28]. No obstante, para Colombia, hasta la fecha, solo se encuentra aprobado el uso de olaparib en pacientes con enfermedad metastásica resistente a la castración, en progresión a la terapia antiandrogénica y a la quimioterapia, y que presenten alteraciones en las vías de reparación del ADN por recombinación homóloga (grado de recomendación ESCAT IA; BRCA1, BRCA2 y ATM)[29].

**Melanoma**

La personalización del tratamiento en esta neoplasia se basa principalmente en la identificación de mutaciones activadoras de la vía MAPK, en particular la mutación BRAFV600E/K, presente en aproximadamente el 40-50% de los melanomas cutáneos. La detección de esta mutación se realiza mediante pruebas de PCR o de secuenciación NGS, aunque también es posible realizar el diagnóstico de la mutación

por inmunohistoquímica. El rendimiento depende del operador, por lo que no se recomienda y se prefiere el diagnóstico por otros métodos. Actualmente, se recomienda realizar la mutación de BRAF en pacientes con melanoma en estadios III o IV. Asimismo, se debe considerar la realización de la prueba en pacientes con melanoma de alto riesgo en estadios IIB-IIC, dada la mayor posibilidad de recaída, aunque no se recomienda de forma rutinaria en estadios I o IIA (grado de recomendación ESCAT IA)[32]. Lo anterior se debe a que los inhibidores, en combinación con inhibidores de MEK, han demostrado mejorar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión frente a la monoterapia en la población metastásica. Mientras que el uso de dabrafenib más trametinib en estadios III , como terapia adyuvante, mejoró la supervivencia libre de recaída en comparación con placebo[33].

En pacientes con melanoma sin mutación en BRAF, otros biomarcadores, como las mutaciones en NRAS o cKIT, están en estudio para nuevas estrategias terapéuticas. Sin embargo, la eficacia clínica en estos subgrupos sigue siendo limitada, por lo que no se recomienda realizar esta prueba de rutina (grado de recomendación ESCAT V). En este contexto, la secuenciación genómica completa puede identificar alteraciones candidatas para ensayos clínicos, por lo que podría realizarse. Sin embargo, no se recomienda de rutina, dada la baja frecuencia de mutaciones clínicamente relevantes[34].

**Cáncer de mama**

Existen cuatro escenarios en los que la biología molecular ha impactado en el tratamiento personalizado del cáncer de mama: a) Definición del tipo histológico por inmunohistoquímica, b) test multigénico predictivo en estadios tempranos, receptor hormonal positivo, para definir el manejo adyuvante; c) pruebas para descartar mutaciones germinales en genes de predisposición como BRCA, y d) determinación de mutaciones somáticas en enfermedad metastásica como la mutación de PI3K y ESRW1[35]. A continuación, se detallan las estrategias diagnósticas más relevantes en esta patología:

**Inmunohistoquimica:** actualmente se recomienda la realización de inmunohistoquímica para evaluar marcadores clásicos como ER, PR, HER2 y Ki-67 que permiten clasificar los tumores en subtipos biológicos tales como triple negativo, receptor hormonal positivo y Her2 y con ello guiar terapias como tamoxifeno, inhibidores de aromatasa, inhibidores de ciclinas, agentes anti-HER2 como trastuzumab, pertuzumab, T-DM1, trastuzumab deruxtecán, en caso de tumores triple negativos se recomienda la realización de PDL1 para definir el manejo con inmunoterapia (grado de recomendación ESCAT IA)[36].

**Test multigenicos pronósticos:** se usan en estadios tempranos en presencia de receptores hormonales positivos y HER2 negativo, y con ganglios negativos o con compromiso limitado (1-3 ganglios positivos). Pruebas como Oncotype DX, MammaPrint, EndoPredict y Prosigna, con el fin de evaluar la expresión de múltiples genes relacionados con la proliferación y la recurrencia, y estratificar el riesgo de recaída y el beneficio de la quimioterapia adyuvante. El estudio TAILORx confirmó que las mujeres postmenopáusicas con puntuación intermedia en Oncotype DX no se benefician de la quimioterapia[37]. De igual forma, la plataforma MammaPrint, respaldada por el estudio MINDACT, permite omitir la quimioterapia incluso en pacientes con ganglios positivos y bajo riesgo genómico[38].

**Pruebas para detección de alteraciones germinales en BCRA:** las pruebas para detectar la presencia de mutaciones en línea germinal del gen 1 del cáncer de mama (BRCA1) y del gen 2

del cáncer de mama (BRCA2) (denominadas gBRCAm) se limitan a pacientes con antecedentes familiares, antecedentes personales de cáncer de ovario, cáncer de mama que se desarrolla antes de los 50 años, cáncer de mama triple negativo (CMTN) que se desarrolla antes de los 60 años o pacientes varones según la recomendación de la guía ESMO[39]. Para pacientes con mutaciones germinales o somáticas en BRCA1/2, el uso de inhibidores de PARP (iPARP) como olaparib ha mostrado beneficios significativos, particularmente en enfermedad triple negativa en mejoría de supervivencia libre de recaída como tratamiento adyuvante para estadios II y III[40]. De igual forma, en enfermedad metastásica, el estudio OlympiAD evaluó olaparib frente a la quimioterapia estándar y mostró una mejoría en la supervivencia libre de progresión. De forma similar, el estudio EMBRACA demostró que talazoparib mejora la supervivencia libre de progresión (grado de recomendación ESCAT IA)[41].

**Detección de alteraciones somáticas en tejido tumoral:** en pacientes con enfermedad metastásica receptor hormonal positivo se recomienda el análisis molecular tumoral, ampliado mediante paneles de NGS para la determinación de la mutación de PIK3CA presente en aproximadamente 40% de los tumores luminales metastásicos, ya que permite el uso de alpelisib en combinación con fulvestrant, con beneficio demostrado en el estudio SOLAR-1 (grado de recomendación ESCAT IA)[42].

### Tumores ginecológicos

En cáncer de ovario de alto grado, la determinación de mutaciones BRCA o de deficiencia en la recombinación homóloga (HRD) permite seleccionar candidatas a mantenimiento con iPARP tras respuesta a platino, mejorando la supervivencia libre de progresión. Estos medicamentos (olaparib, niraparib, rucaparib) han revolucionado el tratamiento al mejorar la supervivencia libre de progresión (grado de recomendación ESCAT IA).

En el cáncer de endometrio temprano y localmente avanzado, la determinación de la positividad para p53 por inmunohistoquímica permite clasificar los tumores con invasión miometrial como de alto riesgo y definir la necesidad de intensificar el tratamiento adyuvante con quimioradioterapia concomitante o secuencial, independientemente de otros factores de riesgo[45]. En la enfermedad metastásica, la determinación de la inestabilidad microsatelital (MSI) permite identificar pacientes con tumores con deficiencia de la expresión de proteínas de reparación MMRd (deficiencia en la reparación por errores de emparejamiento)/MSI-H, que se benefician de inmunoterapia con inhibidores de PD-1 como pembrolizumab o dostarlimab. En este contexto, el ensayo RUBY mostró mejoría significativa en supervivencia libre de progresión y global al combinar quimioterapia e inmunoterapia en primera línea[46]. En el cáncer de cuello uterino avanzado o recurrente, la expresión de PD-L1 mediante inmunohistoquímica guía el uso de la inmunoterapia con pembrolizumab. Asimismo, el tisotumab vedotina (anticuerpo conjugado con medicamentos, por sus siglas en inglés ADC), dirigido contra el receptor del factor tisular (FT) representa una opción en la enfermedad resistente (grado de recomendación IA)[16].

### Sarcomas

Las recomendaciones de la guía ESMO 2024 sugieren utilizar la secuenciación de nueva generación, preferiblemente basada en ARN, de forma rutinaria en sarcomas que presentan translocaciones características, especialmente cuando el diagnóstico depende de la identificación de fusiones génicas, como ocurre en el sarcoma de Ewing, el sarcoma sinovial o el rabdomiosarcoma alveolar. Para el subtipo histológico del tumor miofibrolástico inflam-

atorio se recomienda la determinación de la fusión de NTKR (grado de recomendación ESCAT IA). De forma similar, en el PEComa (tumor de células epitelioides perivasculares), en el dermatofibrosarcoma protuberans y en el sarcoma epitelioide existen mutaciones específicas para las que hay terapias dirigidas (Tabla 2)[47]. En el caso de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), se recomienda determinar las mutaciones en los genes KIT o PDGFRA; si estas son negativas, se sugiere el uso de NGS para buscar otras alteraciones genéticas que afectan KIT y BRAF (grados de recomendación ESCAT IC y IIIA, respectivamente)[48]. Asimismo, en sarcomas indiferenciados o de clasificación incierta (como el leiomiosarcoma, el angiosarcoma o el liposarcoma desdiferenciado), la NGS puede utilizarse dependiendo de los recursos disponibles y del acceso a estudios clínicos. No se recomienda su uso sistemático en sarcomas de bajo grado o aquellos con diagnósticos morfológicos evidentes que no impliquen decisiones terapéuticas. En todos los casos, la interpretación de los resultados debe ser realizada por equipos multidisciplinarios especializados en sarcomas, preferentemente en centros de referencia[47]. La Tabla 3 resume la evidencia y el grado de recomendación según las características genotípicas del tumor sólido.

**Tabla 3.** Pruebas diagnósticas moleculares en cáncer.

| Tumor | Alteración Molecular | Prueba Diagnóstica | Tratamiento Dirigido | ESCAT |
|---|---|---|---|---|
| Glioma | IDH1/2 | IHQ / NGS / PCR | Vorasidenib* | IA |
| Glioma | H3-K27M | NGS | Dordaviprone* | IIB |
| Glioma | BRAF | NGS | Inhibidores BRAF/ MEK*** | II-III |
| Cáncer medular de tiroides | RET | NGS / FISH | Selpercatinib* | IA-IB |
| Carcinoma anaplásico tiroides | BRAF | NGS | Dabrafenib* Trametinib*** | IB |
| Cáncer de glándula salival | HER2 | IHQ / FISH | Trastuzumab***<br>T-DM1***<br>Deruxtecan*** | IC |
| Cáncer de glándula salival | BRAF | NGS | Dabrafenib* Trametinib*** | IIB |
| Carcinoma secretor de glándulas salivares | NTRK | NGS / FISH | Larotrectinib*<br>Entrectinib* | IIB |
| CPCNP | EGFR (Del19, L858R) | NGS / PCR | Osimertinib* Afatinib*<br>Dacomitinib*<br>Erlotinib* | IA |
| CPCNP | ALK | NGS / FISH | Crizotinib*<br>Alectinib*<br>Brigatinib*<br>Lorlatinib* | IA |

| Tumor | Alteración Molecular | Prueba Diagnóstica | Tratamiento Dirigido | ESCAT |
|---|---|---|---|---|
| CPCNP | ROS1 | NGS / FISH | Crizotinib* Entrectinib* | IB |
| CPCNP | RET | NGS / FISH | Selpercatinib* | IA |
| Cáncer de páncreas | BRCA1/2, KRAS G12C, NRG1 | NGS germinal/ somático | Olaparib* | I–IIB |
| Colangiocarcinoma (cáncer de vía biliar) | IDH1/2, FGFR2, HER2, BRAF | NGS / IHQ | Ivosidenib* Pemigatinib** | I–IIB |
| Cáncer gástrico | HER2 | IHQ / FISH | Trastuzumab/ Quimioterapia* | IA |
| Cáncer colorrectal | MSI-H / dMMR | IHQ / PCR / NGS | Pembrolizumab* | IA |
| Cáncer colorrectal | BRAF V600E | NGS | Encorafenib/ Cetuximab* | IA |
| Cáncer colorrectal | KRAS / NRAS / BRAF WT | NGS / PCR | Cetuximab* Panitumumab* | IA |
| Carcinoma urotelial | FGFR2/3 | NGS / FISH | Erdafitinib** | IA |
| Cáncer de próstata | BRCA1/2, ATM | NGS germinal/ somático | Olaparib* | IA |
| Melanoma | BRAFV600E/K | PCR / NGS | Dabrafenib* Trametinib* Encorafenib** Binimetinib** Vemurafenib/ Cobimetinib** | IA |
| Melanoma | NRAS | PCR / NGS | Inhibidores MEK*** | V |
| Cáncer de mama metastásico | PIK3CA | NGS / PCR | Alpelisib** | IA |
| Cáncer de mama | BRCA1/2 | NGS germinal NGS | Olaparib* Talazoparib* | IA |
| Cáncer de mama | HER2 | IHQ / FISH | Trastuzumab, *Pertuzumab, T-DM1*, T-DXd* | IA |
| Cáncer de mama | PD-L1 | IHQ | Pembrolizumab + quimioterapia* | IA |
| Cáncer de ovario | BRCA / HRD | HRD / NGS | Olaparib*, Niraparib*, Rucaparib* | IA |
| Cáncer de endometrio | MSI-H / MMRd | IHQ / PCR / NGS | Pembrolizumab* Dostarlimab** | IA |
| Cáncer de endometrio | P53 | IHQ | Quimiorradioterapia intensificada** | No ESCAT |

| Tumor | Alteración Molecular | Prueba Diagnóstica | Tratamiento Dirigido | ESCAT |
|---|---|---|---|---|
| GIST | KIT / PDGFRα | PCR / NGS | Imatinib* | IA |
| GIST | PDGFRα D842V | PCR / NGS | Avapritinib** | IB |
| GIST | BRAF | PCR / NGS | Dabrafenib* Trametinib*** | IIIA |
| Sarcomas | NTRK | NGS / FISH | Larotrectinib* Entrectinib*** | IA |
| Dermatofibrosarcoma | COLABORADORE-S1A1-PDGFB fusión | FISH / PCR / NGS | Imatinib* | IB |
| Sarcoma epitelioide | INI1/SMARCB1 | IHQ / NGS | Inhibidores de EZH2** | IB |
| Tumor miofibroblástico | NTRK | NGS / FISH | Larotrectinib*** Entrectinib*** | IA |

*Nota*: *Terapia disponible en Colombia; **Terapia no disponible en Colombia; ***Terapia disponible sin indicación del INVIMA. NGS= secuenciación de próxima generación. FISH= hibridación fluorescente in situ. PCR= reacción en cadena de la polimerasa. IHQ= inmunohistoquímica. CPCNP= cáncer de pulmón de células no pequeñas. MSI-H= inestabilidad microsatélital elevada. dMMR= deficiencia en la reparación por errores de emparejamiento. HRD= deficiencia de recombinación homóloga.

## Conclusiones

- La oncología de precisión se centra en la identificación de terapias basadas en la caracterización genética y molecular del cáncer. A medida que crece el interés por este tipo de características, aumenta el número de ensayos clínicos y de terapias asociadas a pruebas diagnósticas complementarias que respaldan la aplicación de la medicina personalizada. Mantenerse al día con los biomarcadores disponibles y emergentes, así como con los tratamientos derivados, disminuye la heterogeneidad de las intervenciones en la práctica clínica habitual.

- Las guías de práctica clínica ofrecen un medio para individualizar las complejas vías de tratamiento para los pacientes con cáncer, facilitando la comprensión de los resultados de la implementación de biomarcadores pronósticos y predictivos. La evidencia sugiere que la adherencia a las terapias blanco-dirigidas recomendadas por las guías puede mejorar los desenlaces clínicos a corto y largo plazo. Por ejemplo, las directrices de la NCCN, así como de la Sociedad Americana (ASCO) y la Europea (ESMO) de Oncología, recomiendan el uso de biomarcadores y terapias dirigidas en tumores metastásicos tempranos, localmente avanzados y metastásicos. En general, la adherencia a estas guías es mayor al 85% en los centros académicos de países con ingresos altos, mientras que suele ser menor al 40% en los de ingresos medios y bajos. En adición, las guías reducen la variabilidad (>94%), lo que facilita la consistencia terapéutica.

**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


1. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. CA: A Cancer Journal for Clinicians [Internet] 2025;75, 10–45. Disponible en: https://doi.org/10.3322/caac.21871

2. Scott EC, et al. Trends in the approval of cancer therapies by the FDA in the twenty-first century. Nat Rev Drug Discov [Internet] 2023;22, 625–640. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41573-023-00723-4

3. Stein MK, Oluoha O, Patel K, VanderWalde A. Precision Medicine in Oncology: A Review of Multi-Tumor Actionable Molecular Targets with an Emphasis on Non-Small Cell Lung Cancer. J Pers Med [Internet] 2021;11, 518. Disponible en: https://doi.org/10.3390/jpm11060518

4. Nasrazadani A, Thomas RA, Oesterreich S, Lee AV. Precision Medicine in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. Front Oncol [Internet] 2018;8, 144. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00144

5. Howlader N. et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. N Engl J Med [Internet] 2020;383, 640–649. Disponible en: https://doi.org/10.1056/nejmoa1916623

6. Debieuvre D, Falchero L, Molinier O, Couraud S, Cortot A, et al. Survival of Patients with Lung Adenocarcinoma Diagnosed in 2000, 2010, and 2020 | NEJM Evidence [Internet] 2025;4(7). Disponible en: https://doi.org/10.1056/EVIDoa2400443

7. Edsjö, A. et al. Precision cancer medicine: Concepts, current practice, and future developments. Journal of Internal Medicine [Internet] 2023;294, 455–481. Disponible en: https://doi.org/10.1111/joim.13709

8. Schwartzberg L, Kim ES, Liu D, Schrag D. Precision Oncology: Who, How, What, When, and When Not? American Society of Clinical Oncology Educational Book [Internet] 2017;160–169. Disponible en: https://doi.org/10.1200/edbk_174176

9. Mateo J. et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). Annals of Oncology [Internet] 2018;29, 1895–1902. Disponible en: https://doi.org/10.1093/annonc/mdy263

10. Weller M, Wen PY, Chang SM, Dirven L, Lim M et al. Glioma. Nat Rev Dis Primers [Internet] 2024;10(1): 33. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41572-024-00516-y

11. Arrillaga-Romany, I. et al. ONC201 (Dorda-

viprone) in Recurrent H3 K27M–Mutant Diffuse Midline Glioma. JCO [Internet] 2024;42, 1542–1552. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2024.07.487

12. Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, Touat M, Peters KB et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. The New England Journal of Medicine [Internet] 2023;389(7), 589–601.Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304194

13. Broseghini E. et al. Salivary Gland Cancers in the Era of Molecular Analysis: The Role of Tissue and Liquid Biomarkers. Cancers [Internet] 2025;17, 660. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers17040660

14. Mosele MF. et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Annals of Oncology [Internet] 2024;35, 588–606. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.04.005

15. Hendriks LEL, Remon J, Faivre-Finn C, Garassino MC, Heymach JV, et al. Non-small-cell lung cancer. Nat Rev Dis Primers [Internet] 2024;10(1): 71. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41572-024-00551-9

16. Owen DH, et al. Therapy for Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2024.3. Journal of Clinical Oncology [Internet] 2025;43(10):e2-e16. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco-24-02785

17. Solomon BJ, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. New England Journal of Medicine [Internet] 2014;371: 2167–2177. Disponible en: https://doi.org/10.1056/nejmoa1408440

18. Peters S, Camidge R, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. [Internet] 2017; 377(9):829-838. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795

19. Camidge DR, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine [Internet] 2018;379(21), 2027–2039. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171

20. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, ey al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. New England Journal of Medicine. [Internet] 2020; 383(21), 2018–2029. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187

21. Zhou C, Solomon B, Loong HH, Park K, Pérol M, et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion–Positive NSCLC. New England Journal of Medicine [Internet] 2023;389(20):1839–1850.Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309457

22. Nobili S, Mini E. Special Issue: "Gastrointestinal Cancers and Personalized Medicine". Journal of Personalized Medicine [Internet] 2022;12(3):338. Disponible en: https://doi.org/10.3390/jpm12030338

23. Bang YJ et al.Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. The Lancet. [Internet] 2010;376(9742):687-697 Disponible en: https://doi.

org/10.3410/f.5004956.4936054

24. Diaz, L. A. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol [Internet] 2022;23, 659–670. Disponible en: https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00197-8

25. Cervantes, A. et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [Internet] 2023;34, 10–32. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003

26. Peláez, I. et al. Clinical advances and practice updates in genitourinary cancers: a 2024 review from the multidisciplinary Spanish 'Cambados annual meeting'. Clin Transl Oncol [Internet] 2025;27, 3307–3324. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s12094-025-03850-z

27. Fenton, S. E., VanderWeeler, D. J., Rebbeck, T. R. & Chen, D. L. Advancing Prostate Cancer Care: Treatment Approaches to Precision Medicine, Biomarker Innovations, and Equitable Access. American Society of Clinical Oncology Educational Book. [Internet] Disponible en: https://doi.org/10.1200/edbk_433138

28. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Madrid 2025. Prostate Cancer. [Internet] Disponible en: https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/citation-information.

29. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer | New England Journal of Medicine. [Internet] 2020;382:2091-2102. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911440

30. Lavoie, H. & Therrien, M. Regulation of RAF protein kinases in ERK signalling. Nat Rev Mol Cell Biol [Internet] 2015;16, 281–298 . Disonible en: https://doi.org/10.1038/nrm3979

31. Fernandez, M. F., Choi, J. & Sosman, J. New Approaches to Targeted Therapy in Melanoma. Cancers [Internet] 2023;15, 3224. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers15123224

32. Amaral T, Ottaviano M, Arance A, Blank C, Chiarion-Sileni V, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2025;36(1), 10–30. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.11.006

33. Long, G. V. et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage IIIBRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med [Internet] 2017;377, 1813–1823. Disponible en: https://doi.org/10.1056/nejmoa1708539

34. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, Johansson PA, Field M.A, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. Nature [Internet] 2017;545(7653):175–180. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature22071

35. Carvalho, E., Canberk, S., Schmitt, F. & Vale, N. Molecular Subtypes and Mechanisms of Breast Cancer: Precision Medicine Approaches for Targeted Therapies. Cancers [Internet] 2025;17, 1102.Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers17071102

36. AlDoughaim, M. et al. Cancer Biomarkers

and Precision Oncology: A Review of Recent Trends and Innovations. Clin Med Insights Oncol [Internet] 2024;18,. Disponible en: https://doi.org/10.1177/11795549241298541

37. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med [Internet] 2018;379(2),111–121. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710

38. Cardoso, F. et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med [Internet] 2016;375(8): 717–729. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602253

39. Loibl, S. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [Internet] 2024;35(2): 159–182. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016

40. Tutt ANJ. et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 - or BRCA2- Mutated Breast Cancer. N Engl J Med [Internet] 2021;384(25), 2394–2405. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105215

41. Litton JK. et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med [Internet] 2018;379(8), 753–763. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905

42. André F. et al. Alpelisib for PIK3CA -Mutated, Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med [Internet] 2019;380, 1929–1940. Disponible en: https://doi.org/10.3410/f.735766371.793560409

43. González-Martín, A. et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [Internet] 2023;34, 833–848. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.07.011

44. Cantillo, E. et al. Updates in the Use of Targeted Therapies for Gynecologic Cancers. Am Soc Clin Oncol Educ Book. [Internet] 2024;44(3):e438582. Disponible en: https://doi.org/10.1200/edbk_438582

45. Oaknin, A. et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [Internet] 2022;33, 860–877. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.00

46. Mirza, M. R. et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. N Engl J Med [Internet] 2023;388(23), 2145–2158. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216334

47. Mosele, M. F. et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Annals of Oncology [Internet] 2024;35, 588–606. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.04.005

48. Casali, P. G. et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [Internet] 2022;33(1), 20–33. Disponible en: https://doi.org/10.1093/annonc/mdq208

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología
Biología molecular tumoral: de la básica a la clínica • Volumen 13 - Número 1
Suplemento

ESPECIAL

# Biología molecular del cáncer de pulmón de célula no pequeña

## Molecular biology of Non-small cell lung cancer

»Jairo Zuluaga[1,2]
»Leonardo Rojas[1,2]
»Oscar Arrieta[3]
»Luis Corrales[4]
»Alejandro Ruíz-Patiño[5]
»Lucía Viola[1,2]
»Stella Martínez[1,2]
»Carlos Carvajal[1,2]
»Alejandro González[1,2]
»Clarena Zuluaga[1,2]
»Jorge Rodríguez[2,6]
»Fernando Rodríguez[1,2]
»Natalia Sánchez[1,2,7,]
»Andrés F. Cardona[1,2,7]

[1] Grupo de Investigación GIGA, CTIC/Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.
[2] Unidad Funcional Clínica Tumores Torácicos, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
[3] Unidad de Oncología Torácica, Instituto Nacional de Cáncer (INCan), Ciudad de México, México.
[4] Unidad de Oncología Torácica, Centro de Investigación y Manejo del Cáncer (CIMCA), San José, Costa Rica.
[5] Unidad de Genética Clínica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
[6] Laboratorio Clínico y de Patología, Clínica Colsanitas, grupo Keralty, Bogotá, Colombia.
[7] Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.

Recibido el 16 de agosto de 2025. Aceptado el 24 de diciembre de 2025
https://doi.org/10.51643/22562915.838

## Resumen

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

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

*** Autor para correspondencia:** Jairo Zuluaga, MD MSc(c).Unidad Funcional Clínica de Tumores Torácicos, Centro de Tratamiento e Investigación Sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo– CTIC
**Dirección:** Cra. 14 #169-49, Bogotá, Colombia.
**Correo electrónico:** jzuluaga@fctic.org, oriajz@hotmail.com
https//doi.org/10.51643/22562915.838
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

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

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

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

## Abstract

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

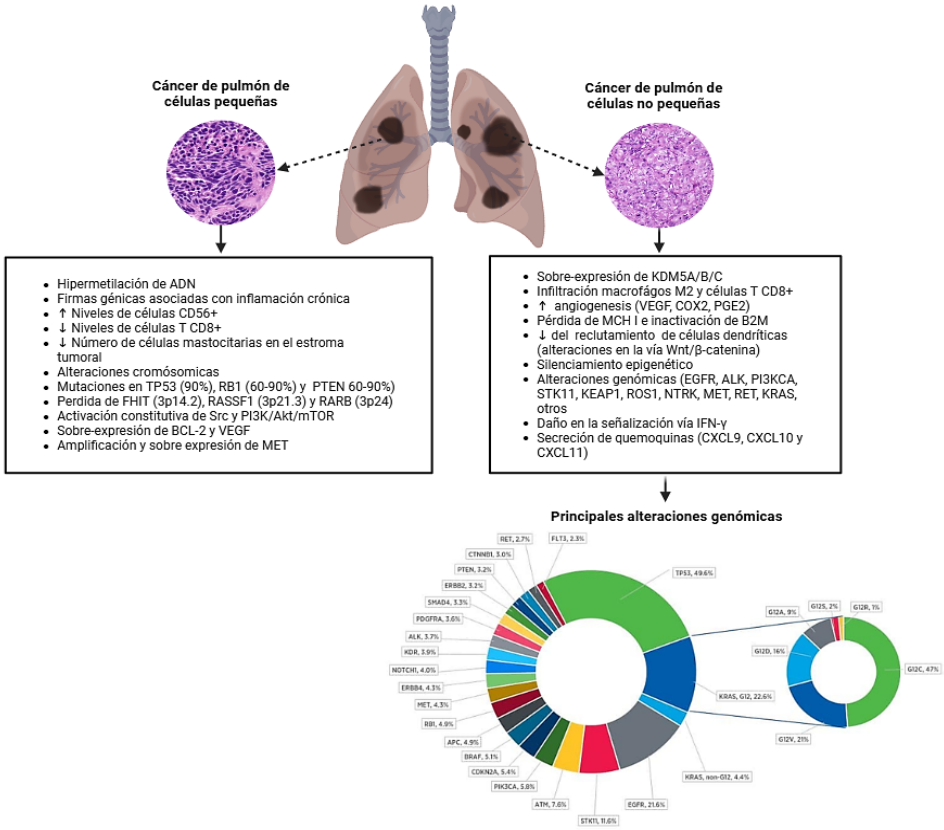
**Methods:** A narrative literature review was conducted that synthesizes current knowledge on the molecular biology of NSCLC, emphasizing genomic alterations, tumor evolution, and therapeutic implications, particularly in adenocarcinoma (LUAD) and squamous cell carcinoma (LUSC).

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

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

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

## Resumen gráfico




### Puntos clave

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

## Introducción

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

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

En la actualidad, factores de riesgo diferentes al tabaco tienen una relevancia incremental para la biología del cáncer y su contribución en cuanto a incidencia y prevalencia[3,4]. No obstante, se ha documentado que la mortalidad estandarizada por edad para el LC asociada a tabaco ha descendido del 72% al 66% globalmente, con reducciones proporcionales para hombres (81-77%) y mujeres (49- 44%). De forma contraria, la mortalidad asociada a material particulado ambiental ha incrementado globalmente y, en ciertas áreas como Pakistán, India y Bangladesh, también ha incrementado la contaminación doméstica. Independientemente de las tendencias globales, países como China, India, Indonesia, Pakistán y Bangladesh atenúan considerablemente estas reducciones[4]. Esta revisión sintetiza parte del conocimiento actual sobre la biología del NSCLC, enfatizando la patogénesis molecular, alteraciones genómicas y dinámicas evolutivas, particularmente en fumadores y no fumadores.

## Métodos

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

## Resultados

### Biología tumoral

Cerca del 85% de los pacientes con LC desa-

rrollan anormalidades histopatológicas denominadas conjuntamente NSCLC, siendo el adenocarcinoma de pulmón (LUAD) y el carcinoma escamocelular de pulmón (LUSC) los subtipos histológicos más comunes[5]. El factor de riesgo más relevante para el desarrollo del LC sigue siendo el tabaquismo, sin embargo, las políticas antitabaco han logrado aminorar su impacto redibujando las tendencias de mortalidad. Aproximadamente el 66% del LC es atribuible a los carcinógenos presentes en el humo de la combustión del tabaco, con una asociación más fuerte con el LUSC y el LC de célula pequeña. En contraposición, el LUAD es la histología más común del LC en nunca fumadores (LCINS) que, según estimativos actuales, aporta globalmente entre un cuarto y un tercio de los casos de LC siendo aún más alto en países de Asia oriental[6,7].

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

La Tabla 1 incluye la mayoría de las alteraciones genéticas identificadas en pacientes con LUAD y LUSC, siendo las AGA considerablemente más frecuentes en el LUAD. El paisaje genómico del cáncer varía significativamente entre fumadores y no fumadores, siendo mucho mayor la frecuencia mutacional en el primero, predominantemente por transversiones de nucleótidos de citosina a adenina (C>A) y por mutaciones aún no accionables en genes como KRAS, TP53, STK11, CDKN2A, KEAP1 y SMARCA4. De otro lado, el LCINS (menos de 100 cigarrillos a lo largo de la vida) usualmente acumula mutaciones de tipo transición de citosina a timina (C>T) y tiene una alta prevalencia de AGA[8].

**Alteraciones del ADN adquiridas somáticamente:** desde una perspectiva biológica, el LUAD sigue una progresión escalonada que inicia desde formas preinvasivas como el adenocarcinoma in situ y el adenocarcinoma mínimamente invasivo que cursan con mutaciones frecuentes a nivel de EGFR, RBM10, BRAF, ERBB2, TP53, KRAS, MAP2K1 y MET; las mutaciones en TP53, las alteraciones en el número de copias (CNA) a lo largo de grandes porciones cromosómicas y la pérdida de la heterocigosidad HLA, se han identificado con mayor frecuencia durante el desarrollo del adenocarcinoma invasivo[9]. En el mismo sentido, Lengel y colaboradores demostraron que los tumores primarios que desarrollan metástasis tienen distintos perfiles genómicos y que las alteraciones a nivel de TP53, SMARCA4 y CDKN2A tienen una influencia preponderante en esta etapa, influenciando el tiempo libre de metástasis y cierto organotropismo (SMARCA4 enriquecido en metástasis óseas y TP53 en metástasis ganglionares y al sistema nervioso central)[10].

La mayoría de las muertes asociadas a cáncer ocurren debido a la progresión metastásica. La cascada metastásica requiere la adquisición de múltiples rasgos de diseminación adoptando diferentes estados fenotípicos celulares, la capacidad de entrar y salir de un estado de inactividad replicativa, así como la colonización de los órganos a distancia. Tras la intravasación al torrente sanguíneo, las células tumorales circulan de forma aislada o agrupadas con células madre tumorales, plaquetas, neutrófilos que las protegen de la depuración inmunológica y les permiten la posterior extravasación. La evolución clonal es multimodal, favoreciendo la heterogeneidad de las lesiones metastásicas y la plasticidad tumoral que permite modular la expresión génica en respuesta al estrés, adaptarse metabólicamente[11].

En enfermedad avanzada, la tasa media de mutaciones somáticas es de 8,87 por megabase de ADN (muts/Mb) para el LUAD, mientras que la media de mutaciones no sinónimas es de 6,86 muts/Mb. Mutaciones de TP53, KEAP1, NF1 y RIT1 son enriquecidas significativamente en los tumores sin AGAs[12].

**Tabla 1.**

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

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

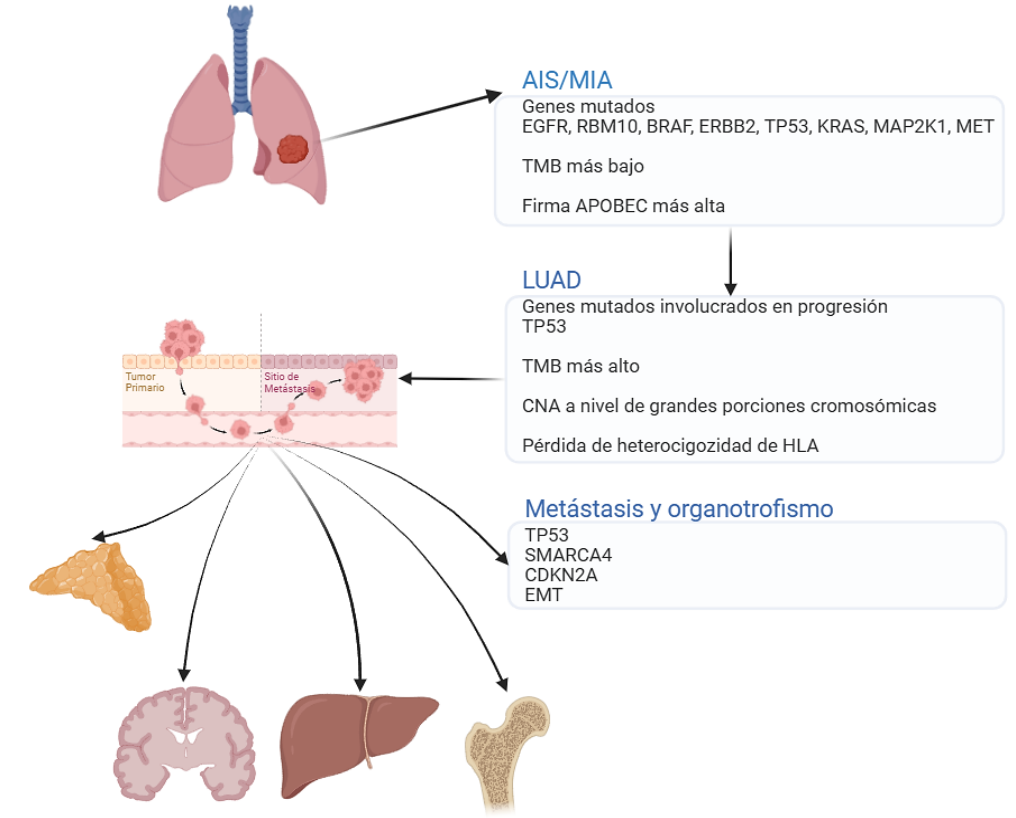
Alteraciones genómicas complejas ocurren frecuentemente en el LUSC, con una media de 360 mutaciones exónicas, correspondiendo a una media de 8,4 muts/Mb, 323 CNA y 165 Rearreglos genómicos por tumor con mutaciones frecuentes en los genes TP53 (>80%), CDKN2A (15%), PTEN (8%), PIK3CA (16%), KEAP1 (12%), MLL2 (20%), HLA-A (3%), NFE2L2 (15%), NOTCH1 (8%) y RB1 (7%). También pueden encontrarse mutaciones en genes para diferenciación escamosa en 44% incluyendo SOX2, TP63, NOTCH1, NOTCH2, FOXP1 y ASCL4; las mutaciones en

el gen del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ocurren de forma infrecuente en el LUSC, predominando mutaciones atípicas a nivel de L861G[13]. En adición, se sugiere un rol preponderante de la evasión del control inmunológico por la presencia de mutaciones inactivadoras de HLA-A, sugiriéndose la posible selección genotípica de pacientes candidatos a recibir IO[14].

Las mutaciones en TP53 son más frecuentes con edad avanzada, lo que sugiere un rol en la progresión tumoral[15] y contrasta con la frecuencia de mutaciones KRAS o EGFR en el LUAD que permanecen independientes del grado tumoral, sugiriendo un rol en la tumorigenesis temprana y soportando la presencia de estas en clones fundadores[16]. La Figura 1 describe la trayectoria genómica y evolución del adenocarcinoma de pulmón.

**Figura 1.**

Trayectoria genómica de la progresión del adenocarcinoma de pulmón.




**Perfilamiento de la expresión del RNA mensajero (mRNA) y subclasificación:** las fusiones que involucran a ALK (2%), NRG1 (<1%), NTRK (<1%), ROS1 (2%) y RET (<1%) ocurren en el LUAD con baja tasa de transversión, mientras que las mutaciones de MET pueden ocurrir por omisión del exón 14 resultando en estabilización de la proteína[12]. El empalme del precursor del mRNA es un paso trascendental en el procesamiento de los transcriptos génicos, y el empalme alternativo permite la generación de mRNA y proteínas diferentes a partir de un solo transcripto, lo que juega un rol en el desarrollo y la diferenciación de las células tumorales. Las mutaciones S34F en el gen U2AF1, uno de los componentes del espliceosoma, ocurren de forma infrecuente en

el LUAD (3%) y solo recientemente se ha dilucidado su rol en la carcinogénesis, particularmente cuando coexisten con las traslocaciones de ROS1 (10% los pacientes) particularmente modulando el empalme alternativo de intrones que contienen trinucleótidos CAG, favoreciendo el empalme de la isoforma SLC34A2-ROS1 larga sobre la corta, y regulando al alza la expresión de genes involucrados en la transición epitelio-mesénquima (EMT), alteraciones todas que potencian la invasión tumoral[17].

Cuatro subtipos, designados como clásico (36%), basal (25%), secretor (24%) y primitivo (15%), se han descrito para el LUSC con un correlato considerable entre el subtipo y las alteraciones genómicas. El subtipo clásico se caracteriza por alteraciones en KEAP1, NFE2L2 y PTEN y por una hipermetilación pronunciada e inestabilidad cromosómica; el amplicón 3q26, presente en todos los subtipos, es más característico del subtipo clásico y se asocia con sobreexpresión de oncogenes en 3q incluyendo SOX2, TP63 y PIK3CA. En contraste, el subtipo de expresión primitiva exhibe más frecuentemente alteraciones en RB1 y PTEN y el subtipo basal alteraciones NF1[13].

**Epidemiología molecular de las AGA:** la identificación y posterior bloqueo farmacológico de las alteraciones accionables, ha cambiado radicalmente los desenlaces oncológicos en el LUAD; su prevalencia varía en función de la histología, etnia, factores de riesgo asociados, entre otros factores demográficos o patológicos(18), siendo comunes las mutaciones a nivel de EGFR (26%), KRAS (14%), BRAF (7%), ALK (4%), MET (4%), ERBB2 (3%), ROS-1 (1%), NTRK (1%), FGFR entre otros[12,19,20]. Otras revisiones de la literatura han revisado en extensión los conceptos básicos concernientes a la activación oncogénica y las vías de señalización secundarias de estos AGA clásicos no incluidos en la presente revisión[21–23].

Una proporción del 35-50% de los pacientes con LUAD sin mutaciones de tirosina quinasa o rearreglos continúa sin tener una terapia dirigida, por lo que se destaca la urgencia de nuevas estrategias diagnósticas. Recientemente se ha descrito un rol no canónico de la ribonucleasa secretoria humana 1 (RNase1), que se une y activa el ALK silvestre en el parénquima pulmonar y desencadena la señalización cascada debajo de la vía dirigiendo la proliferación celular, migración y formación de colonias tumorales ocurriendo en una proporción de pacientes con NSCLC cercana al 8%[24]. Aunque no se han descrito mutaciones KRAS G12C o mutaciones clásicas de EGFR en LUSC, como se mencionó, algunas mutaciones sensibilizadoras atípicas del EGFR han sido descritas y se estima un importante potencial terapéutico en este subtipo histológico considerando que entre el 50 y 77% de los tumores escamosos contienen una o varias mutaciones con un efecto funcional medio a alto[25] y que el 40% de las mutaciones de tirosina quinasa y serina/treonina quinasa están localizadas en el dominio quinasa[13].

Las AGA han sido tradicionalmente consideradas fenómenos mutuamente excluyentes, ya que estos genes suelen compartir las mismas vías de señalización, por lo que una doble activación no debería aportar un beneficio evolutivo. La coocurrencia de AGA en el LUAD es un evento raro, pero bien documentado a través de métodos de detección más sensibles, que afecta negativamente la tasa de respuesta global (ORR) a los TKI, entre otros desenlaces oncológicos[26]. Hay evidencia de que en alrededor del 1% de los pacientes con mutaciones EGFR, coexisten mutaciones de KRAS[27]; en una proporción similar se ha documentado coexistencia de mutaciones EGFR y fusión de ALK, asociados con una peor respuesta a la terapia dirigida (TT)[28–30]. Estas alteraciones génicas concurrentes pueden originarse de diferentes clonas celulares que colisionan aportando heterogeneidad tumoral, aunque también pueden estar presentes desde el inicio en las mismas células

tumorales[31]. El escenario terapéutico de estos pacientes es desafiante, dado que, globalmente los datos son conflictivos y poco homogéneos, con respuestas variables a los TKI en monoterapia y combinaciones. Un escenario más comúnmente encontrado es la emergencia de alteraciones genéticas coexistentes en relación con mecanismos de resistencia posterior al tratamiento con TT[32,33]. La resistencia adquirida hace referencia a aquella desarrollada a lo largo del tiempo en clonas tumorales con respuesta inicial a la terapia, debido a cambios genéticos o fenotípicos que permiten a las células sobrevivir a pesar del bloqueo farmacológico. De otro lado, la resistencia adaptativa es un mecanismo de resistencia reversible que permite a las clonas tumorales alterar sus vías de señalización o metabolismo en respuesta al tratamiento, igualmente escapando del bloqueo farmacológico[34]. El desarrollo terapéutico actual se ha centrado en combinaciones farmacológicas para retrasar la aparición de estos mecanismos de resistencia y mejorar los desenlaces oncológicos.

En años recientes, la evaluación de las comutaciones ha ganado relevancia, dado que modelan la evolución tumoral y la respuesta farmacológica, en particular a la IO y a la TT. En la actualidad, la caracterización molecular de estas comutaciones ayuda a la toma de decisiones terapéuticas al estratificar mejor a los pacientes. En una cohorte numerosa de pacientes con NSCLC y mutación KRAS, se detectaron co-mutaciones en TP53 (40%), STK11 (20%), KEAP1 (13%), ATM (12%), MET (15%), amplificaciones de ERBB2 (14%), SMARCA4, entre otras[35]. La presencia de estas comutaciones estuvo asociada con la enfermedad avanzada al diagnóstico y no se asoció con la carga de tabaquismo, la edad, el género ni el subtipo histológico. Los mecanismos de resistencia primaria a los TKI en mutaciones EGFR y ALK es un territorio solo recientemente explorado[36], siendo las comutaciones determinantes para su mejor entendimiento y desarrollo de alternativas terapéuticas.

En ausencia de AGA, las mutaciones en los genes supresores tumorales (TSG) STK11, KEAP1 o en SMARCA4 se correlacionan con una menor expresión de PD-L1, un estadio clínico más avanzado al diagnóstico, TMB, aneuploidía y se asocian a resistencia primaria a la monoterapia IO. En los pacientes tratados con quimio inmunoterapia, las deleciones en estos genes se asociaron con una peor ORR (30 vs 45%), supervivencia libre de progresión (PFS) (HR 1,5) y OS (HR 1,6)[37]. Modelos murinos de inactivación de STK11 y KEAP1 demuestran que estos eventos genómicos son mediadores de la evasión inmune y de la resistencia de novo al bloqueo PD-(L)1; el microambiente tumoral (TME) inmune de estos tumores se caracteriza por la acumulación de células mieloides y la ausencia de linfocitos T citotóxicos $CD8^+$. De forma importante, la inactivación de estos TSG, particularmente KEAP1 potencia la sensibilidad al bloqueo inmunológico dual cuando se adicionan agentes anti-CTLA4 comparado con la monoterapia al inducir un incremento significativo en subpoblaciones $CD4^+$ incluyendo linfocitos $T_H1$, linfocitos T efectores de memoria remodelando así la presentación antigénica y la composición del TME[38].

No todas las comutaciones se asocian con un desenlace adverso; en pacientes con mutación KRAS G12C y alta expresión de PD-L1, la comutación TP53 identifica un subgrupo de pacientes con desenlaces muy favorables a la monoterapia IO por una mayor ORR (69 vs 46%), PFS (HR 0,59, p=0,009) y OS (HR 0,72, p=0,16) mediados por una vía de señalización de interferón gamma hiperactiva y un TME proinflamatorio[39]. La Tabla 2 presenta las principales diferencias genotípicas en el NSCLC entre pacientes expuestos y no expuestos al humo de combustión del tabaco.

**Tabla 2.**

Diferencias moleculares en NSCLC entre fumadores y no fumadores.

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

**Alteraciones recurrentes en vías clave:** en el LUAD existen aberraciones recurrentes en las vías RTK/RAS/RAF (76%), PI3K-mTOR (25%), p53 (63%), alteraciones de los reguladores del ciclo celular (64%) y mutaciones en diversos factores de cromatina y de empalme del RNA (49%). Se han descrito 3 patrones de mTOR: 1) Activación basal de mTOR, 2) tumores con mayor actividad de mTOR en asocio con mutaciones inactivadoras de STK11 o expresión combinada baja de STK11 y baja activación de AMPK, y 3) tumores con mayor actividad de mTOR acompañados con activación de AKT, comutación PIK3CA o ambos[12]. CDKN2A, el gen supresor de tumores que codifica las proteínas $p16^{INKA4}$ y $p14^{ARF}$ se encuentra inactivado en el 72% de los LUSC por mecanismos diversos como silenciamiento epigenético por metilación (21%), mutaciones inactivadoras (18%), omisión del exón 1β (4%) y deleción homocigota (29%) (13).

## Microambiente tumoral

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

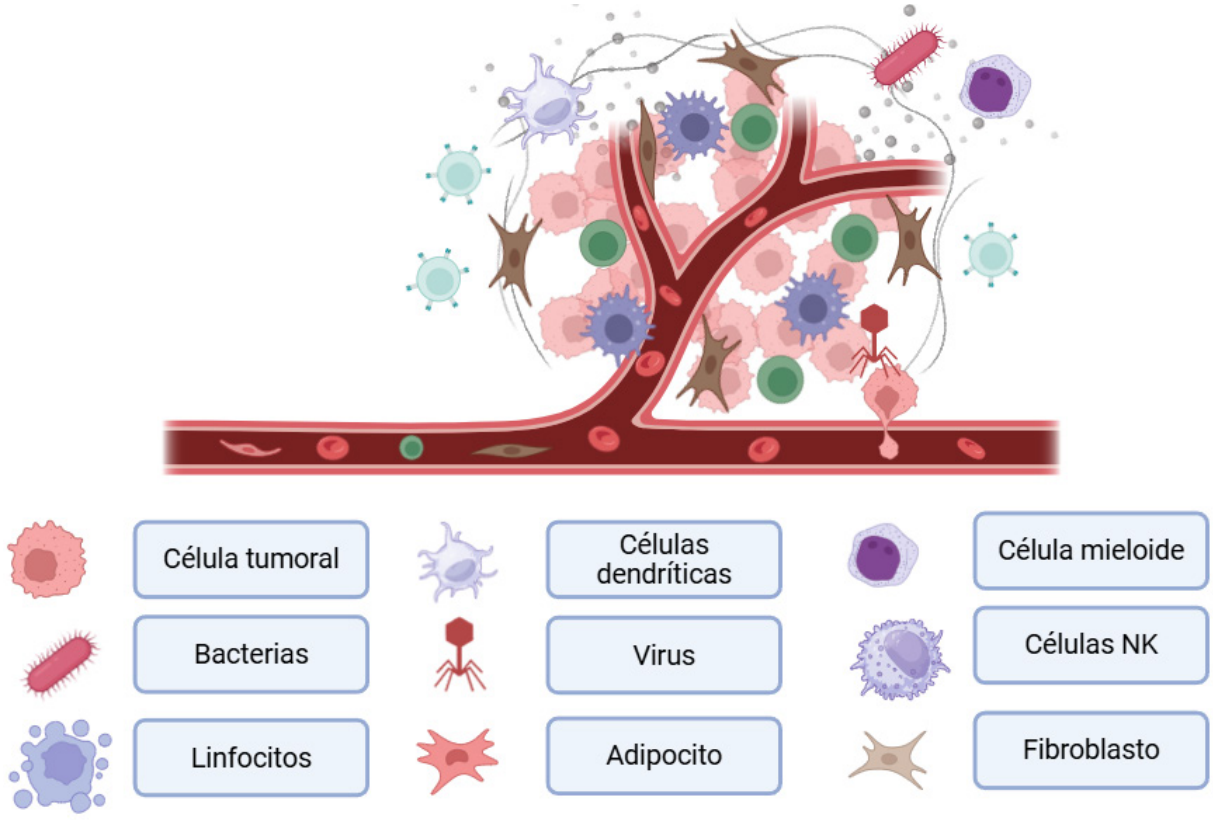
Algunas mutaciones tienen un impacto significativo en el TME, como la inactivación del supresor tumoral serina/treonina quinasa 11 (STK11) que induce la acumulación de neutrófilos inmunosupresores y pérdida de la expresión de PD-L1 con un impacto negativo en los TILS[42]. Hasta 64 diferentes tipos celulares pueden infiltrar al TME. El análisis multiómico segrega la composición de este en al menos 3 grupos inmunes denominados como caliente, frio - tumor enriquecido y, por último, el enriquecido en tejido normal; este último puede tener una regulación inmune

bidireccional siendo la mutación STK11 un fuerte regulador a la baja de la activación inmune por un incremento en la infiltración de células dendríticas y macrófagos, así como una firma de degranulación del neutrófilo[43].

Recientemente, se han hecho esfuerzos para identificar los cambios en el TME asociados a resistencia primaria y adquirida a los ICIs han arrojado datos importantes indicando una mayor expresión de interferón gamma y un cambio a linfocitos T exhaustos favoreciendo la resistencia adquirida, y niveles bajos de linfocitos B y células dendríticas mediando la resistencia primaria[44]. La identificación de firmas de ADN microbiano en regiones anatómicas consideradas previamente estériles y el descubrimiento de bacterias, virus y hongos colonizando el TME, con una composición diferente a la del pulmón sano circundante, ha dado una nueva dimensión a la biología del cáncer; la complejidad de los estudios metagenómicos y su asociación con el cáncer ha sido sujeto de debate; sin embargo, especies como firmicutes, proteobacteria, bacteroidetes entre otras muchas, coexisten en el TME modulando la carcinogénesis, evasión inmune, respuesta terapéutica y metástasis[45]. La Figura 2 describe los componentes del TME en el carcinoma pulmonar de células no pequeñas.

**Figura 2.**

Componentes del microambiente tumoral en el NSCLC.



**Micro vesículas**

El transporte de moléculas vía vesículas extracelulares (EV) es un regulador clave en la comunicación intracelular dentro del TME. Las EV se pueden clasificar en diferentes tipos de acuerdo con su formación y liberación como exosomas, micro vesículas, cuerpos apoptóticos[46], y también por su origen en EV derivadas de células madre mesenquimales, derivadas de células natural killers (NK), derivadas de tumor, entre otros[47].

Los exosomas son pequeñas biovesículas (30-100 nm) derivadas de vías endosómicas con una doble capa lipídica que transportan una variedad de moléculas incluyendo proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Al poseer proteínas de superficie específicas, los exosomas pueden conectarse con células específicas y facilitar la comunicación entre células madre tumorales con otras células tumorales y los cambios fenotípicos en el TME, promoviendo el crecimiento tumoral[48] y la resistencia terapéutica[49]; adicionalmente promueven la activación de linfocitos T CD4+, al contener complejo mayor de histocompatibilidad clase II y CD86[50], entre otras funciones reguladores vitales como la metástasis[51] y la evasión tumoral al preparar el nicho premetastásico alterando la matriz extracelular (ECM), la promoción de la angiogénesis, la EMT y la resistencia farmacológica[47]. Adicionalmente, pueden suprimir la inmunidad ya que transportan moléculas inmunosupresoras que inhiben la activación de los linfocitos T y promueven la expansión de linfocitos T reguladores[52]. En el LC, los exosomas derivados de células madre tumorales incrementan la migración e invasión tumoral regulando al alza N-cadherina, vimentina, MMP-9 y MMP-1miR-210-3p a través del receptor FGFRL1[53]; otros exosomas han sido vinculados en resistencia a agentes platinados y EGFR TKIs[50].

**Multiómica**

La evaluación de las trayectorias proteogenómicas del tejido pulmonar normal, en comparación con lesiones preinvasivas y el LC, ha aportado luz sobre la arquitectura implicada en la progresión tumoral. Zhan y colaboradores, han identificado tres subtipos proteómicos y deleciones de 4q12 como eventos claves asociados con la progresión tumoral y el pronóstico oncológico[54]. Aunque la caracterización molecular ha descrito un número significativo de adicciones oncogénicas y facilitado el desarrollo de TKIs altamente efectivos en NSCLC asociado a mutaciones en EGFR, ALK, BRAF, ERBB2, FGFR, KRAS, MET, NRG1, NTRK, ROS1 y RET, una proporción significativa de LUAD permanece en una zona gris, aun sin alteraciones accionables identificadas.

La caracterización proteogenómica exhaustiva permite avanzar en la taxonomía tumoral y en la oncogénesis, segregando el LUAD en al menos cuatro grupos. Los grupos 1 y 4 se traslapan con los grupos caracterizados previamente basados en mRNA, siendo el inflamatorio-proximal (C1) asociado con señalización inmune por incremento en la expresión de genes relacionados con el sistema inmunológico, TP53 enriquecido, STK11 no mutado y un fenotipo metilador de islas de CpG (CIMP) alto, y el de la unidad respiratoria terminal (C4) asociado con metabolismo surfactante, señalización MAPK1/MAPK3, regulación MECP2 y organización de cromatina en el acetilproteoma, enriquecido para mutaciones EGFR y fusiones EML4-ALK. El grupo proliferativo-proximal se subdivide en 2, un subgrupo (C2) presente en pacientes occidentales enriquecido en EGFR y TP53 no mutados y CIMP intermedio, y el grupo 3 (C3) enriquecido en pacientes vietnamitas y con mutación STK11[43].

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

fusión ALK que incluyen fosforilación de SND1, HDLBP y ARHGEF5, proporcionando nuevas perspectivas sobre la señalización oncogénica, marcadores diagnósticos y accionabilidad de fusiones de ALK[43]. El análisis proteogenómico expone también vulnerabilidades explotables terapéuticamente asociadas con mutaciones KRAS (SOS1) así como en EGFR y ALK (PTPN1), el incremento en el riesgo del tromboembolismo venoso (VTE) en pacientes con LC, así como los riesgos de la anticoagulación profiláctica; el análisis proteico sugiere que el manejo anticoagulante en estos pacientes puede ser personalizado por el tipo de mutaciones, cubriendo una brecha en la evidencia actual para la profilaxis y tratamiento del VTE[43].

**Oncología traslacional**

El mejor entendimiento de los fenómenos biológicos y su evolución incluso a nivel de células aisladas tumorales representa también una ventana para el desarrollo de nuevos fármacos, combinaciones farmacológicas y, como fin último, la intercepción del cáncer. Las terapias moleculares para el manejo del NSCLC irrumpieron desde finales del siglo pasado; habiendo eludido la mutación KRAS el bloqueo farmacológico dirigido, los EGFR-TKIs irrumpieron primero en el escenario terapéutico en poblaciones no seleccionadas[55] y solo hasta 2015, los inhibidores del punto de control inmunológico (ICI) alcanzaron la primera aprobación regulatoria para el manejo del NSCLC en segunda línea[56]. Desde entonces, una miríada de TKIs y fármacos de IO han dado forma a una nueva era en el tratamiento del LC. Una de las principales limitantes de la TT es la emergencia de clones resistentes. El paradigma actual de la oncología a partir del mejor entendimiento de los mecanismos de resistencia adquirida es la prevención de su surgimiento[16], requiriendo un enfoque en la clona dominante y simultáneamente en subclonas para obtener un beneficio más duradero[57].

**Diagnóstico:** a la fecha, los fármacos dirigidos a bloquear los mediadores de la diseminación metastásica no han incursionado satisfactoriamente en el manejo de las micro metástasis. La futura identificación de biomarcadores de enfermedad micro metastásica inactiva, potencialmente la detección de DNA circulante tumoral, o la determinación de células tumorales diseminadas en médula ósea pueden proveer avenidas para el desarrollo de biomarcadores predictivos en tiempo real, discriminando mejor los pacientes que deben iniciar o continuar terapia sistémica para controlar las micro metástasis vs optar por observación[11]. Plataformas de tamizaje genómico que usan secuenciación transcriptómica completa como la LC-SCRUM-Asia permiten la identificación de nuevas fusiones accionables como la LTK-CLIP1 en 0,4% de los pacientes; Izumi y colaboradores demostraron la actividad quinasa de esta proteína de fusión[58].

Los exosomas actúan como transductores de señalización entre células y diversas funciones biológicas. La expresión anormal del RNA circular (circRNA), una forma de RNA no codificante estable en los exosomas, se ha asociado como biomarcador y potencial diana farmacológica en múltiples condiciones, incluido el LC. Una selección de circRNA detectado vía reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa reversa (RT-qPCR) en pacientes con LUAD temprano tiene el potencial de aportar en el diagnóstico temprano de la enfermedad[59] facilitado por la potencial evaluación de estos en sangre, saliva u orina. No obstante, la regulación al alza o a la baja de los exosomas se cuantifica en centenares; algunos, como el circ-0043273, circ-0033861 y circ-0011959 han capturado la atención para exploración de potencial función y biomarcación para LUAD[60]. Múltiples técnicas como la ultra centrifugación, exclusión por cromatografía, precipitación polimérica, inmuno afinidad entre otras, han sido desarrolladas para el aislamiento de los exosomas, cada

una con potenciales ventajas y desventajas[50].

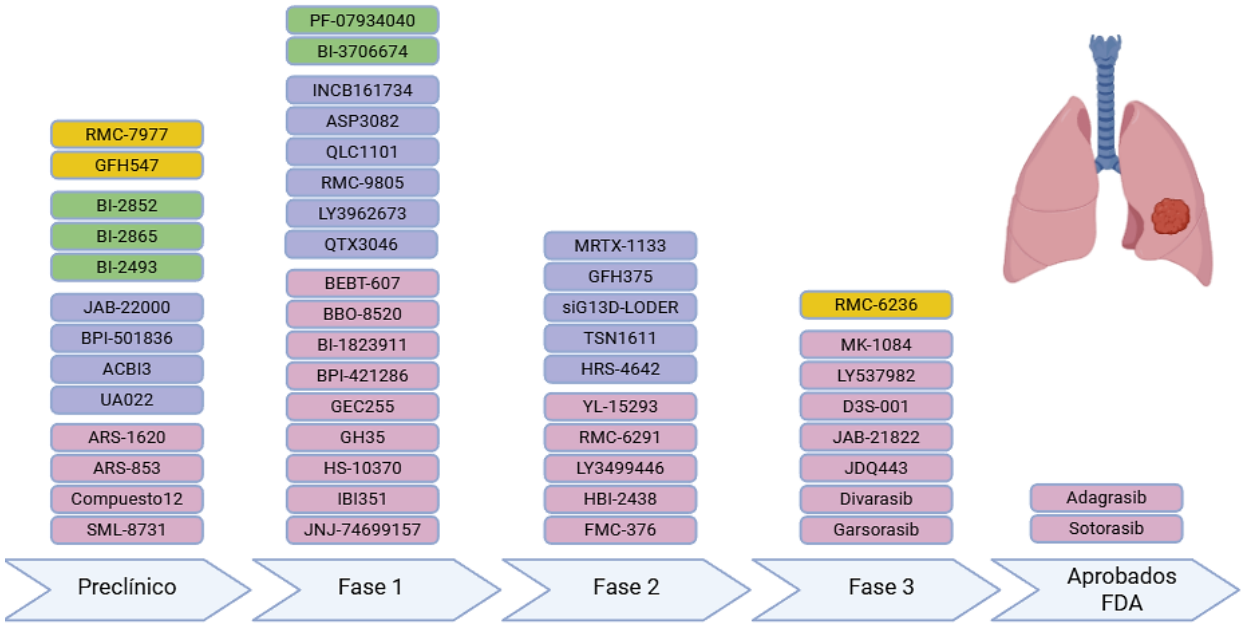
**Terapia:** la potencial aplicabilidad de los diferentes aspectos inherentes a la biología tumoral en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que involucran la combinación de fármacos ya existentes y el desarrollo de nuevos grupos farmacológicos es inagotable. Muchos pacientes con NSCLC exhiben un beneficio clínico limitado a la quimioterapia limitado por los efectos adversos, resistencia inducida y la modificación del TME hacia un fenotipo frío[44]. La divergencia existente entre la resistencia primaria y secundaria con el uso de IO justifica el desarrollo de aproximaciones terapéuticas diferentes tras la progresión; la incorporación de moléculas que puedan reclutar y reactivar a los linfocitos T exhaustos puede resultar atractiva en la resistencia secundaria, mientras que el uso de moléculas con menor dependencia del sistema inmune como los conjugados anticuerpo fármaco o la terapia radio ligando, pueden aportar en el escenario de la resistencia primaria[44].

La incursión de múltiples TKI para el manejo de AGA representa un aporte importante en las últimas décadas, su reciente incorporación en el manejo del LC en ventana de curación ha aportado un beneficio destacado en supervivencia libre de recurrencia y OS, cambiando el panorama terapéutico de los pacientes con LUAD[61–63]. Las TT son terapias antitumorales diseñadas para inhibir los productos proteicos de los oncogenes activados o sus vías oncogénicas resultantes[64]; aunque estas tienen un rol citotóxico, el mayor beneficio deriva en retrasar la recurrencia de la enfermedad en una población no seleccionada de pacientes que no fueron curados por la terapia radical quirúrgica o radioterápica. Ingentes esfuerzos para disgregar mejor a los pacientes a través de la enfermedad molecular residual (MRD) representará un nuevo paso en la medicina personalizada y logrará reducir la toxicidad farmacológica y financiera[65]. En el escenario de enfermedad avanzada, una pequeña pero significativa proporción de pacientes con AGA progresa en los primeros 3 meses tras el inicio de la TT, y una proporción similar se ha evidenciado en los estudios que han evaluado combinaciones de terapia anti-EGFR con quimioterapia o con biespecíficos. El mejor entendimiento de los mecanismos que median la resistencia primaria a la TT es de capital importancia para mejorar los desenlaces en estos pacientes[66].

Los inhibidores aleloespecíficos y los paninhibidores de KRAS han hecho la transición desde los estudios preclínicos hasta los ensayos clínicos y tienen un potencial significativo para mejorar los desenlaces de pacientes con mutaciones más allá de la G12C en los próximos años. Comparado con la población $KRAS^{non\text{-}G12D}$, el NSCLC con mutación $KRAS^{G12D}$ se caracteriza por tener una menor carga tabáquica, una menor TMB, ser enriquecido en LCINS y en comutaciones a nivel de NKX2-1/TTF-1 y CDKN2A; los pacientes con mutación $KRAS^{G12D}$ que reciben IO tienen desenlaces oncológicos peores cuando reciben monoterapia IO, pero no cuando reciben combinaciones de quimioterapia e inmunoterapia (67). Adicionalmente, en el estudio POSEIDON, en 19% de los pacientes se documentó mutación $KRAS^{G12D}$, en quienes no se observó un beneficio en OS con la combinación de quimioterapia más durvalumab pero si con la combinación de quimioterapia, durvalumab y tremelimumab[68]. La Figura 3 incluye diversas terapias blanco dirigidas contra la vía RAS y sus fases de desarrollo clínico.

**Figura 3.**

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




En ausencia de biomarcadores adecuados para seleccionar los pacientes que reciben inmunoterapia y aún menos para la elección de ICI dual, la expresión de PD-L1 y el TMB ha sido explorada como biomarcador potencial del uso de ICI; niveles elevados de TMB se asocian con infiltración de células inmunes y una respuesta inflamatoria mediada por linfocitos T, resultando en mayor sensibilidad a la IO a lo largo de diferentes expresiones de PD-L1[69]. Sin embargo, en la actualidad persiste una falta de consenso acerca del umbral óptimo para definir el TMB que mejor discrimine la respuesta a la ICI. Los pacientes con mutaciones en STK11 y/o KEAP1 derivan en un beneficio clínico con la combinación de inhibidores de PD-(L)1 y anti-CTLA4, pero no del agente PD-(L)1 en adición a la quimioterapia[38]. Estos datos soportan el uso de combinaciones como las usadas en los estudios POSEIDON[70] y CM9LA[71] para atenuar la resistencia a la inhibición PD-(L)1 en estos pacientes.

El ácido láctico (LA), un producto derivado del metabolismo tumoral y del TME, favorece la acidosis, angiogénesis, inmunosupresión, proliferación celular y también modifica el paisaje inmune al suprimir la proliferación de células efectoras inmunes[72,73]; algunos compuestos farmacológicos pueden prevenir la resistencia a cisplatino mediada por LA afectando el eje FBXO22/p53 a través de FOXO3 y modificar el TME inmunosupresor[74].

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

un rol inhibitorio complejo[47]. La ingeniería de exosomas es un desarrollo tecnológico que puede representar un importante avance terapéutico ya que permite modificar y potenciar sus funciones al tener el potencial de ser el vehículo de TT, factores proapoptóticos, antiinflamatorios o terapias basadas en RNA o ácido desoxirribonucleico (DNA)[47]. La asociación de las células T con receptores de antígeno quimérico (CAR T) con los exosomas debe investigarse; en la actualidad existen múltiples plataformas que servirán como base para decodificar su complejidad, trasladarla a una actividad molecular accionable farmacológicamente y soportar decisiones terapéuticas personalizadas[75,76]. Adicionalmente, Chan y colaboradores han evaluado el potencial terapéutico de las EV derivadas de NK[77]. Las EV derivadas de células madre mesenquimales de la médula ósea pueden entregar miRNA-LET-7i, lo que reduce la proliferación celular a través del eje KKM3A/DCLK1/FXYD3[78]. En la actualidad, hay estudios preclínicos y clínicos en curso con diferentes modalidades terapéuticas que impactan diversas áreas, como la resistencia a la quimioterapia y la radioterapia[79], la combinación de exosomas con terapia fotodinámica o fototérmica, la edición génica mediante CRISPR/Cas9, entre otros[80]. Los inhibidores de la biogénesis exosómica también constituyen una aproximación terapéutica emergente para el cáncer[49].

El LC también puede ser una enfermedad demográficamente distintiva, con una incidencia distinta de AGAs. En los países del este asiático predomina el LCINS, especialmente en mujeres, con inicio de enfermedad temprana y el predominio de mutaciones EGFR. Este panorama genómico es significativamente diferente de los estudios que incluyen pacientes con LC fumadores, identificándose 5 perfiles mutacionales similares a los mutágenos endógenos y agentes ambientales[81].

Las firmas mutacionales de APOBEC explican el desarrollo temprano de otros tipos de cáncer como el carcinoma escamocelular de piel en personas con epidermólisis ampollosa distrófica recesiva[82]. La firma mutacional de mujeres jóvenes con LUAD temprano sin mutación EGFR revela una alta prevalencia de transiciones C>T y señalización APOBEC, que se asocia con una supervivencia libre de progresión prolongada con ICI[81,83], lo que sugiere una utilidad potencial de la firma de APOBEC para seleccionar pacientes que puedan responder a inmunoterapia [81].

De forma muy preliminar, Zha y colaboradores demostraron una respuesta terapéutica intrigante en pacientes con NSCLC y activación de ALK dirigida por RNasa1 (RDAA-positivo) tras ser tratados con inhibidores de ALK, proponiendo una nueva estrategia diagnóstica y terapéutica en pacientes sin AGA[24]. En la misma proporción, Izumi y colaboradores demostraron una respuesta notable a lorlatinib a nivel de modelos celulares y en pacientes con fusiones LTK-CLIP1, así como las mutaciones de resistencia como la L650F que pueden ser superadas con inhibidores de siguiente generación como gilteritinib[58,84]. Futuras investigaciones deben establecer el impacto de la comutación U2AF1 en LUAD, particularmente en fusiones ROS1 y otras AGA, así como la actividad terapéutica de los TKIs o combinaciones[17]. La Tabla 3 presenta una descripción detallada de la influencia de las comutaciones en la respuesta tumoral del NSCLC.

**Tabla 3.**

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

| Mutación | Co-mutación | Frecuencia (%) | Impacto en la terapia | Mecanismo |
|---|---|---|---|---|
| KRAS | TP53 | 40 | Mejor desenlace con la IO (ORR 69 vs 46%) | Firma IFN-gamma hiperactiva; TME pro inflamatorio |
| KRAS | STK11 | 20 | Resistencia primaria a IO; peor PFS/OS | Evasión inmune; acumulación células mielodes en TME; CD8+ bajo |
| KRAS | KEAP1 | 13 | Resistencia primaria a IO; mejor respuesta a IO dual | Remodelación del TME; Incremento en CD4+ TH1 y linfocitos T de memoria |
| EGFR | TP53 | 60 | Factor pronóstico negativo | Células persistentes resistentes a fármacos |
| ALK | TP53/ CDKN2A/ SMARC4 | 30 | Factor pronóstico negativo | Células persistentes resistentes a fármacos |
| Ninguna | STK11/ KEAP1/ SMARCA4 | 10-20 | Resistencia a IO; menoR expresión de PD-L1 | Estadio clínico más alto al diagnóstico; mayor aneuploidía |

El reconocimiento creciente del microbioma tumoral en LC abre nuevas vías de investigación incluyendo terapias basadas en microbioma[45]. Estudios recientes han dilucidado las complejas interacciones microbiota-huésped, sugiriendo que la terapia dirigida al microbiota intratumoral mediante probióticos o antibióticos puede complementar las terapias actuales. Ciertos microorganismos se han asociado con una regulación al alza de la depuración inmune promoviendo la activación de linfocitos T citotóxicos y NK[85].

## Conclusiones

El LC continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, a pesar de los avances significativos en la comprensión de la biología molecular. La caracterización molecular ha permitido descifrar numerosas AGA, transformando el paradigma terapéutico mediante el uso racional de inhibidores de tirosina quinasa (TKI) e impactando los desenlaces oncológicos de alto valor. Sin embargo, la heterogeneidad tumoral, la evolución clonal y los mecanismos de resistencia primaria y adquirida limitan las respuestas sostenidas y la curación.

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

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

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

En oncología traslacional, herramientas como ADN tumoral circulante, exosomas y plataformas de secuenciación avanzada aportan en el diagnóstico precoz y monitoreo en tiempo real. Estrategias terapéuticas de nuevo desarrollo, incluyendo inhibidores pan-KRAS, conjugados anticuerpo-fármaco, terapias contra microvesículas y modulación del microbioma, abren escenarios para abordar la resistencia.

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

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

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

## Referencias

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin [Internet]. 2024;74(3):229-263. Disponible en: https://doi.org/10.3322/caac.21834

2. Cardona AF, Mejía SA, Viola L, Chamorro DF, Rojas L, Ruíz-Patiño A, et al. Lung Cancer in Colombia. J Thorac Oncol [Internet]. 2022;17(8):953-960. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.02.015

3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin [Internet]. 2024;74(3):229-263. Disponible en: https://doi.org/10.3322/caac.21834

4. Jani CT, Kareff SA, Morgenstern-Kaplan D, Salazar AS, Hanbury G, Salciccioli JD, et al. Evolving trends in lung cancer risk factors in the ten most populous countries: an analysis of data from the 2019 Global Burden of Disease Study. EClinicalMedicine [Internet]. 2025;79:103033. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.103033

5. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: Epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. Mayo Clin Proc [Internet]. 2008;83(5):584-594. Disponible en: https://doi.org/10.4065/83.5.584

6. Yano T, Miura N, Takenaka T, Haro A, Okazaki H, Ohba T, et al. Never-smoking nonsmall cell lung cancer as a separate entity: Clinicopathologic features and survival. Cancer

[Internet]. 2008;113(5):1012-1018. Disponible en: https://doi.org/10.1002/cncr.23679

7. Toh CK, Gao F, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Yap SP, et al. Never-smokers with lung cancer: Epidemiologic evidence of a distinct disease entity. J Clin Oncol [Internet]. 2006;24(15):2245-2251. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.8033

8. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet [Internet]. 2016;387(10026):1415-1426. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00004-0

9. Chen H, Carrot-Zhang J, Zhao Y, Hu H, Freeman SS, Yu S, et al. Genomic and immune profiling of pre-invasive lung adenocarcinoma. Nat Commun [Internet]. 2019;10(1):5472. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41467-019-13460-3

10. Lengel HB, Mastrogiacomo B, Connolly JG, Tan KS, Liu Y, Fick CN, et al. Genomic mapping of metastatic organotropism in lung adenocarcinoma. Cancer Cell [Internet]. 2023;41(5):970-985.e7. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.03.018

11. Gerstberger S, Jiang Q, Ganesh K. Metastasis. Cell [Internet]. 2023;186(8):1564-1579. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.003

12. Collisson EA, Campbell JD, Brooks AN, Berger AH, Lee W, Chmielecki J, et al. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma: The Cancer Genome Atlas Research Network. Nature [Internet]. 2014;511(7511):543-550. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature13385

13. Hammerman PS, Voet D, Lawrence MS, Voet D, Jing R, Cibulskis K, et al. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. Nature [Internet]. 2012;489(7417):519-525. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature11404

14. Naranbhai V, Viard M, Dean M, Groha S, Braun DA, Labaki C, et al. HLA-A*03 and response to immune checkpoint blockade in cancer: an epidemiological biomarker study. Lancet Oncol [Internet]. 2022;23(1):172-184. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00582-9

15. Ahrendt SA, Hu Y, Buta M, McDermott MP, Benoit N, Yang SC, et al. p53 mutations and survival in stage I non-small-cell lung cancer: Results of a prospective study. J Natl Cancer Inst [Internet]. 2003;95(13):961-970. Disponible en: https://doi.org/10.1093/jnci/95.13.961

16. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. Nature [Internet]. 2018;553(7689):446-454. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature25183

17. Esfahani MS, Lee LJ, Jeon YJ, Flynn RA, Stehr H, Hui AB, et al. Functional significance of U2AF1 S34F mutations in lung adenocarcinomas. Nat Commun [Internet]. 2019;10(1):5712. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41467-019-13392-y

18. Hill W, Lim EL, Weeden CE, Lee C, Augustine M, Chen K, et al. Lung adenocarcinoma promotion by air pollutants. Nature [Internet]. 2023;616(7955):159-167. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41586-023-05874-3

19. Arrieta O, Cardona AF, Martín C, Más-López L, Corrales-Rodríguez L, Bramuglia G, et al. Updated frequency of EGFR and KRAS mutations in NonSmall-cell lung cancer in Latin America: The Latin-American consortium for the investigation of lung cancer (CLICaP). J Thorac Oncol [Internet]. 2015;10(5):838-843. Disponible en: https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000481

20. Saldanha EF, Cordeiro de Lima VC, Fares A, Corassa M, Gil-Santana L, Arrieta O, et al. Real-world characteristics and outcomes of ERBB2-mutant NSCLC in Latin American patients (CLICaP). Oncologist [Internet]. 2025;30(2). Disponible en: https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae347

21. Fois SS, Paliogiannis P, Zinellu A, Fois AG, Cossu A, Palmieri G. Molecular epidemiology of the main druggable genetic alterations in non-small cell lung cancer. Int J Mol Sci [Internet]. 2021;22(2):612. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms22020612

22. Voena C, Ambrogio C, Iannelli F, Chiarle R. ALK in cancer: from function to therapeutic targeting. Nat Rev Cancer [Internet]. 2025;25(5):359-378. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41568-025-00797-9

23. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. Nature [Internet]. 2018;553(7689):446-454. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature25183

24. Zha Z, Liu C, Yan M, Chen C, Yu C, Chen Y, et al. RNase1-driven ALK-activation is an oncogenic driver and therapeutic target in non-small cell lung cancer. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2025;10(1):124. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41392-025-02206-x

25. Reva B, Antipin Y, Sander C. Predicting the functional impact of protein mutations: Application to cancer genomics. Nucleic Acids Res [Internet]. 2011;39(17):e118. Disponible en: https://doi.org/10.1093/nar/gkr407

26. Chen M, Xu Y, Zhao J, Zhong W, Zhang L, Bi Y, et al. Concurrent Driver Gene Mutations as Negative Predictive Factors in Epidermal Growth Factor Receptor-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. EBioMedicine [Internet]. 2019;42:304-310. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.023

27. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. J Natl Cancer Inst [Internet]. 2005;97(5):339-346. Disponible en: https://doi.org/10.1093/jnci/dji055

28. Chen M, Xu Y, Zhao J, Zhong W, Zhang L, Bi Y, et al. Concurrent Driver Gene Mutations as Negative Predictive Factors in Epidermal Growth Factor Receptor-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. EBioMedicine [Internet]. 2019;42:304-310. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.023

29. Galetta D, Catino A, Misino A. Concomitant EGFR mutations/ALK rearrangements: Beyond a simple dual target. Transl Lung Cancer Res [Internet]. 2016;5(1):143-144. Disponible en: https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2016.01.09

30. Lo Russo G, Imbimbo M, Corrao G, Proto C, Signorelli D, Vitali M, et al. Concomitant EML4-ALK rearrangement and EGFR mutation in non-small cell lung cancer patients: A literature review of 100 cases. Oncotarget [Internet]. 2017;8(35):59889-59900.

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

31. Baldi L, Mengoli MC, Bisagni A, Banzi MC, Boni C, Rossi G. Concomitant EGFR mutation and ALK rearrangement in lung adenocarcinoma is more frequent than expected: Report of a case and review of the literature with demonstration of genes alteration into the same tumor cells. Lung Cancer [Internet]. 2014;86(2):291-295. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.09.011

32. Awad MM, Liu S, Rybkin II, Arbour KC, Dilly J, Zhu VW, et al. Acquired Resistance to KRAS G12C Inhibition in Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2021;384(25):2382-2393. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105281

33. Chmielecki J, Gray JE, Cheng Y, Ohe Y, Imamura F, Cho BC, et al. Candidate mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. Nat Commun [Internet]. 2023;14(1):1070. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41467-023-35961-y

34. Isermann T, Sers C, Der CJ, Papke B. KRAS inhibitors: resistance drivers and combinatorial strategies. Trends Cancer [Internet]. 2025;11(2):91-116. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.trecan.2024.11.009

35. Scheffler M, Ihle MA, Hein R, Merkelbach-Bruse S, Scheel AH, Siemanowski J, et al. K-ras Mutation Subtypes in NSCLC and Associated Co-occuring Mutations in Other Oncogenic Pathways. J Thorac Oncol [Internet]. 2019;14(4):606-616. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.12.013

36. Tu X, Lu Z, Hei F, Zhang T, Wang X, Chen D, et al. Putative mechanisms of primary resistance to EGFR-targeted therapies: A retrospective study. Lung Cancer [Internet]. 2024;197:107942. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.107998

37. Gandhi MM, Elkrief A, Moore CG, Ricciuti B, Alessi JV, Richards AL, et al. Gene Copy Deletion of STK11, KEAP1, and SMARCA4: Clinicopathologic Features and Association With the Outcomes of Immunotherapy With or Without Chemotherapy in Nonsquamous NSCLC. J Thorac Oncol [Internet]. 2025;20(6):725-738. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2025.01.016

38. Skoulidis F, Araujo HA, Do MT, Qian Y, Sun X, Cobo AG, et al. CTLA4 blockade abrogates KEAP1/STK11-related resistance to PD-(L)1 inhibitors. Nature [Internet]. 2024;635(8038):462-471. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41586-024-07943-7

39. Bischoff P, Reck M, Overbeck T, Christopoulos P, Rittmeyer A, Lüders H, et al. Outcome of First-Line Treatment With Pembrolizumab According to KRAS/TP53 Mutational Status for Nonsquamous Programmed Death-Ligand 1–High (≥50%) NSCLC in the German National Network Genomic Medicine Lung Cancer. J Thorac Oncol [Internet]. 2024;19(5):803-817. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.12.015

40. Robinson DR, Wu YM, Lonigro RJ, Vats P, Cobain E, Everett J, et al. Integrative clinical genomics of metastatic cancer. Nature [Internet]. 2017;548(7667):297-303. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature23306

41. McGranahan N, Furness AJS, Rosenthal R, Ramskov S, Lyngaa R, Saini SK, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. Science [Internet].

2016;351(6280):1463-1469. Disponible en: https://doi.org/10.1126/science.aaf1490

42. Koyama S, Akbay EA, Li YY, Aref AR, Skoulidis F, Herter-Sprie GS, et al. STK11/LKB1 deficiency promotes neutrophil recruitment and proinflammatory cytokine production to suppress T-cell activity in the lung tumor microenvironment. Cancer Res [Internet]. 2016;76(5):999-1008. Disponible en: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1439

43. Gillette MA, Satpathy S, Cao S, Dhanasekaran SM, Vasaikar SV, Krug K, et al. Proteogenomic Characterization Reveals Therapeutic Vulnerabilities in Lung Adenocarcinoma. Cell [Internet]. 2020;182(1):200-225.e35. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.013

44. Lee LH, Xu X, Mourikis T, Tang F, Fairchild L, Ji L, et al. Defining Non–small Cell Lung Cancer Tumor Microenvironment Changes at Primary and Acquired Immune Checkpoint Inhibitor Resistance Using Clinical and Real-World Data. Cancer Res Commun [Internet]. 2025;5(6):1049-1059. Disponible en: https://doi.org/10.1158/2767-9764.crc-24-0605

45. Zhao Y, Yang Z, Wu D, Zhao H. Dissecting the intratumoral microbiome landscape in lung cancer. Front Immunol [Internet]. 2025;16:1614731. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1614731

46. Doyle LM, Wang MZ. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis. Cells [Internet]. 2019;8(7):727. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cells8070727

47. Lin H, Zhou J, Ding T, Zhu Y, Wang L, Zhong T, et al. Therapeutic potential of extracellular vesicles from diverse sources in cancer treatment. Eur J Med Res [Internet]. 2024;29(1):350. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s40001-024-01937-x

48. Liu X, Jiang F, Wang Z, Tang L, Zou B, Xu P, et al. Hypoxic bone marrow mesenchymal cell-extracellular vesicles containing miR-328-3p promote lung cancer progression via the NF2-mediated Hippo axis. J Cell Mol Med [Internet]. 2021;25(1):96-109. Disponible en: https://doi.org/10.1111/jcmm.15865

49. Santos P, Almeida F. Role of exosomal mirnas and the tumor microenvironment in drug resistance. Cells [Internet]. 2020;9(6):1450. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cells9061450

50. Zabeti Touchaei A, Norollahi SE, Najafizadeh A, Babaei K, Bakhshalipour E, Vahidi S, et al. Therapeutic combinations of exosomes alongside cancer stem cells (CSCs) and of CSC-derived exosomes (CSCEXs) in cancer therapy. Cancer Cell Int [Internet]. 2024;24(1):334. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12935-024-03514-y

51. Deng Y, Zhang L, Luo R. LINC01783 facilitates cell proliferation, migration and invasion in non-small cell lung cancer by targeting miR-432-5p to activate the notch pathway. Cancer Cell Int [Internet]. 2021;21(1):234. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12935-021-01912-0

52. Hosseini R, Asef-Kabiri L, Yousefi H, Sarvnaz H, Salehi M, Akbari ME, et al. The roles of tumor-derived exosomes in altered differentiation, maturation and function of dendritic cells. Mol Cancer [Internet]. 2021;20(1):83. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12943-021-01376-w

53. Wang L, He J, Hu H, Tu L, Sun Z, Liu Y, et al. Lung CSC-derived exosomal miR-210-3p contributes to a pro-metastatic phenotype in lung cancer by targeting FGFRL1. J Cell Mol Med [Internet]. 2020;24(11):6324-6339. Disponible en: https://doi.org/10.1111/jcmm.15274

54. Zhang Y, Fu F, Zhang Q, Li L, Liu H, Deng C, et al. Evolutionary proteogenomic landscape from pre-invasive to invasive lung adenocarcinoma. Cell Rep Med [Internet]. 2024;5(1):101358. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101358

55. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2003;21(12):2237-2246. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2003.10.038

56. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2015;373(2):123-135. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627

57. Blakely CM, Watkins TBK, Wu W, Gini B, Chabon JJ, McCoach CE, et al. Evolution and clinical impact of co-occurring genetic alterations in advanced-stage EGFR-mutant lung cancers. Nat Genet [Internet]. 2017;49(12):1693-1704. Disponible en: https://doi.org/10.1038/ng.3990

58. Izumi H, Matsumoto S, Liu J, Tanaka K, Mori S, Hayashi K, et al. The CLIP1–LTK fusion is an oncogenic driver in non-small-cell lung cancer. Nature [Internet]. 2021;600(7888):319-323. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41586-021-04135-5

59. Chen F, Huang C, Wu Q, Jiang L, Chen S, Chen L. Circular RNAs expression profiles in plasma exosomes from early-stage lung adenocarcinoma and the potential biomarkers. J Cell Biochem [Internet]. 2019;121(3):2525-2533. Disponible en: https://doi.org/10.1002/jcb.29475

60. Zhu W, Zhang H, Tang L, Fang K, Lin N, Huang Y, et al. Identification of a Plasma Exosomal lncRNA- and circRNA-Based ceRNA Regulatory Network in Patients With Lung Adenocarcinoma. Clin Respir J [Internet]. 2024;18(10):e70026. Disponible en: https://doi.org/10.1111/crj.70026

61. Lu S, Kato T, Dong X, Ahn MJ, Quang LV, Soparattanapaisarn N, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR -Mutated NSCLC. N Engl J Med [Internet]. 2024;391(7):585-597. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2402614

62. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR -Mutated NSCLC. N Engl J Med [Internet]. 2023;389(2):137-147. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304594

63. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, et al. Alectinib in Resected ALK -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2024;390(14):1265-1276. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310532

64. Chaft JE, Shyr Y, Sepesi B, Forde PM. Preoperative and Postoperative Systemic Therapy for Operable Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2022;40(6):546-

555. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.21.01589

65. Herbst RS, John T, Grohé C, Goldman JW, Kato T, Laktionov K, et al. Molecular residual disease analysis of adjuvant osimertinib in resected EGFR-mutated stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer. Nat Med [Internet]. 2025;31(6):1958-1968. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41591-025-03577-y

66. Qin K, Hou H, Liang Y, Zhang X. Prognostic value of TP53 concurrent mutations for EGFR- TKIs and ALK-TKIs based targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. BMC Cancer [Internet]. 2020;20(1):328. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12885-020-06805-5

67. Ricciuti B, Alessi JV, Elkrief A, Wang X, Cortellini A, Li YY, et al. Dissecting the clinicopathologic, genomic, and immunophenotypic correlates of KRASG12D-mutated non-small-cell lung cancer. Ann Oncol [Internet]. 2022;33(10):1029-1040. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.005

68. Peters S, Cho BC, Luft AV, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy in First-Line Metastatic NSCLC: Five-Year Overall Survival Outcomes From the Phase 3 POSEIDON Trial. J Thorac Oncol [Internet]. 2025;20(1):76-93. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.09.1381

69. Ricciuti B, Wang X, Alessi JV, Rizvi H, Mahadevan NR, Li YY, et al. Association of High Tumor Mutation Burden in Non-Small Cell Lung Cancers with Increased Immune Infiltration and Improved Clinical Outcomes of PD-L1 Blockade Across PD-L1 Expression Levels. JAMA Oncol [Internet]. 2022;8(8):1160-1168. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.1981

70. Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, et al. Durvalumab with or Without Tremelimumab in Combination with Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. J Clin Oncol [Internet]. 2023;41(6):1213-1227. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.22.00975

71. Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. ESMO Open [Internet]. 2021;6(5):100273. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100273

72. Niu D, Luo T, Wang H, Xia Y, Xie Z. Lactic acid in tumor invasion. Clin Chim Acta [Internet]. 2021;522:61-69. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.08.011

73. Wang JX, Choi SYC, Niu X, Kang N, Xue H, Killam J, et al. Lactic acid and an acidic tumor microenvironment suppress anticancer immunity. Int J Mol Sci [Internet]. 2020;21(21):8363. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms21218363

74. Bo W, Wang X, Yu N, Wang C, Liu C. Shenqifuzheng injection inhibits lactic acid-induced cisplatin resistance in NSCLC by affecting FBXO22/p53 axis through FOXO3. Respir Res [Internet]. 2024;25(1):396. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12931-024-03013-8

75. Gutiérrez-Sandoval R, Gutiérrez-Castro F,

Muñoz-Godoy N, Rivadeneira I, Sobarzo A, Alarcón L, et al. The Design of a Multistage Monitoring Protocol for Dendritic Cell-Derived Exosome (DEX) Immunotherapy: A Conceptual Framework for Molecular Quality Control and Immune Profiling. Int J Mol Sci [Internet]. 2025;26(12):5444. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms26125444

76. Samadani AA, Keymoradzdeh A, Shams S, Soleymanpour A, Rashidy-Pour A, Hashemian H, et al. CAR T-cells profiling in carcinogenesis and tumorigenesis: An overview of CAR T-cells cancer therapy. Int Immunopharmacol [Internet]. 2021;90:107201. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107201

77. Chan AML, Cheah JM, Lokanathan Y, Ng MH, Law JX. Natural Killer Cell-Derived Extracellular Vesicles as a Promising Immunotherapeutic Strategy for Cancer: A Systematic Review. Int J Mol Sci [Internet]. 2023;24(4):4026. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms24044026

78. Liu J, Feng Y, Zeng X, He M, Gong Y, Liu Y. Extracellular vesicles-encapsulated let-7i shed from bone mesenchymal stem cells suppress lung cancer via KDM3A/DCLK1/FXYD3 axis. J Cell Mol Med [Internet]. 2021;25(4):1911-1926. Disponible en: https://doi.org/10.1111/jcmm.15866

79. Sun H, Zhu R, Guo X, Zhao P, Zhang R, Zhao Z, et al. Exosome miR-101–3p derived from bone marrow mesenchymal stem cells promotes radiotherapy sensitivity in non-small cell lung cancer by regulating DNA damage repair and autophagy levels through EZH2. Pathol Res Pract [Internet]. 2024;256:155237. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155271

80. Shokati A, Rahnama MA, Jalali L, Hoseinzadeh S, Masoudifar S, Ahmadvand M. Revolutionizing cancer treatment: engineering mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles. Cancer Cell Int [Internet]. 2025;25(1):275. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12935-025-03900-0

81. Chen YJ, Roumeliotis TI, Chang YH, Chen CT, Han CL, Lin MH, et al. Proteogenomics of Non-smoking Lung Cancer in East Asia Delineates Molecular Signatures of Pathogenesis and Progression. Cell [Internet]. 2020;182(1):226-244.e17. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.012

82. Cho RJ, Alexandrov LB, den Breems NY, Atanasova VS, Farshchian M, Purdom E, et al. APOBEC mutation drives early-onset squamous cell carcinomas in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Sci Transl Med [Internet]. 2018;10(455):eaas9668. Disponible en: https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aas9668

83. Hellmann MD, Nathanson T, Rizvi H, Creelan BC, Sanchez-Vega F, Ahuja A, et al. Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Cancer Cell [Internet]. 2018;33(5):843-852.e4. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.018

84. Mori S, Izumi H, Araki M, Liu J, Tanaka Y, Kagawa Y, et al. LTK mutations responsible for resistance to lorlatinib in non-small cell lung cancer harboring CLIP1-LTK fusión. Commun Biol [Internet]. 2024;7(1):412. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s42003-024-06116-6

85. Cameron G, Nguyen T, Ciula M, Williams SJ, Godfrey DI. Glycolipids from the gut

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

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología
Biología molecular tumoral: de la básica a la clínica • Volumen 13 - Número 1
Suplemento

ESPECIAL

# Biología molecular del melanoma

## Molecular biology of melanoma

»María Alejandra Bravo[1]
»Felipe Canro[2,3]
»William Mantilla[1]
»Sergio Cervera-Bonilla[1]
»Fernando Contreras-Mejía[4]

[1] Unidad Funcional de Melanoma y Tumores de Tejidos Blandos, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
[2] Programa de Oncología Clínica, Pontificia Universidad Javeriana, Centro Javeriano de Oncología, Bogotá, Colombia.
[3] Unidad Funcional Asistencial de Hospitalización, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
[4] Unidad Funcional Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología – INC, Bogotá, Colombia.

Recibido el 1 de septiembre de 2025. Aceptado el 22 de diciembre de 2025

https://doi.org/10.51643/22562915.840

## Resumen

**Introducción:** El melanoma es una neoplasia agresiva con incidencia creciente en Colombia. Datos recientes evidencian diferencias relevantes en la distribución de sus subtipos en comparación con poblaciones internacionales, con una mayor frecuencia de melanoma lentiginoso acral y lentigo maligno, lo que sugiere la influencia de factores genéticos, ambientales o demográficos propios de la población colombiana.

**Objetivo:** Describir las alteraciones moleculares relacionadas con la patogénesis del melanoma cutáneo, el sistema de clasificación molecular vigente, incluyendo comutaciones relevantes, así como los mecanismos fisiopatológicos que fundamentan el uso de las alternativas terapéuticas actualmente empleadas en esta entidad.

**Métodos:** Se realizó una revisión de la literatura en bases de datos como PubMed, Embase, Scopus, Web of Science y Google Scholar. Se incluyeron artículos relacionados con los mecanismos fisiopatológicos que sustentan los sistemas actuales de clasificación molecular del melanoma, las mutaciones más frecuentemente documentadas en melanoma cutáneo en humanos y los predictores de respuesta a tratamientos dirigidos.

*** Autor para correspondencia:** Alejandra Bravo, MD MSc. Unidad Funcional de Melanoma y Tumores de Tejidos Blandos, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC).
**Dirección:** Cra. 14 #169-49, Bogotá, Colombia. Cra. 14 #169-49, Bogotá, Colombia.
**Correo electrónico:** mbravo@fctic.org
https//doi.org/10.51643/22562915.840
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

**Resultados:** Se seleccionaron 29 artículos que describen las principales alteraciones moleculares del melanoma cutáneo, incluyendo mutaciones en genes implicados en la regulación genómica y la respuesta metabólica. Se presenta una síntesis narrativa de las alteraciones que sustentan la oncogénesis, la progresión tumoral y los mecanismos de resistencia terapéutica.

**Conclusiones:** El melanoma cutáneo en Colombia presenta particularidades clínicas y epidemiológicas que lo diferencian del comportamiento global, con predominio del subtipo lentiginoso acral. Aunque la clasificación histológica proporciona una aproximación inicial a la heterogeneidad de la enfermedad, la diversidad de mutaciones canónicas y no canónicas, así como su impacto en el comportamiento clínico y la respuesta terapéutica, permite una caracterización más precisa de su complejidad.

**Palabras clave:** melanoma; genética; inmunoterapia; fisiología; carcinogénesis.

## Abstract

**Introduction**: Melanoma is an aggressive neoplasm with an increasing incidence in Colombia. Recent data reveal relevant differences in the distribution of its subtypes compared with international populations, with a higher frequency of acral lentiginous melanoma and lentigo maligna, suggesting the influence of genetic, environmental, or demographic factors specific to the Colombian population.

**Objective**: To describe the molecular alterations related to the pathogenesis of cutaneous melanoma, the current molecular classification system, including relevant co-mutations, as well as the pathophysiological mechanisms that support the use of therapeutic alternatives currently employed in cutaneous melanoma.

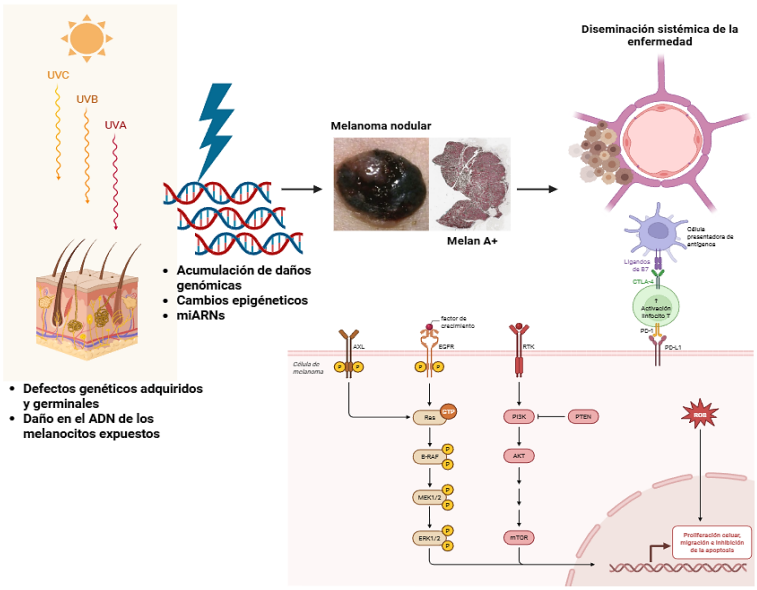
**Methods**: A literature review was conducted using databases such as PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, and Google Scholar. Articles addressing the pathophysiological mechanisms underlying current molecular classification systems for melanoma, the most frequently reported mutations in human cutaneous melanoma, and predictors of response to targeted therapies were included.

**Results**: A total of 29 articles were selected describing the main molecular alterations in cutaneous melanoma, including mutations in genes involved in genomic regulation and metabolic response. A narrative synthesis of the alterations supporting oncogenesis, tumor progression, and mechanisms of therapeutic resistance is presented.

**Conclusions**: Cutaneous melanoma in Colombia exhibits clinical and epidemiological features that distinguish it from global patterns, with a predominance of the acral lentiginous subtype. While histological classification provides an initial approach to disease heterogeneity, the diversity of canonical and non-canonical mutations, as well as their impact on clinical behavior and therapeutic response, allows for a more accurate characterization of this complexity.

**Keywords:** melanoma; mutations; immunotherapy; physiology; carcinogenesis.

## Resumen gráfico




### Puntos clave

- El melanoma es una neoplasia maligna que se presenta en diferentes localizaciones primarias, incluyendo la piel, el coroides y la mucosa, donde representa el 93%, el 5% y el 1,3% de los casos notificados, respectivamente. El programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, Estados Unidos) ha informado de una tasa de supervivencia a 5 años del 94% en todos los estadios del melanoma cutáneo. En contraste, las tasas de supervivencia del melanoma cutáneo metastásico fueron del 39% en los casos diagnosticados entre 2016 y 2018. Recientemente se reportó una mediana de supervivencia global (SG) de 72 meses para los pacientes con enfermedad avanzada expuestos a Ipilimumab/Nivolumab, una supervivencia específica por enfermedad superior a 120 meses y una probabilidad de supervivencia sin progresión de la enfermedad en los pacientes que llegaron vivos a 3 años superior al 96%. En oposición, las tasas de SG a 5 años para el melanoma acral, uveal y de mucosas son del 34%, 21% y 22%, respectivamente.
- La incidencia de melanoma está aumentando globalmente en la población caucásica, especialmente en aquellas personas que reciben una exposición solar excesiva; por ejemplo, en Estados Unidos se reportan entre 20 y 30 casos por cada 100.000 habitantes/año, y en Australia, entre 50 y 60 casos por cada 100.000 habitantes/año; en contraste, la incidencia de melanoma es inferior a 5 casos por cada 100.000 habitantes/año en Asia y África.
- Los melanomas asociados a una baja exposición a la radiación ultravioleta (UV)/CSD (vía 1) se localizan principalmente en el tronco y en las extremidades, y aproximadamente el 50% de estos tumores presentan mutaciones en el oncogén BRAF. Los tumores asociados a una alta exposición a la radiación UV/CSD (vías 2 y 3) se localizan principalmente en la cabeza y el cuello y presentan una frecuencia moderada de mutaciones en el gen NRAS, hallazgo que se observa en hasta el 20% de los melanomas cutáneos. Los melanomas no relacionados con la exposición solar (vías 4 a 9) se localizan principalmente en las zonas acrales y en las mucosas, no presentan mutaciones en BRAF, NRAS ni NF1 (melanomas triple negativos) y muestran una baja frecuencia de mutaciones en c-KIT (15%). Todas las mutaciones en BRAF, NRAS y NF1 pueden activar la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y, generalmente, se introducen en las primeras etapas de la evolución clonal como mutaciones conductoras.
- La evolución genómica del melanoma cutáneo incluye alteraciones en el promotor de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) y en diversos reguladores del ciclo celular, como el inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A), así como mutaciones en TP53 que se asocian con estadios avanzados de la enfermedad.

## Introducción

Según GLOBOCAN, en Colombia hubo 117.620 casos de cáncer y 1.773 de melanoma cutáneo en 2022, con una prevalencia a cinco años de 5.880 casos y 463 muertes por melanoma. Para febrero de 2024, la cuenta de alto costo reportó 940 nuevos casos de melanoma, lo que evidencia la creciente carga de esta neoplasia sobre el sistema de salud colombiano. Clínicamente, el melanoma puede ser clasificado en cuatro formas de presentación frecuentes: el melanoma de extensión superficial es el más frecuente en reportes internacionales (60-70% de los casos), seguido por el melanoma nodular (10-20% de los casos); con menor frecuencia de presentación, se encuentran el melanoma lentiginoso acral (5% de los casos) y el lentigo maligno (5-15% de la totalidad de los melanomas)[1].

En Colombia, la frecuencia de presentación del melanoma parece ser diferente, reportándose en estudios locales una mayor frecuencia de melanoma lentiginoso acral y de lentigo maligno, a diferencia de lo observado en otras poblaciones. En un estudio colombiano de corte transversal que reporta la experiencia de dos instituciones referentes en el país: la Clínica Universitaria Colombia y el Centro dermatológico Federico Lleras Acosta; de un total de 225 pacientes diagnosticados entre el 2012 y el 2016, la proporción de pacientes diagnosticados con melanoma lentiginoso acral fue del 16,1%, solo superado en frecuencia por el melanoma tipo lentigo maligno [2] En otros estudios adicionales, como el presentado por Pozzobon y colaboradores, del Instituto Nacional de Cancerología, con una experiencia de 599 pacientes con melanoma cutáneo, se documenta que el melanoma lentiginoso acral fue la presentación más frecuente de esta enfermedad, representando el 43,74% de los casos de melanoma diagnosticados allí entre el 2006 y el 2016.

Por último, el registro REMMEC[3], un registro multicéntrico colombiano desarrollado por dieciséis colaboradores de la ACHO que incluyó un total de 759 pacientes reclutados entre el 2011 y el 2021, confirma los hallazgos descritos previamente, al documentar una predominancia del melanoma lentiginoso acral en un 27,8% de los pacientes incluidos, seguido por el melanoma de extensión superficial en 18,2%, el melanoma nodular en un 16,6% y con un 60% de los pacientes diagnosticados en los estadios II y III.

Más allá de las características histológicas que diferencian a los subtipos descritos de melanomas cutáneos, existen diferencias biológicas y moleculares que hacen de esta enfermedad una entidad heterogénea, con múltiples subtipos patológicos, respuestas diversas a los tratamientos disponibles y pronósticos muy diferentes entre sí. Actualmente, los tratamientos para melanoma avanzado incluyen terapias dirigidas (inhibidores de BRAF y MEK) e inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitarios (anti-PD-1, -CTLA-4, -LAG-3), lo que ha mejorado significativamente la supervivencia. Sin embargo, muchos pacientes no responden o presentan recaídas durante el tratamiento, por lo que el entendimiento de las características genéticas y los mecanismos fisiopatológicos responsables del desarrollo del melanoma y de la respuesta inmune en esta enfermedad, y la identificación de nuevas dianas terapéuticas y biomarcadores resulta crucial para personalizar los tratamientos.

## Métodos

Se realizó una búsqueda en la literatura en los siguientes bases de datos: PubMed, Embase, Web of science y Google Scholar. Se utilizaron los siguientes términos MESH: “melanoma”, “pathophysiology”, “genetics”, “clasification”, “next generation sequencing”, “immu-

nology", "angiogénesis", "therapeutics", "immunotherapy" y diferentes combinaciones de los términos mencionados. Para la presente revisión se incluyeron revisiones y estudios publicados entre enero de 2015 y marzo de 2025. La pregunta de la siguiente revisión fue: ¿qué avances en el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo y progresión del melanoma cutáneo han sido descritos y utilizados para el desarrollo de nuevos tratamientos o para la predicción de respuesta o resistencia a los tratamientos usados contra esta entidad?

Se utilizaron operadores booleanos para refinar la búsqueda, se excluyeron artículos que no se refirieran a los mecanismos fisiopatológicos que explican los sistemas de clasificación molecular actual del melanoma, las mutaciones frecuentemente documentadas en melanoma cutáneo en humanos y los predictores de respuesta a tratamientos dirigidos contra el melanoma cutáneo.

## Resultados

### Alteraciones genéticas del melanoma y clasificación molecular

Mediante estudios de secuenciación genética de próxima generación se ha logrado profundizar el entendimiento de esta entidad y, en la actualidad, se acepta la clasificación de los melanomas cutáneos en cuatro subgrupos, basada en el perfil mutacional de tres genes drivers (BRAF, RAS, NF1). Se sabe que las mutaciones de estos genes son mutuamente excluyentes y hacen parte del mecanismo fisiopatológico que explica el desarrollo de la enfermedad desde sus fases más tempranas[4]. La vía de las quinasas de la proteína activada del mitógeno (MAPK) es de gran relevancia en la fisiopatología del desarrollo del melanoma cutáneo, sustentada en el hecho de que más del 80% de los melanomas presentan mutaciones en algún protooncogén responsable de la regulación y activación de esta vía de señalización[5,6]. Los dos genes que más frecuentemente se han descrito en la fisiopatología del melanoma son BRAF y NRAS.

BRAF es un protooncogen que codifica una serina/treonina quinasa, responsable de activar vías de señalización que tienen por función la promoción de la proliferación, diferenciación y supervivencia celular[7]. Como describen múltiples autores, las mutaciones *missense* por sustituciones de un aminoácido en el codón 600 de este gen son responsables del 98% de las anomalías detectadas mediante secuencia- ción en la evaluación del melanoma cutáneo[8] y, entre las mutaciones *missense* de BRAF más frecuentemente descritas en melanoma, se destacan la mutación V600E (70-88%) y V600K (10–20%) que representan juntas hasta el 90% de los casos[8]. Sin embargo, la población de pacientes con melanomas con mutaciones de BRAF incluye otra gran variedad de anomalías, dentro de las que más frecuentemente se describen V600R , V600D , V600M , V600_K601 , V600G, V600L, y V600_S602delinsDT, y se asocian con respuestas heterogéneas a terapias dirigidas a la inhibición de estas mutaciones, lo que genera desenlaces clínicos variables[9].

Las terapias dirigidas contra las mutaciones de BRAF representan una alternativa de primera de línea de tratamiento en melanoma. En la actualidad el estándar de tratamiento involucra el uso de inhibidores combinados de BRAF y de MEK dada la evidencia clínica de mayor efectividad y de atenuación de toxicidad relacionada con la hiperactivación paradójica de la vía MAPK que aumenta el riesgo de otras neoplasias cutáneas[10]. La exposición a la terapia dirigida contra mutaciones de BRAF se asocia con la aparición de mutaciones de resistencia secundarias, responsables de la evasión tumoral del tratamiento. Estas mutaciones involucran el aumento de expresión de genes asociados a receptores de membrana, que pueden generar activación de vías de señalización alternas como

el receptor de AXL, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR), también mutaciones que llevan a la resistencia de la inhibición directa de estos fármacos en la vía de señalización de las MAPK, que involucra variantes del *splicing* de BRAF o amplificaciones de BRAF, mutaciones puntuales en MEK1 y mutaciones activadoras de RAS[11].

Por otro lado, RAS es una proteína con actividad GTPasa unida a la membrana que tiene la función de segundo mensajero mediante su unión a proteínas adaptadoras en la promoción intracelular de receptores de membrana, y que participa en procesos biológicos muy diversos que incluyen la proliferación, diferenciación celular y apoptosis[7] . Cuando presenta mutaciones activadoras, como las que son frecuentemente descritas en melanomas cutáneos, genera una activación constitutiva de la vía MAPK y de la vía PI3K/AKT/mTOR. Las mutaciones de RAS se han descrito hasta en el 30% de los melanomas cutáneos[12] y las principales mutaciones activadoras descritas en el gen NRAS, que explican la activación constitutiva de la proteína, se ubican en los codones 12, 13 o 61 y se asocian con un cambio estructural en la zona de unión a GTP, lo que lleva a un aumento de su actividad catalítica y, con ello, a la actividad anómala de esta proteína[7]. En el melanoma cutáneo, las mutaciones de mayor relevancia por su mayor frecuencia de presentación son las mutaciones *missense* del codón 61 (Q61R, Q61L y Q61K), que representan el 80% de la totalidad de las mutaciones de NRAS documentadas en este grupo de enfermedades[6].

La neurofibrina 1 (NF1) es una proteína reguladora de la actividad de vías de señalización encargadas de promover la proliferación celular, incluyendo MAPK, BRAF/MEK y PI3KCA/AKT/mTOR[13], y su función es ubicua en múltiples vías de señalización celulares de gran relevancia en diversos procesos biológicos. La mutación de NF1 constituye el tercer mecanismo más frecuente en el proceso de melanogénesis, después de la mutación de RAS y BRAF[13]. Se han identificado mutaciones con pérdida de función de NF1 en el 14% de 333 pacientes analizados en el TCGA[5], así como estudios que demuestran que la presencia de mutaciones de NF1 aumenta la sensibilidad de estos tumores al tratamiento con inhibidores de MEK, como el trametinib[14].

Si bien estas 3 moléculas se encuentran frecuentemente mutadas en la mayoría de los pacientes con melanomas, su aparición exclusiva no es suficiente para concretar el proceso de oncogénesis en lesiones premalignas, y se requiere la aparición de otros eventos concurrentes que modifiquen el comportamiento de las células en proceso de transformación maligna, lo que aumenta su capacidad proliferativa y de evasión de la apoptosis. Mirek y colaboradores realizaron un análisis de estudios existentes que evalúan aberraciones genéticas en el melanoma cutáneo y de mucosas con diferentes paneles de secuenciación de próxima generación (NGS), documentando como una característica genómica común a la mayoría de melanomas la alta carga mutacional por megapar de bases (14-17 mutaciones/Mb) y alteraciones en una gran variedad de genes involucrados en procesos biológicos muy diversos y con relevancia en el proceso de melanogénesis[4]. En la Tabla 1 se resumen algunas de las alteraciones genéticas documentadas en los análisis de estos estudios, así como los procesos biológicos alterados por dichas mutaciones.

Dada la gran influencia que tiene la exposición a la radiación UV en la carga mutacional y el comportamiento biológico de los melanomas, se han desarrollado otros sistemas de clasificación basados en la presencia de una firma mutacional asociada a exposición de rayos UV y en la presencia de las mutaciones driver descritas previamente, en conjunto con otras mutaciones no canónicas: dichos sistemas de clasificación, incluyendo el sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud

de 2018, clasifican los melanomas aceptando las diferencias biológicas y genéticas evidentes entre cuatro grupos grandes de enfermedades: melanoma uveal (UM), melanoma acral (AM), melanoma mucoso (MM) y melanoma cutáneo (CM)[13].

**Tabla 1.**

Comutaciones encontradas en pacientes con melanomas cutáneos tipificados por NGS. Adicionalmente se presentan los procesos cellares afectados por dichas alteraciones en color (adaptado con autorización[5]).

| FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN DE ALTERACIONES GENÉTICAS EN MELANOMA | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| subtipos moleculares de melanoma cutáneo | | | | | |
| comutaciones no driver | BRAF | NRAS | NF1 | Triple negativo | Observaciones. |
| CDKN2A/B | 58% | 72% | 71% | 37% | Mutación con ganancia de función |
| KIT | 1% | 5% | 11% | 22% | Mutación activadora . Activación no regulada de la via PI3K/AKT/mTOR |
| MAP2K | 7% | 5% | 0% | 4% | |
| PTEN | 17% | 8% | 7% | 7% | Mutación inactivadora de gen regulador de las vías AKT/mTOR |
| MDM2 | 1% | 3% | 4%% | 13% | Ganancia de función |
| TP53 | 12% | 20% | 29% | 7% | Perdida de función |
| CDK4 | 3% | 7% | 4% | 13% | Mutación con ganancia de función |
| CCND1 | 3%% | 8% | 0% | 11% | Mutación con ganancia de función |
| RB1 | 2% | 8% | 11% | 0% | Mutación inactivadora de regulador negativo de la progresión en el ciclo celular |
| TERT | 5% | 5% | 7% | 15% | Mantenimiento tolermérico |
| ARID2 | 13% | 16% | 29% | 2% | Remodelación de cromatina . Regulación epigenetica |

| | |
|---|---|
| | Progresión en ciclo celular |
| | Activación de vías de señalización celular |
| | Mecanismos de evasión de apoptosis. |
| | Otras |

## Interacción del melanoma con el sistema inmune

Uno de los hitos en el tratamiento del melanoma fue la introducción de inhibidores de puntos de chequeo inmune (ICI), que son una serie de anticuerpos monoclonales dirigidos contra proteínas que regulan la activación de linfocitos T reactivos contra células del melanoma. Los ICI más relevantes usados en la actualidad para el tratamiento del melanoma incluyen a pembrolizumab y nivolumab (dirigidos contra la señal PD-1/PD-L1), ipilimumab (dirigidos contra la actividad inhibitoria de CTL4/CD80-CD86) y relatlimab (dirigido contra la señal inhibitoria mediada por LAG3)[15], con tasas de respuesta que han posicionado estas terapias como primera línea de tratamiento tanto en el escenario metastásico como en escenarios de terapia adyuvante y neoadyuvante, con algunas limitantes relacionadas con la ausencia de marcadores que permitan identificar a los pacientes que tienen riesgo de no responder al tratamiento. La alta carga mutacional característica de los melanomas de piel se relaciona con una alta probabilidad de expresión de neoantígenos que pueden ser reconocidos por el sistema inmune[16] y, dicha carga mutacional, medida en mutaciones por megapar de bases (TMB, por sus siglas en inglés), se ha correla-

cionado con mayor probabilidad de respuesta a tratamiento con inmunoterapia en diferentes neoplasias, incluyendo el melanoma.

Hay múltiples estudios en los que se evalúa la TMB como factor predictivo de la respuesta a la inmunoterapia basada en inhibidores de puntos de control inmune (ICI). En un estudio que evaluó a numerosos pacientes con enfermedades localmente avanzadas y metastásicas, incluidas en la *Nationwide USbased Flatiron Health - Foundation Medicine de-identified clinicogenomic databasese*[17], se dcumentó que en una cohorte de 3.029 pacientes con tumores analizados con NGS y clasificados como TMB alto (> 10 mutaciones/Mb), el 12.6% correspondían al diagnóstico de melanoma. Se halló que la presencia de una alta carga mutacional se correlaciona con una menor probabilidad de mortalidad, medida como una reducción de riesgo del 21% en términos de supervivencia global (SG) en comparación con los tumores que expresaban una baja carga mutacional (< 5 mutaciones/Mb). Sin embargo, cuando se realizó el análisis del punto de corte de la TMB donde se documentó beneficio de tratamiento con inmunoterapia para melanoma en los 528 pacientes incluidos en el presente estudio, se observó que, incluso con puntos de corte tan bajos como 5 mut/Mb, el beneficio del tratamiento inmunoterapéutico se mantiene. Esto pone en duda el papel de la TMB como marcador predictivo del beneficio de los ICI y sugiere que la interacción entre el melanoma y el sistema inmune va más allá de la mera probabilidad de la expresión de neoantígenos por parte del tumor .

Otra forma en la que se ha documentado que la TMB podría ser un factor predictivo en la respuesta al tratamiento con ICI se plasma en un estudio realizado por Andrews y colaboradores[18] en el que se incluyen 497 pacientes con melanoma cutáneo metastásico tratados con ICI dual versus monoterapia. Allí se documenta lo ya expuesto previamente: que la TMB alta se correlaciona con mejores desenlaces en la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG, con un añadido, esto es, que la presencia de una muy alta carga mutacional y la presencia de mutaciones de BRAF predicen con una importante precisión la alta probabilidad de respuesta a inmunoterapia con ICI monoagente. Una de las preguntas que sigue siendo punto de discusión es la respuesta heterogénea, y en algunos casos muy pobre, de los melanomas a la inmunoterapia. Con respecto al comportamiento biológico de algunos melanomas como tumores fríos, por su pobre potencial inmunogénico, hay evidencia de que algunas firmas genéticas expresadas por estos tumores podrían ser las responsables de desenlaces subóptimos con el tratamiento estándar para este modelo de enfermedad[15,16].

Una de las firmas genéticas descritas como causa de resistencia primaria a melanoma involucra las mutaciones de genes asociados a la respuesta al interferón gamma (IFN-ÿ) [16-19], dentro de las que se encuentran las mutaciones con pérdida de función de PTEN y las mutaciones de JAK. En modelos de melanoma con este tipo de firmas genéticas se documenta una disminución en la movilización de las células del sistema inmune y una alteración en la activación de vías antiproliferativas y proapoptóticas observadas cuando hay una respuesta inmune adecuada. Otra firma genética asociada a respuestas atenuadas a la inmunoterapia es la vía Wnt/β-catenina, en la que las mutaciones de algunos genes en melanoma, como CTNNB1, APC y TCF1, se asocian con un menor infiltrado inflamatorio en muestras de pacientes con melanoma cutáneo[16-19]. También se ha documentado en algunos estudios preclínicos de tumores con mutaciones de esta vía, que la inhibición de WNT podría ofrecer una alternativa para superar la resistencia a la inmunoterapia en diferentes neoplasias[20].

Por último, una de las alteraciones metabólicas que ha ganado interés de forma reciente por su importante participación como mecanismo de resistencia a la inmunoterapia en melanoma consiste en la alta dependencia del melanoma

a la glicolisis anaerobia y a un microambiente tumoral caracterizado por una disminución de la tensión de oxígeno, que lleva a una fatiga temprana de los linfocitos T reactivos contra tumor[15]. Una de las grandes características del melanoma consiste en la adaptación metabólica a fenotipos glicolíticos, que se asocian con mayor producción y acumulación de lactato y dióxido de carbono en el medio extracelular, con la consecuencia del desarrollo de un microambiente tumoral ácido y adverso para el desarrollo de una respuesta inmune adecuada. Incluso se ha documentado que la exposición de las células del sistema inmune a niveles elevados de lactato en el microambiente tumoral producen menos citoquinas, se tornan anérgicas con más facilidad y realizan expansiones clonales menos efectivas[21], lo que indica que la adaptación metabólica de un tumor tiene implicaciones en su potencial respuesta a tratamientos que dependen de la actividad del sistema inmune para su acción.

**Angiogénesis y melanoma**

La proliferación de células en una enfermedad neoplásica es un proceso de alta demanda metabólica, asociado a mayores requerimientos de oxígeno y de nutrientes en comparación con tejidos normales[22]. Además, el proceso de angiogénesis en cáncer es una característica distintiva del cáncer, que define su capacidad para progresar, invadir localmente y, adicionalmente, constituye un factor que se asocia con una mayor capacidad metastásica. La neovascularización en diferentes neoplasias involucra la activación simultánea de distintas vías de señalización celular, orquestada por una compleja interacción entre las células neoplásicas y el microambiente tumoral. En algunos modelos de melanoma, se ha encontrado que las células inmunes infiltrantes en el tumor, como los macrófagos asociados al mismo, tienen la capacidad de liberar citoquinas y otras sustancias que, de forma paracrina, estimulan la angiogénesis[23].

En melanoma, se ha documentado la participación de otras vías de señalización responsables del proceso de angiogénesis, como son: la vía del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), del factor de crecimiento placentario (PIGF), y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) por la expresión anómala de estos factores por parte de las células tumorales[22,24]. La relevancia de la angiogénesis en la fisiopatología del melanoma se refleja en la actividad de agentes antiangiogénicos, con diversos mecanismos de acción en el manejo del melanoma metastásico.

El bevacizumab es un agente antiangiogénico de tipo anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-A), que actúa al inhibir la interacción de este con el receptor del VEGF, lo que limita el efecto angiogénico de este factor[25]. En revisiones sistemáticas se ha documentado que la adición de bevacizumab a quimioterapias convencionales podría mejorar la supervivencia en comparación con estos esquemas sin antiangiogénicos, lo que devela la importancia de este hallazgo en el desarrollo de la enfermedad[26]. De la misma forma, el uso de inhibidores de tirosina quinasa como el lenvatinib, que actúa sobre múltiples vías de señalización involucradas en la angiogénesis como el VEGF, PDGFR y RET[27], ha mostrado actividad clínica en combinación con pembrolizumab en pacientes con melanoma metastásico fuertemente pretratados, incluyendo pacientes con progresión a una primera línea de tratamiento con inmunoterapia[28].

## Conclusiones

El melanoma cutáneo en Colombia constituye una enfermedad oncológica con particularidades clínicas y epidemiológicas que la diferencian de lo observado a nivel global, con predominio del subtipo lentiginoso acral, el cual, como se ha mencionado previamente, se caracteriza por una menor tasa mutacional y menor sensibilidad a la inmunoterapia. Si bien la clasificación histológica ofrece una percepción inicial de la heterogeneidad de la enfermedad, la gran cantidad de mutaciones canónicas y no canónicas en diferentes combinaciones, así como su impacto en el comportamiento clínico y la respuesta terapéutica, reflejan con mayor precisión esta complejidad. Esto resalta la importancia de la clasificación basada en las mutaciones driver (BRAF, NRAS y NF1) y la necesidad de avanzar hacia un entendimiento más profundo del comportamiento genómico individual del tumor, como base para diseñar tratamientos más efectivos y personalizados.

Por otra parte, el desarrollo de resistencia a los tratamientos actuales, a nivel genético, inmunológico y metabólico, representa un desafío importante. Alteraciones como las mutaciones en genes reguladores de la respuesta inmune (por ejemplo, JAK, PTEN y las vías Wnt/β-catenina) y la adaptación metabólica del tumor hacia un fenotipo glucolítico dificultan la eficacia de la inmunoterapia y contribuyen a un microambiente tumoral hostil. La comprensión de otros procesos clave en la progresión tumoral, como la angiogénesis y la metástasis, ha abierto la puerta a nuevas estrategias terapéuticas combinadas. Sin embargo, estas requieren ser refinadas mediante un conocimiento más profundo de la biología molecular del tumor, a fin de lograr mejores desenlaces clínicos para los pacientes.

**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

1. Rashid S, Shaughnessy M, Tsao H. Melanoma classification and management in the era of molecular medicine. Dermatol Clin. [internet] 2023;41(1):49–63. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.det.2022.07.017

2. Uribe Ortiz PA, Nova Villanueva JA, Colmenares Mejia CC, Palma Escobar L, Gil Quiñones SR. Características del melanoma cutáneo en dos instituciones de Bogotá, Colombia: análisis 2012–2016. Rev Colomb Cancerol. [internet] 2021;25(4):188–195. Disponible en: https://doi.org/10.35509/01239015.692

3. Ospina Serrano AV, Contreras F, Triana I, Sánchez-Vanegas GS, Ortiz JD, Ramos P, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of patients with early malignant melanoma in one Latin American country: results of the Epidemiological Registry of Malignant Melanoma in Colombia Study. JCO Glob Oncol. [internet] 2023;9:e2200377. Disponible en:

https://doi.org/10.1200/GO.22.00377

4. Mirek J, Bal W, Olbryt M. Melanoma genomics – will we go beyond BRAF in clinics? J Cancer Res Clin Oncol. [internet] 2024;150:433. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00432-024-05957-2

5. The Cancer Genome Atlas Network. Genomic classification of cutaneous melanoma. Cell. [internet] 2015;161(7):1681–1696. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.044

6. Phadke MS, Smalley KSM. Targeting NRAS mutations in advanced melanoma. J Clin Oncol. [internet] 2023;41(14:2661-2664. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.23.00205

7. Li C, Kuai L, Cui R, Miao X. Melanogenesis and the targeted therapy of melanoma. Biomolecules. [internet] 2022;12(12):1874. Disponible en: https://doi.org/10.3390/biom12121874

8. Castellani G, Buccarelli M, Arasi MB, Rossi S, Pisanu ME, Bellenghi M, et al. BRAF mutations in melanoma: biological aspects, therapeutic implications, and circulating biomarkers. Cancers (Basel). [internet] 2023;15(16):4026. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers15164026

9. Menzer C, Menzies AM, Carlino MS, Reijers I, Groen EJ, Eigentler T, et al. Targeted therapy in advanced melanoma with rare BRAF mutations. J Clin Oncol. [internet] 2019;37(33):3142-3151. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.19.00489

10. Gouda MA, Subbiah V. Precision oncology for BRAF-mutant cancers with BRAF and MEK inhibitors: from melanoma to tissue-agnostic therapy. ESMO Open. [internet] 2023;8(2):100788. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.100788

11. Luebker SA, Koepsell SA. Diverse mechanisms of BRAF inhibitor resistance in melanoma identified in clinical and preclinical studies. Front Oncol. [internet] 2019;9:268. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00268

12. Al Mahi A, Ablain J. RAS pathway regulation in melanoma. Dis Model Mech. [internet] 2022;15(2):dmm049229. Disponible en: https://doi.org/10.1242/dmm.049229

13. Báez-Flores J, Rodríguez-Martín M, Lacal J. The therapeutic potential of neurofibromin signaling pathways and binding partners. Commun Biol. [internet] 2023;6(1):436. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s42003-023-04815-0

14. Ferrara G, Argenziano G. The WHO 2018 classification of cutaneous melanocytic neoplasms: suggestions from routine practice. Front Oncol. [internet] 2021;11:675296. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fonc.2021.675296

15. Wang L, Kim KB, Kashani-Sabet M, Dighe PR, Aboosaiedi A. Outcomes of patients with advanced NF1-mutant melanoma treated with MEK inhibitors. [Abstract]w Target Oncol. [internet] 2023;41(16suppl):e21513. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.e21513

16. Huang AC, Zappasodi R. A decade of checkpoint blockade immunotherapy in melanoma: understanding the molecular basis for immune sensitivity and resistance. Nat Immunol. [internet] 2022;23(5):660–670. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41590-022-01141-1

17. Olbryt M, Rajczykowski M, Widłak W. Biological factors behind melanoma response to immune checkpoint inhibitors. Int J Mol Sci. [internet] 2020;21(11):4071. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms21114071

18. Gandara DR, Agarwal N, Gupta S, Klempner SJ, Andrews MC, Mahipal A, et al. Tumor mutational burden and survival on immune checkpoint inhibition in >8000 patients across 24 cancer types. J Immunother Cancer. [internet] 2025;13(2):e010311. Disponible en: https://doi.org/10.1136/jitc-2024-010311corr1

19. Andrews MC, Li G, Graf RP, Fisher VA, Mitchell J, Aboosaiedi A, et al. Predictive impact of tumor mutational burden on real-world outcomes of first-line immune checkpoint inhibition in metastatic melanoma. JCO Precis Oncol. [internet] 2024;8:e2300640. Disponible en: https://doi.org/10.1200/po.23.00640

20. Zielińska MK, Ciążyńska M, Sulejczak D, Rutkowski P, Czarnecka AM. Mechanisms of resistance to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma and strategies to overcome it. Biomolecules. [internet] 2025;15(2):269. Disponible en: https://doi.org/10.3390/biom15020269

21. Zhao X, Ma Y, Luo J, Xu K, Tian P, Lu C, et al. Blocking the WNT/β-catenin pathway in cancer treatment: pharmacological targets and drug therapeutic potential. Heliyon. [internet] 2024;10(16),e35989. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35989

22. Reinfeld BI, Rathmell WK, Kim TK, Rathmell JC. The therapeutic implications of immunosuppressive tumor aerobic glycolysis. Cell Mol Immunol. [internet] 2022;19(1):46–58. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41423-021-00727-3

23. Liu ZL, Chen HH, Zheng LL, Sun LP, Shi L. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer. Signal Transduct Target Ther. [internet] 2023;8(1):198. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41392-023-01460-1

24. Baradaran A, Asadzadeh Z, Hemmat N, Baghbanzadeh A, Shadbad MA, Khosravi N, et al. The cross-talk between tumor-associated macrophages and tumor endothelium: recent advances in macrophage-based cancer immunotherapy. Biomed Pharmacother. [internet] 2022;146:112588. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112588

25. Wu Z, Bian Y, Chu T, Wang Y, Man S, Song Y, et al. The role of angiogenesis in melanoma: clinical treatments and future expectations. Front Pharmacol. [internet] 2022;13:1028647. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1028647

26. Wang Z, Li J, Guo J, Wei P. Direct antitumor activity of bevacizumab: an overlooked mechanism? Front Pharmacol. [internet] 2024;15:1394878. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1394878

27. Han X, Ge P, Liu S, Yang D, Zhang J, Wang X, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in patients with malignant melanoma: a systematic review and PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials and non-comparative clinical studies. Front Pharmacol. [internet] 2023;14:1163805. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1163805

28. Capozzi M, De Divitiis C, Ottaiano A. Lenvatinib, a molecule with versatile application: from preclinical evidence to future development in anti-cancer treatment. Cancer Manag Res. [internet] 2019;11:3847–3860. Disponible en: https://doi.org/10.2147/cmar.s188316

29. Arance A, De la Cruz-Merino L, Petrella TM, Jamal R, Ny L, Carneiro A, et al. Phase II LEAP-004 study of lenvatinib plus pembrolizumab for melanoma with confirmed progression on PD-1 or PD-L1 inhibitors. J Clin Oncol. [internet] 2022;41(1):75-85. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.22.00221

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología
Biología molecular tumoral: de la básica a la clínica • Volumen 13 - Número 1
Suplemento

ESPECIAL

# Biología molecular del cáncer colorrectal

## Molecular biology of colorectal cancer

»Jesús García-Foncillas[1]
»Paola Jiménez-Vásquez[2]
»Vaneza Ávila-Rodríguez[3,4]
»Silvia Guerrero-Macías[2]
»María Eugenia Manrique[2]
»Juliana Rendón-Hernandez[2]
»Julieth Montano Angarita[2]
»Juan Fernando Calvo[2]
»Carlos Eduardo Bonilla[2,3]

[1] Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, 28040 Madrid, España.
[2] Unidad de Tumores Gastrointestinales, Centro de Investigación y Tratamiento sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
[3] Grupo de Investigación GIGA, CTIC/Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.
[4] Unidad de Asistencia Funcional de Hospitalización, Centro de Investigación y Tratamiento del Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.

Recibido el 1 de septiembre de 2025. Aceptado el 19 de diciembre de 2025

https://doi.org/10.51643/22562915.853

## Resumen

**Introducción:** el cáncer colorrectal es una de las principales causas de incidencia y mortalidad por cáncer a nivel mundial. Su desarrollo resulta de una compleja interacción entre alteraciones genéticas, epigenéticas y del microambiente tumoral.

**Métodos:** se realizó una revisión narrativa de la literatura científica relevante sobre la biología molecular del cáncer colorrectal, incluyendo vías de carcinogénesis, síndromes hereditarios, biomarcadores clínicamente relevantes y aplicaciones de la biopsia líquida.

**Resultados:** la patogénesis del cáncer colorrectal se organiza en tres vías principales de inestabilidad genómica: inestabilidad cromosómica, caracterizada por alteraciones en APC, TP53 y activación de RAS/MAPK; inestabilidad de microsatélites, secundaria a deficiencia del sistema de reparación de errores de emparejamiento, asociada a alta carga mutacional y sensibilidad a inmunoterapia; y

*** Autor para correspondencia:** Carlos Bonilla, MD MSc. Unidad de Tumores Gastrointestinales, Centro de Investigación y Tratamiento sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
**Dirección:** Cra. 14 #169-49, Bogotá, Colombia.
**Correo electrónico:** cbonilla@fctic.org
https://doi.org/10.51643/22562915.853
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/

el fenotipo metilador de islas CpG, frecuentemente relacionado con mutaciones en BRAF y silenciamiento de MLH1. Aproximadamente el 10% de los casos corresponde a síndromes hereditarios, principalmente síndrome de Lynch y síndromes polipósicos. Biomarcadores moleculares permiten estratificación pronóstica y selección terapéutica, mientras que el ADN tumoral circulante emerge como herramienta para detección de enfermedad mínima residual y monitorización de la evolución clonal.

**Conclusión:** la integración de la biología molecular en el manejo del cáncer colorrectal constituye un pilar de la oncología de precisión, optimizando el diagnóstico, el pronóstico y la selección de terapias personalizadas.

**Palabras clave:** cáncer colorrectal; biología molecular; biopsia líquida; inestabilidad de microsatélites; síndrome de Lynch.

## Abstract

**Introduction:** colorectal cancer is one of the leading causes of cancer incidence and mortality worldwide. Its development arises from a complex interplay of genetic, epigenetic, and tumor microenvironment alterations.

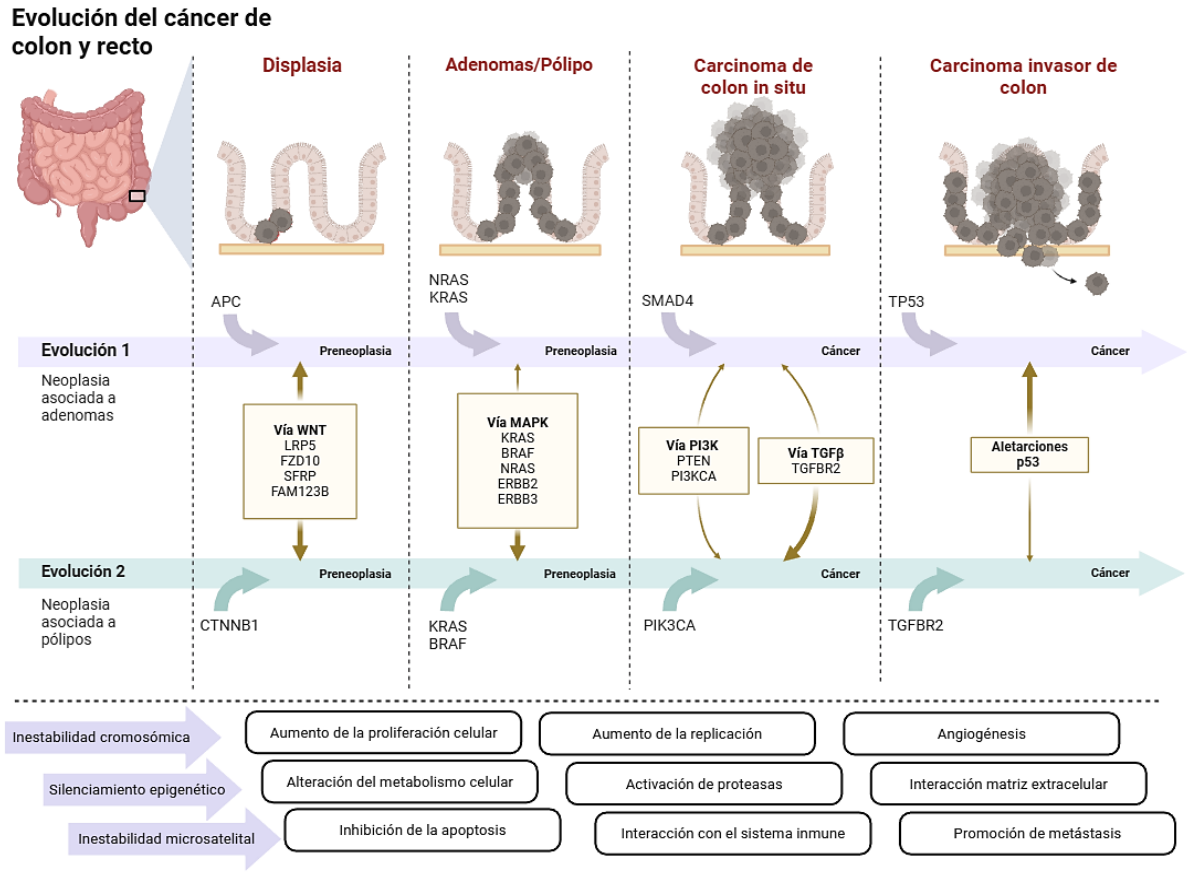
**Methods:** a narrative review of the scientific literature was conducted, focusing on molecular pathways, hereditary colorectal cancer syndromes, clinically relevant biomarkers, and the role of liquid biopsy.

**Results:** three major genomic instability pathways underlie colorectal cancer development: chromosomal instability, involving APC and TP53 alterations with RAS/MAPK activation; microsatellite instability, caused by mismatch repair deficiency and associated with high mutational burden and immunotherapy sensitivity; and the CpG island methylator phenotype, commonly linked to BRAF mutations and MLH1 silencing. Approximately 10% of cases are hereditary, mainly Lynch syndrome and polyposis syndromes. Molecular biomarkers guide prognostic stratification and therapeutic decisions, while circulating tumor DNA enables minimal residual disease detection and clonal monitoring.

**Conclusion:** the integration of molecular biology into colorectal cancer management is a cornerstone of precision oncology, improving diagnostic accuracy, prognostic assessment, and personalized treatment strategies.

**Keywords:** colorectal cancer; molecular biology; liquid biopsy; microsatellite instability; Lynch syndrome.

## Resumen gráfico




### Puntos clave

- El carcinoma colorrectal (CCR) inicia y progresa a través de tres vías principales: CIN, MSI y CIMP, que explican su heterogeneidad molecular.
- El 10% de los casos es hereditario, destacando el síndrome de Lynch y los síndromes polipósicos.
- Biomarcadores como MSI/dMMR, RAS, BRAF, HER2, POLE/POLD1 y fusiones de NTRK guían las decisiones terapéuticas.
- La biopsia líquida (ctDNA) permite detectar la enfermedad mínima residual y monitorizar la evolución clonal.
- La biología molecular del CCR es clave para la medicina de precisión y la estratificación pronóstica.

## Introducción

El CCR es una de las principales causas de cáncer a nivel mundial. En 2022 se estimaron 1,9 millones de casos y 900.000 muertes, lo que los situó en el tercer lugar en incidencia y en el segundo en mortalidad[1]. Las proyecciones indican que para el año 2040 podrían presentarse 3,2 millones de casos nuevos y 1,6 millones de muertes, con un incremento estimado del 63% de la incidencia y 73% de la mortalidad, impulsado por el envejecimiento poblacional, la occidentalización de estilos de vida y la transición epidemiológica en países de ingresos medios y bajos[2].

El creciente conocimiento de la biología molecular del CCR ha transformado su clasificación, diagnóstico y tratamiento. Además del enfoque histológico, hoy se reconoce una heterogeneidad molecular originada por alteraciones genéticas y epigenéticas que afectan rutas como Wnt/β-catenina, EGFR/MAPK, PI3K/AKT/mTOR, TGF-β/SMAD y la vía de reparación de errores de emparejamiento del ADN (MMR)[3,4]. Tres mecanismos principales de inestabilidad genómica explican gran parte de su patogénesis: la inestabilidad cromosómica (CIN) (65-75%), la alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) (15-20%) y el fenotipo metilador de islas CpG (CIMP)[5]. Estas rutas, junto con variantes patogénicas en genes como APC, KRAS, TP53, BRAF, PIK3CA y SMAD4, configuran el escenario molecular del CCR esporádico[6]. Además de los casos esporádicos, cerca del 5 al 10% de los casos están asociados a síndromes hereditarios de cáncer. Estos incluyen el síndrome de Lynch y varios síndromes polipósicos[7].

Este marco molecular tiene un impacto clínico directo: múltiples biomarcadores aportan información pronóstica y predictiva, lo que permite orientar las decisiones terapéuticas. En paralelo, la biopsia líquida basada en ADN tumoral circulante (ctDNA) emerge como una herramienta que puede ayudar a detectar enfermedad mínima residual y monitorizar respuesta o resistencia a los tratamientos [8,9]

En esta revisión se integran los avances más relevantes en este campo en cuatro ejes: 1) CCR no hereditario y sus principales rutas (CIN, MSI, CIMP), 2) CCR hereditario, 3) biomarcadores clave en la práctica clínica y 4) el papel de la biopsia líquida.

## Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura sobre la biología molecular del cáncer colorrectal. Se incluyeron artículos originales, revisiones y guías clínicas relevantes publicados en revistas indexadas, priorizando estudios de alto impacto y consensos internacionales. La búsqueda se enfocó en los mecanismos moleculares de carcinogénesis colorrectal, los síndromes hereditarios, los biomarcadores con utilidad clínica y el papel de la biopsia líquida. La información seleccionada fue analizada de manera integradora para ofrecer una visión actualizada y clínicamente relevante.

## Resultados

### Cáncer colorrectal no hereditario

El CCR no hereditario, también conocido como esporádico, representa la mayoría de los casos (alrededor del 75%). Se desarrolla mediante la acumulación de mutaciones genéticas y alteraciones epigenéticas en las células del colon y del recto. Estos cambios moleculares desregulan las vías de señalización celular normales, lo que conduce a una proliferación celular descontrolada, a la evasión de la apoptosis, a la invasión y a la metástasis. La comprensión de estas vías de señalización ha avanzado signi-

ficativamente, revelando una red compleja de interacciones que pueden agruparse en tres mecanismos moleculares principales: la CIN, la MSI y el fenotipo CIMP, también conocido como la vía serrada[6,10].

La **Vía de inestabilidad cromosómica (CIN)** es el mecanismo más común en el CCR esporádico, presente en ~70% de los tumores. Se caracteriza por la ganancia o pérdida de segmentos cromosómicos completos o parciales, lo que resulta en aneuploidía (un número anormal de cromosomas) y en pérdida de heterocigosidad (LOH). Estas alteraciones genéticas alteran la expresión de genes cruciales, incluidos oncogenes y genes supresores de tumores, lo que impulsa la progresión del cáncer. Las vías de señalización más frecuentemente afectadas en la CIN son la vía de la WNT/β-catenina y la vía de las quinasas de la familia RAS/MAPK[11,12].

La **Vía Wnt/β-catenina** es fundamental para el mantenimiento de las células madre intestinales. En condiciones normales, el complejo de destrucción de β-catenina, formado por proteínas como APC (proteína de poliposis adenomatosa del colon), axina y GSK-3β, se une a la β-catenina citoplasmática, marcándola para su degradación. Cuando la vía de Wnt se activa (por la unión del ligando Wnt a su receptor Frizzled), este complejo de destrucción se inactiva, lo que permite que la β-catenina se acumule, se transloque al núcleo y active la transcripción de genes de proliferación y supervivencia celular. En el 90% de los casos de CCR, la vía de la Wnt está desregulada, principalmente debido a mutaciones inactivadoras en el gen supresor de tumores APC. La pérdida de la función de APC conduce a una acumulación constitutiva de β-catenina en el núcleo, incluso en ausencia de ligandos Wnt, lo que promueve una proliferación celular incontrolada. En tumores sin mutaciones en APC, a menudo se observan mutaciones en el gen CTNNB1 (que codifica la β-catenina), lo que impide su degradación y produce el mismo efecto oncogénico. La activación descontrolada de esta vía es un evento iniciador clave en la mayoría de los CCR esporádicos[13,14].

La **Vía RAS/MAPK**, vía de las quinasas activadas por mitógenos (MAPK), es una cascada de señalización crítica que controla procesos celulares como la proliferación, la diferenciación y la supervivencia. Se activa al unirse factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), a sus receptores, como el EGFR. Esto conduce a la activación de la proteína KRAS, una GTPasa que actúa como un interruptor molecular. Una vez activada, KRAS inicia la cascada de señalización RAF-MEK-ERK, que finalmente conduce a la transcripción de genes promotores de la proliferación celular. Las mutaciones activadoras en el oncogén KRAS son extremadamente comunes en el CCR, ocurriendo en el 30-40% de los casos. Estas mutaciones fijan a KRAS en su estado encendido, lo que se traduce en una activación constitutiva de la vía MAPK, independientemente de la señal del EGFR. Las mutaciones en KRAS no solo impulsan la progresión del tumor, sino que también confieren resistencia a terapias dirigidas al EGFR, como el cetuximab o el panitumumab. Las mutaciones en NRAS, menos frecuentes (3 a 5% de los casos), tienen un efecto biológico y predictivo similar[5,14].

En la **Vía serrada o fenotipo metilador de islas CpG (CIMP)**, el fenotipo CIMP se caracteriza por una hipermetilación masiva de promotores génicos que conduce al silenciamiento de múltiples genes, incluidos los supresores de tumores. Esta vía está estrechamente asociada con los CCR que surgen de lesiones precursoras serradas (adenomas sésiles serrados y pólipos hiperplásicos). La vía serrada representa una alternativa molecular al modelo tradicional de adenoma-carcinoma. Una mutación común en esta vía es la mutación activadora en el gen BRAF (ocurre en el 5-10% de los CCR), que activa la cascada de MAPK. A diferencia de las muta-

ciones en KRAS, las mutaciones en BRAF son más comunes en tumores MSI-H (con hipermetilación de MLH1) y están asociadas a un peor pronóstico. El silenciamiento epigenético de genes supresores de tumores, como el gen de reparación del ADN MLH1, es un evento clave en la progresión de esta vía[15,16].

**Interconexión de las vías y la patogénesis del CCR.** Las vías de señalización mencionadas no operan de manera aislada; están interconectadas y sus alteraciones se acumulan a lo largo de la progresión del tumor. El modelo clásico de progresión del CCR, propuesto por Vogelstein, describe una secuencia de eventos genéticos en la vía de la CIN: la inactivación de APC, seguida de mutaciones en KRAS y, finalmente, la pérdida del gen supresor de tumores TP53. Las evidencias actuales sugieren que estas vías son más complejas y pueden interactuar de manera no lineal[6,11,14,16-19].

**Vía del factor de crecimiento transformante β (TGF-β).** El TGF-β es un potente supresor de tumores en las primeras etapas de la carcinogénesis. Mediante la vía de señalización Smad, el TGF-β inhibe la proliferación celular. Sin embargo, en etapas más avanzadas del CCR, la vía de TGF-β a menudo se inactiva por mutaciones en los receptores o en los genes Smad, lo que permite la evasión de la inhibición del crecimiento. Sorprendentemente, en el tumor avanzado, la vía de TGF-β puede ser secuestrada por las células cancerosas para promover la invasión, la metástasis y la evasión inmune [20,21].

La vía del PI3K/**Akt/mTOR** es crucial para la regulación de la supervivencia, el crecimiento y la proliferación celular. La activación de las fosfoinositoles 3-quinasas (PI3K) por receptores de factores de crecimiento genera segundos mensajeros lipídicos que activan la cinasa Akt. Akt, a su vez, activa el complejo mTOR, que promueve la traducción de proteínas y el crecimiento celular. La vía de PI3K/Akt/mTOR está desregulada en muchos tumores, incluido el CCR, a través de mutaciones en el gen supresor de tumores PTEN (que normalmente inhibe la vía) o en el gen PIK3CA (que codifica la subunidad catalítica de PI3K). Esta desregulación confiere resistencia a la apoptosis y promueve el crecimiento del tumor[18,22.]

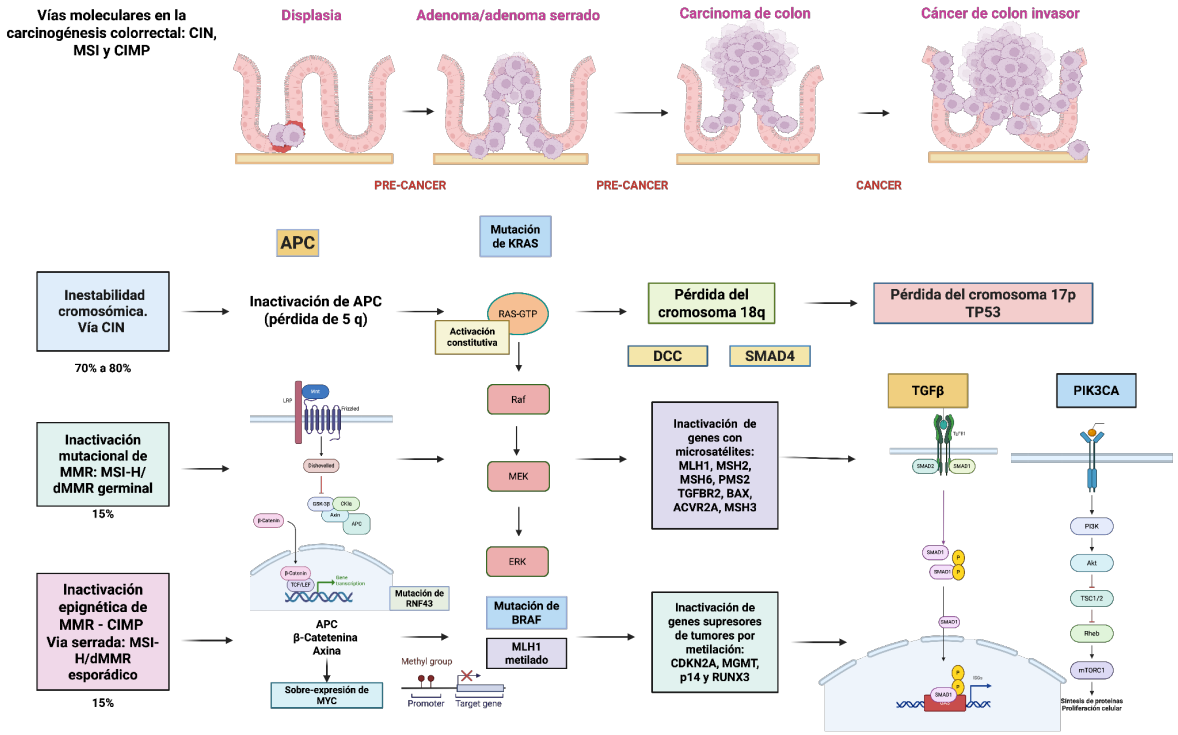
**Vías emergentes y el microambiente tumoral.** Evidencias recientes han puesto de relieve la importancia de otras vías de señalización y la interacción con el microambiente tumoral. El microambiente tumoral (TME), que incluye células estromales, vasos sanguíneos y células inmunitarias, desempeña un papel crucial en la progresión del CCR. Señales inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y la interleucina-6 (IL-6), activan la vía de señalización del NF-κB, que promueve la proliferación y la supervivencia celulares. La inflamación crónica, como la observada en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), aumenta el riesgo de CCR. La vía del NF-κB es un puente clave entre la inflamación y la carcinogénesis colorrectal. Además, la vía de señalización del Notch es importante para el mantenimiento de las células madre del colon y para la diferenciación celular. La desregulación de Notch ha sido implicada en el CCR, donde puede promover la proliferación y la metástasis[23,24,25,26].

La profunda comprensión de estas vías de señalización ha transformado el tratamiento del CCR. El análisis del estado mutacional de los genes KRAS, BRAF y MSI es ahora una práctica estándar para guiar las decisiones terapéuticas. Por ejemplo, los pacientes con tumores con mutación en KRAS o BRAF no se benefician de las terapias anti-EGFR, mientras que los pacientes con tumores MSI-H responden favorablemente a la inmunoterapia. La investigación actual se enfoca en el desarrollo de terapias dirigidas que inhiban simultáneamente múltiples vías de señalización para superar la resistencia y mejorar la eficacia. La identificación de

nuevos biomarcadores y la comprensión de la interacción entre las vías de señalización y el microambiente tumoral son áreas clave de la investigación futura[3,4,19, 22, 27-28]. En la Figura 1 se presentan las vías implicadas en la iniciación y la progresión de la carcinogénesis colorrectal.

**Figura 1.**

**Vías moleculares en la carcinogénesis colorrectal: CIN, MSI y CIMP.** La carcinogénesis colorrectal sigue tres rutas principales. En la vía de inestabilidad cromosómica (CIN, 70-80%), la alteración inicial es la inactivación de APC, con acumulación nuclear de β-catenina y sobreexpresión de MYC, seguida de mutaciones en KRAS, pérdida del cromosoma 18q con inactivación de SMAD4 y DCC, y pérdida del cromosoma 17p con inactivación de TP53, con alteraciones en PIK3CA y en la vía TGFβ. En la vía de inestabilidad de microsatélites (MSI, 15%), por deficiencia de MMR (mismatch repair) por mutaciones germinales en MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2 (síndrome de Lynch) o inactivaciones somáticas por metilación de MLH1, se acumulan mutaciones en TGFBR2, BAX, ACVR2A y MSH3, generando tumores MSI-H con alta carga mutacional y sensibilidad a la inmunoterapia. En la vía serrada con fenotipo metilador de islas CpG (CIMP, 15%), predominan mutaciones en BRAF y RNF43, con metilación de promotores de MLH1 que genera MSI esporádico, e inactivación epigenética de CDKN2A, MGMT, p14 y RUNX3. }




## Cáncer colorrectal hereditario

El CCR hereditario representa aproximadamente el 10% de los casos y está vinculado a síndromes de predisposición genética bien definidos. Adicionalmente, del 20 al 25% de los pacientes presenta antecedentes familiares en primer grado de CCR o de pólipos adenomatosos, sin una causa hereditaria claramente definida, sugiriendo la participación conjunta de factores genéticos aún no identificados y determinantes ambientales[7,29].

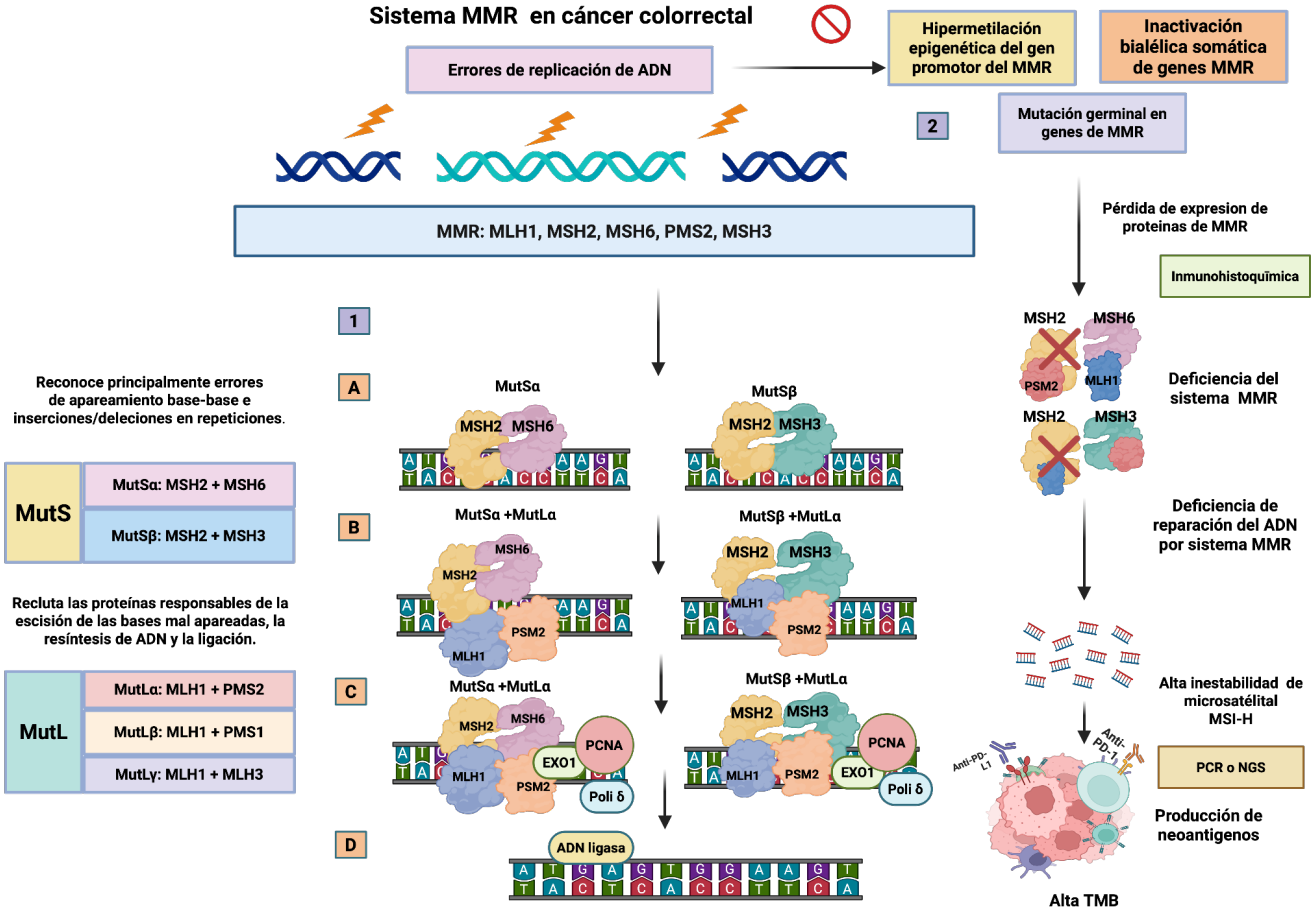
Los casos hereditarios se deben a variantes que ocasionan predisposición genética, entre los cuales los más relevantes son el síndrome de Lynch, la poliposis adenomatosa familiar (PAF), la poliposis asociada a MUTYH (MAP), la poliposis juvenil, el síndrome de Peutz-Jeghers, el síndrome hamartomatoso por PTEN, la poliposis por mutaciones en POLE/POLD1, la poliposis mixta por GREM1 y la poliposis serrada[29,30]. Estas alteraciones pueden identificarse mediante paneles multigénicos germinales (por ejemplo: NGS) o por estudio de genes individuales. Su identificación precoz es esencial para implementar estrategias de vigilancia, profilaxis y tratamiento personalizadas[30].

El **Síndrome de Lynch (CCR hereditario no polipósico)** es la forma más frecuente de CCR hereditario, que representa del 2 al 4% de todos los CCR. Se transmite de manera autosómica dominante y se debe a variantes germinales en genes del MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) o a deleciones en EpCAM que inactivan MSH2. Se asocia con CCR de aparición temprana (usualmente <50 años), predominio de afección del colon derecho, histología mucinosa o medular e infiltrado linfoide prominente. Estos pacientes presentan un riesgo acumulado de CCR de 50 a 80% y tienen predisposición a tumores extracolónicos, especialmente endometrio (hasta 60%), ovario, estómago, intestino delgado, urotelio, páncreas, biliar, próstata y cerebro. Hay algunas variantes fenotípicas o Lynch-like, como el síndrome de Muir-Torre (con tumores sebáceos) y el Turcot tipo I (asociado a tumores del sistema nervioso central)[29,30,31,32]. Se recomienda vigilancia con colonoscopia cada 1 a 2 años desde los 20 a 25 años, o cada 2 a 5 años desde la edad más temprana de diagnóstico de CCR en la familia. No se recomienda la colectomía profiláctica, pero en caso de presentarse CCR, se recomienda la colectomía total. En mujeres pueden considerarse histerectomía y salpingooforectomía profilácticas tras paridad satisfecha[33].

El **Sistema MMR** busca preservar la integridad genómica mediante la detección y corrección de desajustes de bases y de pequeños bucles generados durante la replicación del ADN. Inicialmente, heterodímeros de homólogos de MutS (MSH2/MSH6 o MSH2/MSH3) reconocen el error y reclutan a complejos de homólogos de MutL (MLH1/PMS2, MLH1/PMS1 o MLH1/MLH3). Estos últimos coordinan la escisión del ADN mediante proteínas como el antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA), la exonucleasa 1 (EXO1) y las helicasas. Posteriormente, las ADN polimerasas δ y ε realizan resíntesis del ADN y, finalmente, una ligasa sella la hebra. La pérdida o deficiencia del MMR (dMMR) origina una alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H), definida por variaciones en la longitud de repeticiones cortas en el tándem del ADN. La deficiencia del MMR puede ser germinal (síndrome de Lynch), esporádica, por metilación del promotor de MLH1 asociada a BRAF V600E, o por inactivación somática bialélica (Figura 2)[33,34].

**Figura 2.**

**Sistema MMR en cáncer colorrectal. 1. MMR proficiente/MSH-baja.** Los complejos MutS detectan los errores en el ADN: MutSα (MSH2-MSH6) reconoce principalmente desajustes base-base, mientras que MutSβ (MSH2-MSH3) detecta inserciones o deleciones en repeticiones cortas. Tras el reconocimiento, MutS recluta complejos MutL, siendo el principal MutLa (MLH1-PMS2). **A.** El error es identificado en el ADN por MutSα o por MutSβ. **B.** MutS forma un complejo con MutLa y se ensambla en el sitio de reparación. **C.** Se inicia la escisión de la hebra defectuosa mediante EXO1, guiada por PCNA (antígeno nuclear de células en proliferación), y el ADN polimerasa δ sintetiza la nueva cadena. **D.** Finalmente, la ligasa de ADN sella la hebra corregida, restaurando la integridad del genoma. **2. MMR deficiente/MSH-alta.** El MMR está inactivado, ya sea por mutaciones germinales (síndrome de Lynch), inactivación somática bialélica o hipermetilación del promotor de MLH1, se pierde la expresión de proteínas MMR, detectable por inmunohistoquímica. Esto conduce a la deficiencia de reparación del ADN (dMMR), que origina inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H), acumulación de mutaciones y alta carga mutacional tumoral (TMB). Como consecuencia, se generan múltiples neoantígenos que favorecen la inmunogenicidad del tumor y explican la sensibilidad de estos pacientes a la inmunoterapia.




**Deficiencia constitucional de reparación de errores (CMMRD).** Entidad autosómica recesiva causada por variantes bialélicas en genes del MMR, principalmente en PMS2 y MSH6. Se caracteriza por la presencia de manchas café con leche y un espectro tumoral amplio que incluye tumores cerebrales, CCR y neoplasias hematológicas, con inicio en la infancia o en la

adolescencia. Más de la mitad de los pacientes presentan múltiples adenomas colónicos y CCR antes de los 20 años, por lo que requieren una vigilancia precoz e intensiva con colonoscopia y resonancia cerebral desde edades tempranas[35].

**Poliposis por POLE y POLD1.** Las variantes en los genes POLE y POLD1 afectan el dominio exonucleasa responsable de la corrección de errores en la síntesis del ADN. Bajo un patrón autosómico dominante, producen poliposis adenomatosa múltiple (aunque usualmente menos de 100 pólipos), CCR y tumores endometriales, de inicio temprano. Estos tumores suelen ser hipermutados o ultramutados, con abundantes neoantígenos, lo que se traduce en altas tasas de respuesta a la inmunoterapia en el contexto de proficiencia de MMR (pMMR) o de estabilidad de microsatélites (MSS). Para estos pacientes, se recomienda la vigilancia colonoscópica cada tres años a partir de los 30–35 años, aunque la evidencia clínica aún es limitada[36,37].

**Poliposis adenomatosa familiar (PAF).** Síndrome autosómico dominante causado por variantes en APC, que activan la vía Wnt/β-catenina. Se caracteriza por la aparición temprana de cientos a miles de adenomas colorrectales y un riesgo cercano al 100% de CCR si no se realiza colectomía profiláctica. El criterio clásico es ≥100 adenomas en la adolescencia. También se asocia a tumores extracolónicos (tiroides, hepatoblastoma, SNC, desmoides, osteomas y alteraciones dentales). Una variante fenotípica es el síndrome de Gardner, caracterizado por la combinación de poliposis con osteomas, quistes epidermoides y tumores desmoides. La forma atenuada de PAF (PAFA) cursa con 10 a 99 adenomas y diagnóstico más tardío (40-50 años)[38,39]. La vigilancia incluye colonoscopia desde los 10 a 12 años (o 18 años en PAFA) y esofagogastroduodenoscopia desde los 20 a 25 años, cada 1 a 3 años, pudiendo ajustarse según la carga polipoide. El manejo quirúrgico consiste en colectomía total o proctocolectomía según el compromiso rectal, reservando la polipectomía endoscópica para PAFA con pocos pólipos[40,41]. Algunos antiinflamatorios no esteroideos como celecoxib o sulindac y el ácido eicosapentenoico, ácido graso poliinsaturado de omega-3, pueden reducir la carga polipoide, pero usualmente no reemplazan la cirugía[42,43].

**Poliposis asociada a MUTYH (MAP).** Condición autosómica recesiva causada por variantes bialélicas en el gen MUTYH, implicado en la reparación por escisión de bases del ADN, específicamente en la corrección de la 8-deoxiguanosina, producto del daño en el ADN por procesos de metilación, desaminación e hidroxilación[44]. Corresponde al 7% de los casos de CCR asociados a adenomatosis familiar y al 0,7% de todos los CCR[41]. Clínicamente presentan múltiples adenomas colorrectales, habitualmente más de 15 a 20, y un riesgo cercano al 100% de cáncer colorrectal hacia los 60 años. También tienen un mayor riesgo de neoplasias extracolónicas, que incluyen cáncer de duodeno, ovario, endometrio, vejiga, mama y piel, entre otros. Además, estos pacientes presentan una mayor predisposición a pólipos gástricos y a hipertrofia concéntrica del epitelio pigmentario de la retina. A diferencia de la PAF y la PAFA, no se observa asociación con tumores desmoides ni con osteomas[45].

**Síndrome de Peutz–Jeghers.** Enfermedad autosómica dominante causada por variantes en STK11. Se caracteriza por pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal y por una pigmentación mucocutánea característica, con máculas en labios, mucosa oral y pulpejos[29]. Se asocia con complicaciones como sangrado, obstrucción e intususcepción, así como con un riesgo elevado de tumores gastrointestinales, pancreáticos, mamarios y ginecológicos. El tratamiento se basa en la polipectomía endoscópica para prevenir complicaciones mecánicas y en un programa estricto de vigilancia oncológica temprana, con estudios endoscópicos desde los

8 años y de páncreas desde los 30 años[30].

**Síndrome de poliposis juvenil.** Condición autosómica dominante producida por variantes en SMAD4 o BMPR1A, caracterizada por pólipos juveniles en el colon y el tracto digestivo superior. Los pacientes presentan un riesgo de CCR cercano al 40% y un riesgo adicional de cáncer gástrico e intestinal delgado. Las variantes en SMAD4 se asocian a un fenotipo más agresivo y a la telangiectasia hemorrágica hereditaria[29]. La vigilancia debe iniciarse en la adolescencia mediante colonoscopia y endoscopia alta a partir de los 15 años, cada 1 a 3 años[30].

El **Síndrome hamartomatoso por pérdida de PTEN** incluye la enfermedad de Cowden, el síndrome de Bannayan–Riley–Ruvalcaba y la enfermedad de Lhermitte–Duclos, todos ellos asociados a variantes germinales en PTEN. Además de CCR, estos pacientes presentan un riesgo elevado de cáncer de mama, de tiroides, de riñón, de piel y de endometrio. En la colonoscopia suelen observarse pólipos hamartomatosos mixtos[46,47]. El riesgo de CCR está moderadamente aumentado, entre 2 y 3 veces en comparación con la población general. Se recomienda la colonoscopia a partir de los 35-40 años, con intervalos ajustados según los hallazgos[47].

La **Poliposis mixta por GREM1** es un síndrome autosómico dominante raro, asociado a duplicaciones en *GREM1*, caracterizado por la presencia de pólipos de histología variada (adenomas serrados, juveniles y mixtos). A diferencia de otros síndromes, este no presenta manifestaciones extracolónicas. Requiere vigilancia colonoscópica temprana debido al elevado riesgo de malignización[48,49].

La **Poliposis serrada** se define por la presencia de múltiples pólipos serrados (hiperplásicos, adenomas serrados tradicionales y pólipos sésiles serrados). Aunque no se ha identificado un defecto genético causal único, en algunos casos se han descrito variantes en RNF43, regulador de Wnt. Los familiares de primer grado tienen un riesgo cinco veces mayor de cáncer colorrectal[50]. La vigilancia incluye colonoscopia cada 1 a 3 años, con resección de todas las lesiones mayores de 3 mm; se recomienda tamizaje en familiares a partir de los 45 años, cada 5 años. Además, estos pólipos representan un reto diagnóstico endoscópico, pues los sésiles serrados son planos y pueden pasar desapercibidos[51]. En la Tabla 1 se resumen los principales síndromes hereditarios de predisposición a CCR, con sus genes implicados, prevalencia, características clínicas y pruebas diagnósticas recomendadas.

## Biomarcadores en cáncer colorrectal

Diferentes biomarcadores han transformado el abordaje del cáncer colorrectal (CCR), al proporcionar información pronóstica y predictiva que permite seleccionar terapias dirigidas y optimizar secuencias de tratamiento[27,52].

**Lateralidad tumoral.** La biología del CCR varía según la localización del tumor primario. Los tumores del colon derecho (aproximadamente 30-40%), derivados del intestino medio, suelen seguir la vía serrada y se caracterizan por fenotipo CIMP-alto, mayor frecuencia de mutaciones en BRAF V600E y de MSI-H/dMMR, asociados a un ambiente inmunogénico que favorece la respuesta a la inmunoterapia. Por el contrario, los tumores del lado izquierdo (60-70%) presentan con mayor frecuencia CIN, amplias alteraciones en el número de copias y mutaciones en APC, TP53, KRAS, NRAS, PIK3CA y SMAD4. Esta heterogeneidad según la lateralidad respalda la estratificación molecular mediante el análisis de biomarcadores [53,54].

**Tabla 1.**

Principales síndromes de cáncer hereditario relacionados con el CCR.

| Síndrome | Herencia | Genes implicados | Técnica de vigilancia | Inicio vigilancia (edad años) | Intervalo vigilancia | Test genético diagnóstico |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Síndrome de Lynch | AD | MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM | Colonoscopia | 20-25 años | 1-2 años | IHQ para MMR más test MSI más secuenciación MLH1/MSH2/MSH6/PMS2 o EPCAM |
| PAF (clásica) | AD | APC | Colonoscopia + EGD | 10-12 años | 1-3 años | Secuenciación del gen APC |
| PAFA | AD | APC | Colonoscopia | 18 años | Seg. carga polipoide | Secuenciación del gen APC (mutaciones hipomórficas) |
| MAP | AR | MUTYH (bialélica) | Colonoscopia | 25-30 años | 1-2 años | Test bialélico de MUTYH por secuenciación |
| Peutz–Jeghers | AD | STK11 | Colonoscopia EUS más pancreático | 8 años / 30 años (páncreas) | Según hallazgos / protocolo | Secuenciación del gen STK11 |
| Poliposis juvenil | AD | SMAD4, BMPR1A | Colonoscopia más EGD | Adolescencia | 1-3 años | Secuenciación de SMAD4 y BMPR1A |
| Síndrome PTEN | AD | PTEN | Colonoscopia | 35-40 años | Según hallazgos | Panel multigénico incluyendo PTEN |
| Poliposis POLE/POLD1 | AD | POLE, POLD1 | Colonoscopia | 30-35 años | Cada 3 años | Secuenciación dirigida de POLE/POLD1 (dominio exonucleasa) |
| Poliposis GREM1 | AD | GREM1 | Colonoscopia | 25-30 años | 1-3 años | Análisis de duplicación en región GREM1 |
| Poliposis serrada | No definida | RNF43 (algunos casos) | Colonoscopia | 45 años | Cada 5 años | Test genético no estandarizado (RNF43 en algunos casos) |
| CMMRD | AR | PMS2, MSH6 (bialélicas) | Colonoscopia más RM cerebral | Infancia temprana | Intensivo / anual | Panel completo de MMR bialélico más test MSI |

**MSI-H/dMMR.** La frecuencia de MSI-H/dMMR en CCR varía según el estadio: 15 a 20% en I a II, 10 a 12% en III y 3,5 a 6,5% en IV[34,55]. Estos tumores son hipermutados, con alta TMB, por lo que generan abundantes neoantígenos y responden favorablemente a inhibidores de puntos de control inmunológico. Se pueden evaluar mediante inmunohistoquímica para MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, o mediante PCR/NGS para detectar inestabilidad de microsatélites; ambos enfoques son complementarios y muestran una concordancia global muy alta (>98%). Cuando se observa pérdida de expresión de MLH1/PMS2, la determinación de la metilación del promotor de MLH1 o la presencia de la mutación BRAF V600E permite diferenciar un origen esporádico de un posible síndrome de Lynch. El cribado universal permite identificar de manera más eficiente a pacientes candidatos al estudio germinal[56-58].

**Mutaciones RAS.** Las mutaciones en KRAS ocurren en el 35-45% de los CCR, con ligera mayor frecuencia en el lado derecho, y las de NRAS son menos comunes, en aproximadamente el 5-6% de los casos, sin aparentes diferencias en la lateralidad. Las mutaciones en RAS son factores pronósticos negativos y, además, predictores negativos de respuesta a los anti-EGFR[27,52,59]. La concordancia entre el tumor primario y las metástasis es superior al 92%, lo que permite genotipificar en cualquiera de los tejidos[60]. Entre las variantes de interés, KRAS G12C, que representa cerca del 3% de todos los casos de CCR, es importante, porque es la primera variante de KRAS para la cual se han desarrollado inhibidores selectivos (sotorasib, adagrasib, divarasib)[61].

**Mutaciones BRAF.** Las mutaciones de BRAF de clase I y, entre ellas, la más frecuente, BRAF V600E, se presentan en 8-12% de los CRC y se correlacionan con lateralidad derecha, fenotipo CIMP-alto, peor pronóstico, escasa respuesta a quimioterapia estándar y a los anti-EGFR en ausencia de inhibidores BRAF[62,63]. Para este subgrupo clínico se han desarrollado opciones terapéuticas dirigidas para la enfermedad avanzada: el estudio BREAKWATER ha establecido como estándar la combinación de encorafenib y cetuximab añadidos a quimioterapia FOLFOX (5-fluorouracilo y oxaliplatino) en primera línea de tratamiento y el BEACON CRC (estableció como estándar en segunda o tercera línea la dupleta de encorafenib más cetuximab, mejorando en ambos escenarios la supervivencia global y tacasos los desenlaces de supervivencia y de tasas de respuesta con respecto a quimioterapia convencional[64,65,66].

**Alteraciones de HER2 (ERBB2).** La amplificación de HER2 se observa en aproximadamente entre el 3 y el 5% de los CCR, usualmente en presencia de RAS/BRAF nativos y con mayor frecuencia en tumores del lado izquierdo[67]. La determinación del HER2 se realiza principalmente mediante inmunohistoquímica (expresión 3+ considerada positiva y 2+ considerada equívoca) y la confirmación de amplificación génica mediante FISH o NGS[68]. La amplificación y las mutaciones de HER2 son factores pronósticos adversos. Aunque biológicamente pueden constituir una vía de escape frente a los anti-EGFR, esta hipótesis no se ha confirmado en ensayos clínicos[67,69]. En el escenario metastásico, distintas estrategias dirigidas han mostrado eficacia en pacientes seleccionados, incluyendo trastuzumab más tucatinib (MOUNTAINEER), trastuzumab deruxtecán (DESTINY-CRC01 y 02), trastuzumab más lapatinib (HERACLES) y trastuzumab emtansina más pertuzumab (HERACLES-B)[70,71,72,73,74].

Las **polimerasas POLE (ε) y POLD1 (δ)** son esenciales para mantener la fidelidad genómica, ya que sus dominios exonucleasa ejercen una función correctora de errores (proofreading) durante la síntesis del ADN. Las mutaciones que inactivan esta función provocan la pérdida del control de la reparación, lo que conduce a un fenotipo hiper-ultramutado, incluso en presencia de pMMR/MSS. En CCR, las alteraciones

en POLE/POLD1 se describen en aproximadamente el 2,4 % de los casos, la gran mayoría de tipo somático, mientras que un porcentaje muy reducido (0,1 a 0,3 % de los CCR) tiene origen germinal. Se asocian con edad temprana, sexo masculino, tumores del lado derecho y ausencia de dMMR[75,76]. Estas mutaciones se han consolidado como un biomarcador pronóstico y predictivo relevante. En estadios tempranos (II–III), se asocian a un pronóstico favorable, con menor riesgo de recaída y en enfermedad avanzada confieren una marcada sensibilidad a inmunoterapia, incluso mayor de la observada en tumores MSI-H/dMMR[76,77].

La Carga Mutacional Tumoral (TMB) cuantifica el número de mutaciones somáticas codificantes por megabase de genoma tumoral mediante NGS. En CCR se distinguen tres grupos: no hipermutados (80-85%), tumores hipermutados (15%) con TMB alta (≥10 mut/Mb) y usualmente MSI-H o dMMR; y los ultramutados (1-3%) con TMB extremadamente elevada (≥50 mut/Mb), a menudo asociada a mutaciones en POLE/POLD1[57,58,78]. Aunque pembrolizumab tiene una indicación agnóstica para tumores con TMB ≥10 mut/Mb, ese umbral proviene del estudio KEYNOTE-158, en el cual no se incluyeron pacientes con CCR78. La evidencia entonces es insuficiente y no se ha definido un punto de corte óptimo en CCR, lo cual restringe su uso como biomarcador independiente[58,79].

**Fusiones génicas (NTRK, RET, ALK, ROS1).** Las fusiones NTRK (NTRK1/2/3) se identifican en aproximadamente 0,2 a 0,3 % de los CCR no seleccionados, aunque su frecuencia puede aumentar hasta 1 a 2% en subgrupos dMMR/MSI-H y RAS/RAF nativos. Para su detección, la inmunohistoquímica pan-TRK es una estrategia de tamizaje inicial (sensibilidad del 80 al 90%, algo menor para fusiones NTRK3), que debe confirmarse por NGS con capacidad de detectar reordenamientos. La presencia de una fusión NTRK tiene implicaciones terapéuticas directas: en enfermedad avanzada, confiere elegibilidad para inhibidores de TRK como larotrectinib o entrectinib, y, en caso de resistencia a estos, para inhibidores de segunda generación como repotrectinib[58,79-81].

Las fusiones RET, ALK y ROS1 son aún más raras en CCR (<0.1%), descritas casi exclusivamente en reportes aislados, con predominio en tumores del lado derecho, dMMR/MSI-H y RAS/BRAF nativos. Su diagnóstico requiere NGS orientadas a la detección de fusiones y, en algunos casos, FISH como técnica complementaria. Aunque su hallazgo puede abrir la puerta a terapias dirigidas (selpercatinib o pralsetinib en fusiones RET, o inhibidores de ALK/ROS1 como crizotinib), por su frecuencia extraordinariamente baja, no se recomienda su búsqueda sistemática en la práctica clínica habitual[57]. Una excepción razonable podría ser en pacientes con enfermedad dMMR/MSI-H que progresan a inmunoterapia[52].

Las mutaciones en **PIK3CA**, presentes en 15 al 20% de los CCR, han demostrado su importancia como factor pronóstico y predictivo[82]. En el contexto adyuvante, el ensayo de fase III ALASCCA demostró que el ácido acetilsalicílico 160 mg al día por 3 años redujo aproximadamente el 50% el riesgo relativo de recurrencia en tumores con alteraciones somáticas de la vía PI3K (incluidas mutaciones de PIK3CA y pérdida de PTEN), frente a placebo[83]. Con base en estos resultados, las guías NCCN 2025 recomiendan realizar pruebas de PIK3CA en CCR estadios II y III para considerar adyuvancia[58]. En la enfermedad metastásica, algunos estudios han sugerido que estas mutaciones se asocian con un peor pronóstico y un posible aumento de la resistencia a los agentes anti-EGFR; sin embargo, la evidencia es heterogénea y no se recomienda de rutina en la enfermedad avanzada[57].

La amplificación del **receptor del factor de crecimiento fibroblástico tipo 1 (FGFR1)** se

observa en alrededor del 3 al 4% de los CCR y define un subtipo molecular con implicaciones pronósticas adversas[84,85]. Su potencial como biomarcador predictivo se encuentra en evaluación en ensayos con inhibidores de FGFR. Un estudio fase 2 reciente no mostró respuestas significativas con el uso de pemigatinib[86].

**Consensos de clasificación molecular.** En 2015, un Consenso Internacional de Subtipos Moleculares de CCR (CMS) a partir de un análisis transcriptómico en más de 4000 pacientes, propone cuatro subtipos moleculares con implicaciones pronósticas y predictivas[16,87]:

- CMS1 o inmune (14%): caracterizado por MSI-H y alta TMB, mayor frecuencia de mutaciones en BRAF, CIMP alto e infiltrado tumoral inmunogénico. Tiene buen pronóstico en estadios tempranos, pero cursa de forma agresiva en enfermedad avanzada y presenta resistencia a los tratamientos convencionales. Esto último se espera que cambie tras el advenimiento de la inmunoterapia, especialmente útil en tumores MSI-H/dMMR.

- CMS2 o canónico (37%): presenta CIN alta, activación de la vía Wnt/β-catenina y de MYC, y dependencia de las señales del EGFR. Tienen mejor pronóstico y mayor beneficio con los anti-EGFR en el contexto de RAS/BRAF nativos. Su microambiente tumoral es pobre en infiltrado inmune y presenta escasa sensibilidad a la inmunoterapia.

- CMS3 o metabólico (13%): presenta alteraciones metabólicas, incluyendo la activación de rutas relacionadas con la glucosa, la glutamina y los lípidos. Asociado con mutaciones en la vía MAPK, especialmente en KRAS, y con CIMP intermedio. Subtipo heterogéneo, con infiltración inmune y estromal moderada y pronóstico intermedio.

- CMS4 o mesenquimal (23%): caracterizado por una fuerte activación de la vía TGF-β, de genes de migración y de transición epitelio-mesénquima, de remodelación de la matriz extracelular y de angiogénesis. Su microambiente está enriquecido con fibroblastos asociados al cáncer, células endoteliales y células inmunosupresoras. Se asocia con un peor pronóstico.

Se han propuesto otras clasificaciones transcriptómicas, como los Colorectal Cancer Intrinsic Subtypes (CRIS) y los Pathway-Derived Subtypes (PDS)[88,89]. Las diferentes clasificaciones moleculares tienen valor pronóstico y predictivo; sin embargo, su implementación es compleja debido a la limitada accesibilidad y al alto costo. Además, se requieren la estandarización metodológica y la validación prospectiva.

**Ensayos multigénicos para estratificación posquirúrgica.** En CCR resecado, diversos ensayos multigénicos como Immunoscore, Coloprint, Oncotype DX Colon, ColDX, entre otros, han demostrado su capacidad para aportar información pronóstica sobre el riesgo de recurrencia[90-93]. El Immunoscore, que cuantifica linfocitos CD3+ y CD8+ tanto en el centro tumoral como en el frente de invasión, es el de mayor validación internacional a la fecha[90]. Estos ensayos tienen un papel pronóstico, pero su utilidad predictiva para guiar decisiones de adyuvancia aún no está claramente definida.

**Biomarcadores en la práctica clínica del CCR**

En el CCR localizado, se recomienda el análisis universal de MMR/MSI, pues aporta información pronóstica y sirve como pesquisa inicial para el síndrome de Lynch. En el estadio II, los tumores dMMR/MSI-H presentan mejor pronóstico y no se benefician de adyuvancia, mientras que en el estadio III los esquemas con oxaliplatino siguen siendo estándar, inde-

pendientemente del estado de MMR/MSI[57]. Herramientas emergentes como Immunoscore tienen valor pronóstico, pero aún no está claro su papel predictivo. Otros biomarcadores, como BRAF, RAS, HER2, fusiones (NTRK/RET) o mutaciones en POLE/POLD1, pueden tener impacto pronóstico, pero no modifican las decisiones en enfermedad localizada. Una excepción reciente es la de las alteraciones de la vía PI3KCA, que predicen beneficio del ácido acetilsalicílico adyuvante en estadios II y III[57,83,90].

En el CCR metastásico, la caracterización molecular es indispensable. El panel recomendado incluye MMR/MSI, RAS extendido (KRAS/NRAS), BRAF V600E y HER2. Pacientes con dMMR/MSI-H se benefician de estrategias que incluyen inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunológicos y aquellos con mutación BRAF V600E se benefician de doble bloqueo BRAF/EGFR junto con quimioterapia. Están en curso los estudios con inhibidores de KRAS en primera línea[57].

En la progresión, los biomarcadores guían terapias dirigidas: encorafenib más cetuximab en BRAF V600E; inhibidores de KRAS G12C combinados con anti-EGFR; bloqueo de HER2; o inhibidores de TRK, RET, ROS o ALK en caso de fusiones patogénicas. La monitorización dinámica a lo largo de la enfermedad, mediante biopsia de tejido o de líquido, permite evaluar la resistencia clonal y ajustar la secuencia de tratamientos[55,57,90].

## Biopsia líquida en cáncer colorrectal

La biopsia líquida es una herramienta molecular que detecta de manera no invasiva células tumorales circulantes (CTCs), ADN tumoral circulante (ctDNA) y vesículas extracelulares, aportando información sobre la biología tumoral, la evolución clonal y la respuesta al tratamiento [94]. Facilita el perfilamiento genómico cuando el tejido es insuficiente, tiene valor pronóstico como marcador de enfermedad mínima residual (EMR) tras la cirugía y permite monitorizar la resistencia en tiempo real. Su rendimiento depende de la carga tumoral, por lo que un resultado negativo no excluye la enfermedad. En la práctica, complementa el análisis tisular y los métodos de tamizaje estándar, sin reemplazarlos (Figura 3) [95].

**EMR y adyuvancia.** El ctDNA positivo postoperatorio, al terminar la adyuvancia o durante el seguimiento, se asocia con un mayor riesgo de recaída tumoral en CCR estadios II y III [96,97,98]. En el estudio GALAXY de CIRCULATE-Japan, la ctDNA positiva después de la cirugía fue un fuerte factor pronóstico, asociada a una menor SLR y SG que en pacientes con ctDNA negativo. Aquellos con ctDNA positivo se beneficiaron más de quimioterapia adyuvante, sugiriendo un efecto predictivo del beneficio de adyuvancia; sin embargo, es un estudio observacional; esto no se considera validado. El ensayo DYNAMIC en estadio II mostró que guiar la adyuvancia con ctDNA redujo el uso de quimioterapia adyuvante (15% vs 28%) sin comprometer la SLE ni la SG[99]. Hay varios ensayos clínicos en curso como VEGA, ALTAIR, NRG-GI008, TRACC, DYNAMIC-Rectal, y OPTIMISE, los cuales exploran estrategias de desescalamiento o intensificación del tratamiento según la presencia o ausencia de EMR. Por ahora, se considera el ctDNA como un factor pronóstico, más que predictivo, del beneficio de la quimioterapia adyuvante[100-102].

**Biopsia líquida en enfermedad avanzada y resistencia.** En el CCR metastásico, la biopsia líquida permite caracterizar alteraciones accionables y monitorizar la evolución clonal bajo presión terapéutica. Su utilidad clínica se está evaluando en tres escenarios: selección de terapia dirigida inicial, reexposición a anti-EGFR guiada por ctDNA y cambio terapéutico precoz antes de la progresión radiológica[102,103]. Durante la exposición a anti-EGFR, pueden surgir muta-

ciones adquiridas en KRAS, NRAS, BRAF o MEK, o en el dominio extracelular del EGFR, así como amplificaciones de MET o HER2[104]. Estos clones con mutaciones adquiridas pueden desaparecer en ocasiones tras retirar el fármaco, lo que abre la posibilidad de reexposición a los anti-EGFR cuando el plasma vuelve a un perfil RAS nativo[105]. Un mecanismo distinto es el de mutaciones del dominio extracelular del EGFR, que emergen en casi un tercio de los pacientes tras exposición prolongada. A diferencia de los clones RAS, las EGFR-ECD pueden persistir más tiempo y anticipan una menor probabilidad de beneficio con reexposición al mismo anticuerpo[106]. Por su parte, las amplificaciones de MET o HER2 activan rutas que podrían ocasionar el escape a la inhibición de EGFR. La detección de alteraciones moleculares en el ctDNA ayuda a orientar el abordaje terapéutico[107]. Se ha descrito que las mutaciones iniciales de KRAS podrían desaparecer en la biopsia líquida durante el tratamiento sistémico en CCR metastásico, fenómeno conocido como neo-RAS WT, producto de la supresión clonal, que se asocia con un mejor pronóstico. En caso de documentarse, podría justificarse el uso de terapias anti-EGFR[108,109].

Actualmente, varios programas exploran el valor del ctDNA para la personalización del tratamiento. El ensayo LIBImAb (NCT04776655) compara cetuximab con bevacizumab, definidos según las mutaciones de la vía MAPK detectadas en el plasma. En el escenario de retratamiento con anti-EGFR, estudios como CRICKET y ensayos en curso (PARERE, PULSE, CAVE-2, CITRIC, entre otros) seleccionan a pacientes cuyo ctDNA muestra ausencia de mutaciones en RAS, BRAF y EGFR-ECD tras un periodo libre de anti-EGFR y los comparan con opciones estándar como regorafenib o trifluridina/tipiracilo[110,111]. En paralelo, ensayos como Rapid-1 y TACT-D evalúan si intervenir precozmente ante la progresión molecular detectada por ctDNA, incluso antes de la progresión radiológica, puede mejorar la SLP[112,113]. En conjunto, estas investigaciones buscan validar el ctDNA como herramienta para seleccionar la terapia inicial, optimizar la reintroducción de anti-EGFR y anticipar ajustes terapéuticos.

**Plataformas de ctDNA y concordancia tejido–plasma.** La elección de la técnica para el análisis de ctDNA en CCR metastásico debe equilibrar la sensibilidad analítica y el rendimiento clínico, considerando factores como la fracción tumoral, la localización y las variables preanalíticas. Para mutaciones puntuales conocidas, como KRAS G12C, tecnologías como dPCR o BEAMing ofrecen alta especificidad y límites de detección entre 0,01 y 0,1 % de VAF, aunque con cobertura limitada. En cambio, los paneles NGS dirigidos con supresión de errores (UMI o lectura dúplex) detectan un espectro más amplio (SNV, indels, fusiones, CNA, MSI) con sensibilidad de 0,1 a 0,5%, siendo preferidos cuando no se dispone de tejido suficiente o reciente[102,114].

Los paneles tumor-no informado (p. ej., Guardant 360 CDx, Foundation One Liquid CDx), están validados para orientar decisiones iniciales, identificando alteraciones accionables como RAS, BRAF, HER2, NTRK o MSI. En contraste, los paneles tumor-informados (p. ej., Signatera) se diseñan a partir del perfil genómico del tumor del paciente y son de elección para vigilancia postoperatoria y detección de EMR; su sensibilidad es superior, aunque no se emplean para selección inicial de tratamiento[115].

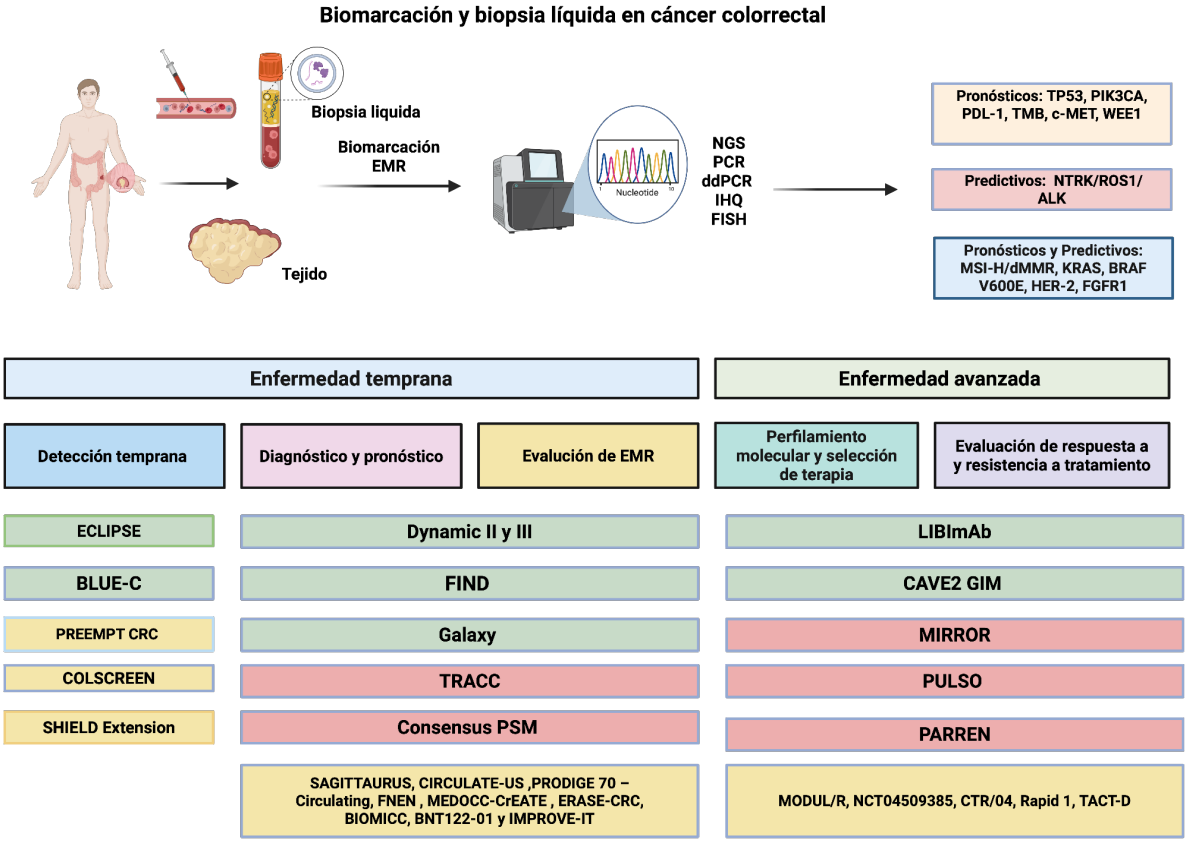
La concordancia global entre tejido y plasma para RAS/BRAF supera el 85-90%. Thierry et al. reportaron una concordancia global del 94,8% entre ambas metodologías, mientras que en el estudio CAPRI-GOIM se encontró una concordancia del 86%. Las discrepancias se observan especialmente en ausencia de metástasis hepáticas, debido a una menor liberación de DNA al plasma. Bajo presión con anti-EGFR, el ctDNA demuestra mayor sensibilidad para

detectar mutaciones adquiridas en KRAS, NRAS, BRAF o EGFR-ECD, así como amplificaciones en MET o HER2[116]. En la práctica clínica, se recomienda integrar ambas estrategias: utilizar el ctDNA para capturar la evolución clonal y guiar decisiones secuenciales, como el retratamiento, mientras que el tejido sigue siendo fundamental cuando el resultado del ctDNA es discordante o tiene impacto directo en la conducta terapéutica. Una ventaja del ctDNA es que permite monitorizar en tiempo real la dinámica de la resistencia y adaptar el tratamiento con mayor precisión[117].

La biopsia líquida es un procedimiento mínimamente invasivo y seguro, con evidencia sólida como biomarcador pronóstico de EMR y con utilidad para la monitorización molecular seriada. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de obtener resultados falsos positivos en algunos casos de hematopoyesis clonal o de contaminación, y falsos negativos por una baja fracción tumoral. Por ello, los resultados de estas pruebas deben interpretarse con cautela e integrarse con el contexto clínico y con el análisis tisular cuando sea pertinente[116,117].

**Figura 3.**

**Biomarcación y biopsia líquida en cáncer colorrectal.** La caracterización molecular del CCR integra el análisis de tejido y biopsia líquida, que permite evaluar biomarcadores pronósticos (TP53, PIK3CA, PD-L1, TMB, c-MET, WEE1), predictivos (NTRK, ROS1, ALK) y con valor dual pronóstico-predictivo (MSI-H/dMMR, KRAS, BRAF V600E, HER2, FGFR1). Estas alteraciones pueden identificarse mediante técnicas como NGS, PCR, ddPCR, inmunohistoquímica o FISH. En enfermedad temprana, la biopsia líquida mediante ctDNA se investiga para la detección precoz, la estratificación pronóstica y la evaluación de EMR, en ensayos como ECLIPSE, BLUE-C, PREEMPT CRC, Dynamic II/III, TRACC y Galaxy. En enfermedad avanzada, ctDNA se aplica al perfilamiento molecular y a la selección de terapias, así como a la monitorización de la respuesta y la resistencia, con estudios como LIBImAb, CAVE2 GIM, MIRROR, PULSO, PARREN, Rapid-1 y TACT-D.



## Conclusiones

El CCR es una entidad heterogénea cuyo desarrollo involucra diversas alteraciones genéticas y epigenéticas que confluyen en tres vías moleculares principales: CIN, MSI y fenotipo metilador de islas CpG o CIMP. El reconocimiento de estos mecanismos ha permitido identificar biomarcadores con valor pronóstico y predictivo, que guían decisiones terapéuticas. Asimismo, el avance de la secuenciación genómica y de la biopsia líquida mediante ctDNA permite la detección de EMR y el seguimiento dinámico de la resistencia clonal. La integración de la biología molecular en el manejo del CCR constituye la base de la medicina de precisión, lo que permite mejorar la estratificación pronóstica y optimizar los tratamientos con terapia dirigida.

**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

1. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin [Internet]. 2024;130(3):474–498. Disponible en: https://doi.org/10.3322/caac.21834

2. Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. Gut [Internet]. 2023;72(2):338–344. Disponible en: https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327736

3. Nguyen HT, Duong HQ. The molecular characteristics of colorectal cancer: implications for diagnosis and therapy. Oncol Lett [Internet]. 2018;16(1):9–18. Disponible en: https://doi.org/10.3892/ol.2018.8679

4. Li Q, Geng S, Luo H, et al. Signaling pathways involved in colorectal cancer: pathogenesis and targeted therapy. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2024;9(1):266. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41392-024-01953-7

5. Cisyk AL, Nugent Z, Wightman RH, et al. Characterizing microsatellite instability and chromosome instability in interval colorectal cancers. Neoplasia [Internet]. 2018;20(9):943–950. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.neo.2018.07.007

6. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. Nature [Internet]. 2012;487(7407):330–337. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature11252

7. Stoffel EM, Boland CR. Genetics and genetic testing in hereditary colorectal cancer. Gastroenterology [Internet]. 2015;149(5):1191–1203.

e2. Disponible en: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.021

8. Punt CJ, Koopman M, Vermeulen L. From tumour heterogeneity to advances in precision treatment of colorectal cancer. Nat Rev Clin Oncol [Internet]. 2017;14(4):235–246. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.171

9. Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, et al. Analysis of plasma cell-free DNA by ultradeep sequencing in patients with stages I to III colorectal cancer. JAMA Oncol [Internet]. 2019;5(8):1124–1131. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0528

10. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell [Internet]. 1990;61(5):759–767. Disponible en: https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90186-I

11. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: molecular basis of colorectal cancer. N Engl J Med[Internet]. 2009;361(25):2449–2460. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMra0804588

12. Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, et al. Molecular pathways in colorectal cancer. J Gastroenterol Hepatol[Internet]. 2012;27(9):1423–1431. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2012.07200.x

13. Clevers H, Nusse R. Wnt/β-catenin signaling and disease. Cell [Internet]. 2012;149(6):1192–1205. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.012

14. Koveitypour Z, Panahi F, Vakilian M, et al. Signaling pathways involved in colorectal cancer progression. Cell Biosci [Internet]. 2019;9:97. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13578-019-0361-4

15. Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. Hum Pathol [Internet]. 2011;42(1):1–10. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.humpath.2010.06.002

16. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Nat Med[Internet]. 2015;21(11):1350–1356. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nm.3967

17. Seshagiri S, Stawiski EW, Durinck S, et al. Recurrent R-spondin fusions in colon cancer. Nature [Internet]. 2012;488(7413):660–664. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature11282

18. Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. Mol Cancer [Internet]. 2023;22(1):138. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12943-023-01827-6

19. Appleyard JW, Williams CJM, Manca P, et al. Targeting the MAP kinase pathway in colorectal cancer: a journey in personalized medicine. Clin Cancer Res [Internet]. 2025;31(13):2565–2572. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-25-0107

20. Massagué J. TGF-β in cancer. Cell [Internet]. 2008;134(2):215–230. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.07.001

21. Grady WM, Markowitz SD. Genetic and epigenetic alterations in colon cancer. Annu Rev Genomics Hum Genet[Internet]. 2002;3:101–128. Disponible en: https://doi.org/10.1146/

annurev.genom.3.022502.103043

22. Puzzo M, De Santo M, Morelli C, et al. Colorectal cancer: current and future therapeutic approaches and related technologies addressing multidrug strategies against multiple-level resistance mechanisms. Int J Mol Sci [Internet]. 2025;26(3):1313. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms26031313

23. Chen Y, Zheng X, Wu C. The role of the tumor microenvironment and treatment strategies in colorectal cancer. Front Immunol [Internet]. 2021;12:792691. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.792691

24. Wu X, Yan H, Qiu M, et al. Comprehensive characterization of tumor microenvironment in colorectal cancer via molecular analysis. eLife [Internet]. 2023;12:e86032. Disponible en: https://doi.org/10.7554/eLife.86032

25. Terzić J, Grivennikov S, Karin E, et al. Inflammation and colon cancer. Gastroenterology [Internet]. 2010;138(6):2101–2114. e5. Disponible en: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.058

26. Veenendaal LM, Kranenburg O, Smakman N, et al. Differential Notch and TGF-β signaling in primary colorectal tumors and their corresponding metastases. Cell Oncol [Internet]. 2008;30(1):1–11. Disponible en: https://doi.org/10.1155/2008/839076

27. Eng C, Yoshino T, Ruíz-García E, et al. Colorectal cancer. Lancet [Internet]. 2024;404(10449):294–310. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00360-X

28. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. JAMA [Internet]. 2021;325(7):669–685. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2021.0106

29. Goosenberg E, Kaur A, Babiker HM. A review of hereditary colorectal cancers. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538195/

30. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2019;30(10):1558–1571. Disponible en: https://doi.org/10.1093/annonc/mdz233

31. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med [Internet]. 2003;348(10):919–932. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMra012242

32. Abdel-Rahman WM, Peltomäki P. Molecular basis and diagnostics of hereditary colorectal cancers. Ann Med [Internet]. 2004;36(5):379–388. Disponible en: https://doi.org/10.1080/07853890410018222

33. Curtius K, Gupta S, Boland CR. Lynch syndrome: a mechanistic and clinical management update. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2022;55(8):960–977. Disponible en: https://doi.org/10.1111/apt.16826

34. Taieb J, Svrcek M, Cohen R, Basile D, Tougeron D, Phelip JM. Deficient mismatch repair/microsatellite unstable colorectal cancer: diagnosis, prognosis and treatment. Eur J Cancer [Internet]. 2022;175:136–

157. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.07.020

35. Colas C, Guerrini-Rousseau L, Suerink M, et al. ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency: diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management. Eur J Hum Genet[Internet]. 2024;32(12):1526–1541. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41431-024-01708-6

36. Mur P, García-Mulero S, Del Valle J, et al. Role of POLE and POLD1 in familial cancer. Genet Med [Internet]. 2020;22(12):2089–2100. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41436-020-0922-2

37. Palles C, Martin L, Domingo E, et al. The clinical features of polymerase proofreading-associated polyposis and recommendations for patient management. Fam Cancer [Internet]. 2022;21(2):197–209. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s10689-021-00256-y

38. Ditonno I, Novielli D, Celiberto F, et al. Molecular pathways of carcinogenesis in familial adenomatous polyposis. Int J Mol Sci [Internet]. 2023;24(6):5687. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms24065687

39. Joo JE, Viana-Errasti J, Buchanan DD, et al. Genetics, genomics and clinical features of adenomatous polyposis. Fam Cancer [Internet]. 2025;24(2):38. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s10689-025-00460-0

40. Zare B, Monahan KJ. Guidelines for familial adenomatous polyposis: challenges in defining clinical management for a rare disease. Fam Cancer [Internet]. 2025;24(2):35. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s10689-025-00462-y

41. Zaffaroni G, Mannucci A, Koskenvuo L, et al. Updated European guidelines for clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP), MUTYH-associated polyposis (MAP), gastric adenocarcinoma, proximal polyposis of the stomach (GAPPS) and other rare adenomatous polyposis syndromes: a joint EHTG-ESCP revision. Br J Surg [Internet]. 2024;111(5):znae070. Disponible en: https://doi.org/10.1093/bjs/znae263

42. Luo P, Shi W, Cheng X, et al. Which drugs are more effective in preventing familial adenomatous polyposis progression based on network meta-analysis? Curr Pharm Des [Internet]. 2024;30(20):1548–1563. Disponible en: https://doi.org/10.2174/0113816128289465240422074745

43. Farooq U, El Alayli A, Duvvuri A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for chemoprevention in patients with familial adenomatous polyposis: a systematic review and meta-analysis. Gastro Hep Adv [Internet]. 2023;2(7):1005–1013. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.gastha.2023.05.009

44. Dunlop MG, Farrington SM. MUTYH-associated polyposis and colorectal cancer. Surg Oncol Clin N Am [Internet]. 2009;18(4):599–610. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.soc.2009.08.003

45. Nielsen M, Infante E, Brand R. MUTYH Polyposis. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. Actualizado 2021 May 27. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107219

46. Yehia L, Plitt G, Tushar AM, et al. Extended spectrum of cancers in PTEN hamartoma tumor syndrome. NPJ Precis Oncol [Internet]. 2025;9(1):61. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41698-025-00847-3

47. Yehia L, Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. En: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/

48. Vasen HFA, Tomlinson I, Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2015;12(2):88–97. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.229

49. Jaeger E, Leedham S, Lewis A, et al. Hereditary mixed polyposis syndrome is caused by a 40-kb upstream duplication that leads to increased and ectopic expression of the BMP antagonist GREM1. Nat Genet [Internet]. 2012;44(6):699–703. Disponible en: https://doi.org/10.1038/ng.2263

50. Gala MK, Mizukami Y, Le LP, Moriichi K, et al. Germline mutations in oncogene-induced senescence pathways are associated with multiple sessile serrated adenomas. Gastroenterology [Internet]. 2014;146(2):520–529. Disponible en: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.045

51. Stanich PP, Pearlman R. Hereditary or not? Understanding serrated polyposis syndrome. Curr Treat Options Gastroenterol [Internet]. 2019;17(4):692–701. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s11938-019-00256-z

52. Bonilla CE, Montenegro P, O'Connor JM, et al. Ibero-American consensus review and incorporation of new biomarkers for clinical practice in colorectal cancer. Cancers (Basel) [Internet]. 2023;15(17):4373. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers15174373

53. Abdel Hamid M, Pammer LM, Oberparleiter S, et al. Multidimensional differences of right- and left-sided colorectal cancer and their impact on targeted therapies. NPJ Precis Oncol [Internet]. 2025;9(1):116. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41698-025-00892-y

54. Lansom J, Liew I, Ng KS, et al. Right vs. left colorectal cancer: where do we draw the line? Hum Pathol [Internet]. 2024;151:105634. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.humpath.2024.105634

55. Gutierrez C, et al. The prevalence and prognosis of microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient colorectal adenocarcinomas in the United States. JCO Precis Oncol [Internet]. 2023;7:e2200179. Disponible en: https://doi.org/10.1200/po.22.00179

56. Evrard C, Tachon G, Randrian et al. Microsatellite instability: diagnosis, heterogeneity, discordance, and clinical impact in colorectal cancer. Cancers (Basel) [Internet]. 2019;11(10):1567. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers11101567

57. Cervantes A, Candia Montero L, Pentheroudakis G, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO living guidelines, version 1.2, September 2024. Ann Oncol [Internet]. 2023;34(1):10–32. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-colorec-

tal-cancer

58. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 4.2025. June 27, 2025 [Internet]. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2025 [citado 10 sep 2025]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf

59. Levin-Sparenberg E, Bylsma LC, Lowe K, et al. A systematic literature review and meta-analysis describing the prevalence of KRAS, NRAS, and BRAF gene mutations in metastatic colorectal cancer. Gastroenterology Res [Internet]. 2020;13(5):184–198. Disponible en: https://doi.org/10.14740/gr1167

60. Mao C, Wu XY, Yang ZY, et al. Concordant analysis of KRAS, BRAF, PIK3CA mutations, and PTEN expression between primary colorectal cancer and matched metastases. Sci Rep [Internet]. 2015;5:8065. Disponible en: https://doi.org/10.1038/srep08065

61. Akkus E, Öksüz NE, Erul E. KRAS G12C inhibitors as monotherapy or in combination for metastatic colorectal cancer: a proportion and comparative meta-analysis of efficacy and toxicity from phase I-II-III trials. Crit Rev Oncol Hematol[Internet]. 2025;211:104741. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.104741

62. Trunk A, Braithwaite M, Nevala-Plagemann C, et al. Real-world outcomes of patients with BRAF-mutated metastatic colorectal cancer treated in the United States. J Natl Compr Canc Netw [Internet]. 2022;20(2):144–150. Disponible en: https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.7059

63. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. Eur J Cancer [Internet]. 2015;51(5):587–594. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.054

64. Elez E, Yoshino T, Shen L, et al. Encorafenib, cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-mutated colorectal cancer. N Engl J Med [Internet]. 2025;392(24):2425–2437. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2501912

65. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. N Engl J Med [Internet]. 2019;381(17):1632–1643. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908075

66. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. J Clin Oncol [Internet]. 2021;39(4):273–284. Disponible en: https://doi.org/10.3410/f.739464054.793584664

67. Singh H, Kang A, Bloudek L, et al. Systematic literature review and meta-analysis of HER2 amplification, overexpression, and positivity in colorectal cancer. JNCI Cancer Spectr [Internet]. 2024;8(1):pkad082. Disponible en: https://doi.org/10.1093/jncics/pkad082

68. Venturini J, Massaro G, Lavacchi D, et al. The emerging HER2 landscape in colorectal cancer: the key to unveil the future treatment algorithm? Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. 2024;204:104515. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104515

69. Germani MM, Borelli B, Hashimoto T, et al. Impact of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 in patients with metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy plus bevacizumab or anti-EGFRs: exploratory analysis of eight randomized trials. J Clin Oncol [Internet]. 2025 Sep 4. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO-25-01003

70. Strickler JH, Cercek A, Siena S, et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol [Internet]. 2023;24(5):496–508. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00150-X

71. Yoshino T, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al. Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer. Nat Commun [Internet]. 2023;14(1):3332. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41467-023-38032-4

72. Raghav K, Siena S, Takashima A, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive advanced colorectal cancer (DESTINY-CRC02): primary results from a multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol [Internet]. 2024;25(9):1147–1162. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00380-2

73. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES). Lancet Oncol [Internet]. 2016;17(6):738–746. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00150-9

74. Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Martino C, et al. Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: the phase II HERACLES-B trial. ESMO Open [Internet]. 2020;5(5):e000911. Disponible en: https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000911

75. Ambrosini M, Rousseau B, Manca P, et al. Immune checkpoint inhibitors for POLE or POLD1 proofreading-deficient metastatic colorectal cancer. Ann Oncol [Internet]. 2024;35(7):643–655. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.03.009

76. Bourdais R, Rousseau B, Pujals A, et al. Polymerase proofreading domain mutations: new opportunities for immunotherapy in hypermutated colorectal cancer beyond MMR deficiency. Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. 2017;113:242–248. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.027

77. Castellucci E, He T, Goldstein DY, et al. DNA polymerase ε deficiency leading to an ultramutator phenotype: a novel clinically relevant entity. Oncologist [Internet]. 2017;22(5):497–502. Disponible en: https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0034

78. Marques A, Cavaco P, Torre C, et al. Tumor mutational burden in colorectal cancer: implications for treatment. Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. 2024;197:104342. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104342

79. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab (KEYNOTE-158). Lancet Oncol [Internet]. 2020;21(10):1353–1365. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1470-

2045(20)30445-9

80. Sullo FG, Garinet S, Blons H, et al. Molecular features and clinical actionability of gene fusions in colorectal cancer. Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. 2025;208:104656. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.104656

81. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. Nat Rev Clin Oncol[Internet]. 2018;15(12):731–747. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41571-018-0113-0

82. Wang H, Tang R, Jiang L, et al. The role of PIK3CA gene mutations in colorectal cancer and treatment selection. Front Pharmacol [Internet]. 2024;15:1494802. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1494802

83. Martling A, Lindberg J, Myrberg IH, et al. Low-dose aspirin to reduce recurrence in colorectal cancer patients with PI3K pathway alterations: ALASCCA trial. J Clin Oncol [Internet]. 2025;43(4 Suppl):LBA125. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.LBA125

84. Lyu X, Cai R, Han B, et al. FGFR1-amplified colorectal cancer: a distinct prognostic subtype. ESMO Open [Internet]. 2025;10(9):105561. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105561

85. Lyu X, Cai R, Han B, et al. Comprehensive landscape of FGFR variations in colorectal cancer from ctDNA and tissue analysis. J Clin Oncol [Internet]. 2025;43(4 Suppl):278. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.278

86. Wheless MC, Zemla TJ, Hubbard JM, et al. Phase II study of pemigatinib in metastatic colorectal cancer with FGFR alterations. Oncologist [Internet]. 2025;30(6):oyaf069. Disponible en: https://doi.org/10.1093/oncolo/oyaf069

87. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. Nat Rev Cancer [Internet]. 2017;17(2):79–92. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nrc.2016.126

88. Isella C, Brundu F, Bellomo SE, et al. Cancer-cell intrinsic transcriptional traits define clinically relevant colorectal cancer subtypes. Nat Commun [Internet]. 2017;8:15107. Disponible en: https://doi.org/10.1038/ncomms15107

89. Malla SB, Byrne RM, Lafarge MW, et al. Pathway-level subtyping identifies a slow-cycling phenotype in colorectal cancer. Nat Genet [Internet]. 2024;56(3):458–472. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41588-024-01654-5

90. Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, et al. International validation of the consensus Immunoscore in colon cancer: a prognostic and accuracy study. Lancet [Internet]. 2018;391(10135):2128–2139. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30789-X

91. Salazar R, Roepman P, Capella G, et al. Gene expression signature to improve prognosis prediction in stage II–III colorectal cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2011;29(1):17–24. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.1077

92. You YN, Rustin RB, Sullivan JD. Oncotype DX colon cancer assay for recurrence risk prediction. Surg Oncol[Internet]. 2015;24(2):61–66. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.suronc.2015.02.001

93. Niedzwiecki D, Frankel WL, Venook AP, et al. Gene expression signature and recurrence-free interval in stage II colon cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2016;34(25):3047–3053. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.4699

94. Mauri G, Vitiello PP, Sogari A, et al. Liquid biopsies to monitor and direct treatment in colorectal cancer. Br J Cancer[Internet]. 2022;127(3):394–407. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41416-022-01769-8

95. Malla M, Loree JM, Kasi PM, et al. Using circulating tumor DNA in colorectal cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2022;40(24):2846–2857. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.21.02615

96. Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, et al. Analysis of plasma cell-free DNA analysis by ultradeep sequencing in patients with stages I to IIi colorectal cancer. JAMA Oncol [Internet]. 2019;5(8):1124–1131. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0528

97. Tarazona N, Gimeno-Valiente F, Gambardella V, et al. Targeted next-generation sequencing of circulating-tumor DNA for tracking minimal residual disease in localized colon cance. Ann Oncol [Internet]. 2019;30(11):1804–1812. Disponible en: https://doi.org/10.1093/annonc/mdz390

98. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. Sci Transl Med [Internet]. 2016;8(346):346ra92. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s11725-017-0702-6

99. Kotani D, Oki E, Nakamura Y, et al. Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. Nat Med [Internet]. 2023;29(1):127–134. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41591-022-02115-4

100. Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Circulating tumor DNA analyses as markers of recurrence risk and benefit of adjuvant therapy for stage III colon cancer. JAMA Oncol [Internet]. 2019;5(12):1710–1717. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3616

101. Tie J, Wang Y, Lo SN, et al. ctDNA-guided adjuvant therapy in stage II colon cancer: DYNAMIC trial. Nat Med[Internet]. 2025;31(9):1509–1518. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41591-025-03579-6

102. Patelli G, Lazzari L, Crisafulli G, et al. Clinical utility and future perspectives of liquid biopsy in colorectal cancer. Commun Med [Internet]. 2025;5(1):137. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s43856-025-00852-4

103. Tao XY, Li QQ, Zeng Y. Clinical application of liquid biopsy in colorectal cancer: detection, prediction, and treatment monitoring Mol Cancer [Internet]. 2024;23(1):145. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12943-024-02063-2

104. Parseghian CM, Loree JM, Morris VK, et al. Anti-EGFR-resistant clones decay exponentially after progression: implications for anti-EGFR rechallenge. Ann Oncol [Internet].

2019;30(2):243–249. Disponible en: https://doi.org/10.1093/annonc/mdy509

105. Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. Nat Med [Internet]. 2015;21(7):795–801. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nm.3870

106. Montagut C, Dalmases A, Bellosillo B, et al. EGFR extracellular domain mutation conferring cetuximab resistance. Nat Med [Internet]. 2012;18(2):221–223. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nm.2609

107. Corcoran RB, André T, Atreya CE, et al. Combined BRAF, EGFR and MEK inhibition in patients with BRAF V600E-mutant colorectal cancer. Cancer Discov [Internet]. 2018;8(4):428–443. Disponible en: https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-1226

108. Martinelli E, Martini G, Famiglietti V, Troiani T, et al. Cetuximab rechallenge plus avelumab in RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the phase 2 single-arm clinical CAVE trial. JAMA Oncol [Internet]. 2021;7(10): 1529–1535. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2915

109. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al. Rechallenge for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to first-line cetuximab and irinotecan: a phase 2 single-arm clinical trial. JAMA Oncol [Internet]. 2019;5(5):343–350. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5080

110. Parseghian CM, Napolitano S, Loree JM, et al. Mechanisms of resistance to anti-EGFR therapy and rechallenge strategies. Clin Cancer Res [Internet]. 2019;25(23):6899–6908. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0823

111. Pietrantonio F, Vernieri C, Siravegna G, et al. Heterogeneity of acquired resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies. Clin Cancer Res [Internet]. 2017;23(10):2414–2422. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1863

112. A Phase II Randomized Therapeutic Optimization Trial for Subjects With Refractory Metastatic Colorectal Cancer Using ctDNA: Rapid 1 Trial . ClinicalTrials.gov [Internet]. 2021. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04786600

113. Circulating Cell-Free Tumor DNA Testing in Guiding Treatment for Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov [Internet]. 2019. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03844620

114. Thierry AR, Mouliere F, El Messaoudi S, et al. Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutation circulating tumor DNA. Nat Med [Internet]. 2014;20(4):430–435. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nm.3511

115. Martínez-Castedo B, Camblor DG, Martín-Arana J, et al. Minimal residual disease in colorectal cancer: tumor-informed versus tumor-agnostic approaches: unraveling the optimal strategy. Ann Oncol [Internet]. 2025;36(5):345–357. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.12.006

116. Normanno N, Esposito Abate R, Lambiase M, et al. RAS testing of liquid biopsy correlates with the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated

with first-line FOLFIRI plus cetuximab in the CAPRI-GOIM trial. Ann Oncol [Internet]. 2018;29(1):112–118. Disponible en: https://doi.org/10.1093/annonc/mdx417

117. Parikh AR, Van Seventer EE, Siravegna G, et al. Minimal residual disease detection using plasma-only ctDNA assay in colorectal cancer. Clin Cancer Res [Internet]. 2021;27(20):5586–5594. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0410

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología
Biología molecular tumoral: de la básica a la clínica • Volumen 13 - Número 1
Suplemento

ESPECIAL

# Biología molecular del cáncer epitelial de ovario

## Molecular biology of epithelial ovarian cancer

»David Viveros-Carreño[1,2]
»Claudia Cruz-Castro[1]
»Andreina Fernandes[3]
»Adriana Bryon-Gallego[1,4,5]
»Lucía Martínez-Cruz[6]
»Nathalia Mora-Soto[7,8]
»René Pareja[7,9]
»Nuria Agustí[10]
»Marc Pierre[1]

[1] Unidad Funcional de Ginecología Oncológica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
[2] Clínica Universitaria Colombia, Grupo de Investigación Salud de la Mujer Sanitas, Bogotá, Colombia.
[3] Laboratorio de Genética Molecular, Instituto de Oncología y Hematología, Caracas, Venezuela.
[4] Departamento de Patología. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.
[5] Departamento de Patología, Clínica Colsanitas, Bogotá, Colombia.
[6] Departamento de Oncología, Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, Washington, DC, USA.
[7] Departamento de Ginecología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología – INC, Bogotá, Colombia.
[8] Departamento de Ginecología Oncológica. Clínica la Colina - Clínica del Country, Bogotá, Colombia.
[9] Clínica de Oncología Astorga, Medellín, Colombia.
[10] Departamento de Ginecología Oncológica y Medicina Reproductiva, The University of Texas MD Anderson Cancer Center – MDACC, Houston, TX, USA.

Recibido el 5 de julio de 2025. Aceptado el 22 de diciembre de 2025
https://doi.org/10.51643/22562915.839

## Resumen

**Introducción:** el cáncer epitelial de ovario es una neoplasia heterogénea y de alta mortalidad, caracterizada por diversos subtipos histológicos y moleculares que condicionan su comportamiento clínico, pronóstico y respuesta terapéutica. El carcinoma seroso de alto grado es el subtipo más frecuente y se asocia a diagnóstico en estadios avanzados y elevada tasa de recurrencia.

**Métodos:** se realizó una revisión narrativa de la literatura científica sobre los aspectos histopatológicos, moleculares y terapéuticos del cáncer epitelial de ovario, con énfasis en la caracterización molecular, los avances en terapias dirigidas y el papel emergente de la biopsia líquida.

**Resultados:** el carcinoma seroso de alto grado presenta una marcada inestabilidad genómica, muta-

*** Autor para correspondencia:** David Viveros-Carreño, MD. Unidad Funcional de Ginecología Oncológica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
**Dirección:** Cra. 14 #169-49, Bogotá.
**Correo electrónico:** dviverosc@gmail.com
https//doi.org/10.51643/22562915.839
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/

ciones en TP53 y alteraciones en la vía de recombinación homóloga, especialmente mutaciones germinales o somáticas en BRCA1/2, lo que ha permitido la incorporación de inhibidores de PARP como estrategia terapéutica. Otros subtipos menos frecuentes (endometrioide, de células claras, mucinoso y seroso de bajo grado) exhiben perfiles moleculares distintos, con mutaciones recurrentes en ARID1A, PIK3CA, KRAS o CTNNB1, que tienen implicaciones pronósticas y terapéuticas específicas. La clasificación transcriptómica propuesta por The Cancer Genome Atlas (TCGA) identifica subtipos inmunorreactivo, mesenquimal, proliferativo y diferenciado, reflejando la complejidad biológica del tumor. Asimismo, las estrategias de mantenimiento con terapias dirigidas, como bevacizumab y los inhibidores de PARP (olaparib, niraparib y rucaparib), han demostrado mejorar los desenlaces en pacientes seleccionadas. La biopsia líquida emerge como una herramienta prometedora para el monitoreo dinámico de la enfermedad y la detección temprana de recurrencias.

**Conclusiones:** la integración de la información clínica, molecular y del microambiente tumoral es fundamental para avanzar hacia un manejo verdaderamente personalizado del cáncer epitelial de ovario, optimizando la selección terapéutica y mejorando los resultados clínicos.

**Palabras clave:** neoplasias ováricas; biología molecular; terapia molecular dirigida; biomarcadores de tumor; análisis de secuencia de ADN.

## Abstract

**Introduction:** epithelial ovarian cancer is a heterogeneous neoplasm with high mortality, characterized by diverse histological and molecular subtypes that determine its clinical behavior, prognosis, and therapeutic response. High-grade serous carcinoma is the most frequent subtype and is associated with diagnosis at advanced stages and a high recurrence rate.

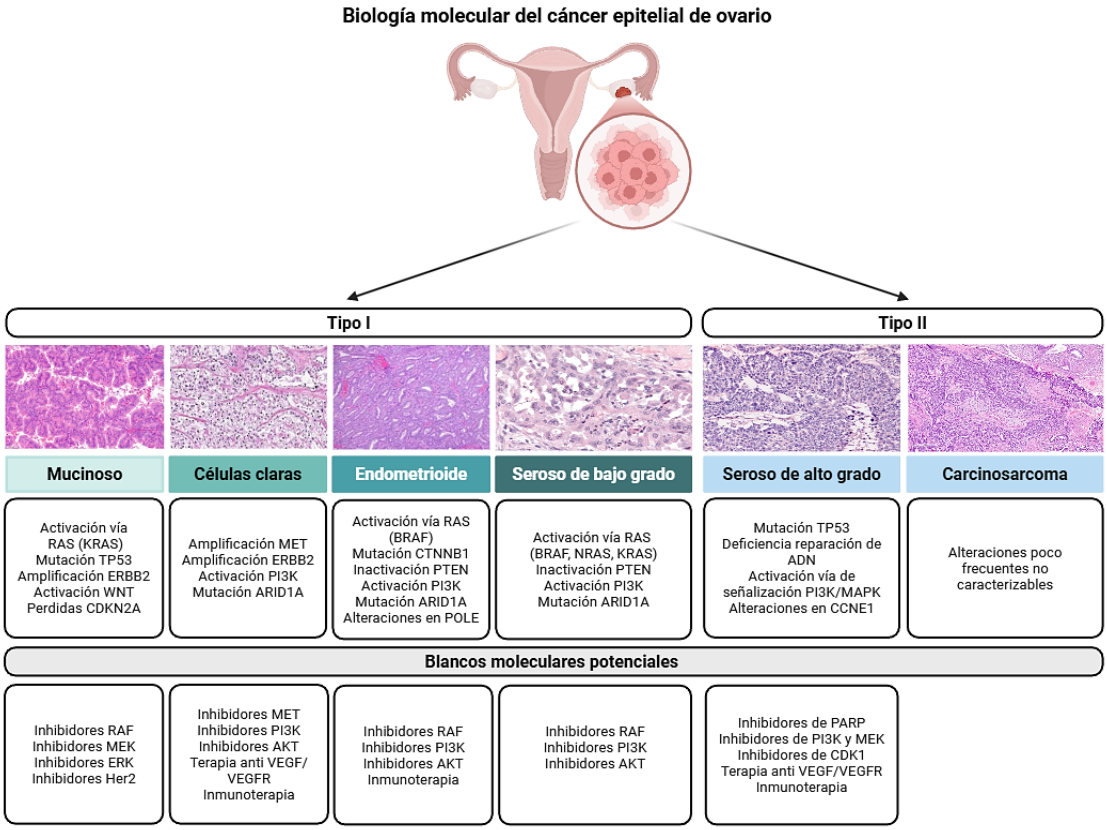
**Methods:** a narrative review of the scientific literature was conducted focusing on the histopathological, molecular, and therapeutic aspects of epithelial ovarian cancer, with particular emphasis on molecular characterization, advances in targeted therapies, and the emerging role of liquid biopsy.

**Results:** high-grade serous carcinoma exhibits marked genomic instability, ubiquitous TP53 mutations, and alterations in the homologous recombination repair pathway, particularly germline or somatic mutations in BRCA1/2. These findings have enabled the incorporation of PARP inhibitors as a therapeutic strategy. Other less frequent subtypes—endometrioid, clear cell, mucinous, and low-grade serous carcinomas—display distinct molecular profiles, with recurrent mutations in ARID1A, PIK3CA, KRAS, or CTNNB1, which carry specific prognostic and therapeutic implications. Transcriptomic classification proposed by The Cancer Genome Atlas (TCGA) identifies immunoreactive, mesenchymal, proliferative, and differentiated subtypes, reflecting the biological complexity of the tumor. In addition, maintenance strategies with targeted therapies, such as bevacizumab and PARP inhibitors (olaparib, niraparib, and rucaparib), have demonstrated improved outcomes in selected patients. Liquid biopsy is emerging as a promising tool for dynamic disease monitoring and early detection of recurrence.

**Conclusions:** integration of clinical, molecular, and tumor microenvironment information is essential to advance toward truly personalized management of epithelial ovarian cancer, optimizing therapeutic selection and improving clinical outcomes.

**Keywords:** ovarian neoplasms; molecular biology; molecular targeted therapy; biomarkers; tumor; sequence analysis; DNA.

## Resumen gráfico




### Puntos clave

- La clasificación histológica y molecular del cáncer epitelial de ovario determina el pronóstico, la evolución clínica y las opciones terapéuticas.
- La deficiencia en la recombinación homóloga identifica tumores vulnerables a los inhibidores de PARP y se asocia con una alta inestabilidad genómica.
- La biopsia líquida, especialmente el ADN tumoral circulante, podría permitir la detección precoz de recurrencias y seguimiento personalizado no invasivo.
- El microambiente tumoral y, en particular, los biomarcadores emergentes como FRα y HER2 podrían ofrecer nuevas oportunidades terapéuticas individualizadas.

## Introducción

Las neoplasias de ovario son responsables de más de 200.000 muertes anuales a nivel mundial[1]. La mayoría de los casos corresponde a carcinomas tubo-ováricos, que suelen diagnosticarse en estadios avanzados y presentan altas tasas de recurrencia. Sin embargo, esta visión general está principalmente influida por el subtipo más frecuente, el carcinoma seroso de alto grado, que representa aproximadamente el 75% de los casos[2]. La caracterización específica por tipo histológico es fundamental para comprender los principales impulsores biológicos y el comportamiento clínico, y optimizar las estrategias terapéuticas. En la última década, se han logrado avances significativos, lo que ha permitido identificar subgrupos de pacientes con perfiles de riesgo distintos, así como alteraciones moleculares que abren la puerta a tratamientos dirigidos[3].

### Carcinoma endometrioide

Los carcinomas endometrioides representan aproximadamente el 10 % de los carcinomas de ovario. La mayoría de las pacientes son diagnosticadas en estadios tempranos (50 % en estadio I), que adem ás, corresponden mayormente a tumores de bajo grado (60 %)[4]. Desde el punto de vista morfológico, el carcinoma endometrioide de ovario es indistinguible del carcinoma endometrioide de endometrio. Previamente, los de alto grado no se diferenciaban adecuadamente de los carcinomas serosos de alto grado, lo que llevó a una subvaloración de esta población. Un marcador útil para esta diferenciación es WT1: mientras que los carcinomas endometrioides suelen ser negativos para WT1, los carcinomas serosos de alto grado son en su mayoría positivos[5]. Además, los carcinomas endometrioides presentan una alta positividad para los receptores hormonales[6].

Hasta el 40% de los carcinomas endometrioides de ovario se asocian con endometriosis, lo que respalda el papel de esta condición como lesión precursora de este subtipo tumoral[7]. El carcinoma endometrioide de ovario comparte un espectro de genes mutados similar al del carcinoma de endometrio; sin embargo, la frecuencia de mutaciones en cada gen varía entre ambos. Por ejemplo, las mutaciones en el gen PTEN son más frecuentes en los tumores de endometrio, mientras que las alteraciones en el gen CTNNB1 (β-catenina) son más comunes en los tumores de ovario. En el carcinoma endometrioide de ovario, las mutaciones más frecuentes incluyen: CTNNB1 (30–50%), ARID1A (30%), PIK3CA (30–50%), KRAS (12–33 %), PTEN (30-45%) y TP53 (6–24%)[8].

El carcinoma endometrioide de ovario puede clasificarse según la clasificación molecular propuesta para el carcinoma de endometrio. Aproximadamente 58%–61% pertenecen al grupo sin subtipo molecular específico, 11%–24% con p53 anormal, 8%–19% con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (MMR) y 3%–10% con POLE mutado[9].

### Carcinoma de células claras

El carcinoma de células claras representa aproximadamente el 10% de los carcinomas de ovario. La mayoría de los casos se diagnostican en estadios tempranos (55–70 % en el estadio I) y las tasas de supervivencia a 10 años oscilan entre 80 y 90%. El carcinoma de células claras presenta una marcada resistencia intrínseca a la quimioterapia, con tasas de respuesta a esquemas con platino cercanas al 30 %. En estadios avanzados, su pronóstico es muy desfavorable, con una supervivencia a 10 años cercana al 10%[10].

Morfológicamente, el carcinoma de células claras puede presentar diversos patrones de crecimiento, incluidos papilar, sólido, glandular y túbulo-quístico, y se caracteriza por la

presencia de células con citoplasma claro o eosinófilo y núcleos con atipia variable. En el perfil inmunohistoquímico, se caracteriza por la positividad para napsina A y PAX8, y suele ser negativo para receptores hormonales y WT1. La expresión de p53 suele presentar un patrón silvestre[11,12]. En el carcinoma de células claras de ovario, el gen más frecuentemente mutado es ARID1A (57-75%). Le siguen PIK3CA, mutado en aproximadamente el 50% de los casos, y otros genes como TERT (20%), KRAS (10–17%), PPP2R1A (10–19%) y PTEN (1–5%). La mutación en el gen ARID1A es más frecuente en pacientes con antecedente de endometriosis. Entre 5-25% de los tumores presentan deficiencia del sistema MMR, lo que convierte a este subtipo en el segundo más frecuentemente asociado al síndrome de Lynch, después del carcinoma endometrioide de ovario[13]. Al igual que en el carcinoma endometrioide de ovario, la lesión precursora reconocida del carcinoma de células claras es la endometriosis, que se observa en aproximadamente el 50% de los casos[14].

**Carcinoma seroso de bajo grado**

El carcinoma seroso de bajo grado representa aproximadamente el 5% de los diagnósticos de cáncer de ovario epitelial. Se caracteriza por diagnosticarse en estadios avanzados (80% en estadio III y 10–20% en estadio IV) y por una supervivencia prolongada tras la recurrencia[15]. El carcinoma seroso de bajo grado presenta resistencia intrínseca a la quimioterapia, con una tasa de respuesta objetiva a la quimioterapia de primera línea basada en platino inferior al 25%. Histológicamente, está compuesto por una población monomorfa de células cuboides o columnares, con citoplasma eosinofílico escaso. La atipia nuclear es leve a moderada y la tasa mitótica suele ser inferior a 12 mitosis por cada 10 campos de gran aumento. En la inmunohistoquímica, este subtipo muestra positividad para WT1, un patrón de expresión de p53 tipo silvestre y receptores hormonales[16].

Los carcinomas serosos de bajo grado presentan un perfil genómico estable, con una baja carga mutacional tumoral y complejidad genómica[17]. La vía de señalización MAPK es el principal blanco de los eventos mutacionales: aproximadamente el 33% presenta mutaciones en KRAS, el 10% en BRAF y otro 10% en NRAS[18]. También se han reportado mutaciones en otros genes asociados a la vía MAPK, como NF1, aunque son eventos poco frecuentes y su relevancia funcional aún no está plenamente establecida. Entre el 13% y el 27% de los casos presentan mutaciones inactivantes en el gen USP9X, que codifica una desubiquitinasa, y entre el 6% y el 15% presentan mutaciones en EIF1AX, que coexisten con mutaciones en NRAS. Además, es común la deleción del gen CDKN2A (Tabla 1) [18].

**Carcinoma mucinoso**

El carcinoma mucinoso de ovario es un subtipo poco frecuente, que representa ≤5% de los casos. Ante cualquier neoplasia mucinosa maligna en el ovario, es fundamental descartar primero una metástasis de origen gastrointestinal. Suele presentarse en estadios tempranos (≈80% en el estadio I) y es predominantemente de bajo grado. Este subtipo muestra una alta resistencia al tratamiento médico, con tasas de respuesta a la quimioterapia basada en platino entre el 25% y 40%[19].

El carcinoma mucinoso de ovario presenta dos patrones de crecimiento distintos. El patrón expansivo, el más frecuente, se caracteriza por glándulas neoplásicas dispuestas en grupos compactos, con escaso o nulo estroma entre ellas. Por otro lado, el patrón infiltrativo es más agresivo y se caracteriza por la presencia de glándulas o células neoplásicas aisladas que invaden el estroma, generalmente acompañadas de una marcada reacción desmoplásica. Este último patrón se asocia con un pronóstico más desfavorable[20].

**Tabla 1.**

Comparación de alteraciones genéticas y de biomarcadores pronósticos y predictivos en los carcinomas serosos de ovario.

| Carcinoma Seroso de Alto Grado | % | Carcinoma Seroso de Bajo Grado | % |
|---|---|---|---|
| Genes mutados recurrentemente | | | |
| TP53 | >95% | KRAS | 25% |
| Vía HRR | 50% | BRAF | 8% |
| BRCA1/2 | 30% | NRAS | 8% |
| Genes FANC | 5% | EIFAX | 15% |
| ATM | 2% | USP9X | 11% |
| ATR | 2% | | |
| RAD51C | 3% | | |
| NF1 | 4–6% | | |
| RB1 | 5% | | |
| Firma mutacional | | | |
| HRD (Deficiencia de recombinación homóloga) | 50% | | |
| Alteraciones del número de copias | | | |
| Cambios genómicos de alto nivel | | Cambios de bajo nivel | |
| Biomarcadores pronósticos y predictivos | | | |
| HRD: sensible a platinos y PARPi | | Etapa temprana: BRAF > KRAS | |
| HR intacto: quimiorresistente | | Clínicamente agresivo: KRAS > BRAF | |

*Nota:* PARPi= inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa.

Los carcinomas mucinosos de ovario son negativos para WT1 y Napsina A, y presentan un patrón de expresión mutado de p53 en aproximadamente el 60% de los casos. Desde el punto de vista genómico, este subtipo muestra mutaciones frecuentes en TP53, KRAS, BRAF y PIK3CA (60–70%, 60–70%, 10% y 10%, respectivamente)[21]. Además, la deleción o mutación de CDKN2A se observa en cerca del 50% de los casos, y la amplificación de ERBB2 ocurre en aproximadamente el 25%[22].

## Carcinoma seroso de alto grado

El carcinoma seroso de alto grado de ovario se diagnostica, en la mayoría de los casos, en estadios avanzados: entre el 70% y el 75% de los casos se encuentra en estadio III, y un 15–20% en estadio IV. Inicialmente, estos tumores son quimiosensibles, con tasas de respuesta a la quimioterapia basada en platino cercanas al 80%. Desde el punto de vista morfológico, presentan una arquitectura variable que puede incluir patrones sólidos, papilares, glandu-

lares o cribiformes. Los núcleos son grandes y muestran marcada atipia, con una variación de tamaño nuclear superior a tres veces. La actividad mitótica es elevada, con más de 12 mitosis por cada 10 campos de gran aumento[23].

En el perfil inmunohistoquímico, los carcinomas serosos de alto grado son típicamente positivos para WT1 y presentan un patrón de expresión de p53 mutado. Además, expresan receptores de estrógeno en al menos el 75% de los casos, y son positivos para CK7, CA125 y PAX8[24]. A nivel genómico, presentan un panorama altamente complejo, dominado por aberraciones en el número de copias y por variantes estructurales genómicas, más que por mutaciones activadoras clásicas en oncogenes[25].

**Fisiopatología/desarrollo del cáncer epitelial de ovario seroso de alto grado**

Previamente, se proponía que esta neoplasia se originaba a partir del epitelio superficial del ovario (mesotelio), el cual invaginaba hacia el estroma formando quistes de inclusión cortical y adquiría un fenotipo mülleriano posiblemente inducido por factores hormonales. No obstante, hasta la fecha, no se ha identificado una etapa preinvasora clara en este modelo de origen[26,27]. Posteriormente, la observación de tejido displásico en trompas de Falopio de mujeres portadoras de variantes patogénicas en los genes BRCA1 y BRCA2[28], condujo a una nueva hipótesis: la existencia de una lesión precursora inmediata en el epitelio tubárico, lo que sugiere que el cáncer epitelial de ovario seroso de alto grado podría originarse en las fimbrias de la trompa de Falopio.

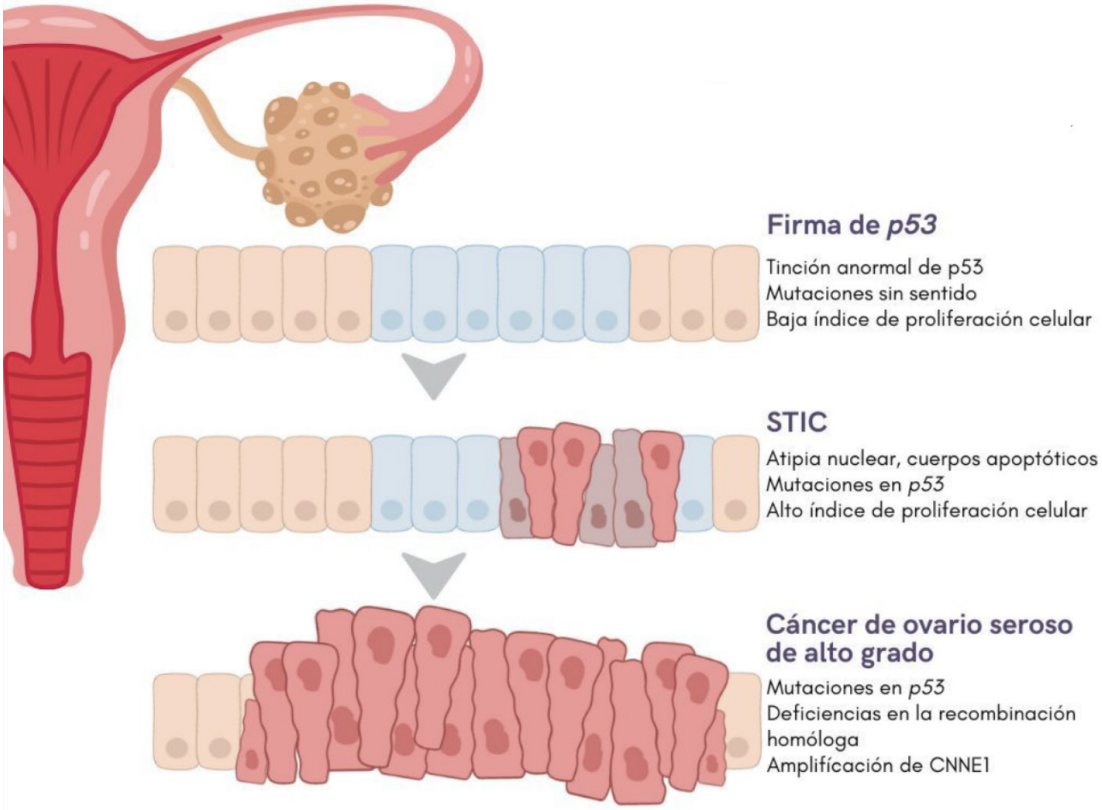
El paradigma tubárico propone que el cáncer epitelial de ovario seroso de alto grado se precede por dos eventos tempranos. El primero es la denominada "firma de p53", un segmento de células epiteliales tubáricas de apariencia histológica normal, pero con tinción anómala de p53 (compatible con una mutación con cambio de sentido) y baja actividad proliferativa. Esta alteración se considera el primer evento mutagénico en la secuencia de carcinogénesis[26,29]. El segundo evento es el carcinoma seroso intraepitelial tubárico (STIC), caracterizado por una proliferación continua de células epiteliales tubáricas no ciliadas con marcada atipia nuclear, figuras mitóticas, cuerpos apoptóticos, pérdida de polaridad celular, mutaciones en TP53 y un elevado índice de proliferación (Ki-67)[29]. El STIC podría desprenderse de la superficie tubárica y, debido a la proximidad anatómica de las fimbrias al ovario y a un microambiente propicio, implantarse en el ovario (Figura 1)[30].

**TP53 e inestabilidad genómica en el carcinoma seroso de alto grado**

La mayoría de los casos de carcinomas serosos de alto grado presentan mutaciones en TP53, siendo las mutaciones tipo *cambio de sentido* las más frecuentes. Estas mutaciones se correlacionan con un patrón de tinción inmunohistoquímica difuso e intenso, mientras que las mutaciones *sin sentido* suelen presentar un patrón nulo[31,32]. Sin embargo, algunas mutaciones, como aquellas en el dominio de oligomerización, pueden alterar la localización de p53 y dar lugar a tinción citoplasmática dificultando la interpretación[33]. Además, alteraciones complejas, como las mutaciones por cambio de marco de lectura, pueden generar patrones inmunohistoquímicos ambiguos, lo que resalta la importancia de combinarlo con técnicas genómicas avanzadas, como la secuenciación de nueva generación, para una caracterización precisa en casos seleccionados[33]. Desde el punto de vista clínico, las mutaciones de tipo cambio de sentido podrían conferir propiedades de ganancia de función, asociadas con peor pronóstico, y podrían ser relevantes para mejorar la selección de pacientes candidatos a terapias dirigidas[31].

**Figura 1.**

Modelo de iniciación del seroso de alto grado en la trompa uterina: el paradigma tubárico.




*Nota:* STIC= Serous tubal intraepithelial carcinoma (Carcinoma seroso intraepitelial tubárico).

**Mutaciones en BRCA1 y BRCA2**

Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 desempeñan un papel clave en el desarrollo del carcinoma seroso de alto grado tanto en formas germinales como somáticas[34]. Un resultado negativo en el estudio germinal no excluye mutaciones somáticas limitadas al tumor, que representan aproximadamente la mitad de los casos con mutaciones en BRCA en carcinoma seroso de alto grado. A su vez, un resultado positivo en el análisis somático no implica necesariamente una mutación germinal[35]. Las mutaciones germinales en BRCA son características del síndrome hereditario mama-ovario, el más frecuente entre los síndromes genéticos asociados al cáncer de ovario familiar, lo que justifica estrategias de evaluación sistemática de lesiones tempranas en pacientes portadoras[36]. En cuanto al fenotipo tumoral, las mutaciones en BRCA1 se asocian en el cáncer de ovario con patrones morfológicos distintivos, como el SET (sólido, pseudoendometrioide y transicional), con márgenes de crecimiento expansivo, en contraste con el patrón infiltrativo de los tumores BRCA no mutados[37]. A nivel molecular, la pérdida de función de BRCA altera la arquitectura celular y la adhesión, reduciendo el potencial invasivo y promoviendo un fenotipo menos agresivo en algunas mutaciones específicas[38]. Los tumores que presentan mutaciones en los genes BRCA1 y/o BRCA2, ambos con función de supresores tumorales, se caracterizan por una alta sensibilidad a los platinos y por deficiencia

en la recombinación homóloga, un mecanismo clave de reparación del ADN.

**Deficiencia en recombinación homóloga (HRD)**

Alrededor del 50% de los casos de carcinoma seroso de alto grado presentan alteraciones en la vía de reparación por recombinación homóloga esencial para mantener la estabilidad genómica[39]. Esta deficiencia promueve la acumulación de aberraciones genéticas, lo que impulsa la carcinogénesis. A diferencia de la reparación de cadena sencilla, la reparación por recombinación homóloga es crucial para reparar roturas de doble cadena de ADN, cuya falla acelera la progresión tumoral[40].

Los inhibidores de PARP (poli -ADPribosa- polimerasa) aprovechan esta vulnerabilidad al bloquear la reparación de cadenas sencillas. En células con reparación por recombinación homóloga funcional, el daño se subsana; en células con deficiencia de reparación por recombinación homóloga, como aquellas con mutaciones en BRCA1 o BRCA2, se genera inestabilidad genómica y muerte celular, un mecanismo conocido como letalidad sintética[41]. Investigaciones recientes han ampliado la comprensión de los factores genéticos que contribuyen a la deficiencia de recombinación homóloga, más allá de las mutaciones en BRCA1 y BRCA2. Las mutaciones en RAD51C y RAD51D, genes clave de la familia RAD51 involucrados en el mecanismo de reparación por recombinación homóloga, se asocian con un riesgo significativamente elevado de cáncer de ovario y mama. Estas alteraciones comprometen la reparación de roturas de doble cadena, lo que favorece la acumulación de daño genético no reparado y genera un déficit en la reparación por recombinación homóloga[42]. Asimismo, los tumores con mutaciones en estos genes exhiben cicatrices genómicas características, indicadores de inestabilidad genómica que permiten identificar tumores con déficit en la reparación por recombinación homóloga[43].

**Receptor alfa de folato**

El receptor alfa de folato (FRα) se ha consolidado como un biomarcador relevante en el cáncer de ovario, debido a su sobreexpresión en tejidos neoplásicos, en contraste con los no neoplásicos[44]. Esta sobreexpresión se observa en el 76–89% de los carcinomas de ovario, lo que lo convierte en una diana atractiva para terapias como los conjugados anticuerpo-fármaco (ADCs)[45]. A diferencia de los tumores, la expresión de FRα en el tejido ovárico sano es baja (0–25%), lo que minimiza la toxicidad sistémica[44]. Los pacientes con alta expresión de FRα (tinción intensa en >25 % de las células tumorales) son los que más probablemente se beneficien de estas terapias dirigidas[45].

Además de los ADC, el FRα también ha sido evaluado como diana para técnicas de imagen intraoperatoria. En un estudio fase III multicéntrico, se evaluó la pafolacianina, un agente fluorescente dirigido al FRα, administrada una hora antes de la cirugía citoreductora. En el 33% de las pacientes, la imagen en el infrarrojo cercano detectó lesiones adicionales no identificadas por luz blanca o palpación (IC95%:; 24,3-42,7; p<0,001), superando el umbral predefinido del 10%. La sensibilidad de la técnica fue del 83% y permitió alcanzar una resección completa en el 62,4% de los casos[46].

**Microambiente tumoral**

En el carcinoma seroso de alto grado, el microambiente tumoral (TME) influye en el pronóstico y la respuesta terapéutica. Un TME inmunoactivo, rico en células T CD4+ y CD8+, células NK y células dendríticas, se asocia con una supervivencia prolongada[47]. En contraste, un TME inmunosupresor, dominado por fibroblastos asociados al cáncer y células mesen-

quimales, promueve la evasión inmune y la metástasis. Las mutaciones en NF1 contribuyen indirectamente al TME al favorecer la comunicación entre las células tumorales y su entorno a través de la señalización de RAS, lo que potencia la progresión del tumor[48].

**El Atlas del Genoma del Cáncer (*The Cancer Genome Atlas*-TCGA) en cáncer de ovario**

El estudio del Atlas del Genoma del Cáncer en cáncer de ovario epitelial se enfocó en caracterizar el perfil molecular de 489 adenocarcinomas serosos de alto grado, mediante el análisis de expresión de ARNm y microARN, metilación del ADN en regiones promotoras, número de copias genómicas y secuenciación del exoma[49]. Se identificaron mutaciones en TP53 en el 96% de los casos, y mutaciones germinales o somáticas en BRCA1 y BRCA2 en el 22% de los tumores. Adicionalmente, se detectaron mutaciones en otros siete genes con baja frecuencia (2–5%). Los análisis también revelaron un alto grado de alteración en el número de copias, probablemente relacionado con la hipermetilación y carga mutacional identificadas en las regiones promotoras de genes involucrados en la recombinación homóloga, como BRCA1 y BRCA2[49].

El análisis de expresión génica identificó cuatro nuevos subtipos de adenocarcinoma: inmunorreactivo, diferenciado, proliferativo y mesenquimal. El subtipo inmunorreactivo se caracterizó por la expresión de ligandos de quimiocinas para células T, como CXCL11 y CXCL10, y del receptor CXCR3, así como por una mayor amplificación del gen MECOM. El subtipo proliferativo mostró una alta expresión de factores de transcripción como HMGA2 y SOX11, así como de marcadores de proliferación como MCM2 y PCNA, y una baja expresión de los marcadores ováricos MUC1 y MUC16. También presentó una menor amplificación de MYC y una deleción de RB1. El subtipo diferenciado se caracterizó por la alta expresión de MUC1 y MUC16, así como por niveles elevados del marcador de las trompas de Falopio, SLPI. Finalmente, el subtipo mesenquimal mostró expresión de genes HOX y de marcadores de componentes estromales, como FAP, ANGPTL2 y ANGPTL1, relacionados con miofibroblastos y pericitos. Estos resultados evidencian la heterogeneidad molecular del cáncer de ovario[50].

**Implicaciones de la caracterización molecular del cáncer epitelial de ovario para la selección de la terapia dirigida**

A pesar de una citorreducción completa seguida de quimioterapia basada en platino, entre el 70 y el 80% de las pacientes con carcinoma de ovario avanzado presentan recurrencias en los primeros tres años posteriores al tratamiento. Ante esta alta tasa de recurrencia, el concepto de terapia de mantenimiento surgió hace aproximadamente dos décadas, con el objetivo de prolongar el intervalo libre de enfermedad. Esto representa un avance significativo en los desenlaces de supervivencia y marca, además, del inicio de una era de tratamiento personalizado, basado en las características clínicas y moleculares de cada paciente y tumor[50].

**Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)**

El bevacizumab fue la primera terapia antiangiogénica aprobada como tratamiento de mantenimiento en el cáncer de ovario avanzado en primera línea, con base en los resultados de los estudios GOG-0218 y ICON7[50,51]. En el estudio GOG-0218, pacientes con cáncer epitelial de ovario estadio III con enfermedad residual y estadio IV fueron aleatorizadas en tres grupos: uno recibió placebo y seis ciclos de quimioterapia estándar con carboplatino y paclitaxel; otro recibió bevacizumab (15 mg/kg) únicamente durante los ciclos de quimioterapia; y el tercer grupo recibió bevacizumab tanto durante la

quimioterapia, como en fase de mantenimiento hasta completar 15 meses. El grupo con bevacizumab en quimioterapia y mantenimiento mostró una mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión con 14,1 meses frente a 11,2 y 10,3 meses en los otros grupos, respectivamente (HR 0,717; p=0,001). No se observó beneficio en la supervivencia global en la población general, aunque un análisis post hoc reveló un beneficio en pacientes de alto riesgo (estadios III con enfermedad residual >1 cm o estadio IV)[50,51].

El estudio ICON7 incluyó mujeres con enfermedad temprana de alto riesgo (FIGO I o IIA, tumores de células claras o grado tres) o enfermedad avanzada (FIGO IIB a IV) de cáncer epitelial de ovario, peritoneal primario o de trompas de Falopio, luego de cirugía, y evaluó una dosis menor de bevacizumab (7,5 mg/kg) durante 12 meses de mantenimiento. También mostró una mejoría en la supervivencia libre de progresión (HR 0,71; IC95%: 0,62–0,82), sin impacto significativo en la supervivencia global en la población general. Sin embargo, en un análisis post hoc, se observó un beneficio en el subgrupo de alto riesgo (28,8 vs. 36,6 meses; HR 0,64; IC95%: 0,48–0,85; p = 0,002) a favor del uso de bevacizumab[52]. Posteriormente, el estudio AGO-OVAR17BOOST/GINECOOV118/ ENGOTOv-15[53] evaluó una prolongación del mantenimiento con bevacizumab de 15 a 30 meses, sin demostrar supe- rioridad. El uso de bevacizumab también ha sido evaluado en el escenario de la enfermedad recurrente, tanto platino sensible, como platino resistente, con beneficio en la supervivencia libre de recurrencia. Otros agentes antiangiogénicos, como pazopanib, sorafenib, nintedanib y trebananib, han sido investigados en este contexto, pero no han mostrado un impacto significativo en la supervivencia global[54].

**Inhibidores PARP (poli-ADP-ribosa polimerasa)**

La introducción de los inhibidores de PARP representa el avance más reciente en las estrategias de mantenimiento tras la quimioterapia en el cáncer de ovario avanzado. Los estudios iniciales han demostrado un beneficio clínico significativo, cuyo alcance varía según el estado mutacional del gen BRCA y la presencia de deficiencia de recombinación homóloga en los tumores. El estudio SOLO1[55] evaluó la eficacia de olaparib frente a placebo como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario avanzado con mutación en BRCA, tras obtener respuesta a la quimioterapia de primera línea. A los cinco años de seguimiento, se observó una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión, con una mediana de 56,0 meses frente a 13,8 meses en el grupo placebo (HR 0,30; IC95%: 0,23–0,41), sin alcanzarse la mediana de supervivencia global en el grupo tratado con olaparib. En el análisis actualizado a los siete años, el 67% de las pacientes tratadas con olaparib seguían con vida, frente al 46,5% en el grupo placebo[56].

El ensayo PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012[15] evaluó el uso de niraparib como terapia de mantenimiento frente a placebo durante tres años, tras la finalización de la quimioterapia basada en platino, en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado y alto riesgo de recaída, independientemente del estatus de BRCA o del perfil de recombinación homóloga[57]. En la población general, niraparib mostró una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión en comparación con placebo (HR 0,62; IC95%: 0,50–0,76). El análisis molecular demostró que los mayores beneficios se observaron en pacientes con tumores BRCA mutados (HR 0,40; IC95%: 0,27–0,62) y en aquellos con tumores BRCA silvestres, pero con déficit de recombinación homóloga (HR 0,50; IC95%: 0,31–0,83). Incluso en el subgrupo sin déficit de recombinación homóloga, niraparib mostró un

beneficio en supervivencia libre de recurrencia frente a placebo (HR 0,68; IC95%: 0,49–0,94). Sin embargo, los resultados finales del análisis de supervivencia global no mostraron diferencias significativas entre los brazos de tratamiento[58].

El ensayo fase III PAOLA-1[59] evaluó la combinación de olaparib y bevacizumab (15 mg/kg) como tratamiento de mantenimiento, en comparación con placebo más bevacizumab, en pacientes con cáncer epitelial de ovario de alto grado avanzado, tras obtener respuesta a la quimioterapia adyuvante. El estudio demostró un beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión en la población general a favor del brazo con olaparib (HR 0,59; IC95%: 0,49-0,72). El análisis por subgrupos moleculares reveló que este beneficio se limitó al grupo con deficiencia en la recombinación homóloga, con una mejora notable en la supervivencia libre de recurrencia (HR 0,33; IC95%: 0,25–0,45). En contraste, no se observó beneficio en supervivencia libre de progresión en pacientes con tumores proficientes o con estatus desconocido (HR 0,92; IC95%: 0,72-1,17).

Actualmente, múltiples factores deben considerarse para una estrategia terapéutica personalizada en el tratamiento de primera línea del cáncer de ovario. Entre ellos se incluyen la histología, el estadio, el momento y los resultados de la cirugía (cirugía primaria versus cirugía de intervalo, y la presencia o ausencia de enfermedad residual), así como las comorbilidades y preferencias de las pacientes. A estos elementos se suman las pruebas genómicas, que se han convertido en una herramienta clave para guiar las decisiones terapéuticas[60].

**Vía RAS/RAF/MEK/ERK**

Las pacientes con tumores serosos de bajo grado que presentan mutaciones en genes de la vía MAPK (como KRAS, BRAF y NRAS) tienen un mejor pronóstico en comparación con aquellas sin dichas alteraciones[61]. Diversos ensayos clínicos han evaluado el uso de inhibidores de MEK en el contexto de la enfermedad recurrente. Un estudio fase II con selumetinib reportó una tasa de respuesta objetiva del 15%[62]. Más recientemente, el estudio GOG 281/LOGS demostró una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión con trametinib frente a la elección del investigador (letrozol o tamoxifeno) (HR 0,48; IC95%: 0,36–0,64)[63]. En pacientes con mutación BRAF V600E, se han documentado respuestas duraderas con inhibidores dirigidos como vemurafenib, o con la combinación de dabrafenib y trametinib. No obstante, la resistencia a los inhibidores de MEK puede deberse a la activación compensatoria de otras vías oncogénicas, como PI3K/AKT/mTOR o FAK.

**Inmunoterapia en cáncer de ovario**

Las tasas de respuesta a la inmunoterapia en el cáncer de ovario han sido consistentemente bajas en los ensayos clínicos, lo que limita su indicación tanto en la primera línea como en el escenario de enfermedad recurrente[64]. No obstante, existen excepciones en casos seleccionados de pacientes con tumores que presentan alta carga mutacional o inestabilidad microsatelital elevada (MSI-H)/deficiencia en la reparación de errores de apareamiento (MMRd). En estos casos, el uso de inhibidores de puntos de control inmunológico como pembrolizumab o dostarlimab puede considerarse, respaldado por su aprobación agnóstica en tumores con estas alteraciones moleculares específicas.

**HER-2**

Actualmente, no existe una aprobación formal para el uso de terapias dirigidas contra HER2 en el cáncer epitelial de ovario. El estudio fase III

AGO-OVAR 2.29/ENGOT-ov14/PENELOPE evaluó el uso de pertuzumab en combinación con quimioterapia en pacientes con carcinoma de ovario resistente al platino y baja expresión tumoral de HER3, sin demostrar mejoras significativas en los desenlaces clínicos. Por otro lado, el estudio fase II DESTINY-PanTumor02 investigó el uso de trastuzumab deruxtecan en diversos tumores sólidos, incluyendo cáncer de ovario, y observó tasas de respuesta objetivas según el nivel de expresión de HER2 (63,6% en tumores HER2 3+, 36,8% en HER2 2+ y 40% en tumores HER2 0/1+)[65]. Finalmente, se han reportado casos clínicos con respuestas variables, pero alentadoras, al uso de terapias anti-HER2 en tumores de histología mucinosa de ovario[66].

**Investigación traslacional**

El CA-125 sigue siendo el biomarcador más utilizado tanto en el diagnóstico como en el seguimiento del cáncer epitelial de ovario. No obstante, su utilidad clínica presenta limitaciones, especialmente debido a su baja especificidad y a la variabilidad de la sensibilidad[67]. Por estas razones, las investigaciones recientes se han enfocado en la evaluación de nuevos biomarcadores moleculares[68]. La biopsia líquida es una herramienta no invasiva que permite la evaluación molecular del cáncer a partir de muestras biológicas como plasma, saliva u orina, mediante la detección de células tumorales circulantes, fragmentos de ADN tumoral (ctDNA), ARN, proteínas y otras moléculas liberadas por el tumor. En el cáncer epitelial de ovario, el plasma es la fuente más utilizada para el análisis, y el ctDNA ha sido el biomarcador más investigado, mostrando aplicaciones en la detección de la enfermedad, el seguimiento y la predicción de recurrencias[67,68].

En el contexto del diagnóstico temprano, se ha evaluado tanto la concentración como la longitud de los fragmentos de ADN libre circulante (cfDNA), observándose niveles más elevados y fragmentos de mayor tamaño en pacientes con cáncer epitelial de ovario en comparación con controles sanos[67]. La detección de mutaciones en TP53 en el ctDNA tiene una sensibilidad entre el 75% y el 100% y una especificidad superior al 80% en pacientes con carcinoma seroso de alto grado. Sin embargo, en estadios tempranos, la sensibilidad puede disminuir significativamente, hasta el 23%[68]. Además, estudios sobre la metilación del ctDNA han evidenciado la inactivación epigenética de genes supresores de tumores como RUNX3, TFPI2, RASSF1 y RASSF2 en pacientes con cáncer de ovario, lo que amplía el potencial diagnóstico y pronóstico de la prueba[69]. Por otro lado, el uso de células tumorales circulantes ha demostrado una mayor sensibilidad para el diagnóstico de estadios tempranos del cáncer de ovario seroso de alto grado en comparación con el biomarcador CA-125. En particular, los pacientes con estadios I–II y III–IV presentan una probabilidad 8,4 y 16,9 veces mayor, respectivamente, de presentar células tumorales circulantes en comparación con controles con enfermedad benigna[70].

Existen pruebas comerciales disponibles, como FoundationOne Liquid CDx®, que permiten evaluar mutaciones en BRCA1 y BRCA2 a partir de muestras de plasma, lo que facilita la selección de terapias de mantenimiento. Además, mediante secuenciación de próxima generación del cfDNA, se ha identificado la reversión de mutaciones en pacientes con variantes patogénicas germinales en BRCA1/2 y con enfermedad resistente al platino, lo que impacta negativamente la respuesta a los inhibidores de PARP[68]. La ausencia de reversión de mutaciones BRCA en cfDNA antes del tratamiento con rucaparib se asoció con una supervivencia libre de progresión significativamente más prolongada en pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado, en comparación con aquellos con reversión (9,0 vs. 1,8 meses; HR 0,12; p<0,0001)[71]. Incluso se ha propuesto

la evaluación de mutaciones somáticas para estimar la respuesta terapéutica: una reducción inferior al 60% en la detección de TP53 en el ctDNA tras el primer ciclo de quimioterapia se ha asociado con respuesta subóptima y menor supervivencia libre de progresión[72].

El ctDNA es el biomarcador con mayor respaldo científico en cuanto a su valor pronóstico en pacientes con cáncer de ovario. Las pacientes con niveles indetectables de ADN tumoral circulante tras la cirugía tienen un mejor pronóstico oncológico[73]. Además, un seguimiento a dos años evidenció que la recurrencia de la enfermedad puede detectarse mediante ctDNA hasta 10 meses antes de que sea detectable por imágenes e incluso, antes de la elevación del marcador CA-125[74]. En contraste, otros componentes de la biopsia líquida, como los microARN y los exosomas, aún no cuentan con evidencia clínica robusta para su implementación[68].

## Conclusión

El cáncer epitelial de ovario es una enfermedad heterogénea que requiere un enfoque personalizado basado en el subtipo histológico y el perfil molecular. La incorporación de terapias dirigidas, como inhibidores de PARP, antiangiogénicos e inhibidores de MEK, ha mejorado los desenlaces en subgrupos específicos. Herramientas como la biopsia líquida, especialmente el ctDNA, permiten un monitoreo más preciso y detección temprana de recurrencias. La integración de factores clínicos, moleculares y del microambiente tumoral es clave para optimizar el tratamiento. Aún persisten desafíos diagnósticos y terapéuticos, especialmente en pacientes sin mutaciones identificables o con tumores resistentes, lo que destaca la necesidad de impulsar la investigación traslacional y clínica para mejorar los resultados en todas las pacientes.

**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

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. [Internet] 2024;74(3):229-263. Disponible en: https://doi.org/10.3322/caac.21834

2. Wang M, Bi Y, Jin Y, Zheng ZJ. Global Incidence of Ovarian Cancer According to Histologic Subtype: A Population-Based Cancer Registry Study. JCO Glob Oncol. [Internet] 2024;10:e2300393. Disponible en: https://doi.org/10.1200/go.23.00393

3. Rojas V, Hirshfield KM, Ganesan S, Rodriguez-Rodriguez L. Molecular Characterization of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Diagnosis and Treatment. Int J Mol Sci. [Internet] 2016;17(12). Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms17122113

4. Soovares P, Pasanen A, Similä-Maarala J, Bützow R, Lassus H. Clinical factors and

biomarker profiles associated with patient outcome in endometrioid ovarian carcinoma - Emphasis on tumor grade. Gynecol Oncol. [Internet] 2022;164(1):187-194. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.10.078

5. Köbel M, Rahimi K, Rambau PF, et al. An Immunohistochemical Algorithm for Ovarian Carcinoma Typing. Int J Gynecol Pathol. [Internet] 2016;35(5):430-41. Disponible en: https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000274

6. Sieh W, Köbel M, Longacre TA, et al. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. Lancet Oncol. [Internet] 2013;14(9):853-62. Disponible en: https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70253-5

7. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. Pathology. [Internet] 2011;43(5):420-32. Disponible en: https://doi.org/10.1097/PAT.0b013e328348a6e7

8. Hollis RL, Thomson JP, Stanley B, et al. Molecular stratification of endometrioid ovarian carcinoma predicts clinical outcome. Nat Commun. [Internet] 2020;11(1):4995. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41467-020-18819-5

9. Parra-Herran C, Lerner-Ellis J, Xu B, et al. Molecular-based classification algorithm for endometrial carcinoma categorizes ovarian endometrioid carcinoma into prognostically significant groups. Mod Pathol. [Internet] 2017;30(12):1748-1759. Disponible en: https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.81

10. Shu CA, Zhou Q, Jotwani AR, et al. Ovarian clear cell carcinoma, outcomes by stage: the MSK experience. Gynecol Oncol. [Internet] 2015;139(2):236-41. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.09.016

11. Nonaka D, Chiriboga L, Soslow RA. Expression of pax8 as a useful marker in distinguishing ovarian carcinomas from mammary carcinomas. Am J Surg Pathol. [Internet] 2008;32(10):1566-71. Disponible en: https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31816d71ad

12. Rekhi B, Deodhar KK, Menon S, et al. Napsin A and WT 1 are useful immunohistochemical markers for differentiating clear cell carcinoma ovary from high-grade serous carcinoma. Apmis. [Internet] 2018;126(1):45-55. Disponible en: https://doi.org/10.1111/apm.12784

13. Oda K, Hamanishi J, Matsuo K, Hasegawa K. Genomics to immunotherapy of ovarian clear cell carcinoma: Unique opportunities for management. Gynecol Oncol. [Internet] 2018;151(2):381-389. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.09.001

14. Iida Y, Okamoto A, Hollis RL, Gourley C, Herrington CS. Clear cell carcinoma of the ovary: a clinical and molecular perspective. Int J Gynecol Cancer. [Internet] 2021;31(4):605-616. Disponible en: https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001656

15. Slomovitz B, Gourley C, Carey MS, et al. Low-grade serous ovarian cancer: State of the science. Gynecol Oncol. [Internet] 2020;156(3):715-725. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.12.033

16. Babaier A, Mal H, Alselwi W, Ghatage P. Low-Grade Serous Carcinoma of the Ovary: The Current Status. Diagnostics (Basel). [Internet] 2022;12(2)Disponible en: https://doi.org/10.3390/diagnostics12020458

17. Hunter SM, Anglesio MS, Ryland GL, et al. Molecular profiling of low grade serous ovarian tumours identifies novel candidate driver genes. Oncotarget. [Internet] 2015;6(35):37663-77. Disponible en: https://doi.org/10.18632/oncotarget.5438

18. ElNaggar A, Robins D, Baca Y, et al. Genomic profiling in low grade serous ovarian cancer: Identification of novel markers for disease diagnosis and therapy. Gynecol Oncol. [Internet] 2022;167(2):306-313. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.09.022

19. Brown J, Frumovitz M. Mucinous tumors of the ovary: current thoughts on diagnosis and management. Curr Oncol Rep. [Internet] 2014;16(6):389. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s11912-014-0389-x

20. Morice P, Gouy S, Leary A. Mucinous Ovarian Carcinoma. N Engl J Med. [Internet] 2019;380(13):1256-1266. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMra1813254

21. Cheasley D, Wakefield MJ, Ryland GL, et al. The molecular origin and taxonomy of mucinous ovarian carcinoma. Nat Commun. [Internet] 2019;10(1):3935. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41467-019-11862-x

22. Han R, Madariaga A, Gonzalez-Ochoa E, et al. HER2-low and Overexpression in Mucinous Ovarian Cancer: Analysis of ASCO/CAP and ToGA Immunohistochemical Scoring. Int J Gynecol Pathol. [Internet] 2024;43(3):275-283. Disponible en: https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000972

23. Grisham RN, Manning-Geist BL, Chui MH. The highs and lows of serous ovarian cancer. Cancer. [Internet] 2023;129(17):2613-2620. Disponible en: https://doi.org/10.1002/cncr.34903

24. Kotnik EN, Mullen MM, Spies NC, et al. Genetic characterization of primary and metastatic high-grade serous ovarian cancer tumors reveals distinct features associated with survival. Commun Biol. [Internet] 2023;6(1):688. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s42003-023-05026-3

25. Hollis RL, Meynert AM, Michie CO, et al. Multiomic Characterization of High-Grade Serous Ovarian Carcinoma Enables High-Resolution Patient Stratification. Clin Cancer Res. [Internet] 2022;28(16):3546-3556. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-0368

26. Le Saux O, McNeish I, D'Incalci M, Narducci F, Ray-Coquard I. Controversies in the management of serous tubal intra-epithelial carcinoma lesions of the fallopian tube. Int J Gynecol Cancer. [Internet] 2025;35(3):101667. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ijgc.2025.101667

27. Schoutrop E, Moyano-Galceran L, Lheureux S, et al. Molecular, cellular and systemic aspects of epithelial ovarian cancer and its tumor microenvironment. Semin Cancer Biol. [Internet] 2022;86(Pt 3):207-223. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.03.027

28. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. J Pathol. [Internet] 2001;195(4):451-6. Disponible en: https://doi.org/10.1002/path.1000

29. Wu RC, Wang P, Lin SF, et al. Genomic landscape and evolutionary trajectories of ovarian cancer precursor lesions. J Pathol. [Internet] 2019;248(1):41-50. Disponible en: https://doi.org/10.1002/path.5219

30. Shih IM, Wang Y, Wang TL. The Origin of Ovarian Cancer Species and Precancerous Landscape. Am J Pathol. [Internet] 2021;191(1):26-39. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.09.006

31. Cole AJ, Dwight T, Gill AJ, et al. Assessing mutant p53 in primary high-grade serous ovarian cancer using immunohistochemistry and massively parallel sequencing. Sci Rep. [Internet] 2016;6:26191. Disponible en: https://doi.org/10.1038/srep26191

32. Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. J Pathol. [Internet] 2010;221(1):49-56. Disponible en: https://doi.org/10.1002/path.2696

33. Park E, Han H, Choi SE, et al. p53 Immunohistochemistry and Mutation Types Mismatching in High-Grade Serous Ovarian Cancer. Diagnostics (Basel). [Internet] 2022;12(3)Disponible en: https://doi.org/10.3390/diagnostics12030579

34. Neff RT, Senter L, Salani R. BRCA mutation in ovarian cancer: testing, implications and treatment considerations. Ther Adv Med Oncol. [Internet] 2017;9(8):519-531. Disponible en: https://doi.org/10.1177/1758834017714993

35. Vlessis K, Purington N, Chun N, Haraldsdottir S, Ford JM. Germline Testing for Patients With BRCA1/2 Mutations on Somatic Tumor Testing. JNCI Cancer Spectr. [Internet] 2020;4(1):pkz095. Disponible en: https://doi.org/10.1093/jncics/pkz095

36. Kostov S, Watrowski R, Kornovski Y, et al. Hereditary Gynecologic Cancer Syndromes - A Narrative Review. Onco Targets Ther. [Internet] 2022;15:381-405. Disponible en: https://doi.org/10.2147/ott.s353054

37. D'Angelo E, Espinosa I, Felicioni L, Buttitta F, Prat J. Ovarian high-grade serous carcinoma with transitional-like (SET) morphology: a homologous recombination-deficient tumor. Hum Pathol. [Internet] 2023;141:15-21. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.humpath.2023.08.010

38. Yang D, Khan S, Sun Y, et al. Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. Jama. [Internet] 2011;306(14):1557-65. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2011.1456

39. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. Cancer Discov. [Internet] 2015;5(11):1137-54. Disponible en: https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-15-0714

40. Ceccaldi R, Rondinelli B, D'Andrea AD. Repair Pathway Choices and Consequences at the Double-Strand Break. Trends Cell Biol. [Internet] 2016;26(1):52-64. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.07.009

41. O'Neil NJ, Bailey ML, Hieter P. Synthetic lethality and cancer. Nat Rev Genet. [Internet] 2017;18(10):613-623. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nrg.2017.47

42. Abkevich V, Timms KM, Hennessy BT, et al. Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer. Br J Cancer. [Internet] 2012;107(10):1776-82. Disponible en: https://doi.org/10.1038/bjc.2012.451

43. Feng Z, Zhu C, Zhang X, et al. Comprehensive evaluation of genomic and functional assays for homologous recombination deficiency with high-grade epithelial ovarian cancer: Platinum sensitivity and prognosis. Int J Gynecol Cancer. [Internet] 2025;35(1):100031. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ijgc.2024.100031

44. Kalli KR, Oberg AL, Keeney GL, et al. Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. [Internet] 2008;108(3):619-26. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.11.020

45. Gilbert L, Oaknin A, Matulonis UA, et al. Safety and efficacy of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FRα)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer. Gynecol Oncol. [Internet] 2023;170:241-247. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.01.020

46. Tanyi JL, Randall LM, Chambers SK, et al. A Phase III Study of Pafolacianine Injection (OTL38) for Intraoperative Imaging of Folate Receptor-Positive Ovarian Cancer (Study 006). J Clin Oncol. [Internet] 2023;41(2):276-284. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.22.00291

47. Rodriguez GM, Galpin KJC, McCloskey CW, Vanderhyden BC. The Tumor Microenvironment of Epithelial Ovarian Cancer and Its Influence on Response to Immunotherapy. Cancers (Basel). [Internet] 2018;10(8). Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers10080242

48. Wang Y, Zhu N, Liu J, et al. Role of tumor microenvironment in ovarian cancer metastasis and clinical advancements. J Transl Med. [Internet] 2025;23(1):539. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12967-025-06508-0

49. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature. [Internet] 2011;474(7353):609-15. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature10166

50. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med. [Internet] 2011;365(26):2473-83. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104390

51. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med. [Internet] 2011;365(26):2484-96. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103799

52. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. [Internet] 2015;16(8):928-36. Disponible en: https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00086-8

53. Pfisterer J, Joly F, Kristensen G, et al. Optimal Treatment Duration of Bevacizumab as Front-Line Therapy for Advanced Ovarian Cancer: AGO-OVAR 17 BOOST/GINECO OV118/ENGOT Ov-15 Open-Label Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. [Internet] 2023;41(4):893-902. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.22.01010

54. Jin C, Yuan M, Bu H. Antiangiogenic Strategies in Epithelial Ovarian Cancer: Mechanism, Resistance, and Combination Therapy. J Oncol. [Internet]

2022;2022:4880355. Disponible en: https://doi.org/10.1155/2022/4880355

55. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. [Internet] 2018;379(26):2495-2505. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858

56. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. J Clin Oncol. [Internet] 2023;41(3):609-617. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.22.01549

57. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. [Internet] 2019;381(25):2391-2402. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962

58. Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B, et al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. Ann Oncol. [Internet] 2024;35(11):981-992. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2241

59. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. N Engl J Med. [Internet] 2019;381(25):2416-2428. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911361

60. González-Martín A, Harter P, Leary A, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. [Internet] 2023;34(10):833-848. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.07.011

61. Gershenson DM, Sun CC, Westin SN, et al. The genomic landscape of low-grade serous ovarian/peritoneal carcinoma and its impact on clinical outcomes. Gynecol Oncol. [Internet] 2022;165(3):560-567. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.11.019

62. Farley J, Brady WE, Vathipadiekal V, et al. Selumetinib in women with recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: an open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. [Internet] 2013;14(2):134-40. Disponible en: https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70572-7

63. Gershenson DM, Miller A, Brady WE, et al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. Lancet. [Internet] 2022;399(10324):541-553. Disponible en: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02175-9

64. Matulonis UA, Shapira-Frommer R, Santin AD, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study. Ann Oncol. [Internet] 2019;30(7):1080-1087. Disponible en: https://doi.org/10.1093/annonc/mdz135

65. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTI-

NY-PanTumor02 Phase II Trial. J Clin Oncol. [Internet] 2024;42(1):47-58. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.23.02005

66. McAlpine JN, Wiegand KC, Vang R, et al. HER2 overexpression and amplification is present in a subset of ovarian mucinous carcinomas and can be targeted with trastuzumab therapy. BMC Cancer. [Internet] 2009;9:433. Disponible en: https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-433

67. Laude É, Azaïs H, Ben Sassi M, Bats AS, Taly V, Laurent-Puig P. Clinical value of circulating tumor DNA for patients with epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. [Internet] 2025;35(7):101925. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ijgc.2025.101925

68. Zhu JW, Charkhchi P, Akbari MR. Potential clinical utility of liquid biopsies in ovarian cancer. Mol Cancer. [Internet] 2022;21(1):114. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12943-022-01588-8

69. Wang B, Yu L, Yang GZ, Luo X, Huang L. Application of multiplex nested methylated specific PCR in early diagnosis of epithelial ovarian cancer. Asian Pac J Cancer Prev. [Internet] 2015;16(7):3003-7. Disponible en: https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.7.3003

70. Zhang X, Li H, Yu X, et al. Analysis of Circulating Tumor Cells in Ovarian Cancer and Their Clinical Value as a Biomarker. Cell Physiol Biochem. [Internet] 2018;48(5):1983-1994. Disponible en: https://doi.org/10.1159/000492521

71. Lin KK, Harrell MI, Oza AM, et al. BRCA Reversion Mutations in Circulating Tumor DNA Predict Primary and Acquired Resistance to the PARP Inhibitor Rucaparib in High-Grade Ovarian Carcinoma. Cancer Discov. [Internet] 2019;9(2):210-219. Disponible en: https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-0715

72. Zhu JW, Wong F, Szymiczek A, et al. Evaluating the Utility of ctDNA in Detecting Residual Cancer and Predicting Recurrence in Patients with Serous Ovarian Cancer. Int J Mol Sci. [Internet] 2023;24(18)Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms241814388

73. Chao A, Chen SJ, Chen HC, et al. Mutations in circulating tumor DNA detected in the postoperative period predict poor survival in patients with ovarian cancer. Biomed J. [Internet] 2023;46(5):100563. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.bj.2022.09.004

74. Heo J, Kim YN, Shin S, et al. Serial Circulating Tumor DNA Analysis with a Tumor-Naïve Next-Generation Sequencing Panel Detects Minimal Residual Disease and Predicts Outcome in Ovarian Cancer. Cancer Res. [Internet] 2024;84(3):468-478. Disponible en: https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-23-1429

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología

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

ESPECIAL

# Biología molecular del cáncer de próstata

## Molecular biology of prostate cancer

»Leonardo Rojas [1,2]
»Julián Chavarriaga [1,2]
»Jairo Zuluaga [1,2]
»Carlos Vargas [3]
»María T. Bourlon [4]

[1] Unidad Funcional de Tumores Genitourinarios, Centro de Tratamiento e Investigación Sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo– CTIC, Bogotá, Colombia.
[2] Grupo de Investigación GIGA/TERA (CTIC/Universidad El Bosque), Bogotá, Colombia.
[3] Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada al Cáncer (FICMAC), Bogotá, Colombia.
[4] Departamento de Hemato-Oncología, Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F, México.

Recibido el 6 de septiembre de 2025. Aceptado el 22 de diciembre de 2025

https://doi.org/10.51643/22562915.854

## Resumen

**Introducción:** el cáncer de próstata (CaP) es la neoplasia maligna más frecuente en hombres y una causa relevante de mortalidad oncológica mundial. Su heterogeneidad, desde tumores indolentes hasta formas agresivas, dificulta la estratificación del riesgo y la selección terapéutica, pero los avances en biología molecular han aclarado las alteraciones genómicas y epigenéticas implicadas en la tumorogénesis, progresión y resistencia, impulsando la medicina de precisión.

**Métodos:** se realizó una revisión narrativa de la literatura sobre vías moleculares clave, alteraciones genómicas clínicamente relevantes y estrategias terapéuticas emergentes basadas en biomarcadores en CaP localizado y metastásico.

**Resultados:** las mutaciones germinales y somáticas en genes de reparación del ADN, como BRCA1, BRCA2 y ATM, se relacionan con mayor susceptibilidad, fenotipos agresivos y sensibilidad a inhibidores PARP y esquemas con platino. La pérdida de genes supresores tumorales (PTEN, TP53, RB1) favorece la inestabilidad genómica, la resistencia a la castración y un pronóstico desfavorable. Los clasificadores genómicos (Oncotype DX, Decipher) refinan la estratificación del riesgo y orientan

*** Autor para correspondencia:** Leonardo Rojas, MD MSc. Unidad Funcional de Tumores Genitourinarios, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo - CTIC, Bogotá, Colombia.
**Dirección:** Cra. 14 #169-49, Bogotá, Colombia.
**Correo electrónico:** lrojas@fctic.org, lrojaspuentes@gmail.com
https//doi.org/10.51643/22562915.854
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/

la intensificación o desescalamiento terapéutico en enfermedad localizada, mientras que el testeo genético reflejo y los estudios clínicos dirigidos por biomarcadores ejemplifican la integración clínica de la información molecular. En enfermedad avanzada, terapias dirigidas al receptor androgénico, a la reparación del ADN y al PSMA están transformando el manejo del CaP.

**Conclusiones:** la caracterización molecular del CaP permite intervenciones guiadas por biomarcadores que optimizan las decisiones terapéuticas y los desenlaces clínicos. La incorporación sistemática del perfil genómico será esencial para consolidar la medicina de precisión en el tratamiento**.**

**Palabras clave:** neoplasias de la próstata; biología molecular; reparación del ADN; medicina de precisión; terapia molecular dirigida; clasificación por firma génica.

## Abstract

**Introduction:** prostate cancer (PCa) is the most common malignant neoplasm in men and a significant cause of cancer-related deaths. Its heterogeneity, ranging from indolent to aggressive forms, complicates risk stratification and therapeutic selection. However, advances in molecular biology have clarified the genomic and epigenetic alterations involved in tumorigenesis, progression, and resistance, thereby driving the development of precision medicine.

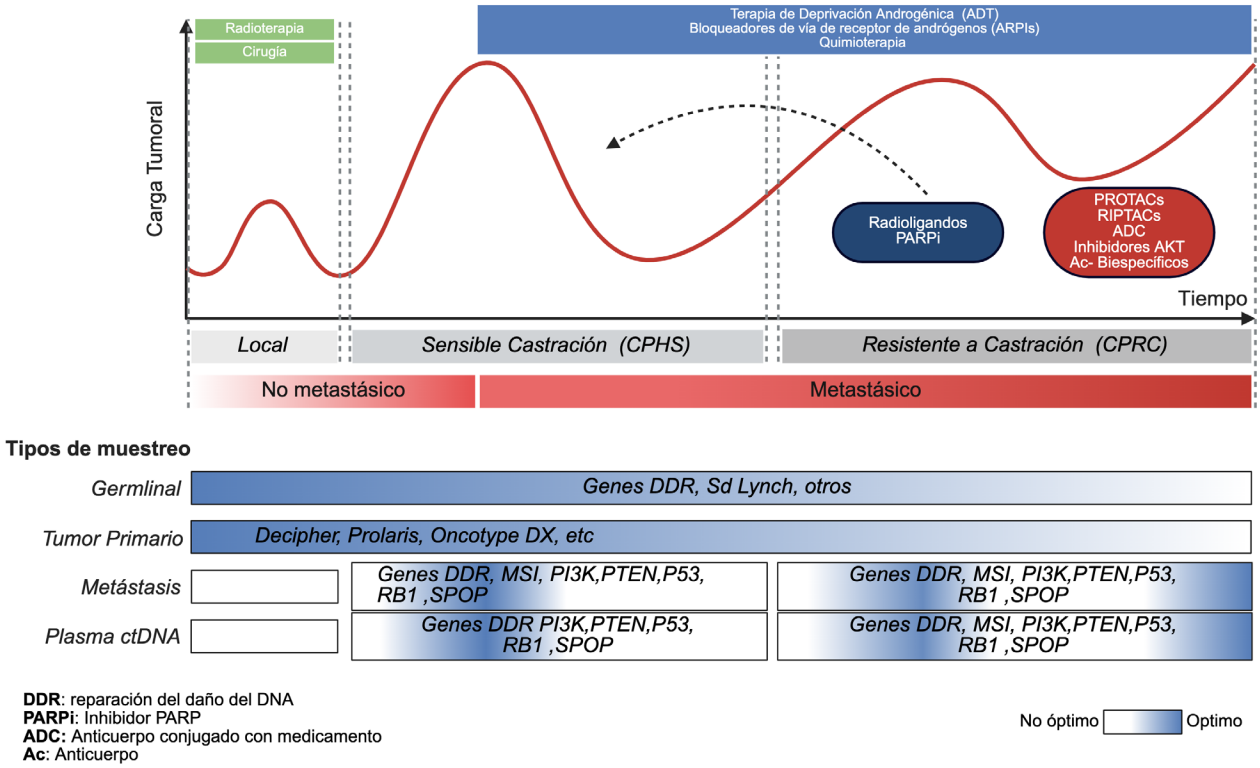
**Methods:** a narrative literature review was conducted on the key molecular pathways, clinically relevant genomic alterations, and emerging biomarker-based therapeutic strategies for localized and metastatic PCa.

**Results:** germline and somatic mutations in DNA repair genes, such as BRCA1, BRCA2, and ATM, are associated with increased susceptibility, aggressive phenotypes, and sensitivity to PARP inhibitors and platinum-based regimens. Loss of tumor suppressor genes (PTEN, TP53, and RB1) promotes genomic instability, castration resistance, and unfavorable prognosis. Genomic classifiers (Oncotype DX, Decipher) refine risk stratification and guide therapeutic intensification or de-escalation in localized disease, whereas reflex genetic testing and biomarker-driven clinical trials exemplify the clinical integration of molecular data. In advanced disease, therapies targeting androgen receptors, DNA repair mechanisms, and PSMA are transforming PCa management.

**Conclusions:** molecular characterization of PCa enables biomarker-guided interventions that optimize therapeutic decisions and clinical outcomes. The systematic incorporation of genomic profiling is essential for consolidating precision medicine in treatment strategies.

**Keywords:** prostatic neoplasms; molecular biology; DNA repair; precision medicine; molecular targeted therapy; gene expression profiling.

## Resumen Gráfico




Created in https://BioRender.com (Acceded 1 Ago 2025)

| Puntos clave | | |
|---|---|---|
| **Tema** | **Alteraciones genómicas** | **Implicación terapéutica/prognóstica** |
| Genes de reparación de ADN | BRCA1/2, ATM; defectos en reparación homóloga | Riesgo aumentado y mayor agresividad; candidatas a inhibidores PARP |
| Supresores tumorales | PTEN (PI3K/AKT), RB1 y TP53 | Pérdida favorece resistencia, recurrencia y metástasis |
| Pruebas genómicas | Oncotype DX (GPS 0–100), Decipher (22 genes) | Estratifican riesgo y guían decisiones de cirugía/radioterapia |
| Terapias anti-andrógenos | Inhibidores de AR de nueva generación, degradadores PROTAC, inhibidores Nterminal | Superan resistencia de variantes AR y se combinan con fármacos PI3K/AKT |
| Reparación de ADN y PARP | Olaparib, rucaparib; nuevos inhibidores PARP1 y ATR | Sinergia con terapias AR; útiles en tumores con mutaciones HRR |
| PSMA | Antígeno altamente expresado en tumores | Radioligandos (Lu177), alfa-emisores y Tcell engagers mejoran supervivencia |

## Introducción

El Cáncer de Próstata (CaP) representa la neoplasia maligna más prevalente en la población masculina y constituye una de las principales causas de mortalidad oncológica a nivel global[1]. En Colombia constituye la neoplasia maligna más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres[1]. La marcada heterogeneidad biológica de este tumor, que abarca desde formas indolentes hasta variantes altamente agresivas, plantea desafíos significativos para la estratificación pronóstica y la selección terapéutica. En la última década, los avances en la caracterización genómica y transcriptómica del cáncer de próstata han permitido una comprensión más detallada de las vías moleculares implicadas en su patogénesis, progresión y resistencia a las terapias estándar.

Alteraciones germinales y somáticas en genes de reparación del ADN (DDR), como BRCA1, BRCA2 y ATM, así como la pérdida de función en genes supresores tumorales como PTEN, TP53 y RB1, han sido asociadas con fenotipos de alto riesgo, mayor inestabilidad genómica y resistencia relativa a los tratamientos convencionales[2]. Estos hallazgos han impulsado la incorporación de herramientas de medicina de precisión, como el uso de paneles de secuenciación de nueva generación (NGS) y biomarcadores predictivos para optimizar la toma de decisiones clínicas[2].

El presente manuscrito aborda los fundamentos de la biología molecular del cáncer de próstata, tanto en su forma localizada como metastásica, y enfatiza el papel de las alteraciones genéticas y epigenéticas en su comportamiento clínico, así como la integración de terapias dirigidas y estrategias de tratamiennto basadas en biomarcadores en el paradigma terapéutico contemporáneo

## Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura sobre biología molecular del cáncer de próstata localizado y metastásico, con énfasis en alteraciones de reparación del ADN, genes supresores tumorales, clasificadores genómicos y terapias dirigidas basadas en biomarcadores. Se buscaron artículos originales, revisiones, guías de práctica clínica y documentos de consenso en bases de datos como PubMed/MEDLINE, Embase y Scopus, complementadas con documentos de sociedades científicas internacionales de oncología y urología.

La estrategia de búsqueda combinó términos MeSH y palabras clave en inglés y español relacionados con: prostate cancer, DNA repair, BRCA1, BRCA2, ATM, PTEN, TP53, RB1, genomic classifiers, Oncotype DX, Decipher, PARP inhibitors, PSMA y precision medicine. Se priorizaron publicaciones de los últimos 10 años y estudios seminales previos, seleccionando aquellos que describieran vías moleculares relevantes, implicaciones pronósticas y predictivas, así como evidencia clínica de pruebas genómicas y terapias dirigidas en cáncer de próstata.

Se incluyeron estudios en población adulta con cáncer de próstata localizado, localmente avanzado o metastásico, tanto en escenarios de tratamiento local como sistémico, y se excluyeron reportes de caso aislados, series muy pequeñas y artículos sin revisión por pares salvo documentos de guías o consensos. La información se organizó de forma temática en: biologia molecular del cáncer de próstata, enfermedad temprana y localmente avanzadada y biologia molecular del cáncer avanzado, las alteraciones genómicas mas relevantes y sus implicaciones en diagnóstico y tratamento para ambos estadios de la enfermedad.

## Resultados

### Biología Molecular del Cáncer de próstata localizado/localmente avanzado

El CaP localizado presenta un espectro amplio de comportamientos biológicos, que van desde tumores indolentes hasta aquellos con alto riesgo de progresión y mortalidad. Los avances en la comprensión de la biología molecular de esta neoplasia han llevado al desarrollo de estrategias de medicina de precisión, en las que el testeo genético juega un papel clave. La identificación de mutaciones germinales en genes DDR, como BRCA1, BRCA2 y ATM, no solo se asocia con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata, sino que también tiene implicaciones en el pronóstico y en la toma de decisiones terapéuticas[3].

Los genes de supresión tumoral desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y progresión del cáncer de próstata, incluso en etapas localizadas o localmente avanzadas. Alteraciones en *PTEN, RB1 y TP53* se asocian con un fenotipo más agresivo y con mayor riesgo de recurrencia y metástasis. La pérdida de *PTEN*, uno de los eventos genómicos más comunes en el cáncer de próstata, conduce a la activación constitutiva de la vía PI3K/AKT, promoviendo la supervivencia celular y la resistencia a la apoptosis. Por su parte, la inactivación de *RB1* compromete el control del ciclo celular, facilitando la proliferación descontrolada de las células tumorales. Mutaciones o pérdida de *TP53* alteran la respuesta a daño en el ADN y contribuyen a la inestabilidad genómica, potenciando la progresión tumoral. En conjunto, estas alteraciones suelen coexistir en subgrupos de tumores de alto riesgo y se asocian con resistencia relativa a terapias convencionales, lo que ha motivado el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas y ensayos clínicos neoadyuvantes que buscan modular estas vías alteradas[4,5].

### Testeo genético en cáncer de próstata localizado

El testeo genético permite identificar mutaciones germinales que pueden guiar el tamizaje, la elección de tratamientos y la evaluación del riesgo familiar. Según Pritchard et al., aproximadamente un 12% de los hombres con cáncer de próstata metastásico y un 5% de aquellos con enfermedad localizada presentan mutaciones en genes DDR[3]. El papel del médico es fundamental para reconocer c pacientes deben ser evaluados. Las guías NCCN recomiendan testeo genético en[6]:

- pacientes con cáncer de próstata de alto o muy alto riesgo, regional (N1) o metastásico.
- casos de riesgo intermedio con histología cribriforme o intraductal.
- pacientes con antecedentes personales de tumores asociados a síndromes hereditarios (mama, páncreas, colon, endometrio, melanoma, glioblastoma, entre otros).
- historia familiar de mutaciones de alto riesgo conocidas (BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, CHEK2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM), o múltiples familiares con cánceres relacionados.
- ascendencia judía Askenazi.

El testeo germinal tiene aplicaciones que incluyen personalización del tamizaje (por ejemplo, inicio precoz de PSA en portadores de BRCA2), orientación de la vigilancia activa (mayor riesgo de reclasificación en portadores de BRCA/ATM) y posibilidad de testeo en cascada para familiares[6].

**Testeo genético reflejo en cáncer de próstata localizado**

El testeo genético reflejo consiste en realizar automáticamente pruebas genómicas del tumor en el momento del diagnóstico patológico, sin esperar una solicitud explícita del médico tratante. En el contexto del cáncer de próstata localizado, esto implica que el patólogo, al confirmar el adenocarcinoma en la biopsia, ordena de inmediato un panel molecular (por ejemplo, secuenciación dirigida por NGS de genes DDR) sobre la misma muestra. Un estudio reciente implementó esta estrategia en un centro terciario, realizando testeo somático reflexivo enfocado en genes de reparación por recombinación homóloga (como BRCA2) y reparación de mismatch en tumores localizados recién diagnosticados. Como resultado, se identificaron mutaciones clínicamente accionables (tier I/II) en ~10% de estos casos localizados (principalmente alteraciones patogénicas en genes como BRCA2 o genes de reparación de mismatch[7].

La implementación clínica de este abordaje requiere integración con el flujo diagnóstico de patología: el patólogo selecciona tejido tumoral adecuado y lo envía al laboratorio molecular de forma protocolizada en cuanto se confirma el cáncer. Las ventajas reportadas del testeo genético reflejo incluyen acelerar la disponibilidad de resultados genómicos para la toma de decisiones, es decir, los hallazgos moleculares están listos al momento de planificar el tratamiento inicial o adyuvante, y aumentar la identificación de pacientes con mutaciones relevantes sin depender de derivaciones posteriores. Esto evita demoras como las que ocurren al solicitar pruebas solo en recaídas (cuando podría ser difícil obtener bloques de tejido antiguos o la calidad del ADN es subóptima)[7].

Además, al automatizarse, el testeo reflejo supera barreras como las bajas tasas de envío a asesoría genética o criterios clínicos restrictivos que históricamente han limitado el acceso a pruebas moleculares. Entre las posibles barreras se señalan el costo y recursos adicionales requeridos (no todos los centros disponen de secuenciación molecular integrada en anatomía patológica), la necesidad de coordinación con consejo genético (p.ej., si se halla una mutación BRCA2 somática, podría ameritar pruebas germinales), así como la existencia de guías clínicas aún poco definidas para su uso en enfermedad localizada[3,7]. De hecho, las principales guías oncológicas recomiendan pruebas genómicas rutinarias solo en enfermedad metastásica o cáncer de próstata avanzado; por lo que en el contexto localizado su aplicación reflexiva se considera innovadora y aún en evaluación[8,9]. A pesar de ello, trabajos recientes sugieren que esta estrategia agiliza la toma de decisiones clínicas sin comprometer material diagnóstico y puede detectar a tiempo mutaciones de genes DDR que orienten terapias dirigidas o elegibilidad a ensayos clínicos[10]. En resumen, el testeo genético reflejo en próstata localizada se perfila como una forma de medicina de precisión integrada al diagnóstico, con el beneficio de no demorar la información genómica y mejorar potencialmente la selección terapéutica, aunque enfrentando desafíos de costo, logística y adopción en la práctica estándar.

**Pruebas genómicas Oncotype DX Prostate vs. Decipher: mecanismos, evidencia y usos clínicos**

Oncotype DX Genomic Prostate Score (GPS) y Decipher Prostate Genomic Classifier son pruebas genómicas comercialmente disponibles que evalúan la biología molecular del cáncer de próstata a partir de tejido tumoral, con el objetivo de refinar la estimación pronóstica más allá de los factores clínico-patológicos tradicionales. A continuación se comparan en cuanto a su base molecular, evidencia de validación clínica y

escenarios de indicación.

Mecanismo y base molecular: Oncotype DX Prostate (GPS) es un ensayo multigénico basado en RT-PCR cuantitativa que analiza la expresión de 17 genes (12 genes relacionados al cáncer en vías biológicas clave – por ejemplo, genes involucrados en señalización del receptor de andrógenos, proliferación, diferenciación, invasión – junto a 5 genes de referencia) a partir de la muestra de biopsia prostática[11]. El resultado es un puntaje numérico Genomic Prostate Score de 0 a 100 que correlaciona con la agresividad intrínseca del tumor. Este panel fue desarrollado mediante estudios que identificaron genes cuyo nivel de expresión se asociaba consistentemente a enfermedad agresiva (recurrencia, metástasis o patología adversa) pese a la heterogeneidad tumoral. Por su parte, Decipher es un clasificador genómico de 22 genes que utiliza tecnología de microarreglo de transcriptoma completo (Whole-transcriptome microarray)[12]. Emplea un algoritmo de *machine learning* para combinar la expresión de 22 biomarcadores de ARN (incluyendo genes codificantes y no codificantes) que abarcan múltiples vías del cáncer de próstata: señalización androgénica, ciclo celular/proliferación, diferenciación, motilidad/invasión, respuesta inmune, entre otras[12]. El resultado de Decipher es un puntaje entre 0–1 (escala continua) que estratifica el riesgo biológico del tumor; a menudo se categoriza en riesgo bajo, intermedio o alto de metástasis a 5 años según puntos de corte establecidos [6,12].

**Escenarios de uso e indicaciones clínicas**

Las guías y consensos actuales contemplan estas pruebas como herramientas opcionales de apoyo en la toma de decisiones. Oncotype DX GPS está principalmente indicado en pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo o intermedio favorable (Gleason 3+3 o 3+4 con PSA bajo, estadio T1–T2) que estén evaluando vigilancia activa vs. tratamiento definitivo. En este escenario, un GPS bajo refuerza la opción de vigilancia activa segura, mientras que un GPS alto puede reclasificar a un tumor aparentemente favorable como más agresivo de lo estimado clínicamente, sugiriendo beneficio de tratamiento inmediato[7]. Estudios observacionales han mostrado que el uso de GPS lleva a reclasificar el riesgo en una proporción de pacientes, generalmente pocos de riesgo muy bajo son cambiados a alto con Oncotype (≤2%), pero hasta ~20–30% de casos de riesgo intermedio pueden ser reestratificados a menor riesgo y manejados menos agresivamente[13]. Por otro lado, Decipher tiene indicaciones más amplias: (i) en el escenario post-prostatectomía, para pacientes con factores adversos (Gleason alto, extensión extraprostatica, márgenes positivos, invasión vesículas seminales) en los cuales el resultado Decipher ayuda a decidir entre vigilancia cercana vs. terapia adyuvante precoz (radioterapia ± hormonal). Aquellos con Decipher alto (alto riesgo genómico) tienen mayor beneficio estimado de tratamiento adyuvante temprano, dada su elevada probabilidad de metástasis si se observa; mientras que un Decipher bajo sugiere que es razonable la vigilancia (y tratamiento de rescate solo si hay recurrencia), evitando toxicidad innecesaria. De hecho, estudios post-hoc de ensayos de radioterapia adyuvante vs. diferida muestran que solo pacientes con puntaje Decipher alto obtienen clara mejoría de supervivencia con la irradiación inmediata, respaldando su rol predictivo de beneficio terapéutico[14]. (ii) En pacientes con riesgo intermedio no tratado aún, Decipher en biopsia puede usarse similar a Oncotype para refinar la indicación de tratamiento local vs. vigilancia. Algunas guías (por ejemplo NCCN) sugieren considerar Decipher (u otras firmas) en hombres con riesgo intermedio favorable que deseen más datos para decidir entre vigilancia activa o intervención, o en riesgo intermedio desfavorable para orientar la necesidad de tera-

pias multimodales[6]. (iii) Incluso en contextos de terapia definitiva con radioterapia, un Decipher alto podría justificar agregar bloqueo hormonal prolongado, debido a mayor agresividad molecular, mientras Decipher bajo apuntaría a tratamiento menos intensivo[6].

**Estudios y rol del gen SPOP en enfermedad localizada (biomarcador predictivo/pronóstico)**

SPOP (Speckle-type POZ protein) es el gen mutado más común en cáncer de próstata primario (~10% de los casos) y define una subclase molecular distinta de tumores. En los últimos años se ha investigado intensamente su significado biológico y clínico. Como biomarcador pronóstico, la evidencia reciente sugiere que las mutaciones inactivantes de SPOP podrían asociarse a un pronóstico más favorable en comparación con tumores SPOP silvestres[15]. Una revisión sistemática y metaanálisis de 26 estudios realizada por Pedrani et al. en 2024, encontró que en la enfermedad localizada, los pacientes con tumores SPOP mutados presentaron una mejor supervivencia libre de metástasis que aquellos SPOP no mutados (HR combinado ~0,72; p<0,01)[15]. Es decir, a igualdad de estadio y grado, la presencia de la mutación SPOP se correlacionó con menor probabilidad de desarrollar metástasis a distancia en el seguimiento. De forma concordante, a nivel de cáncer avanzado, ese metaanálisis mostró que, en el contexto metastásico, los pacientes SPOP mutados tuvieron mayor supervivencia global que SPOP nativos (HR ~0,64 en favor de mutados) sugiriendo que esta alteración define tumores biológicamente menos letales o más tratables[15]. Estos hallazgos han llevado a proponer que SPOP actúa como marcador pronóstico favorable en cáncer de próstata[15,16].

En enfermedad localizada, dado que el tratamiento principal es local (cirugía o radioterapia), el rol predictivo de SPOP es menos inmediato; sin embargo, abre interrogantes sobre la posibilidad de desescalar o escalar terapias en función de este biomarcador. Dado que los SPOP mutados parecen menos propensos a diseminar, algunos investigadores sugieren que pacientes con tumor SPOP mutado (confirmado por secuenciación somática) podrían manejarse con terapias locales menos extensas o evitar tratamientos adyuvantes agresivos, si otros factores lo permiten. De hecho, el mencionado metaanálisis concluye que deberían explorarse estrategias terapéuticas personalizadas para pacientes SPOP mutados, posiblemente omitendo quimioterapia o intensificación excesiva en quienes tengan esta alteración, dado su mejor pronóstico natural[15 16].

**Neoadyuvancia y biomarcadores genéticos**

Los estudios neoadyuvantes en cáncer de próstata localizado ofrecen una plataforma para evaluar la eficacia biológica de nuevas combinaciones terapéuticas y validar biomarcadores de respuesta. Ensayos recientes han incorporado el perfil genómico para dirigir las terapias.

**Estudios clínicos neoadyuvantes con pruebas genéticas en próstata localizada**

Varios ensayos clínicos recientes exploran terapias neoadyuvantes dirigidas por biomarcadores genéticos en cáncer de próstata localizado de alto riesgo. NePtune (NCT05498272) – Ensayo fase II adaptativo administra el inhibidor de Poli-ADP-ribosa polimerasas (PARP) olaparib junto con terapia de deprivación androgénica (LHRH análogo) antes de la prostatectomía en pacientes con cáncer de próstata localizado y portadores de mutaciones germinales BRCA1/2 (cohortes con BRCA heredable). El objetivo primario es la respuesta patológica completa en la pieza quirúrgica, con la hipótesis de que los tumores con mutaciones BRCA1/2 (deficiencia en recombinación homóloga) responderán

mejor a la inhibición de PARP neoadyuvante. Este estudio selecciona pacientes mediante pruebas genéticas germinales previas (identificando BRCA1/2); los resultados aún están en curso, pero representa un enfoque de terapia neoadyuvante personalizada según alteraciones hereditarias en vía de reparación[17].

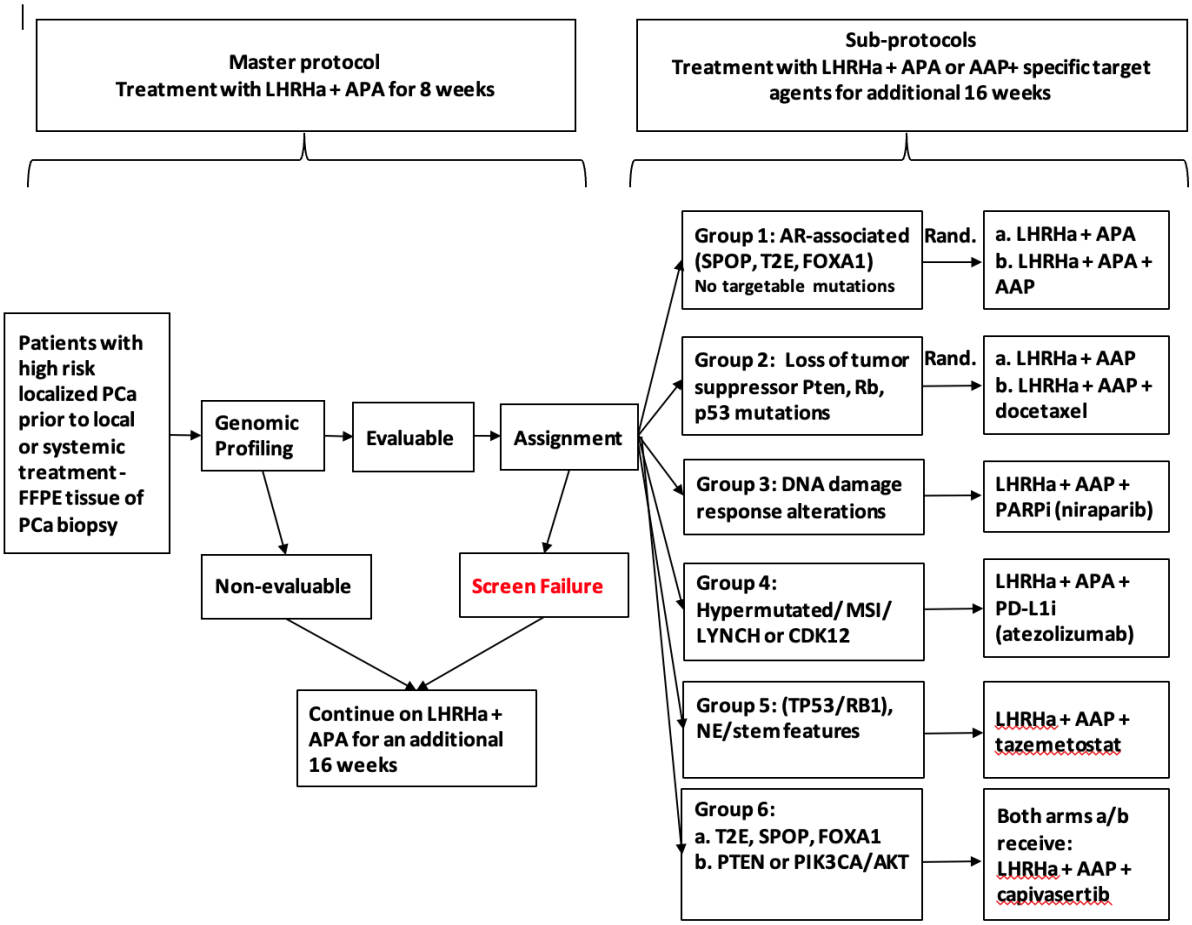
El Estudio BrUOG 337 – Ensayo fase II académico (Brown University Oncology Group) investigó olaparib neoadyuvante en pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado portadores de mutaciones en genes de la vía HRR (criterios similares, incluyendo BRCA2, ATM, etc.). Este estudio sufrió escaso reclutamiento (solo 1 paciente), por lo cual, fue descontinuado prematuramente y no se obtuvieron datos concluyentes; en ese único caso reportado, no se observaron reducciones significativas de PSA ni respuestas tumorales, aunque sin efectos adversos graves[18].

Adicionalmente, el estudio SWOG S2210 (Carboplatino neoadyuvante en mutaciones BRCA) – Ensayo fase II cooperativo, actualmente en curso, está dirigido a pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo y mutación germinal BRCA1 o BRCA2[19]. Este estudio (NCT05806515) explora un régimen de quimioterapia basada en carboplatino + terapia hormonal antes de la cirugía, aprovechando la sensibilidad conocida de los tumores BRCA a agentes platino. Los criterios de inclusión requieren mutación hereditaria de BRCA1/2 (confirmada con test genético germinal) y enfermedad local T3/T4 y/o Gleason ≥8. El esquema consiste en 4 ciclos de carboplatino junto con bloqueo androgénico, seguidos de prostatectomía, evaluando como criterio principal la respuesta patológica (tasa de enfermedad residual mínima o respuesta completa). Dado que los pacientes BRCA1/2 suelen tener pronóstico peor, la hipótesis es que el uso temprano de quimioterapia dirigida a su defecto de reparación podría mejorar el control de la enfermedad. Si muestra actividad (respuestas patológicas significativas), podría sentar las bases para un ensayo fase III más amplio. Este estudio ejemplifica la selección de terapia neoadyuvante en función de biomarcador germinal, una estrategia novedosa para intensificar el tratamiento en subgrupos genéticos de alto riesgo[20].

El ensayo clinico adaptativo GUNS (Genomic Umbrella Neoadjuvant Study) asigna terapias según alteraciones genómicas como PTEN/PI3K o p53 (NCT04812366). También se exploran terapias inmunológicas en subpoblaciones específicas: si bien la incidencia de tumores con inestabilidad de microsatélites (MSI) o deficiencia de reparación mismatch es baja en próstata localizada (~2–3%), hay reportes de respuestas dramáticas a inhibidores de PD-1 en casos dMMR neoadyuvantes en otros tumores (p. ej., recto); en próstata, se han publicado casos aislados de respuesta a pembrolizumab precirugía en tumores MSI-H[21]. Sin embargo, no hay todavía ensayos fase II/III dedicados exclusivamente *a* MSI-H prostático dada su rareza. Otra línea de investigación considera mutaciones de línea germinal en HOXB13 u otros genes predisponentes, aunque principalmente en el contexto de detección temprana más que terapia dirigida neoadyuvante (Figura 1). En suma, la tendencia actual de la investigación neoadyuvante en cáncer de próstata es avanzar hacia ensayos *biomarker-driven*, seleccionando tratamientos sistémicos preoperatorios según alteraciones genéticas (germinales o somáticas) que confieran vulnerabilidad a ciertas drogas[20].

**Figura 1.**

Protocolo del estudio GUNS




## Aspectos prácticos y desafíos del testeo genético en enfermedad localizada

La implementación del testeo genético y su integración en el manejo clínico presenta varios desafíos:

Acceso a consejería genética: la disponibilidad limitada de consejeros genéticos especializados puede dificultar una adecuada interpretación y comunicación de los resultados. Herramientas como el localizador de la National Society of Genetic Counselors y plataformas como TARGET buscan mitigar esta limitación.

Interpretación de variantes: el hallazgo de variantes de significado incierto (VUS) es frecuente y requiere un manejo cuidadoso para evitar sobretratamiento o ansiedad innecesaria.

Consentimiento informado y aspectos éticos: el testeo debe realizarse en un marco de consentimiento informado que incluya el propósito de la prueba, las posibles implicaciones para el paciente y su familia, los costos potenciales y los aspectos legales relacionados con la no discriminación genética y la privacidad de los datos.

El testeo genético en cáncer de próstata localizado se ha consolidado como una herramienta

esencial en la era de la medicina de precisión. Su integración con estrategias terapéuticas neoadyuvantes basadas en biomarcadores y perfiles moleculares constituye un paso decisivo hacia un abordaje más personalizado, con el objetivo de mejorar los desenlaces oncológicos y la calidad de vida de los pacientes. Los ensayos en curso, como GUNS, definirán en los próximos años el papel de estas estrategias en la práctica clínica.

**Biología del cáncer de próstata metastásico**

Diversas alteraciones moleculares dirigen la progresión y la resistencia al tratamiento en el cáncer de próstata metastásico (CaPm), incluyendo la amplificación/variantes del empalme (splicing) del receptor de andrógeno (RA), pérdida de PTEN, defectos en las vías de reparación del ADN, entre otros. La figura 2 ilustra los principales mecanimos de generación de reactivación del RA y resistencia a la terapia hormonal, así como las diferentes estrategias terapéuticas, tanto estándar como en desarrollo.

**Alteraciones en la vía del receptor de andrógeno**

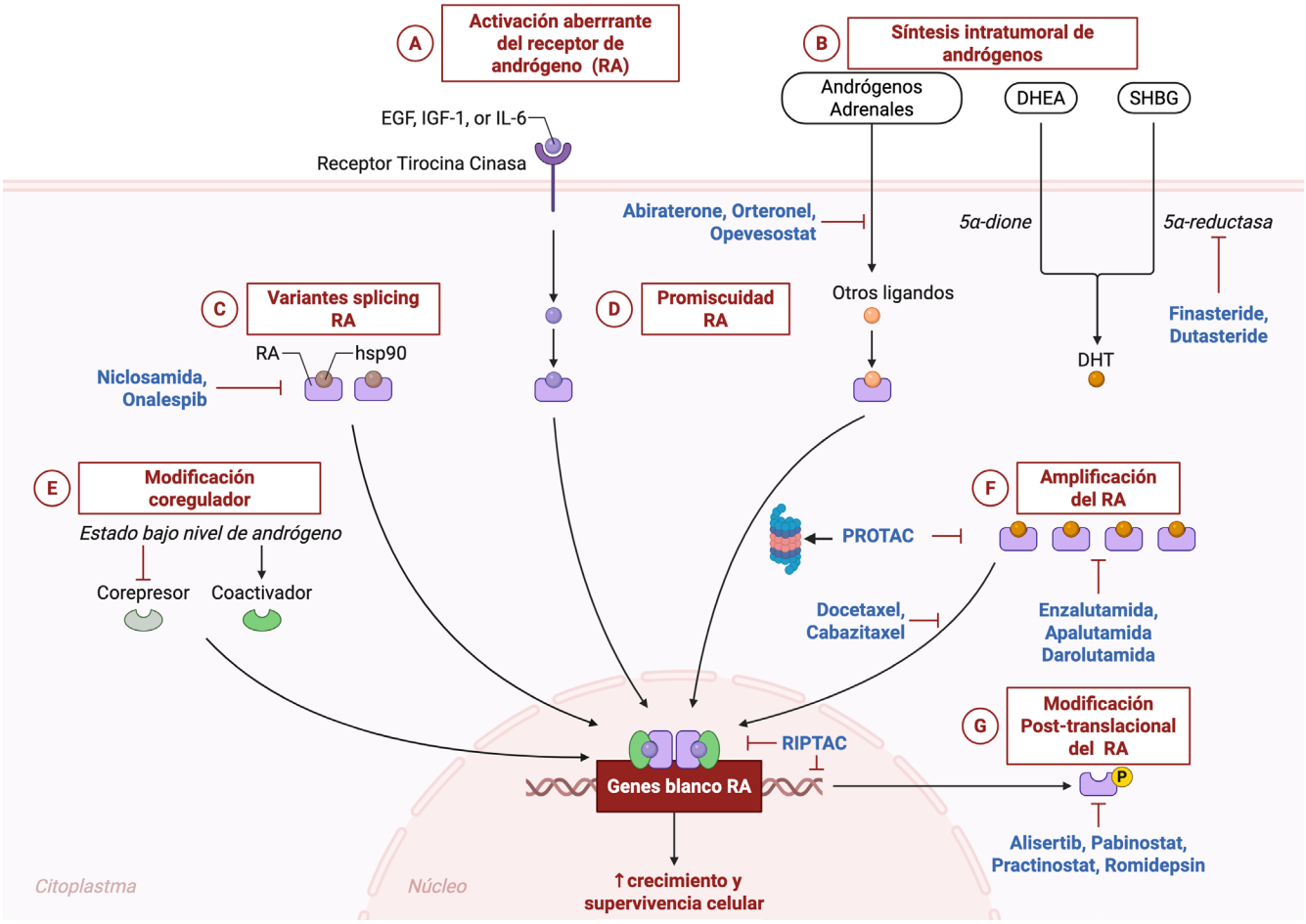
El RA es un factor de transcripción dependiente del ligando que está compuesto por un dominio transactivador N-terminal (DTN), un dominio de unión al ADN, una región oculta y un dominio de unión al ligando (DUL). En las células prostáticas normales, la testosterona es convertida a dihidrotestosterona (DHT), la cual se une al RA activando una serie de cambios conformacionales y facilitando la translocación al núcleo. Una vez en el núcleo, el RA se une a los elementos de respuesta y recluta cofactores (p.ej., p300/CBP y SRC-1) genes que promueven la proliferación, supervivencia y crecimiento celular[2].

La terapia de deprivación androgénica (TDA) que ha sido desde hace décadas el pilar del tratamiento del cáncer de próstata bloquea la producción de testosterona y su consecuente conversión a DHT y unión al RA[22]. Durante el tratamiento prolongado con TDA se genera una fuerte presión de selección dentro de un ambiente bajo en andrógenos, lo cual favorece el crecimiento tumoral de clonas tumorales que mantienen actividad del RA, lo que conduce finalmente, a la generación del cáncer de próstata resistente a castración (CPRC). En este escenario, la amplificación y sobrexpresión del gen del RA, le permite a la célula tumoral responder a mínimos niveles de andrógenos o a agonistas débiles, mientras que las mutaciones en el dominio de unión al ligando del RA como T877A o F876L, pueden convertir ciertos factores antiandrogénicos en agonistas parciales que promueven el crecimiento tumoral[23]. Adicionalmente, vías de factores de crecimiento como IGF-1R y EGFR pueden activar el RA de una forma independiente de unión a su ligando y enzimas como la CYP17A1 y AKR1C3 pueden facilitar la síntesis intratumoral de andrógenos, permitiendo a la célula tumoral rutas alternativas de crecimiento en un ambiente bajo en andrógenos[2]. El bloqueo intracelular del RA ha sido el objetivo de los inhibidores de la vía del receptor de andrógeno (ARPIs), como enzaltutamida, apalutamida, abiraterona, etc. No obstante, alteraciones como las variantes por empalme del RA (p.ej., AR-V7) mantienen el RA constitutivamente activo, aún en ausencia de ligando, generando resistencia a estas terapias como la enzalutamida[24].

**Figura 2.**

Mecanismos de reactivación del RA, resistencia al tratamiento y nuevas terapias.

Se muestran diferentes vías por las cuales la señalización del RA puede reactivarse en el cáncer de próstata generando resistencia a los tratamientos, así como las distintas opciones de terapia establecidas tanto en la práctica clínica rutinaria como en investigación. (A) Activación aberrante del RA: factores de crecimiento como EGF, IGF-1 o IL-6 pueden activar el RA vía receptores de tirocina cinasa, permitiendo la activación del RA incluso en estados de baja concentración de andrógenos. (B) Incrementando vías de señalización de esteroides: los andrógenos adrenales y sus precursores (e.j., DHEA) son convertidos dentro de la célula tumorall a DHT a través de la acción de 5α reductasa. Niveles elevados de SHGB y otros ligandos contribuyen a la activación del RA. (C) Variantes por splicing del RA: ciertas variantes (p.ej., ARV7) pierden el dominio de unión al ligando permitiendo la activación constitutiva del RA independiente de la unión a los andrógenos. (D) Promiscuidad del RA: unión del RA a otros ligandos. (E). Alteraciones en los co-reguladores del RA: disminución de la expresión de corepresores (p. ej., SRC 1, SRC2, ARA70) pueden aumentar la transcripción mediada por RA. (F) y (G) Amplificación y modificaciones postranscripcional RA: amplificación génica del RA, modificaciones epigenéticas, disregulación por miRNA que lllevan a la sobreexpresión del RA, generando amplificación de la señalización del RA y promovimiendo el crecimiento tumoral.




*Nota:* ARA70= coactivador 70 del receptor de andrógeno; DHEA= Dehidroepiandrosterona; DHT= Dihidrotestosterona; EGF= Factor del crecimiento epidermico; Hsp-90= Proteína 90 de choque térmico; IGF-1= factor 1 de crecimiento similar a la insulina; IL-6= interleucina 6; miRNA= microRNA; SHBG= globulina de unión a hormonas sexuales; SRC= coactivador del recetor de estoides. Created in https://BioRender.com.

**Nuevas aproximaciones terapéuticas de la vía del RA**

El desarrollo de nuevas terapias para la inhibición del RA esta enfocado principalmente en el desarrollo inhibidores del DTN del RA, degradadores de proteínas conocidos como quimeras proteólisis-blanco (PROTAC) que degradan de manera completa tanto el RA como sus variantes de empalme, inhibidores de CYP11A1 y quimeras de orientación por proximidad inducida regulada (RIPTAC)[25-27]. De igual manera, la combinación de terapias contra el RA con inhibidores PI3K/AKT, moduladores epigenéticos o terapias inmunológicas está siendo explorada en el CPRC[28].

Los PROTAC tienen dos dominios conectados por un enlazador (linker) en donde un dominio se une a la proteína blanco como el RA y el otro dominio se une a la ubiquitin ligasa E3. La proximidad de los dos dominios resulta en una ubiquitinación y subsecuente degradación de la proteína blanco por el sistema de degradación de proteínas del proteosoma[29]. Varios PROTAC se han venido desarrollando para CPm con resultados interesantes, como por ejemplo Bavdefalutamida, ARV-766 y BMS-986365[30-32]. Estos fármacos han mostrado, en estudios fase I y II, disminución de los niveles de PSA y control de la enfermedad en pacientes con CPRC metastásico (CPRCm) que han progresado a múltiples tratamientos, asimismo en pacientes con o sin mutaciones del DUL del RA[30-32].

De una forma similar al mecanismo de acción de la abiraterona que disminuye la producción de andrógenos a través de la inhibición de CYP17A1, un nuevo fármaco que inhibe otra enzima la CYP11A1, la cual cataliza el primer paso limitante en la síntesis de andrógenos a nivel suprarrenal (el de colesterol a pregnenolone), ha sido evaluado en estudios fase I y II en pacientes con CPRCm con resultados prometedores[33]. Actualmente se están llevando a cabo estudios fase III OMAHA1 (NCT06136624) y OMAHA2a (NCT06136650) en pacientes con CPRC que han progresado a ARPI y quimioterapia y que a diferencia de los estudios fase I y II se realizan independiente de la presencia de mutaciones del DUL del RA.

La terapia con RIPTAC recluta una proteína blanco específica del tumor como el RA dentro de un complejo estable, junto con una proteína escencial para la supervivencia celular, suprimiendo la función de la proteína escencial[34]. La terapia RIPTAC para el RA ha demostrado in vitro e in vivo actividad antitumoral y se prevee tener estudios fase I próximamente (NCT06800313).

**Alteraciones en la vía de reparación del daño de ADN**

La reparación del daño de ADN es un término que pretende agrupar una variedad de mecanismos que la célula utiliza para detectar y reparar los daños al ADN. Las PARP son proteínas que ayudan a reparar los daños de cadena sencilla del ADN. Cuando estas proteínas estan alteradas o inhibidas, los daños de cadena sencilla del ADN pueden convertirse en daños de la doble cadena, para los cuales se requiere el sistema reparación por recombinación homologa (HRR por sus siglas en inglés). Aproximadamente el 25-30% de los pacientes con CaPm tienen mutaciones de genes relacionados con HRR como BRCA1, BRCA2, ATM entre otros. De esta forma, los inhibidores PARP (iPARP) inducen letalidad sintética y han mostrado efectividad en pacientes con cáncer de próstata con mutaciones HRR.

Desde el 2020 se han aprobado distintos iPARP inicialmente como monoterapia en pacientes con CPRCm con mutaciones HRR como olaparib o rucaparib y, posteriormente, en algunas combinaciones con ARPI como olaparib + abiraterona, talazoparib + enzalutamida o niraparib + abiraterona[35].

Estudios preclínicos indicaban que el RA incrementa la expresión de genes de reparación del ADN, lo cual podría contrarrestrarse con el uso de ARPI[36]. Este proceso conocido como BRCAness químico sugiere que el uso de ARPI pudiera contrarestar las vías de reparación del ADN independiente de la presencia de mutaciones de estas vías y, por tanto, ser más suceptible a los iPARP[37]. Algunos estudios han demostrado beneficios en supervivencia libre de progresión e incluso en supervivencia global de las combinaciones de ARPI e iPARP[38,39]. Actualmente se desarrollan estudios de éstas combinaciones en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPHSm)[40,41].

**Nuevas aproximaciones a la vía de reparación del daño de ADN**

Los iPARP actualmente disponibles inhiben tanto la enzima PARP1 como PARP de forma no selectiva, sin embargo, diversos estudios señalan que la efectividad depende predominantemente de la inhibición de PARP1[42]. Saruparib (AZD5305) es el primer inhibidor PARP1 que ha mostrado efectividad clínica con reducción de efectos secundarios, particularmente las citopenias comparadas con los iPARP de primera generación y ha sido probado en combinación con ARPI con resultados interesantes en pacientes con CPRCm[43]. Actualmente se desarrolla un estudio fase III con la combinación Saruparib +ARPI en pacientes con CPHSm[44].

Adicional a la inhibición PARP, se ha buscado inhibir otras enzimas importantes en la vía de reparación del daño del ADN como la quinasa 1 del punto de control relacionada con ataxia telangiectasia y Rad-3 (ATR)[45]. Ceralasertinib un inhibidor de ATR en combinación con olaparib ha mostrado actividad en pacientes con o sin mutaciones en la vía de reparación del daño de ADN[46]. Adicionalmente datos preclínicos sugieren que la inibición de ATR puede desestabilizar PD-L1, lo cual sugiere actividad de la combinación de inhibidores ATR y bloqueo PD-L1[47]. La inibición de ATR pudiera ser una alternativa en pacientes que desarrollan resistencia a los iPARP[27].

**Vía PI3K/AKT/mTOR y pérdida de PTEN**

PTEN defosforila el fofatidilinositol (3,4,5)-trisfosfato (PIP3), generando una limitación en la activación de AKT. Cuando PTEN esta deficiente, la vía PI3K/AKT/mTOR se encuentra hiperactiva, lo cual facilita el crecimiento, el metabolismo y la supervivencia de la célula tumoral y, específicamente en el cáncer de próstata, la adaptación a entornos con niveles bajos de andrógenos, lo que permite una vía de crecimiento celular alterna[2]. La frecuencia de las mutaciones de PTEN es variable en la literatura, pero se reporta en aproximadamente 16-20% de los pacientes con CPm, mientras que mutaciones con ganancia de función en otros miembros de la vía como PI3K o AKT son menos frecuentes[48].

Se han desarrollado diversos inhibidores de la vía PI3K/AKT/mTOR que ha mostrado efectividad clínica modesta, con limitaciones particularmente por su toxicidad originada por la selectividad del bloqueo de la vía en los tejidos sanos[48].

Dentro de los inhibidores de esta vía vale la pena mencionar al ipatasertib (un inhibidor AKT) que demostró incremento en la supervivencia libre de progresión radiográfica (PFSr) en pacientes con CPRCm y pérdida de PTEN (definida por inmunohistoquímica - IHQ) en combinación con abiraterona[49]. Capivasertib, otro inhibidor AKT, está siendo probado en combinación con abiraterona en pacientes con CPHSm con pérdida de PTEN[50].

**Proteínas de la superficie celular**

El antígeno de membrana específico de próstata (PSMA) es una proteína transmembrana que se sobrexpresa en la mayoría de tumores de la próstata y se ha convertido en un blanco atractivo tanto para diagnóstico como para tratamiento[51]. El desarrollo de imágenes funcionales con PET/CT ha revolucionado el diagnóstico y la caracterizacion de la enfermedad con incremento de las capacidades diagnósticas en comparación con las imágenes convencionales[52]. Su evolución no solo ha mejorado el campo diagnóstico sino que ha permitido desarrollar terapias dirigidas, especialmente los radioligandos (un área conocida como teragnóstico). Lutecio 177 ($^{177}$Lu) PSMA-617 es un terapia de tipo radioligando que se une a las lesiones positivas para PSMA, generando radiaciones beta que las destruye[53]. Diversos estudios han posicionado esta terapia como una alternativa en pacientes con CPRC, con impacto no solo en control de síntomas y respuesta bioquímica, sino en incremento de la supervivencia[53,54]. Actualmente se esta trasladando el uso de esta terapia a etapas mas tempranas de la enfermedad[55]. De otra parte, las terapias de tipo radioligando basadas en PSMA que emiten radiaciones alfa hna venido incursionando con datos de efectividad y seguridad interesantes. Algunos estudios fase II y III se encuentran en desarrollo con actinium -225 ($^{225}$Ac) PSMA con resultados prometedores[55].

Además de terapias basadas en radioligandos contra PSMA, otras terapias con emisión alfa y beta contra otros blancos como Kalikreína humana 2 (KLK2) se encuentran en desarrollo con resultados de efectividad promisorios, aunque con algunas limitaciones por toxicidad[55].

Otra estrategia que utiliza como blanco terapéutico a PSMA son los anticuerpos biespecíficos activadores de linfocitos T (T-cell engagers), los cuales se unen simultaneamente a PSMA y a otras proteínas de superficie de los linfocitos T generando su activación y la liberación de citocinas[56]. Se han desarrollado algunos anticuerpos biespecíficos que se unen a PSMA y CD3 como Pasositixumab, JNJ-081 y acapatamab con aceptable tolerancia y efectividad en estudios fase I[56].

Otras proteínas blanco, además de PSMA, contra las cuales se han desarrollado anticuerpos biespecíficos T-cell engagers son STEAP1, KLK2 y DLL3[56]. Vale la pena mencionar a STEAP1 una metaloreductasa que tiene un papel preponderante en la proliferación de la célula tumoral y se expresa en cerca del 80% de los pacientes con CPRCm con expresión baja en el tejido sano[57]. Xaluritamig (AMG 509) un anticuerpo biespecífico T-cell engager que une STEAP1 y CD3 ha mostrado efectividad clínica y adecuada tolerancia en estudios fase I y, actualmente, se encuentra en curso un estudio fase III en pacientes con CPRCm que han progresado a ARPI y quimioterapia (NCT06691984)[27].

DLL3 es una proteína que se sobreexpresa en tumores neuroendocrinos y es blanco de anticuerpos biespecíficos T-cell engagers como tarlatamab, tratamiento que ha mostrado alguna efectividad en estudios iniciales en pacientes con cáncer de próstata de tipo neuroendocrino[56].

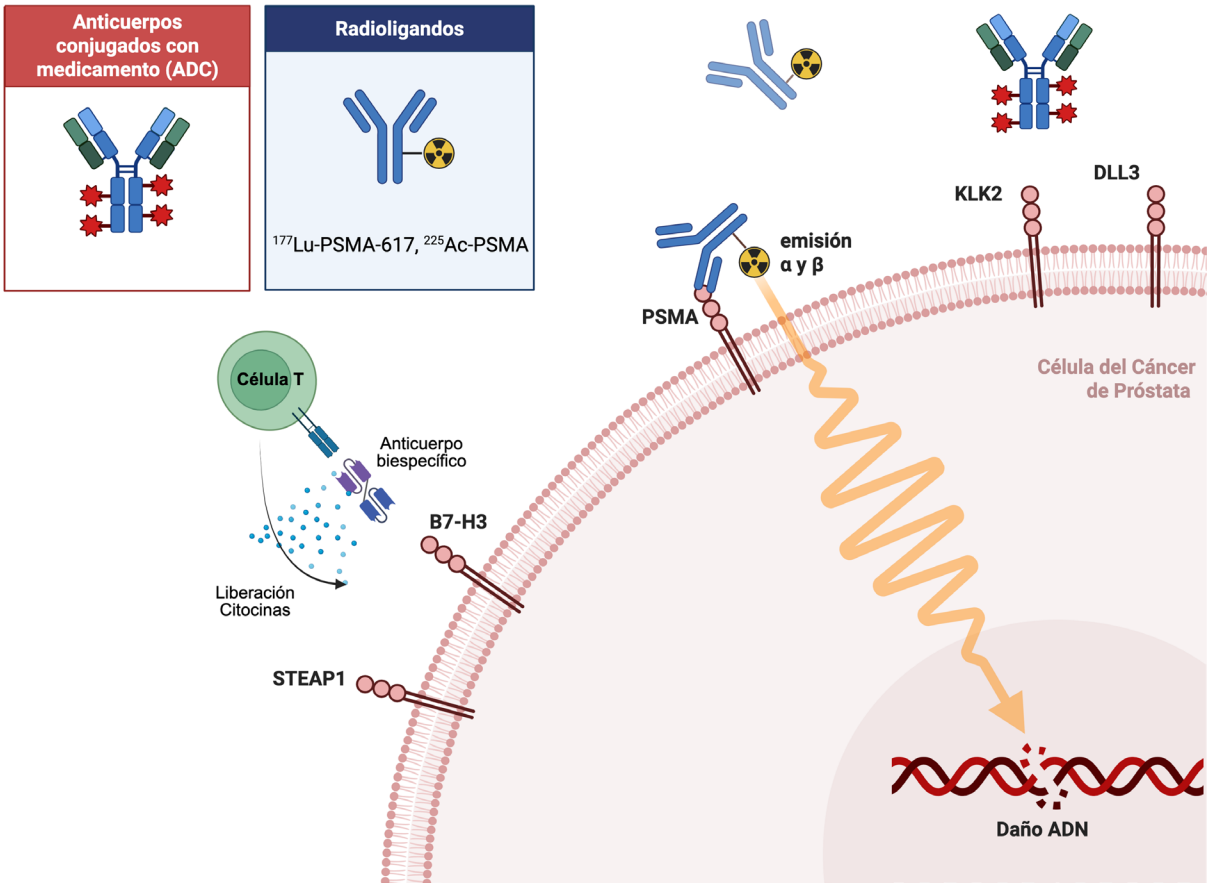
Otra estrategia terapéutica que también aprovecha las proteínas de superficie tumoral para su acción son los anticuerpos unidos a droga (ADC), lo cuales constan de un anticuerpo (que se une a una proteína de superficie), un medicamento citotoxico (carga) y un ligando (linker)[27]. Varios ADC se han desarrollado para cáncer de próstata con algunas limitaciones en cuanto efectividad. Tal vez algunos de los más relevantes sean ADC contra STEAP1 y B7-H3, con resultados en estudios fase I interesantes y con

un buen perfi de seguridad[27]. La figura 3 ilustra algunas proteínas de superfificie celular que pueden ser objetivo terapéutico y las nuevas opciones de tratamiento relacionadas.

**Figura 3**

Proteinas de superficie celular y opciones de terapia.

Se ilustran las distintas proteínas de superficice celular tumoral que pueden ser blanco terapéutico (PSMA, KLK2, DLL3, etc,.) Las estrategias de tratamiento incluyen: terapia con radioligandos (p. ej., $^{177}$Lu-PSMA-617) que pueden unirse a PSA y liberar partículas alfa o beta; anticuerpos conjugados con medicamentos (ADC) que se unen a las proteínas de superficie y entregan medicamentos citotóxicos que destruyen la célula tumoral; anticuerpos biespecíficos, que simultaneamente unen las proteínas de superficie celular tumoral y CD3 del linfocito T, facilitando la destrucción tumoral.




*Nota:* PSMA= antígeno específico de membrana prostática.

Created in https://BioRender.com

**Diagnóstico y clasificación molecular**

Los esfuerzos para la estratificación o caracterización molecular en cáncer de próstata han evolucionado desde técnicas menos complejas como la inmunohistoquímica para establecer alteraciones específicas en vía PTEN/PI3K/AKT, pasando por PCR (RT-PRC o ddPCR) para evaluar variantes de RA como AR-V7 o proteínas de fusión como TMPRSS2-ERG, hasta las técnicas más usadas en la actualidad de secuencación de siguiente generación (NGS), que permiten la evaluación simultánea de muchas de estas alte- raciones y constituyen hoy día el estándar para el diagnóstico molecular[2,58]. En búsqueda de estrategias más costoefectivas, se han desarrollado paneles específicos o acotados de NGS, como por ejemplo aquellos dirigidos a evaluar genes relacionados con reparación del ADN que permitan identificar pacientes candidatos a iPARP. Estos sin embargo, tienen la limitación de no evaluar otras alteraciones genómicas que influyen en la respuesta a estos tratamientos o incluso de subdiagnosticar algunas mutaciones de genes de reparación del ADN[2]. Aunque la realización de paneles de NGS más amplios que incluyan el exoma (WES) o el genoma completo (WGS) supone una evaluación más completa e integral de la biología molecular, implican retos importantes aún no superados como son los costos, el acceso, los tiempos de respuesta y la capacidad para la interpretación de sus resultados[58].

En la actualidad, estrategias que utilizan inteligencia artificial podrían superar algunas de las limitaciones analíticas de los WES/WGS y hacerlas mas rápidas y fáciles de interpretar[58]. Ténicas complementarias como la secuenciación de RNA (RNA seq) pueden ayudar a identificar y caracterizar de mejor manera las variantes por splicing con AR-V7, mientras que otras, como la transcriptómica o proteómica pueden ayudar a identificar y caracterizar mecanismos regulatorios que expliquen la resistencia a tratamientos[58]. No obstante, la interpretación de los datos de trancriptómica o proteómica son dependientes del contexto y requieren validaciones funcionales, con variabilidad en la adquisión del tejido y calidad del RNA lo que dificulta la comparación entre los distintos estudios[2].

La secuenciación de célula única captura la diversidad subclonal, con una resolución sin precedentes y ofreciendo una oportunidad enorme para el diagnóstico temprano y la caracterización de la resistencia tumoral, que aparece durante el evolutivo del tratamiento del cáncer de próstata[58].

La biopsia líquida ha emergido como una técnica minimamente invasiva que captura la información molecular del cáncer de prótata en tiempo real[59]. Las tecnologías para su evaluación han evolucionado desde la captura de células tumorales circulantes CTC, con limitaciones importantes de sensibilidad y acceso, hasta técnicas de ADN tumoral circulante (ctDNA) ampliamente usadas en los estudios para identificación de mutaciones de pacientes candidatos a iPARP y que hacen parte hoy día de la práctica clínica rutinaria[59]. A futuro, la evaluación de exosomas y vesículas extracelulares mediante, por ejemplo, RNA Seq o espectofotometría de masa avanzada, permitirá caracterizar e identificar de forma temprana firmas de resistencia a tratamiento y potenciales biomarcadores de interacciones inmunológicas o estromales que expliquen el compartamiento biológico del cáncer de próstata[59].

## Conclusiones

La caracterización molecular del cáncer de próstata ha permitido identificar subgrupos de pacientes definidos por alteraciones en genes

de reparación del ADN y pérdida de genes supresores tumorales, asociados con mayor agresividad tumoral, resistencia terapéutica y peor pronóstico. Estas alteraciones, junto con la implementación de clasificadores genómicos como Oncotype DX y Decipher, refinan la estratificación del riesgo más allá de las variables clínicopatológicas tradicionales y apoyan decisiones sobre intensificación o desescalamiento del tratamiento en enfermedad localizada.

En enfermedad avanzada, las terapias dirigidas al receptor androgénico, a mecanismos de reparación del ADN (por ejemplo, inhibidores de PARP) y a dianas de superficie como PSMA están transformando el manejo del cáncer de próstata y ejemplifican el potencial de la medicina de precisión basada en biomarcadores. Sin embargo, persisten desafíos relacionados con el acceso a pruebas genómicas, la estandarización de paneles de NGS, la interpretación de variantes y la integración costo-efectiva de estas tecnologías en la práctica clínica rutinaria, especialmente en entornos de recursos limitados.

La incorporación sistemática del perfil genómico y transcriptómico en los algoritmos diagnósticos y terapéuticos será esencial para consolidar un modelo de atención verdaderamente personalizado, que permita seleccionar mejor a los candidatos para vigilancia activa, tratamientos locales intensificados y terapias sistémicas dirigidas. Futuras líneas de investigación deberán centrarse en validar biomarcadores emergentes, optimizar el uso de biopsia líquida y tecnologías ómicas avanzadas, y evaluar su impacto en desenlaces clínicos, calidad de vida y equidad en salud.

## Referencias


1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1) Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; [Internet] 2024 Disponible en: https://gco.iarc.who.int/today

2. Kwon W-A, Joung YJ. Precision Targeting in Metastatic Prostate Cancer: Molecular Insights to Therapeutic Frontiers. Biomolecules [Internet] 2025;15(5):625. Disponible en: https://doi.org/10.3390/biom15050625

3. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med [Internet] 2016;375(5):443–53. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603144

4. Lotan TL, Wei W, Morais CL, et al. PTEN Loss as Determined by Clinical-grade Immunohistochemistry Assay Is Associated with Worse Recurrence-free Survival in Prostate Cancer. Eur Urol Focus [Internet] 2016;2(2):180–88. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.euf.2015.07.005

5. Berchuck JE, Zhang Z, Silver R, et al. Impact of Pathogenic Germline DNA Damage Repair alterations on Response to Intense Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy in High-risk Localized Prostate Cancer. Eur Urol [Internet] 2021;80(3):295–303. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.03.031

6. National Comprehensive Cancer N. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Prostate Cancer. Version 1.2025. 2025

7. Prendeville S, Kaur H, Ansari S, et al. Somatic Tumor Testing in Prostate Cancer: Experience of a Tertiary Care Center Including Pathologist-Driven Reflex Testing of Localized Tumors at Diagnosis. Mod Pathol [Internet] 2024;37(6):100489. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.modpat.2024.100489

8. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet] 2020;31(9):1119–34. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011

9. Cornford P, Tilki D, Van Den Bergh RC, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines on Prostate Cancer. 2025. [Internet] Disponible en: https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer.

10. Tuffaha H, Edmunds K, Fairbairn D, et al. Guidelines for genetic testing in prostate cancer: a scoping review. Prostate Cancer Prostatic Dis [Internet] 2024;27(4):594–603. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41391-023-00676-0

11. Knezevic D, Goddard AD, Natraj N, et al. Analytical validation of the Oncotype DX prostate cancer assay - a clinical RT-PCR assay optimized for prostate needle biopsies. BMC Genomics [Internet] 2013;14:690. Disponible en: https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-690

12. Van den Broeck T, Moris L, Gevaert T, et al. Validation of the Decipher Test for Predicting Distant Metastatic Recurrence in Men with High-risk Nonmetastatic Prostate Cancer 10 Years After Surgery. Eur Urol Oncol [Internet] 2019;2(5):589–96. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.12.007

13. Tabriz AA, Boyer MJ, Gordon AM, et al. Impact of Genomic Classifiers on Risk Stratification and Treatment Intensity in Patients With Localized Prostate Cancer : A Systematic Review. Ann Intern Med [Internet] 2025;178(2):218–28. Disponible en: https://doi.org/10.7326/ANNALS-24-00700

14. Abdollah F, Dalela D, Sood A, et al. Impact of Adjuvant Radiotherapy in Node-positive Prostate Cancer Patients: The Importance of Patient Selection. Eur Urol [Internet] 2018;74(3):253–56. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.04.017

15. Pedrani M, Salfi G, Merler S, et al. Prognostic and Predictive Role of SPOP Mutations in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Oncol [Internet] 2024;7(6):1199–215. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.euo.2024.04.011

16. Boysen G, Barbieri CE, Prandi D, et al. SPOP mutation leads to genomic instability in prostate cancer. Elife [Internet] 2015;4. Disponible en: https://doi.org/10.7554/eLife.09207

17. Bancroft EK, Page EC, Castro E, et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. Eur Urol [Internet] 2014;66(3):489–99. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.003

18. Habaka M, Daly GR, Shinyanbola D, et al. PARP Inhibitors in the Neoadjuvant Setting; A Comprehensive Overview of the Rationale

for their Use, Past and Ongoing Clinical Trials. Curr Oncol Rep [Internet] 2025;27(5):533–51. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s11912-025-01669-z

19. Cheng HH, Callis S, Lin DW, et al. SWOG S2210: A phase II study of neoadjuvant carboplatin for localized, high-risk prostate cancer with germline BRCA1/2 mutations. Journal of Clinical Oncology [Internet] 2024;42(4_suppl):TPS354–TPS54. Disponible en: https://doi.org/:10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.TPS354

20. Krafft U, Hadaschik BA, Luckerath K, et al. A New Chapter in Neoadjuvant Therapy for High-risk Prostate Cancer? Eur Urol [Internet] 2024;85(3):227–28. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.09.022

21. Atiq MO, Pastor DM, Karzai F, et al. First-line pembrolizumab plus androgen deprivation therapy for locally advanced microsatellite instability-high prostate cancer in a patient with Muir-Torre syndrome: A case report. Front Oncol [Internet] 2023;13:1126476. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1126476

22. Trujillo B, Wu A, Wetterskog D, et al. Blood-based liquid biopsies for prostate cancer: clinical opportunities and challenges. British Journal of Cancer [Internet] 2022;127(8):1394–402. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41416-022-01881-9

23. Fujita K, Nonomura N. Role of Androgen Receptor in Prostate Cancer: A Review. World J Mens Health [Internet] 2019;37(3):288–95. Disponible en: Han D, Labaf M, Zhao Y, et al. Androgen receptor splice variants drive castration-resistant prostate cancer metastasis by activating distinct transcriptional programs. The Journal of Clinical Investigation [Internet] 2024;134(11). Disponible en: https://doi.org/10.1172/JCI168649

24. Moigne RL, Mawji NR, Banuelos CA, et al. Abstract 1292: A new generation of N-terminal domain androgen receptor inhibitors, with improved pharmaceutical properties, in castration-resistant prostate cancer models. Cancer research [Internet] 2019;79(13_Supplement):1292–92. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1538-7445.Am2019-1292

25. Hung C-L, Liu H-H, Fu C-W, et al. Targeting androgen receptor and the variants by an orally bioavailable Proteolysis Targeting Chimeras compound in castration resistant prostate cancer. EBioMedicine [Internet] 2023;90. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104500

26. Grewal K, Dorff BT, Mukhida SS, et al. Advances in Targeted Therapy for Metastatic Prostate Cancer. Current Treatment Options in Oncology [Internet] 2025;26(6):465–75. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s11864-025-01323-7

27. Wu F, Zhang H, Hao M. Interactions between key genes and pathways in prostate cancer progression and therapy resistance. Frontiers in Oncology [Internet] 2025;Volume 15 - 2025. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1467540

28. Chirnomas D, Hornberger KR, Crews CM. Protein degraders enter the clinic — a new approach to cancer therapy. Nature Reviews Clinical Oncology [Internet] 2023;20(4):265–78. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41571-023-00736-3

29. Gao X, III HAB, Vuky J, et al. Phase 1/2 study of ARV-110, an androgen receptor (AR) PROTAC

degrader, in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Journal of Clinical Oncology [Internet] 2022;40(6_suppl):17–17. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.017

30. Petrylak DP, McKean M, Lang JM, et al. ARV-766, a proteolysis targeting chimera (PROTAC) androgen receptor (AR) degrader, in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Initial results of a phase 1/2 study. Journal of Clinical Oncology [Internet] 2024;42(16_suppl):5011–11. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.5011

31. Rathkopf DE, Patel MR, Choudhury AD, et al. Safety and clinical activity of BMS-986365 (CC-94676), a dual androgen receptor ligand-directed degrader and antagonist, in heavily pretreated patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Annals of Oncology [Internet] 2025;36(1):76–88. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.09.005

32. Fizazi K, Bernard-Tessier A, Roubaud G, et al. Targeted Inhibition of CYP11A1 in Castration-Resistant Prostate Cancer. NEJM Evid [Internet] 2024;3(1):EVIDoa2300171. Disponible en: https://doi.org/10.1056/EVIDoa2300171

33. Raina K, Eastman KJ, Yu X, et al. An oral androgen receptor RIPTAC for prostate cancer. Journal of Clinical Oncology [Internet] 2023;41(6_suppl):184–84. Disponible en:https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.184

34. Bourlon MT, Valdez P, Castro E. Development of PARP inhibitors in advanced prostate cancer. Therapeutic Advances in Medical Oncology [Internet] 2024;16. Disponible en: https://doi.org/10.1177/17588359231221337

35. Polkinghorn WR, Parker JS, Lee MX, et al. Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers. Cancer Discov [Internet] 2013;3(11):1245–53. Disponible en: https://doi.org/10.1158/2159-8290.Cd-13-0172

36. Pilié PG, Gay CM, Byers LA, et al. PARP Inhibitors: Extending Benefit Beyond BRCA-Mutant Cancers. Clin Cancer Res [Internet] 2019;25(13):3759–71.Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-18-0968

37. Saad F, Clarke NW, Oya M, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol [Internet] 2023;24(10):1094–108.Disponible en: https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00382-0

38. Agarwal N, Azad A, Carles J, et al. Final overall survival (OS) with talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) as first-line treatment in unselected patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the phase 3 TALAPRO-2 trial. Journal of Clinical Oncology [Internet] 2025;43(5_suppl):LBA18–LBA18.Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.LBA18

39. Agarwal N, Saad F, Azad A, et al. TALAPRO-3: A phase 3, double-blind, randomized study of enzalutamide (ENZA) plus talazoparib (TALA) versus placebo plus ENZA in patients with DDR gene–mutated, metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC). Journal of Clinical Oncology [Internet] 2022;40(16_suppl):TPS5096–TPS96. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS5096

40. Rathkopf DE, Chi KN, Olmos D, et al. AMPLITUDE: A study of niraparib in combination with abiraterone acetate plus prednisone (AAP) versus AAP for the treatment of patients with deleterious germline or somatic homologous recombination repair (HRR) gene-altered metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC). Journal of Clinical Oncology [Internet] 2021;39(6_suppl):TPS176–TPS76.Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.TPS176

41. Herencia-Ropero A, Llop-Guevara A, Staniszewska AD, et al. The PARP1 selective inhibitor saruparib (AZD5305) elicits potent and durable antitumor activity in patient-derived BRCA1/2-associated cancer models. Genome Med [Internet] 2024;16(1):107. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13073-024-01370-z

42. Yap TA, Im S-A, Schram AM, et al. Abstract CT007: PETRA: First in class, first in human trial of the next generation PARP1-selective inhibitor AZD5305 in patients (pts) with BRCA1/2, PALB2 or RAD51C/D mutations. Cancer research [Internet] 2022;82(12_Supplement):CT007–CT07. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1538-7445.Am2022-ct007

43. Chi KN, Agarwal N, Armstrong AJ, et al. Phase III, double-blind, placebo-controlled, 2-cohort, randomized study of saruparib (AZD5305) in combination with new hormonal agents in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer with and without homologous recombination repair mutation (EvoPAR-Prostate01). Journal of Clinical Oncology [Internet] 2024;42(16_suppl):TPS5123–TPS23. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.TPS5123

44. Mei L, Zhang J, He K, et al. Ataxia telangiectasia and Rad3-related inhibitors and cancer therapy: where we stand. J Hematol Oncol [Internet] 2019;12(1):43. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13045-019-0733-6

45. Reichert ZR, Devitt ME, Alumkal JJ, et al. Targeting resistant prostate cancer, with or without DNA repair defects, using the combination of ceralasertib (ATR inhibitor) and olaparib (the TRAP trial). Journal of Clinical Oncology [Internet] 2022;40(6_suppl):88–88. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.088

46. Tang Z, Pilié PG, Geng C, et al. ATR Inhibition Induces CDK1-SPOP Signaling and Enhances Anti-PD-L1 Cytotoxicity in Prostate Cancer. Clin Cancer Res [Internet] 2021;27(17):4898–909.Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-21-1010

47. Choudhury AD. PTEN-PI3K pathway alterations in advanced prostate cancer and clinical implications. Prostate [Internet] 2022;82 Suppl 1:S60–s72. Disponible en: https://doi.org/10.1002/pros.24372

48. Sweeney C, Bracarda S, Sternberg CN, et al. Ipatasertib plus abiraterone and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer (IPATential150): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet [Internet] 2021;398(10295):131–42. Disponible en: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00580-8

49. Shore N, Mellado B, Shah S, et al. A Phase I Study of Capivasertib in Combination With Abiraterone Acetate in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer [Internet] 2023;21(2):278–85. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.clgc.2022.11.017

50. Bakht MK, Yamada Y, Ku SY, et al. Landscape of prostate-specific membrane antigen heterogeneity and regulation in AR-positive and AR-negative metastatic prostate cancer. Nat Cancer [Internet] 2023;4(5):699–715. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s43018-023-00539-6

51. Sood A, Kishan UA, Evans PC, et al. The Impact of Positron Emission Tomography Imaging and Tumor Molecular Profiling on Risk Stratification, Treatment Choice, and Oncological Outcomes of Patients with Primary or Relapsed Prostate Cancer: An International Collaborative Review of the Existing. European Urology Oncology [Internet] 2024;7(1):27–43. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.06.002

52. Sartor O, Bono DJ, Chi NK, et al. Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. New England Journal of Medicine [Internet] 2021;385(12):1091–103. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322

53. Morris JM, Castellano D, Herrmann K, et al. 177Lu-PSMA-617 versus a change of androgen receptor pathway inhibitor therapy for taxane-naive patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore): a phase 3, randomised, controlled trial. The Lancet [Internet] 2024;404(10459):1227–39. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01653-2

54. Ayzman A, Pachynski KR, Reimers AM. PSMA-based Therapies and Novel Therapies in Advanced Prostate Cancer: The Now and the Future. Current Treatment Options in Oncology [Internet] 2025;26(5):375–84. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s11864-025-01317-5

55. Zarrabi KK, Narayan V, Mille PJ, et al. Bispecific PSMA antibodies and CAR-T in metastatic castration-resistant prostate cancer. Therapeutic Advances in Urology [Internet] 2023;15. Disponible en: https://doi.org/10.1177/17562872231182219

56. Bhatia V, Kamat NV, Pariva TE, et al. Targeting advanced prostate cancer with STEAP1 chimeric antigen receptor T cell and tumor-localized IL-12 immunotherapy. Nat Commun [Internet] 2023;14(1):2041. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41467-023-37874-2

57. Mizuno K, Beltran H. Future directions for precision oncology in prostate cancer. Prostate [Internet] 2022;82 Suppl 1(Suppl 1):S86–s96. Disponible en: https://doi.org/10.1002/pros.24354

58. Urabe F, Sumiyoshi T, Tashiro K, et al. Prostate cancer and liquid biopsies: Clinical applications and challenges. Int J Urol [Internet] 2024;31(6):617–26. Disponible en: https://doi.org/10.1111/iju.15441

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología

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

ESPECIAL

# Perfilamiento molecular avanzado en sarcomas: claves para la práctica oncológica moderna

## Advanced molecular profiling in sarcomas: keys to modern oncological practice

»Jorge Aponte Monsalve[1,2]

[1] Departamento de Oncología Clínica, Unidad Funcional de Tumores de Tejidos Blandos, Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.
[2] Departamento de Oncología Clínica, Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia.

Recibido el 8 de septiembre de 2025. Aceptado el 13 de enero de 2026

https://doi.org/10.51643/22562915.848

## Resumen

**Introducción:** los sarcomas constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias poco frecuentes, caracterizadas por una marcada diversidad clínica, histológica y molecular. La complejidad de su clasificación y manejo ha impulsado la integración de herramientas de perfilamiento molecular avanzado como elemento central de la oncología moderna.

**Métodos:** Se realizó una revisión narrativa y crítica de la evidencia científica reciente sobre el perfilamiento molecular en sarcomas, integrando hallazgos genómicos, transcriptómicos y epigenómicos obtenidos mediante técnicas como secuenciación de nueva generación (NGS), FISH y RT-PCR. Se analizaron sarcomas con translocaciones específicas, cariotipos complejos y alteraciones potencialmente accionables, así como su impacto diagnóstico y terapéutico.

**Resultados:** El perfilamiento molecular permite identificar más de 70 variantes genotípicas, reclasificar hasta el 38% de los casos y detectar alteraciones accionables en aproximadamente el 20% de los pacientes. Las fusiones génicas recurrentes y las mutaciones somáticas específicas han mejorado la precisión diagnóstica y ampliado las opciones de terapias dirigidas. Además, la evaluación poligénica por NGS facilita la inclusión de hasta un 30% de los pacientes en ensayos clínicos de medicina de precisión.

*** Autor para correspondencia:** Jorge Aponte, MD Msc. Departamento de Oncología Clínica, Unidad Funcional de Tumores de Tejidos Blandos, Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.
**Correo electrónico:** jeaponte@keralty.co
https//doi.org/10.51643/22562915.848
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/

**Conclusión:** El perfilamiento molecular avanzado se ha consolidado como una herramienta indispensable en el diagnóstico y manejo de los sarcomas. Su integración sistemática en la práctica clínica mejora la clasificación, optimiza la selección terapéutica y fortalece el enfoque de medicina personalizada en oncología.

**Palabras clave:** sarcoma; perfil molecular; secuenciación de nueva generación; diagnóstico molecular; terapia dirigida; medicina de precisión; oncología.

## Abstract

**Introduction:** Sarcomas are a heterogeneous group of rare malignancies characterized by marked clinical, histological, and molecular diversity. The complexity of their classification and management has driven the integration of advanced molecular profiling as a central component of modern oncology.

**Methods:** A narrative and critical review of recent scientific evidence on molecular profiling in sarcomas was conducted, integrating genomic, transcriptomic, and epigenomic findings obtained through techniques such as next-generation sequencing (NGS), fluorescence in situ hybridization (FISH), and reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). Sarcomas with specific gene fusions, complex karyotypes, and potentially actionable molecular alterations were analyzed, as well as their diagnostic and therapeutic implications.

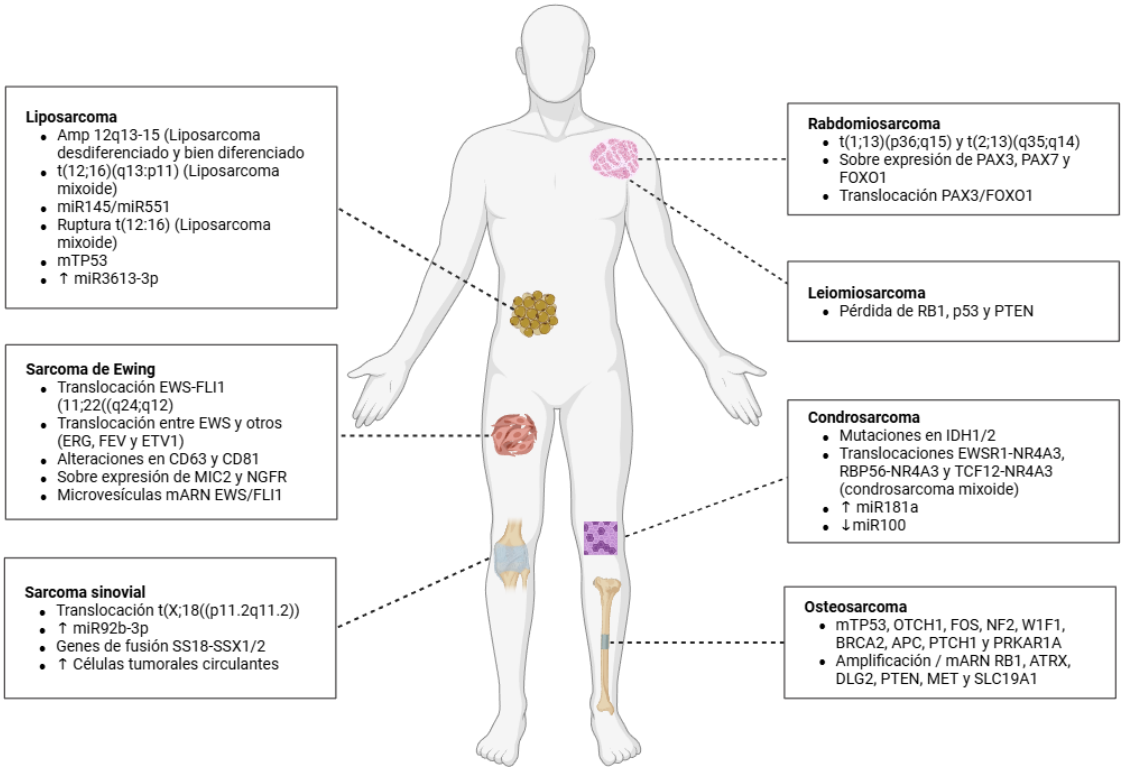
**Results:** Molecular profiling enables the identification of more than 70 genotypic variants, reclassifies up to 38% of cases, and detects actionable alterations in approximately 20% of patients. Recurrent gene fusions and specific somatic mutations have improved diagnostic accuracy and expanded the availability of targeted therapies. Additionally, polygenic assessment using NGS allows up to 30% of patients to be considered candidates for precision medicine clinical trials.

**Conclusion:** Advanced molecular profiling has become an indispensable tool in the diagnosis and management of sarcomas. Its systematic integration into clinical practice enhances tumor classification, optimizes therapeutic decision-making, and strengthens the implementation of personalized oncology approaches

**Keywords:** sarcoma; molecular profiling; next-generation sequencing; molecular diagnosis; targeted therapy; precision medicine; medical oncology.

## Resumen gráfico

### Caracterización molecular de los sarcomas




### Puntos clave

- La clasificación molecular de los sarcomas permite caracterizar más de 70 variantes genotípicas con un aumento en la precisión diagnóstica debido a la introducción de la secuenciación de siguiente generación (NGS por su sigla en inglés) mayor al 35%.
- Cerca del 50% de los sarcomas presenta translocaciones específicas que permiten identificar patología como el sarcoma sinovial (SS18-SSX en el 100% de los casos), el sarcoma de Ewing (EWSR1-FLI1 85% de los tumores) y el sarcoma alveolar (PAX3/7-FOXO1). En oposición, el 20% de los sarcomas presentan mutaciones específicas potencialmente accionables. Entre otros, el GIST que presenta alteraciones en KIT/PDGFRα (85%), el dermatofibrosarcoma (COL1A1-PDGFB) y el sarcoma tenosinovial (CSF1). En la actualidad, la evaluación poligénica por NGS es capaz de detectar >96% de las alteraciones somáticas.
- La evaluación poligénica mediante NGS permite reclasificar el origen del 38% de los sarcomas, lo que representa un impacto positivo en la implementación de terapias dirigidas en al menos el 18% de los pacientes.
- El diagnóstico molecular rutinario por NGS permite detectar fusiones génicas poco frecuentes (1-2%) incluyendo las alteraciones EWSR1-NR4A3, BCOR-CCNB3 y CIC-DUX4.
- Diversas guías de práctica clínica recomiendan el uso regular de la genotipificación por NGS en todo tipo de sarcoma, excepto en GIST y liposarcoma. La ejecución regular de estas pruebas permite considerar al 30% de los pacientes como candidatos potenciales para ensayos clínicos como el NCI-MATCH, el DRUP, y el TAPUR.

## Introducción

Los sarcomas son una entidad significativamente heterogénea, de los cuales se han descrito más de 80 tipos. Su clasificación está basada en características morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares[1]. Además de esto, los sarcomas tienen una importancia biológica desproporcionada respecto de su frecuencia clínica. Cerca de 75% de sarcomas corresponde a sarcomas de tejidos blandos (STBs), dentro de los más frecuentes se encuentran los liposarcomas y los leiomiosarcomas, 15% son tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y 10% sarcomas óseos[2]. La identificación de mutaciones y translocaciones asociadas con estos tumores ha revelado vías de señalización aberrantes que causan estas enfermedades, las cuales determinan su comportamiento y son dianas terapéuticas[3]. Las mejoras en la imagenología, la definición de factores pronósticos y el tratamiento quirúrgico y radioterapéutico han mejorado los desenlaces oncológicos (supervivencia libre de progresión y supervivencia global), así como el control local. El progreso continuo dependerá de una mayor adaptación de las tecnologías de genómica y proteómica en rápida evolución[4]. Clásicamente, los sarcomas se han clasificado y estadificado por factores clínicos, enfermedad temprana o metastásica, compromiso nodal, compromiso axial o extraaxial, factores de patología como son el grado y la histología. Desde el punto de vista genómico, los sarcomas son una entidad sumamente heterogénea, lo que hace necesario un abordaje desde las histologías (sarcomas L y sarcomas no L que son las histologías más frecuentes), desde el genoma de los cariotipos (simples o complejos) y finalmente hablaremos de sarcomas con eventos clonales específicos (fusiones, traslocaciones) o sarcomas sin estas características[3].

## Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica sobre el perfilamiento molecular avanzado en sarcomas. La búsqueda bibliográfica se efectuó en bases de datos electrónicas reconocidas como son ubMed/MEDLINE, Medscape, Scopus, Web of Science, Embase y Cochrane Library, así como en distintas bibliotecas médicas y repositorios académicos especializados en oncología, patología molecular y genética del cáncer. Se incluyeron artículos originales, revisiones narrativas y sistemáticas, guías de práctica clínica y consensos internacionales relevantes, publicados principalmente en los últimos años, sin restricción de tipo de estudio. La selección de la literatura se orientó a identificar evidencia relacionada con alteraciones genómicas, transcriptómicas y epigenómicas en sarcomas, técnicas diagnósticas moleculares (como NGS, FISH y RT-PCR) y sus implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. La información recolectada fue analizada de manera crítica e integrada de forma descriptiva para contextualizar su aplicabilidad en la práctica oncológica moderna.

## Resultados

### Sarcomas con trastornos recurrentes

Las translocaciones cromosómicas constituyen la mayoría de las alteraciones genéticas específicas asociadas a los sarcomas. Se ha identificado la mayoría de los genes de fusión resultantes (Tabla 1). Estas incluyen 11 fusiones génicas diferentes que involucran al gen EWS o a miembros de la familia EWS (TLS, TAF2N) presentes en cinco sarcomas diferentes, y otros 10 tipos de fusiones en siete tipos de sarcoma. En conjunto, los sarcomas relacionados con genes de fusión pueden representar un tercio de los sarcomas. Además de proporcionar

marcadores diagnósticos específicos, los genes de fusión resultantes de estas translocaciones codifican proteínas quiméricas importantes para la biología de los tumores, actuando como factores de transcripción anormales que desregulan la transcripción de múltiples genes y de vías posteriores. La especificidad tumoral de estas fusiones génicas podría reflejar una relación dinámica con el entorno celular, en la que la fusión génica resulta oncogénica en un tipo celular específico y en una etapa de desarrollo particular. La fusión génica podría entonces modificar el fenotipo de la célula susceptible. La separación de las lesiones genéticas primarias o, tempranas de las secundarias o tardías, ha llevado a un modelo patológico molecular relativamente simple, en el que el evento genético, conocido más temprano, es una translocación cromosómica específica en una célula precursora o en una célula madre específica. En la mayoría de los casos, este es un evento aparentemente aleatorio. Los factores de transcripción aberrantes resultantes o las tirosinquinasa desregulan múltiples vías celulares clave. Por lo tanto, los objetivos terapéuticos potenciales incluyen las propias proteínas de fusión resultantes, así como los genes que constituyen objetivos clave posteriores de estos factores de transcripción aberrantes. La proteína transcripcional aberrante es importante para el mantenimiento del fenotipo maligno y determina el comportamiento del sarcoma después de la iniciación. En algunos casos, las lesiones genéticas secundarias producen subconjuntos de tumores más agresivos, como se observa en los sarcomas con cariotipos complejos[3,5,6].

Ambas se han asociado con la abolición de la función del punto de control p53. La inactivación de la vía p53 parece ser un factor diferenciador clave entre los sarcomas con alteraciones genéticas simples y aquellos con complejidad cariotípica. Las vías de inactivación de la vía p53 en sarcomas incluyen mutaciones puntuales de p53, deleción homocigótica de CDKN2A, que codifica tanto p14ARF como p16, y amplificación de MDM2. En sarcomas con translocaciones recíprocas específicas, la alteración de la vía p53 es un evento raro, pero cuando está presente, ha sido un fuerte factor pronóstico, asociado con una disminución significativa de la supervivencia en sarcomas con translocaciones como son: el sarcoma sinovial, liposarcoma mixoide y sarcoma de Ewing/PNET[3,7].

## Sarcomas-L

### Liposarcoma

El liposarcoma (LPS) es el sarcoma de partes blandas más común en adultos, representando entre el 15 y el 20% de los casos. La clasificación de la OMS reconoce cinco subtipos principales: liposarcoma bien diferenciado (WDLPS), liposarcoma desdiferenciado (DDLPS), liposarcoma mixoide (MLPS), liposarcoma pleomórfico (PLPS) y el subtipo recientemente reconocido, liposarcoma mixoide pleomórfico. Cada uno de estos subtipos presenta alteraciones genéticas específicas que permiten diferenciarlos, aportando valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico[8-11].

**Tabla 1.**

Técnicas de evaluación molecular (ADN/ARN) en sarcomas. (Modificada de Cordier et al.[59])

| Técnica | Ventajas | Desventajas |
|---|---|---|
| FISH | Visualización específica de anormalidades genéticas a nivel cromosómico<br>Alta sensibilidad para detectar reordenamientos, deleciones y amplificación del gen<br>Aplicable a núcleos interfásicos en tejidos fijos | Limitado a las regiones objetivo<br>Sujeto a variabilidad en la interpretación |
| RT-PCR, PCR digital-PCR y MLPA | Alta sensibilidad y especificidad<br>PCR digital ofrece cuantificación absoluta<br>MLPA permite análisis múltiplex | RT-PCR está limitado a regiones objetivo<br>PCR digital puede verse afectada por sesgos de amplificación<br>PCR digital puede tener rendimiento limitado<br>MLPA es semicuantitativo y puede perder nuevos reordenamientos |
| Secuenciación CNV | Detección a nivel genómico de CNVs<br>Alta resolución para identificar pequeñas variaciones<br>Sensibilidad mejorada frente a métodos de array-based | Costo más alto que otros métodos<br>Requiere análisis computacional extenso<br>Complejidad en la interpretación por ploidía, heterogeneidad y pureza<br>Capacidad limitada para detectar<br>balanceo de la proporción cromosómica |
| NGS basada en DNA y RNA | Perfil completo de alteraciones genéticas<br>Análisis simultáneo de múltiples genes<br>Detección de mutaciones nuevas y conocidas | Alta costo y complejidad<br>Retos bioinformáticos en el análisis de datos<br>Capacidad limitada para detectar variaciones estructurales |

**Sarcomas con cariotipos complejos que carecen de alteraciones genéticas específicas.**

Los sarcomas con cariotipos complejos desequilibrados que carecen de translocaciones específicas, incluyen el osteosarcoma, el mixofibrosarcoma, el liposarcoma (distinto del tipo mixoide), el angiosarcoma, el leiomiosarcoma, el fibrosarcoma del adulto, el condrosarcoma esquelético y el sarcoma de células claras. Se han sugerido dos posibles vías de complejidad cariotípica en modelos murinos.

Liposarcoma bien diferenciado y desdiferenciado: los subtipos WDLPS y DDLPS comparten como alteración característica la amplificación del locus 12q13–15, que incluye los oncogenes MDM2 y CDK4, detectables en aproximadamente el 90% de los casos. Estas amplificaciones constituyen biomarcadores diagnósticos y resultan útiles para el diagnóstico diferencial frente a los lipomas benignos. Desde el punto de vista funcional, MDM2 inhibe la vía de p53, mientras que CDK4 promueve la fosforilación de RB, lo que favorece la progresión del ciclo celular. Adicionalmente, se han identificado amplificaciones en genes como HMGA2, TSPAN31, FRS2, GLI1 y YEATS4. En particular, el DDLPS presenta una mayor complejidad genómica que el WDLPS, con activación de vías proliferativas como PI3K/AKT/mTOR y un pronóstico más desfavorable[8,9,11,1)].

**Liposarcoma mixoide (MLPS):** se caracteriza por la presencia de la translocación t(12;16)(q13;p11) que genera el gen de fusión FUS-DDIT3 y, en un menor porcentaje, la t(12;22)(q13;q12) que produce la fusión EWSR1-DDIT3. Estas alteraciones afectan la diferenciación adipogénica e impulsan la proliferación tumoral. Además, más del 50% de los casos presentan mutaciones en el promotor de TERT, lo que favorece la inmortalidad celular. Aunque este subtipo suele mostrar una mejor respuesta terapéutica inicial, presenta una alta tasa de recurrencia y progresión hacia enfermedad agresiva[8,9,11,12].

**Liposarcoma pleomórfico (PLPS):** constituye el subtipo más raro y se asocia con el peor pronóstico clínico. A diferencia de WDLPS y MLPS, no presenta alteraciones genéticas recurrentes definitorias, sino que se caracteriza por una inestabilidad cromosómica amplia y un cariotipo complejo. Se han descrito mutaciones frecuentes en TP53, RB1, NF1 y otras alteraciones de genes supresores clásicos. En algunos casos metastásicos se han identificado fusiones raras, como IQGAP-NTRK3, aunque no son consistentes entre todos los tumores. Esta ausencia de un biomarcador único dificulta tanto el diagnóstico como el desarrollo de terapias dirigidas[13,8,9,11].

**Liposarcoma mixoide pleomórfico:** recientemente reconocido, combina características histológicas de los tipos mixoide y pleomórfico. A nivel molecular se distingue por la presencia de alteraciones cromosómicas complejas, pero sin las fusiones típicas de MLPS (FUS-DDIT3) ni las amplificaciones características de WDLPS/DDLPS (MDM2/CDK4). Su comportamiento clínico es agresivo y la evidencia molecular aún es limitada, lo que lo convierte en un área de interés para futuras investigaciones[8].

**Perspectivas terapéuticas:** La caracterización molecular del liposarcoma ha permitido identificar potenciales blancos terapéuticos. En WDLPS y DDLPS, los inhibidores de MDM2 y CDK4 representan áreas de investigación activas. Asimismo, la sobreexpresión de FGFR1/4 y la coamplificación de FRS2 en DDLPS sugieren un papel de la vía FGFR como diana terapéutica. En MLPS, la biología derivada de la fusión FUS-DDIT3 abre la posibilidad de terapias epigenéticas dirigidas. Por otro lado, las vías metabólicas y el microambiente inmunitario han mostrado diferencias significativas entre subtipos, lo que apoya la exploración de inmunoterapia e intervenciones metabólicas como

estrategias de manejo futuro[8,9,11].

**Leiomiosarcoma**

El leiomiosarcoma (LMS) es un sarcoma agresivo de partes blandas, que surge del músculo liso y presenta una marcada heterogeneidad biológica entre las localizaciones uterinas y extrauterinas. A diferencia de los sarcomas translocados, el LMS exhibe un cariotipo complejo con múltiples alteraciones de número de copias y mutaciones en genes supresores clásicos, lo que se traduce en perfiles genómicos inestables y con gran heterogeneidad tumoral. La caracterización multiómica reciente ha refinado su clasificación, revelando subtipos moleculares y vías conductoras con implicaciones diagnósticas y terapéuticas[14].

Panorama genómico general - complejidad estructural y vías supresoras: el LMS se caracteriza por pérdida o disfunción de p53 y de la vía RB (deleciones o mutaciones en TP53 y RB1), así como por alteraciones en ATRX, asociadas al mantenimiento alternativo de telómeros (ALT) y a una mayor inestabilidad cromosómica, especialmente en el LMS uterino. También se observan eventos en PTEN/PI3K/AKT/mTOR y en NF1, así como múltiples ganancias y pérdidas cromosómicas (p.ej., 13q14, 10q23, 17p). Estos cambios reflejan un tumor no traslocado, conducido por acumulación de CNA y mutaciones convergentes en control del ciclo celular, reparación del ADN y senescencia de telómeros[14].

**Subtipos transcriptómicos clínicamente relevantes:** el análisis de expresión génica identificó tres subtipos moleculares de LMS con relevancia clínica y pronóstica, reproducibles en cohortes independientes. A grandes rasgos, se distinguen: a) un subtipo miogénico con alta expresión de genes de contracción y de diferenciación del músculo liso, b) un subtipo proliferativo/replicativo con firmas de ciclo celular y de reparación del ADN, y c) un subtipo inflamatorio con enriquecimiento de rutas inmunes. Esta subclasificación se ha vinculado con diferencias en supervivencia y posibles sensibilidades terapéuticas diferenciales, aportando un marco útil para estratificación clínica[15].

**Aportes de la integración multiómica en LMS uterino:** la integración de genómica, transcriptómica, epigenómica y proteómica en el LMS uterino (uLMS) ha descubierto rasgos distintivos: mayor frecuencia de alteraciones en ATRX y en las vías de reparación del ADN, enriquecimiento de firmas de la matriz extracelular (ECM) y plasticidad del linaje miogénico. Además, los perfiles epigenéticos sugieren subpoblaciones con programas de transición de estado que podrían explicar la variabilidad en la respuesta a las terapias. La multiómica también ha delineado ejes FGFR/PDGFR, PI3K/AKT/mTOR y remodelado de cromatina como nodos accionables, con implicaciones directas para terapias dirigidas[16].

**Vías conductoras y biología funcional:** En el eje p53/RB, la amplificación de CDK4 en LMS es menos prototípica que en el liposarcoma desdiferenciado, pero la pérdida funcional de RB1 y la desregulación de CDK/ciclinas sostienen la proliferación. En el PI3K/AKT/mTOR, la pérdida de PTEN activa el crecimiento y la supervivencia; paralelamente, NF1 favorece la señalización RAS/MAPK en subgrupos. La pérdida de ATRX correlaciona con ALT, inestabilidad telomérica y sensibilidad diferencial a inhibidores que explotan estrés replicativo y daño del ADN. En conjunto, estas rutas generan dependencias sintéticas potencialmente explotables con combinaciones racionales[14,17].

**Microambiente tumoral e inmunobiología:** el LMS exhibe una infiltración inmune variable entre los subtipos, así, el subtipo inmunoalto (inflamatorio) presenta una mayor presencia

de linfocitos T y señales de interferón, mientras que otros subtipos se asocian con macrófagos y firmas inmunosupresoras. La expresión de PD-L1 y la carga mutacional no son uniformemente elevadas, por ello, la respuesta a inhibidores de puntos de control ha sido heterogénea. Aun así, la evidencia sugiere que la selección por firmas inmunes y la combinación con agentes citotóxicos/antiangiogénicos o moduladores epigenéticos podrían mejorar tasas de respuesta en subpoblaciones definidas por transcriptómica y TME[14,17].

**Diferencias entre LMS uterino y extrauterino:** aunque comparten principios moleculares, el uLMS muestra con mayor frecuencia ATRX/ALT, perfiles ECM y programas miogénicos variables, mientras que el LMS extrauterino puede presentar perfiles de CNA y mutaciones con patrones de proporción de eventos ligeramente distintos. Estas diferencias apoyan estrategias de subtipificación por sitio y el diseño de ensayos que contemplen biomarcadores de reparación del ADN, telómeros y nicho estromal[16].

Un estudio reciente de integración multiómica en el leiomiosarcoma uterino (uLMS) ha revelado nuevos mecanismos moleculares con implicaciones clínicas. Se identificó que el uLMS presenta, de forma predominante, una firma de deficiencia en recombinación homóloga (HRD), acompañada de baja carga mutacional (TMB-low) y de bajo nivel de inestabilidad microsatelital (MSI-low). Además, el 80% de los casos presentó cromotripsis, lo que refleja una marcada inestabilidad genómica[16]. El análisis de variantes reveló mutaciones accionables en IDH1 (R132C) y KRAS (G12C), mientras que las fusiones recurrentes en EEF1A1 se asociaron con la activación de las vías de señalización de EGFR y FLT3, lo que abre la posibilidad de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas. A nivel proteómico, los tumores presentaron activación de la señalización de TP53, junto con supresión de la organización de la matriz extracelular (ECM) y de los genes de contracción del músculo liso. El estudio identificó CTHRC1 como biomarcador pronóstico, cuya amplificación y sobreexpresión se correlacionaron con una peor supervivencia. Llamativamente, se observó una correlación negativa entre CTHRC1 y Ki-67, lo que definió dos contextos biológicos mutuamente excluyentes: a) tumores altamente proliferativos y b) tumores dominados por remodelación de matriz. Esta dicotomía, sumada a la presencia de alteraciones HRD, mutaciones en genes accionables y fusiones con receptores de quinasa de tirosina, refuerza la necesidad de estrategias de medicina de precisión en uLMS[16].

**Implicaciones terapéuticas y estrategias dirigidas:** las terapias convencionales (antraciclinas, gemcitabina-docetaxel) siguen siendo estándar, pero la biología molecular del LMS abre opciones dirigidas: a) mTOR/PI3K/AKT (particularmente en tumores con PTEN bajo), b) CDK4/6 en contextos con retinoblastoma funcional, c) anti angiogénicos/tirosina-quinasas para modular el TME y señalización de crecimiento, d) estrategias contra ATRX/ALT y combinaciones con inhibidores de reparación del ADN (p.ej., PARP o ATR) para tumores con estrés replicativo alto, y e) inmunoterapia seleccionada por firmas inmunes y combinaciones con quimioterapia/anti angiogénicos o agentes epigenéticos para revertir estados fríos[14,17].

## Perspectivas y necesidades

Las prioridades inmediatas incluyen validar biomarcadores de subtipos (transcriptómicos/epigenómicos), estandarizar paneles para la práctica clínica (incluyendo ATRX/ALT, firmas de reparación del ADN y de ECM/inmunidad) y diseñar ensayos adaptativos que asignen terapias según el estado biológico más que por localización anatómica. La integración multiómica sugiere combinaciones racionales (p.ej., mTOR + agentes de daño del ADN; antiangiogénicos

+ ICI; CDK4/6 + moduladores epigenéticos) que deben evaluarse prospectivamente en subgrupos definidos molecularmente[16,14].

**Sarcomas con translocaciones génicas**

**Ewing/PNET**

El sarcoma de Ewing (ES) y los tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos (PNET) constituyen un grupo de neoplasias de células pequeñas y redondas que afectan principalmente a niños, adolescentes y adultos jóvenes. Se caracterizan por una biología molecular distintiva, dominada por translocaciones cromosómicas específicas que generan oncoproteínas de fusión, siendo el modelo paradigmático de los llamados "sarcomas translocados"[18-22].

**Alteraciones genéticas fundamentales:** la alteración más frecuente es la translocación t(11;22)(q24;q12), que origina la fusión EWSR1-FLI1, presente en alrededor del 85–90% de los casos[18,19]. En menor proporción, se identifican fusiones EWSR1-ERG (10%), EWSR1-ETV1, EWSR1-ETV4 y EWSR1-FEV[19,21].

Ocasionalmente se observan fusiones con genes de la familia FUS, como FUS-ERG o FUS-FEV. Estas fusiones generan factores de transcripción aberrantes que reprogramaan la expresión génica y constituyen el motor oncogénico central. El análisis poblacional ha mostrado que el tipo de fusión más común, EWS exón 7-FLI1 exón 6 (tipo I), puede asociarse con un mejor pronóstico en algunas series, aunque estudios prospectivos no han confirmado diferencias significativas[22].

**Genes regulados por las fusiones y vías implicadas:** la oncoproteína EWS-FLI1 actúa como factor de transcripción anómalo, uniéndose a microsatélites ricos en GGAA y regulando múltiples genes involucrados en inmortalización (hTERT), angiogénesis (VEGF, CCND1, TSP1/2), células madre tumorales (BMI1, EZH2), crecimiento tumoral (FOXO1, BCL11B), resistencia a quimioterapia (GSTM4, SLFN11), y vías como IGF1/PI3K/AKT y RB/p53 (19,21). Además, modula negativamente la expresión de IGFBP3, lo que incrementa la disponibilidad de IGF-1 y potencia la señal mitogénica[4]. Otros genes relevantes incluyen STAG2, CDKN2A, TP53 y BRCA2, implicados en división celular y reparación del ADN[19].

**Alteraciones epigenéticas y regulación por miRNAs:** Los mecanismos epigenéticos también participan en la oncogénesis. Se ha descrito la sobreexpresión de EZH2 y LSD1, la remodelación histónica (H3K27ac) y la reprogramación de potenciadores dependientes de EWS-FLI1. En el nivel postranscripcional, distintos microARN actúan como reguladores: miR-145 y let-7a reprimen la proliferación, mientras que miR-708 y miR-34a se han asociado con la resistencia a la quimioterapia y con el pronóstico. Estos hallazgos sugieren que la biología del sarcoma de Ewing no solo depende de la translocación fundadora, sino también de redes epigenéticas y postranscripcionales[19].

**Marcadores diagnósticos y diferencias poblacionales:** la expresión membranosa de CD99 (MIC2) es característica y útil para diagnóstico, aunque no exclusiva, por lo que se combina con la detección molecular de translocaciones[19]. Un marcador emergente es NKX2.2, regulado directamente por EWS-FLI1, altamente específico para Ewing[19]. A nivel poblacional, estudios comparativos han mostrado diferencias en alteraciones cromosómicas según el origen étnico: pacientes japoneses presentan mayor frecuencia de pérdidas en 19p y 19q, lo que podría explicar diferencias de incidencia y pronóstico respecto a pacientes europeos[22].

**Perspectivas terapéuticas:** las terapias convencionales (quimioterapia multimodal, cirugía y

radioterapia) han mejorado la supervivencia en enfermedad localizada hasta cerca del 70%; sin embargo, en casos metastásicos o de recaída, la supervivencia a 5 años es <20%. Entre los blancos moleculares más prometedores destacan IGF-1R, con resultados preliminares alentadores en ensayos con anticuerpos monoclonales, y la vía mTOR, cuya inhibición en combinación podría potenciar la eficacia. También se exploran inhibidores de la helicasa A de ARN para bloquear la interacción con EWS-FLI1, moduladores epigenéticos como HDAC/LSD1 e inmunoterapia (células NK e inhibidores de checkpoint) en combinación con quimioterapia. La identificación de biomarcadores predictores de respuesta es clave para avanzar en la medicina personalizada en este tumor[20,21].

**Rabdomiosarcoma**

El rabdomiosarcoma (RMS) es el sarcoma de tejidos blandos más frecuente en la infancia y adolescencia, derivado de células mesenquimales con capacidad de diferenciación miogénica. Se clasifica en dos grandes subtipos principales: embrionario (ERMS) y alveolar (ARMS), además de variantes menos comunes como el botrioide, el fusocelular y el anaplásico[23-25].

**Alteraciones genéticas principales:** el ERMS se asocia con inestabilidad cromosómica, pérdidas en 11p15 que afectan genes como IGF2 y, con mutaciones en TP53, NRAS, KRAS, FGFR4 y PIK3CA, que activan vías proliferativas y de supervivencia[1,2]. En contraste, el ARMS se caracteriza por translocaciones específicas, principalmente t(2;13)(q35;q14) y t(1;13)(p36;q14), que originan las fusiones PAX3-FOXO1 y PAX7-FOXO1 respectivamente[3,4]. Estas fusiones generan factores de transcripción aberrantes que reprograman la expresión génica, bloquean la diferenciación miogénica y promueven la tumorigénesis. Los tumores con fusión positiva presentan peor pronóstico en comparación con los fusion-negativos[26].

Papel de la anaplasia y TP53: la anaplasia se observa con mayor frecuencia en el ERMS, aunque también puede presentarse en el ARMS y en otras variantes. Estudios recientes demostraron que la anaplasia no constituye un factor pronóstico independiente, pero sí se correlaciona con mutaciones en TP53, lo que podría explicar su asociación con una evolución desfavorable en algunos pacientes. Se estima que hasta el 69% de los RMS con mutaciones de TP53 muestran morfología anaplásica[27].

**Señalización y diferenciación celular**

La incapacidad de las células tumorales de RMS para completar la diferenciación miogénica es un evento central en su patogénesis. Investigaciones experimentales han mostrado que la inhibición de la vía PLC/DAG/PKC en células RD (modelo de ERMS) favorece la diferenciación, aumentando la expresión de marcadores como MyoD y MHC I. Esto sugiere que dicha vía participa en el mantenimiento del fenotipo indiferenciado y podría ser blanco de terapias de inducción de diferenciación[28].

**Perspectivas terapéuticas:** el estado de fusión PAX-FOXO1 se ha consolidado como el biomarcador molecular más relevante para la estratificación del riesgo. Los tumores fusion-positivos requieren abordajes más agresivos y son candidatos potenciales a terapias dirigidas contra IGF1R, FGFR4 y moduladores epigenéticos. Por otro lado, la identificación de mutaciones en RAS/PI3K y TP53 abre oportunidades para terapias combinadas con inhibidores de señalización y moduladores del ciclo celular. La reversión del fenotipo maligno mediante la inducción de la diferenciación representa un enfoque innovador, aún en fase experimental[24,27,29].

**Sarcoma sinovial**

El sarcoma sinovial (SS) es un tumor maligno de origen mesenquimal que representa entre el

5% y el 10% de los sarcomas de tejidos blandos. Aunque puede presentarse en cualquier localización anatómica, es más frecuente en las extremidades, particularmente en los miembros inferiores, y afecta predominantemente a adolescentes y adultos jóvenes, con un pico de incidencia entre los 15 y los 35 años. En la población pediátrica, constituye el sarcoma no rabdomiosarcomatoso más frecuente. Menos del 10% de los pacientes presentan metástasis al momento del diagnóstico, aunque hasta el 70% pueden desarrollarlas posteriormente, siendo el pulmón el sitio más habitual de diseminación metastásica[30].

**Alteración genética patognomónica:** desde el punto de vista molecular, el SS se caracteriza casi universalmente por la presencia de una translocación cromosómica específica t(X;18)(p11;q11), que da lugar a una fusión génica entre el gen SS18 (ubicado en el cromosoma 18) y uno de los genes SSX (SSX1, SSX2 o, menos frecuentemente, SSX4) del cromosoma X. Esta fusión da origen a la proteína quimérica SS18::SSX, considerada el principal oncogén responsable de esta neoplasia. Este evento es patognomónico y se encuentra en más del 95% de los casos de SS[31-34].

**Mecanismos epigenéticos y remodelación de la** cromatina: la proteína de fusión SS18::SSX altera profundamente el perfil epigenético tumoral. Al integrarse de manera aberrante en los complejos de remodelación de cromatina del tipo BAF (BRG1/BRM-associated factor), desplaza a la subunidad SS18 normal, promoviendo la degradación del complejo canónico cBAF y la amplificación del complejo no canónico ncBAF (o GBAF), lo que reprograma la arquitectura de la cromatina en favor de la oncogénesis. Esta disrupción de los mecanismos epigenéticos normales es clave para el desarrollo y mantenimiento del fenotipo tumoral[32,33,35].

**Clasificación molecular y subtipos:** En años recientes, se ha logrado una mejor clasificación molecular del SS mediante técnicas de transcriptómica, proteómica y de secuenciación unicelular. Se han identificado al menos tres subtipos moleculares con diferencias significativas en cuanto a biología tumoral y pronóstico: el subtipo I, asociado con alta proliferación, evasión inmune y mal pronóstico; el subtipo II, con predominio vascular estromal y mejor supervivencia; y el subtipo III, de diferenciación bifásica, que responde al tratamiento neoadyuvante, pero presenta altas tasas de recaída[34].

Diagnóstico molecular e inmunohistoquímica: Desde el punto de vista diagnóstico, el hallazgo de la fusión SS18::SSX se puede confirmar por técnicas moleculares como RT-PCR, FISH, o secuenciación de ARN. Además, desde 2020 se dispone de un anticuerpo monoclonal específico que reconoce el epítopo de la fusión SS18::SSX, que ha demostrado alta sensibilidad y especificidad en inmunohistoquímica. Este avance ha mejorado la precisión diagnóstica en biopsias pequeñas o casos con morfología ambigua (31,33). Histológicamente, el SS presenta tres subtipos principales: monofásico, que es la variante más común, se caracteriza por células fusiformes uniformes; bifásico, con componentes mesenquimatosos y epiteliales y; mal diferenciado, con pleomorfismo nuclear y alto índice mitótico. En inmunohistoquímica, los tumores suelen expresar citoqueratinas, EMA, CD99 y, en algunos casos, S100, pero generalmente son negativos para SOX10. Estas características ayudan a diferenciarlo de otras neoplasias de tejidos blandos[30].

**Tumor miofibroblástico inflamatorio**

El tumor miofibroblástico inflamatorio (TMI) es una neoplasia mesenquimal poco frecuente, clasificada como de comportamiento intermedio según la OMS. Puede afectar a cualquier grupo etario, aunque es más prevalente en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Tiene una

distribución anatómica amplia, con predominio en el pulmón, pero también se presenta en el abdomen, el retroperitoneo, la vejiga, la pelvis, los tejidos blandos y los órganos sólidos[36-38].

**Perfil molecular y alteraciones genéticas:** Desde el punto de vista molecular, aproximadamente el 50–60% de los TMI presentan fusiones que implican el gen ALK (anaplastic lymphoma kinase) ubicado en el cromosoma 2p23. Estas fusiones con socios como TPM3, TPM4, CLTC, RANBP2, ATIC, CARS, SEC31L1, TFG y EML4 resultan en la activación constitutiva de la proteína ALK, la cual desencadena señales proliferativas a través de vías como PI3K/AKT, RAS/MAPK y JAK/STAT[36,37]. En los casos en los que no se detectan fusiones ALK, se han identificado otras alteraciones oncogénicas, como fusiones con ROS1, RET, PDGFRB y, especialmente, NTRK1/NTRK3, siendo ETV6–NTRK3 una de las fusiones más relevantes en este subgrupo. Estas alteraciones tienen relevancia terapéutica, ya que permiten el uso de inhibidores de tirosina quinasa como crizotinib, entrectinib o larotrectinib según la mutación presente[37,38].

**Características histológicas e inmunohistoquímicas:** histológicamente, el TMI está compuesto por células fusiformes dispuestas en fascículos dentro de un estroma mixoide o colágeno, acompañado de un infiltrado inflamatorio prominente, compuesto por linfocitos, plasmocitos y, ocasionalmente, eosinófilos. Se han descrito tres patrones morfológicos: mixoide vascular, compacto celular y fibroso paucicelular. Además, en algunos casos se identifican células ganglionares grandes que pueden inducir confusión con otras neoplasias[36-38].

En cuanto a los marcadores inmunohistoquímicos, los TMI suelen expresar actina de músculo liso (SMA) en 80–90% de los casos, desmina en el 60–70% y vimentina de forma difusa. La expresión de ALK puede detectarse en 36–73% de los casos, con un patrón de tinción variable (citoplasmático, nuclear o membranoso) que depende del socio de fusión presente. Esta expresión representa una herramienta diagnóstica crucial para distinguir el TMI de otras entidades similares [36,38].

**Diagnóstico y relevancia clínica:** El diagnóstico del TMI se basa en una combinación de hallazgos clínicos, morfológicos e inmunohistoquímicos, complementada con técnicas moleculares como FISH, RT-PCR o secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) para confirmar las fusiones genéticas. Esto es particularmente importante para definir estrategias terapéuticas personalizadas, ya que las fusiones de ALK y otros genes permiten el uso de tratamientos dirigidos con TKI[36-38].

**Sarcoma alveolar**

El sarcoma alveolar de partes blandas (ASPS) es un tumor maligno raro que representa menos del 1% de los sarcomas de tejidos blandos. Afecta principalmente a adultos jóvenes, con una leve predilección por el sexo femenino. La localización más común en adultos es en las extremidades, especialmente en el muslo y el glúteo, mientras que en niños predomina en la cabeza y el cuello, particularmente en la lengua y la órbita. A menudo se presenta como una masa indolora, y se caracteriza por una evolución lenta, pero con alta tasa de metástasis tardías a pulmón, hueso y cerebro[39].

**Características histopatológicas y ultraestructurales:** histológicamente, el ASPS presenta nidos celulares organizados en un patrón pseudoalveolar, separados entre sí por tabiques fibrovasculares y redes capilares finas. Las células tumorales son poligonales, con citoplasma eosinofílico granular y núcleos vesiculares con nucleólos prominentes. Un hallazgo

característico es la presencia de cristales intracitoplasmáticos positivos para PAS y resistentes a diastasa, compuestos por agregados del transportador de monocarboxilatos MCT1 y su chaperona CD147[39].

**Perfil inmunohistoquímico:** El ASPS generalmente no expresa marcadores epiteliales ni neuroendocrinos. Puede mostrar variabilidad positiva en actinas y desmina, aunque no hay evidencia convincente de una verdadera diferenciación muscular. Un hallazgo inmunohistoquímico clave es la expresión nuclear intensa del factor de transcripción TFE3, detectable con anticuerpos dirigidos a su extremo C-terminal. Esta expresión es diagnóstica cuando se observa en el núcleo, y se correlaciona con la presencia de una fusión génica específica[39].

**Alteraciones genéticas y perfil molecular:** el ASPS está definido por la translocación no balanceada der(17)t(X;17)(p11;q25), que genera una fusión entre los genes ASPL (en 17q25) y TFE3 (en Xp11). Este evento da lugar a dos variantes de transcritos quiméricos: ASPL-TFE3 tipo 1 y tipo 2. La proteína de fusión retiene los dominios funcionales de TFE3, incluidos el dominio de unión al ADN y el de dimerización, lo que provoca una activación transcripcional aberrante. Esta translocación es altamente específica del ASPS y su detección mediante FISH, RT-PCR o inmunohistoquímica con TFE3 tiene gran valor diagnóstico [39].

Consideraciones diagnósticas y pronósticas: el ASPS presenta un reto diagnóstico debido a su morfología, semejante a la de otros tumores de células claras o de patrón anidado, como el carcinoma renal o el melanoma. Sin embargo, la positividad nuclear de TFE3, la ausencia de otros marcadores epiteliales y melanocíticos, y la presencia de la translocación t(X;17) permiten su diferenciación. Los factores pronósticos más relevantes incluyen la edad temprana, el tamaño tumoral pequeño y la ausencia de metástasis al momento del diagnóstico[39].

**Tumor desmoplásico de células redondas**

El tumor desmoplásico de células redondas pequeñas (DSRCT) es una neoplasia sarcomatosa extremadamente rara y agresiva que afecta predominantemente a adolescentes y adultos jóvenes, con una marcada predilección por el sexo masculino (3 a 5:1). Su localización habitual es la cavidad abdominopélvica, donde se manifiesta como múltiples nódulos peritoneales con potencial de metástasis a distancia. La incidencia ajustada por edad es de aproximadamente 0,3 casos por millón de personas[40].

**Perfil molecular y genético:** el sello distintivo del DSRCT es la translocación cromosómica t(11;22)(p13;q12), que da lugar a la fusión de los genes EWSR1 y WT1. Esta fusión genera un factor de transcripción quimérico, EWSR1::WT1, que actúa como un potente activador transcripcional de múltiples genes implicados en la proliferación, la angiogénesis y la infiltración celular. Entre los genes regulados se encuentran PDGFRA, IGF1R, EGFR, IL2, IL15, MYC y PAX2. Esta alteración es fundamental para la oncogénesis del DSRCT y se considera su principal impulsor oncogénico, ya que el tumor presenta una baja carga mutacional adicional[40,41].

**Características histológicas e inmunohistoquímicas:** histológicamente, el DSRCT se presenta como nidos de células pequeñas, redondas y azules, rodeados de un estroma desmoplásico prominente. A pesar de su morfología uniforme, estas células exhiben diferenciación polifenotípica, con expresión inmunohistoquímica de marcadores epiteliales (citoceratinas, EMA), neurales (NSE), mesenquimatosos (vimentina) y miogénicos (desmina), lo que refleja la naturaleza compleja del fenotipo tumoral[40].

## Sarcomas sin traslocaciones

### Osteosarcoma

El osteosarcoma (OS) es el tumor óseo maligno primario más frecuente, con una incidencia global de aproximadamente 3,4 casos por millón de personas al año. Su distribución por edad es bimodal: el primer pico se observa entre los 10 y 19 años, y el segundo pico se observa en adultos mayores, generalmente asociado a enfermedad de Paget o a exposición previa a la radiación. Predomina en varones y afecta comúnmente las metáfisis de huesos largos como el fémur distal, tibia y húmero proximales. El OS se clasifica histológicamente según el tipo de estroma predominante: osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, telangiectásico, de pequeñas células, periosteal y parosteal. El tipo convencional de alto grado representa aproximadamente el 85% de los casos y es el más agresivo[42].

**Características patológicas:** histológicamente, el osteosarcoma se caracteriza por células malignas mesenquimales que producen matriz osteoide inmadura. Las células tumorales presentan pleomorfismo, hipercromasia y mitosis frecuentes. En los subtipos de alto grado, se observa necrosis tumoral extensa y proliferación desorganizada, mientras que en los de bajo grado como el parosteal, hay menor celularidad y una arquitectura más ordenada[42].

**Perfil molecular:** El OS presenta un alto grado de heterogeneidad genética y genómica, lo que se refleja en la gran cantidad de mutaciones, aneuploidías, reordenamientos cromosómicos y alteraciones epigenéticas identificadas en los tumores. Las mutaciones en el gen TP53 son las más frecuentes y se observan tanto en casos esporádicos como en hereditarios, como en el síndrome de Li-Fraumeni. Estas alteraciones afectan la regulación del ciclo celular y de la apoptosis, lo que facilita la proliferación descontrolada[42]. De manera similar, las mutaciones en RB1 se han vinculado con la aparición de OS en pacientes con retinoblastoma hereditario, con un riesgo incrementado hasta 400 veces en este grupo[43]. Otras alteraciones comunes incluyen amplificaciones de MYC, mutaciones en NOTCH1, deleciones de WIF1 y alteraciones en genes como FOS, NF2, APC, PTCH1 y PRKAR1A. Estas mutaciones afectan procesos clave como la proliferación, la diferenciación, la señalización y la estabilidad genómica[42].

**Mecanismos de metástasis:** el osteosarcoma tiene una alta tendencia a metastatizar, especialmente al pulmón. Entre los mecanismos involucrados se encuentran la sobreexpresión de Ezrin, la activación de la vía Wnt/β-catenina y la alteración de la regulación de integrinas y metaloproteinasas de matriz. También se ha observado que subpoblaciones de células madre tumorales CD133+ contribuyen a la quimiorresistencia y la iniciación de metástasis[42].

**Microambiente tumoral e inmunoterapia:** el microambiente tumoral del OS está caracterizado por la presencia de células inmunosupresoras, como macrófagos M2, linfocitos T reguladores y células mieloides supresoras, lo que contribuye a la evasión inmune. A pesar de que el OS no presenta una alta carga mutacional ni una elevada tasa de inestabilidad microsatélica, se han explorado estrategias inmunoterapéuticas como inhibidores de PD-1/PD-L1, vacunas peptídicas, virus oncolíticos y células CAR-T dirigidas contra HER2, GD2 y IL-11Rα, con resultados limitados pero prometedores en estudios tempranos[44].

### Condrosarcoma

El condrosarcoma (CS) es el segundo tumor óseo maligno primario más común después del osteosarcoma, representando entre el 20% y el 30% de estos tumores malignos del hueso[45,46]. Su

incidencia predomina en adultos, con un pico entre la quinta y la séptima década de la vida, y se observa una mayor frecuencia en varones, con una razón hombre:mujer de 1,5–2:1[2]. Las localizaciones más frecuentes son la pelvis (particularmente el ilión), el fémur y el húmero proximales[46,47]. El CS puede clasificarse como primario, cuando surge de hueso previamente sano, o secundario, cuando se origina a partir de lesiones benignas preexistentes como encondromas u osteocondromas[45,47]. La clasificación histológica actual distingue tres formas principales: condrosarcoma convencional (aproximadamente 85–90 % de los casos), dediferenciado y mesenquimatoso[45,46].

**Características patológicas:** el condrosarcoma presenta una matriz cartilaginosa anormal producida por células neoplásicas derivadas de la línea mesenquimal[45]. El subtipo convencional se caracteriza histológicamente por una proliferación de condrocitos con diferentes grados de atipia, celularidad y actividad mitótica, lo que permite su graduación en grados: el grado 1 (bajo) es escasamente celular, con núcleos hipercromáticos pequeños y sin figuras mitóticas; el grado 2 (intermedio) presenta mayor celularidad y núcleos agrandados con mitosis ocasionales; el grado 3 (alto) muestra pleomorfismo nuclear, elevada actividad mitótica y necrosis[46,47].

El condrosarcoma dediferenciado se distingue por la presencia de un componente de bajo grado adyacente a un sarcoma de alto grado no cartilaginoso, como el osteosarcoma o el fibrosarcoma, lo que le confiere un comportamiento clínico agresivo y un pronóstico pobre. El subtipo mesenquimatoso, por su parte, exhibe una morfología bimórfica, compuesta por células pequeñas, redondas e indiferenciadas intercaladas con islotes de cartílago maduro. Es también altamente maligno [45,46].

**Perfil molecular:** una de las alteraciones moleculares más relevantes en condrosarcoma son las mutaciones en los genes de la isocitrato deshidrogenasa 1 y 2 (IDH1 e IDH2) presentes en aproximadamente 50% de los CS convencionales centrales y en más del 80 % de los dediferenciados[46-48]. Estas mutaciones ocurren en los residuos R132 (IDH1) y R140/R172 (IDH2) y producen el oncometabolito D-2-hidroxiglutarato (D2HG), que altera la regulación epigenética celular mediante inhibición de dioxygenasas dependientes de α-cetoglutarato, generando un fenotipo hipermetilado[48]. Estas mutaciones son eventos tempranos en la tumorogénesis condrogénica y promueven la diferenciación cartilaginosa a expensas de la osteogénica[46,48]. Otra alteración frecuente es la mutación en el gen COL2A1, que codifica la cadena alfa-1 del colágeno tipo II. Estas mutaciones están presentes en hasta el 40% de los CS y afectan la organización de la matriz extracelular, lo que altera la diferenciación condrocítica y favorece un comportamiento tumoral agresivo. Asimismo, las deleciones del locus CDKN2A/B, responsables de codificar p16 y p14, se observan comúnmente en CS de alto grado y dediferenciados, provocando una pérdida del control del ciclo celular y asociándose con mayor agresividad tumoral[45-47].

En los condrosarcomas mesenquimatosos, se han identificado fusiones génicas específicas y recurrentes, como HEY1–NCOA2 e IRF2BP2–CDX1, que no se observan en otros subtipos. Estas fusiones activan programas transcripcionales oncogénicos y representan posibles biomarcadores y dianas terapéuticas[45,46]. Adicionalmente, se han documentado alteraciones en las vías de señalización de Hedgehog (HH), hipoxia (HIF-1α/HIF-2α) y amplificaciones de oncogenes como MYC, CDK4 y GLI1, especialmente en tumores de alto grado y dediferenciados, lo cual refuerza la heterogeneidad molecular de esta entidad[46,47].

**Sarcoma pleomórfico indiferenciado**

El sarcoma pleomórfico indiferenciado (UPS, por sus siglas en inglés) es una neoplasia maligna de origen mesenquimal caracterizada por una diferenciación limítrofe o nula. Representa uno de los sarcomas más frecuentes en adultos, especialmente en mayores de 60 años, y se localiza preferentemente en las profundidades de las extremidades y en el retroperitoneo. Histológicamente, se clasifica como una entidad por exclusión entre los sarcomas de alto grado que no presentan una diferenciación lineal específica reconocible[49].

**Características patológicas:** microscópicamente, el UPS se caracteriza por una arquitectura caótica, con células pleomórficas, frecuentes figuras mitóticas y necrosis tumoral variable. Puede contener células gigantes multinucleadas, elementos fusocelulares y zonas mixoides, lo que contribuye a su heterogeneidad. La inmunohistoquímica es inespecífica, pero suele expresar vimentina y ocasionalmente marcadores como CD68 o SMA, siendo negativa para otros linajes como S100 o desmina, lo que apoya su diagnóstico por descarte[49,50].

**Perfil molecular:** el UPS presenta un genoma altamente inestable, con un amplio rango de alteraciones cromosómicas, tanto estructurales como numéricas. Se han identificado ganancias recurrentes en los cromosomas 1q, 5p, 7q y 8q, y pérdidas en 2q, 9p y 13q, afectando genes como RB1 y CDKN2A, lo que contribuye a la evasión del control del ciclo celular[51]. A nivel de transcripción, el UPS exhibe una marcada activación de las vías RAS/MAPK y PI3K/AKT/mTOR, que promueven la proliferación celular, el crecimiento tumoral y la resistencia terapéutica. Específicamente, se ha observado una correlación entre la activación de ERK1/2 y un pronóstico desfavorable. Además, la pérdida de función de TP53 y la inactivación de genes supresores vía metilación también son comunes en esta entidad[51].

Estudios de transcriptómica de célula única han revelado una diversidad celular significativa dentro del tumor e incluye subpoblaciones con perfiles mesenquimales, inmunomoduladores y proangiogénicos. Se ha propuesto que esta heterogeneidad es responsable de la alta agresividad y de la variabilidad en la respuesta terapéutica observada clínicamente[50]. El microambiente tumoral del UPS también desempeña un papel activo en su progresión. Se ha descrito una infiltración prominente de macrófagos, células T CD8+ y fibroblastos asociados a cáncer, junto con una expresión variable de PD-L1, lo que podría tener implicaciones para inmunoterapia en casos seleccionados[2,5,50]. La regulación epigenética mediante metilación de genes reguladores upstream como ITGA10 y PPP2R2B, con impacto sobre vías como TRIO-RAC/PAK y RICTOR-AKT/mTOR, también ha sido documentada, lo que refuerza la complejidad de la red oncogénica del UPS[51].

**Sarcoma de células claras**

El sarcoma de células claras (CCS, por sus siglas en inglés) es una neoplasia maligna rara que representa menos del 1% de los sarcomas de partes blandas. Afecta principalmente a adolescentes y adultos jóvenes, con una edad promedio de diagnóstico de 22 años[1]. CCS se localiza con mayor frecuencia en las extremidades inferiores, particularmente en tejidos blandos profundos y cercanos a tendones o aponeurosis. Existe también una variante gastrointestinal (CCS-GI), morfológicamente similar pero molecularmente distinta, que ocurre en el intestino delgado y otras localizaciones viscerales[52].

**Características patológicas:** histológicamente, el CCS se caracteriza por nidos de células

uniformes con citoplasma claro o eosinofílico granular, delimitados por septos de colágeno. Las células presentan núcleos vesiculares, nucleolos prominentes y escasa atipia nuclear. La inmunohistoquímica revela una positividad difusa para S100, SOX10 y HMB45, lo que refleja un fenotipo neuroectodérmico melanocítico. En algunos casos se observa pigmentación intracelular melánica, lo que puede llevar a confusión diagnóstica con melanoma[52,53].

**Perfil molecular:** el marcador molecular característico del CCS es la translocación t(12;22)(q13;q12), que genera la fusión genética EWSR1-ATF1 presente en aproximadamente el 90% de los casos. En un porcentaje menor se detecta la fusión EWSR1-CREB1, más frecuente en CCS de localización gastrointestinal[52,54]. Estas fusiones resultan en la activación constitutiva de vías de transcripción dependientes de ATF1/CREB, lo que altera genes como MITF y, se asocia con pigmentación y oncogénesis melanocítica[54].

Estudios genómicos han identificado un nivel de carga mutacional tumoral de bajo a intermedio. Sin embargo, se describen alteraciones recurrentes en genes de reparación del ADN como MRE11, RAD50, ATM, CHEK1, MLH1, entre otros, lo que sugiere inestabilidad genómica en un subconjunto de casos. La pérdida de función de TP53 se observa en aproximadamente el 34% de los tumores analizados. Asimismo, se ha identificado la deleción homocigota de CDKN2A en 21% de las muestras[54]. Se han reportado amplificaciones de genes como MYC (62%), MITF (55%), RPLP0, GNAS y ALDOA, que presentan alta expresión en ARN mensajero. ALDOA, relacionado con el metabolismo glucolítico, muestra una expresión prominente en todos los subtipos de CCS, aunque su inhibición experimental no tuvo un impacto morfológico evidente en las líneas celulares[54]. Respecto a la epigenética, se ha identificado una marcada hiperacetilación de H3K27 (H3K27ac) en regiones promotoras activas, así como una sobreexpresión de EZH2, un regulador de la trimetilación de H3K27 (H3K27me3), lo que sugiere una regulación dual y compleja de la transcripción en CCS[53].

En cuanto a terapias dirigidas, se ha propuesto el uso de *antibody-drug conjugates* (ADC) contra HER3, dada su sobreexpresión en líneas celulares de CCS, observándose inhibición del crecimiento tumoral con patritumab deruxtecan. No obstante, inhibidores pequeños de HER3 no fueron efectivos, lo que destaca la relevancia de las estrategias basadas en conjugados[54].

**Sarcoma epitelioide**

El sarcoma epitelioide (ES) es una neoplasia maligna rara que representa menos del 1% de los sarcomas de partes blandas. Afecta principalmente a adultos jóvenes, con una mediana de edad de 27 años y, predomina ligeramente entre varones. Se reconocen dos subtipos histológicos: el sarcoma epitelioide distal (clásico), que se presenta en extremidades distales, y el sarcoma epitelioide proximal, más agresivo y que aparece en regiones como pelvis, tronco o perineo[55,56].

**Características patológicas:** histológicamente, el ES clásico muestra nódulos de células epitelioides con citoplasma eosinofílico claro o granular, dispuestos en una matriz mixoide o hialinizada. El subtipo proximal se caracteriza por células más grandes, pleomórficas y de aspecto rabdoide, con alto índice mitótico y necrosis extensa. Inmunohistoquímicamente, ambos subtipos son positivos para citoqueratinas, EMA, vimentina y, con frecuencia, CD34. Un hallazgo clave es la pérdida de expresión nuclear de INI1/SMARCB1, observada en hasta el 90% de los casos, lo que sirve como marcador diagnóstico [55-57].

**Perfil molecular:** el rasgo molecular más distin-

tivo del sarcoma epitelioide es la pérdida bialélica del gen SMARCB1, localizado en 22q11.23, que codifica la proteína INI1, componente del complejo remodelador de cromatina SWI/SNF. Esta pérdida puede producirse por deleciones, mutaciones puntuales o silenciamiento epigenético. La ausencia de INI1 conlleva una activación epigenética aberrante, incluyendo la sobreexpresión de EZH2 y disfunción en la regulación transcripcional del ciclo celular[55,56]. Estudios genómicos han evidenciado una baja carga mutacional, pero con alteraciones recurrentes en genes como ARID1A, TP53, CDKN2A y PIK3CA. A nivel de transcriptoma, se observa una activación de vías de señalización asociadas a proliferación celular como PI3K/AKT/mTOR y EGFR, así como una fuerte expresión de genes epiteliales y mesenquimales, reflejando el fenotipo mixto de estas neoplasias[56,57]. La clasificación molecular sugiere que el sarcoma epitelioide proximal y el distal son entidades distintas. El subtipo proximal presenta mayor heterogeneidad genética, mayor carga mutacional, pérdida más frecuente de CDKN2A y activación de genes de señalización prooncogénicos como MAPK13 y WNT7B, lo cual podría explicar su comportamiento clínico más agresivo[13,57].

En líneas celulares, se ha demostrado que la inhibición farmacológica de EZH2 puede revertir parcialmente los efectos de la pérdida de INI1, lo que constituye una posible estrategia terapéutica. El inhibidor tazemetostat ha mostrado actividad clínica preliminar en pacientes con ES, especialmente aquellos con pérdida confirmada de INI1[13,55].

**Diagnostico genómico:** las pruebas moleculares han cobrado importancia creciente en el diagnóstico de tumores de tejidos blandos. Los métodos moleculares comunes incluyen la citogenética convencional, la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) y la hibridación in situ con fluorescencia (FISH). La citogenética convencional requiere tejido fresco y se utiliza para evaluar el cariotipo completo. Por el contrario, la FISH y la RT-PCR se aplican para identificar translocaciones o amplificaciones específicas asociadas a un tipo de tumor determinado. La RT-PCR y la FISH se consideran complementarias, la elección de una u otra depende en gran medida de la experiencia del laboratorio. En particular, la FISH es muy recomendable para la evaluación de sarcomas de células redondas, tumores de células fusiformes, tumores adipocíticos bien diferenciados y tumores mixoides. La secuenciación de nueva generación (NGS) ha emergido como una herramienta importante para identificar alteraciones moleculares, ya conocidas o nuevas, en una amplia gama de tumores de tejidos blandos. La NGS es un método altamente sensible para detectar alteraciones genéticas y puede ayudar a diagnosticar con mayor precisión y a caracterizarlas con mayor detalle. Además, la NGS proporcionará una mayor comprensión de la patogénesis de los tumores de tejidos blandos y la base para el desarrollo de terapias dirigidas. Las directrices actuales de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) sugieren que los análisis morfológicos e inmunohistoquímicos deben complementarse con patología molecular cuando: a) el diagnóstico histológico específico es incierto, b) la presentación clinicopatológica es inusual y c) la información genética puede tener relevancia pronóstica o predictiva[58]. Es importante recalcar que el NGS requiere una secuencia completa de RNA o DNA, que no está disponible en todos los centros de patología molecular, por lo que es importante conocer cuáles son las tecnologías de las que se dispone y hacer un uso responsable y racional de ellas[59]. La Tabla 2 resume las principales alteraciones moleculares y los hallazgos inmunohistoquímicos en los sarcomas de tejidos blandos.

**Tabla 2.**

Alteraciones moleculares y marcadores de inmunohistoquímica en tumores seleccionados de tejidos blandos. Modificado de Choi et al. [58].

| Categoría de Tumor | Tipo de Tumor | Alteraciones Citogenéticas | Alteraciones Moleculares | Inmunohistoquímicos |
|---|---|---|---|---|
| Tumores Adipocíticos | Lipoma de célula espinosa/pleomórfico | Pérdida de 13q14 | Deleción de RB1 | RB1 |
| | Tumor lipomatoso atípico/bien diferenciado de tipo lipoma | Pérdida de 13q14, Monosomía 7 | Delección de RB1 (subconjunto) | RB1 |
| | Lipomas lipomatosos atípicos/ tumores bien diferenciados | Ganancia de la región 12q13-15 | Amplificación de MDM2, amplificación de CDK4 | MDM2, CDK4 |
| | Liposarcoma poco diferenciado | Ganancia de la región 12q13-15 | Amplificación de MDM2, amplificación de CDK4 | MDM2, CDK4 |
| | Liposarcoma mixoide | Pérdida de 12q(16) | FUS-DDIT3 (90%) | DDIT3 |
| Tumor fibroblástico y miofibroblástico | Fibromatosis desmoide | Trisomía 8, trisomía 20, deleción de 5q21 | Mutación CNTNB1, mutación APC | β-catenina |
| | Tumor fibroso solitario | In(12)(q13;q3) | NAB2-STAT6 | STAT6 |
| | Tumor miofibroblástico inflamatorio | (1;2)(q21;p23), (2;17)(p25;p13), (1;7)(p23;p13), (6;17)(q22;p13), (3;6)(q14;q22) | TPM3-ALK, TPM4-ALK, CTFG-ALK, ROS1-YWHAE, ROS1-TFG1 | ALK, ROS1 |
| | Sarcoma fibromixoidede bajo grado | t(7;16)(q34;p11), t(11;16)(p11;p11) | FUS-CREB3 L2 (>90%), FUS-CREB3 L1 | MUC4 |
| | Sarcoma epitelioide esclerosante | t(11;22)(q12;q12), t(1;16)(p11;p11), t(10;16)(q24;p11) | EWSR1-CRE B3L1 (80-90%), EWSR1-CRE B3L2, FUS-CREB3 L2 | MUC4 |
| | Fibrosarcoma infantil | t(12;15)(p13;q25) | ETV6-NTRK 3, EML4-NTRK 3 | Pan-TRK |
| Tumores vasculares | Hemangioma epitelioide | t(1;19)(q13;q13), t(7;19)(q22;q13) | FOS-VIM, FOS-JUNMA, ZFP36-FOSB, WWTR1-FO SB | FOS (subconjunto) |
| | Hemangioendotelioma pseudomyogénico | t(7;19)(q22;q13) | SERPINE1-F OSB, ACTB-FOSB | FOSB |

*(Continuación Tabla 2.)*

| Tumor | Genética/Mutaciones | Genes/Proteínas Involucradas |
|---|---|---|
| Rabdomiosarcoma alveolar | t(2;13)(q35;q14) | PAX3:FOXO1 (70-90%) |
| | t(1;13)(p36;q14) | PAX7:FOXO1 (10-30%) |
| | | Miogenina |
| Tumores estromales gastrointestinales | Tumor estromal gastrointestinal | Mutaciones KIT (75%), PDGFRA mutaciones (10%) |
| | | KIT (CD117), DOG1 |
| | Tumor estromal gastrointestinal deficiente en SDH | SDH mutaciones |
| | | SDHB, SDHA |
| Tumor del nervio periférico | MPNST | Cariotipo complejo con reorganización macroestructural |
| | | Inactivación NF1; componentes PRC2 (EED o SUZ12) ausentes |
| | | H3K27me3 |
| | MPNST epiteloide | Deleción 22q |
| | | Inactivación SMARCB1 |
| | MPNST clásico | Mutación y/o pérdida de heterocigosidad en 17q |
| | | Inactivación PRKARIA |
| Sarcoma sinovial | | t(X;18)(p11.2;q11.2) |
| | | SS18-SSX1, SSX2 o SSX4 fusión; SS18-SSX1: SSX1 fusión (rara) |
| | | SS18-SSX |
| Tumores de diferenciación incierta | Sarcoma estromal epitelioide | Deleción 22q11.2 |
| | | Inactivación SMARCB1 |
| | | SMARCB1 (INI1) |
| | Tumor rabdomatoide atípico | Deleción 22q11.2 |
| | | Inactivación SMARCB1 |
| | | SMARCB1 (INI1) |
| | Sarcoma alveolar de partes blandas | Derivados t(17;X)(10;1)(q12;p25) |
| | | FUS:CREB3L1:TEF3 |
| | DSCRT | t(11;22)(p13;q12) |
| | | EWSR1:WT1 |
| | | WT1 (C-terminus) |
| | Sarcoma intimal | Amplificación 12q14-15 |
| | | Amplificación MDM2 |
| | | MDM2, CDK4 |

## Conclusiones

La evaluación molecular debe integrarse de manera sistemática en el abordaje diagnóstico y terapéutico de los sarcomas, particularmente en casos con diagnóstico histológico incierto, enfermedad localmente avanzada o metastásica, recaída, o falta de respuesta a las terapias estándar. Se recomienda el uso de plataformas de secuenciación de nueva generación para la detección de fusiones génicas y mutaciones somáticas clínicamente relevantes, cuando los resultados puedan modificar la conducta clínica, orientar el uso de terapias dirigidas o permitir la inclusión en ensayos clínicos. La interpretación de los resultados moleculares debe realizarse en el contexto de un equipo multidisciplinario especializado, integrando información clínica, radiológica, patológica y genómica.

En sarcomas con alteraciones moleculares definidas, se debe considerar el uso de tratamientos dirigidos aprobados o disponibles en protocolos de investigación, priorizando estrategias basadas en biomarcadores sobre enfoques empíricos. Asimismo, la evaluación molecular puede aportar información pronóstica relevante y apoyar la estratificación del riesgo.

Se recomienda un uso racional del perfilamiento molecular, teniendo en cuenta la disponibilidad local, la calidad y cantidad del material tumoral, y el impacto potencial en la toma de decisiones clínicas. La centralización del manejo de pacientes con sarcoma en centros de referencia con acceso a patología molecular avanzada es fundamental para optimizar la calidad diagnóstica y terapéutica. La incorporación progresiva del perfilamiento molecular en la práctica clínica representa un componente clave para la implementación efectiva de la medicina de precisión en sarcomas.

**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

1. Pestana RC, Lopes David BB, Pires de Camargo V, Munhoz RR, Lopes de Mello CA, González Donna ML, et al. Challenges and opportunities for sarcoma care and research in Latin America: a position paper from the LACOG sarcoma group. Lancet Reg Health Am [Internet]. 2024;30:100671. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100671

2. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin [Internet]. 2023;73(1):17–48. Disponible en: https://doi.org/10.3322/caac.21763

3. Borden EC, Baker LH, Bell RS, Bramwell V, Demetri GD, Eisenberg BL, et al. Soft tissue sarcomas of adults: state of the translational science. Clin Cancer Res [Internet]. 2003;9(6):1941–1956. PMID: 12796356

4. Aponte-Monsalve J, Bolaños-Losada F. Avances y futuro del tratamiento de los sarcomas. Medicina (B Aires) [Internet]. 2024;46(2):451–471. Disponible en: https://doi.org/10.56050/01205498.2376

5. Mitelman F. Recurrent chromosome aberrations in cancer. Mutat Res [Internet]. 2000;462(2–3):247–253. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1383-5742(00)00006-5

6. Barr FG. Translocations, cancer and the puzzle of specificity. Nat Genet [Internet]. 1998;19(2):121–124. Disponible en: https://doi.org/10.1038/475

7. Artandi SE, Chang S, Lee SL, Alson S, Gottlieb GJ, Chin L, DePinho RA. Telomere dysfunction promotes non-reciprocal translocations and epithelial cancers in mice. Nature [Internet]. 2000;406(6796):641–645. Disponible en: https://doi.org/10.1038/35020592

8. Liu H, Wang X, Liu L, Yan B, Qiu F, Zhou B. Targeting liposarcoma: unveiling molecular pathways and therapeutic opportunities. Front Oncol [Internet]. 2024;14:1484027. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1484027

9. Dwianingsih EK, Bawono RG, Saputri A, Malueka RG, Putro YAP, Anwar SL, et al. Histomorphological and molecular characteristics of liposarcoma (Review). Oncol Lett [Internet]. 2025;30(4):454. Disponible en: https://doi.org/10.3892/ol.2025.15200

10. Segura Sánchez J, Pareja Megía MJ, García Escudero A, Vargas MT, González-Cámpora. R. Liposarcomas. Aspectos clínico-patológicos y moleculares. Rev Esp Patol [Internet]. 2006;39(3):135–148.11. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1699-8855(06)70028-9

11. Jonczak E, Grossman J, Alessandrino F, Seldon Taswell C, Velez-Torres JM, Trent J. Liposarcoma: A Journey into a Rare Tumor's Epidemiology, Diagnosis, Pathophysiology, and Limitations of Current Therapies. Cancers (Basel). [Internet] 2024;16(22):3858. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers16223858.

12. Crago AM, Brennan MF. Principles in management of soft tissue sarcoma. Adv Surg [Internet]. 2015;49(1):107–122. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.yasu.2015.04.002

13. Jamshidi F, Bashashati A, Shumansky K, Dickson B, Gokgoz N, Wunder JS, Andrulis IL, Lazar AJ, Shah SP, Huntsman DG, Nielsen TO. The genomic landscape of epithelioid sarcoma cell lines and tumours. J Pathol [Internet]. 2016;238(1):63–73. Disponible en: https://doi.org/10.1002/path.4636

14. Lacuna K, Bose S, Ingham M, Schwartz G. Therapeutic advances in leiomyosarcoma. Front Oncol [Internet]. 2023;13:1149106. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1149106

15. Guo X, Jo VY, Mills AM, Zhu SX, Lee CH, Espinosa I, et al. Clinically relevant molecular subtypes in leiomyosarcoma. Clin Cancer Res [Internet]. 2015;21(15):3501–3511. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-3141

16. Falcao RM, Santana de Souza JES, Gonzalez-Molina J, Mathieson W, Carlson JW, Petta TB. Deep multi-omics integration approach reveals new molecular features of uterine leiomyosarcoma. Biochim Biophys Acta Mol

Basis Dis [Internet]. 2025;1871(3): 167632. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2024.167632

17. Haddox CL, Papke DJ Jr, Serrano C. Leiomyosarcoma therapeutic approaches and future directions. Hematol Oncol Clin North Am [Internet]. 2025;39(4):785–804. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.hoc.2025.04.007

18. Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, Tomazou EM, de Álava E, Kovar H, et al. Ewing sarcoma. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2018;4(1):5. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41572-018-0003-x

19. Kim SK, Park YK. Ewing sarcoma: a chronicle of molecular pathogenesis. Hum Pathol [Internet]. 2016;55:91–100. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.humpath.2016.05.008

20. Subbiah V, Anderson P, Lazar AJ, Burdett E, Raymond K, Ludwig JA. Ewing's sarcoma: standard and experimental treatment options. Curr Treat Options Oncol [Internet]. 2009;10(1–2):126–140. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s11864-009-0104-6

21. Kelleher FC, Thomas DM. Molecular pathogenesis and targeted therapeutics in Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumours. Clin Sarcoma Res [Internet]. 2012;2(1):6. Disponible en: https://doi.org/10.1186/2045-3329-2-6

22. Ozaki T, Schaefer KL, Wai D, Yokoyama R, Ahrens S, Diallo R, et al. Population-based genetic alterations in Ewing's tumors from Japanese and European Caucasian patients. Ann Oncol [Internet]. 2002;13(10):1656–1664. Disponible en: https://doi.org/10.1093/annonc/mdf218

23. Parham DM, Barr FG. Classification of rhabdomyosarcoma and its molecular basis. Adv Anat Pathol [Internet]. 2013;20(6):387–397. Disponible en: https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e3182a92d0d

24. Dehner CA, Rudzinski ER, Davis JL. Rhabdomyosarcoma: updates on classification and the necessity of molecular testing beyond immunohistochemistry. Hum Pathol [Internet]. 2024;147:72–81. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.humpath.2023.12.004

25. Franco ME, Aguabi SA, Medina AJ, Araujo ON, Gomez GM, Rabdomiosarcoma Infantil: Hallazgos clínicos – patológicos. Ciencia latina, revista multidisciplinar. Disponible en: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i1.5176

26. Parham DM, Qualman SJ, Teot L, Barr FG, Morotti R, Sorensen PH, et al.; Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. Correlation between histology and PAX/FKHR fusion status in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. Am J Surg Pathol [Internet]. 2007;31(6):895–901. Disponible en: https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213436.99492.51

27. Shenoy A, Alvarez E, Chi YY, Li M, Shern JF, Khan J, et al. The prognostic significance of anaplasia in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. Eur J Cancer [Internet]. 2021;143:127–133. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.10.018

28. Montiel JR. Mecanismos molecular de la diferenciación de células de rabdomiosarcoma [Internet]. Tesis doctoral. Universidad Nacional del Sur; 2018. Disponible

en: https://repositoriodigital.uns.edu.ar/handle/123456789/7145

29. Gallego S, Bernabeu D, Garrido-Pontnou M, Guillen G, Hindi N, Juan-Ribelles A, et al.; GEIS, SEHOP. GEIS-SEHOP clinical practice guidelines for the treatment of rhabdomyosarcoma. Clin Transl Oncol [Internet]. 2021;23(12):2460–2473. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s12094-021-02 654-1

30. Fiore M, Sambri A, Spinnato P, Zucchini R, Giannini C, Caldari E, et al. The biology of synovial sarcoma: state-of-the-art and future perspectives. Curr Treat Options Oncol [Internet]. 2021;22(12). Disponible en: https://doi.org/10.1007/s11864-021-00914-4

31. Raquib AR, Hofvander J, Ta M, Nielsen TO. Expanding the use of an SS18-SSX antibody for molecular assays in synovial sarcoma. Appl Immunohistochem Mol Morphol [Internet]. 2022;30(8):531–539. Disponible en: https://doi.org/10.1097/PAI.0000000 000001049

32. Lesovaya EA, Fetisov TI, Bokhyan BY, Maksimova VP, Kulikov EP, Belitsky GA, et al. Genetic and molecular heterogeneity of synovial sarcoma and associated challenges in therapy. Cells [Internet]. 2024;13(20):1695. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cells13201695

33. Wang AX, Jones KB, Nielsen TO. Molecular and epigenetic oncogenesis in synovial sarcoma: implications for cancer biology, diagnosis and treatment. Oncogene [Inte rnet].2025;44(38):3527–3536. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41388-025-03 547-1

34. Chen Y, Su Y, Cao X, Siavelis I, Leo IR, Zeng J, et al. Molecular profiling defines three subtypes of synovial sarcoma. Adv Sci (Weinh) [Internet]. 2024;11(41):e2404510. Disponible en: https://doi.org/10.1002/advs.202404510

35. Floros KV, Fairchild CK Jr, Li J, Zhang K, Roberts JL, Kurupi R, et al. Targeting SUMOylation promotes cBAF complex stabilization and disruption of the SS18::SSX transcriptome in synovial sarcoma. Nat Commun [Internet]. 2025;16(1):9761. Disponible e n : https://doi.org/10.1038/s41467-025-64665-8

36. Chmiel P, Słowikowska A, Banaszek Ł, Szumera-Ciećkiewicz A, Szostakowski B, Spałek MJ, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor from molecular diagnostics to current treatment. Oncol Res [Internet]. 2024;32(7):1141–1162. Disponible en: https://doi.org/10.32604/or.2024.050350

37. Huang YL, Hsu CC, Huang DD, Yang JC, Wu SG. Identification of the molecular characterization and tumor microenvironment of thoracic inflammatory myofibroblastic tumors. J Formos Med Assoc [Internet]. 2025. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jfma.2025.01.024

38. Mahajan P, Casanova M, Ferrari A, Fordham A, Trahair T, Venkatramani R. Inflammatory myofibroblastic tumor: molecular landscape, targeted therapeutics, and remaining challenges. Curr Probl Cancer [Internet]. 2021;45(4):100768. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2021.100768](https://doi.org/10.1016/j.currp roblcancer.2021.100768)

39. Folpe AL, Deyrup AT. Alveolar soft-part sarcoma: a review and update. J Clin Pathol [Internet]. 2006;59(11):1127–1132. Disponible en: https://doi.org/10.1136/jcp.2005.031120

40. Mello CA, Campos FAB, Santos TG, Silva

MLG, Torrezan GT, Costa FD, et al. Desmoplastic small round cell tumor: a review of main molecular abnormalities and emerging therapy. Cancers (Basel) [Internet]. 2021;13(3):498. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers13030498

41. Henon C, Vibert J, Eychenne T, Gruel N, Colmet-Daage L, Ngo C, et al. Single-cell multiomics profiling reveals heterogeneous transcriptional programs and microenvironment in DSRCTs. Cell Rep Med [Internet]. 2024;5(6):101582. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101582

42. Czarnecka AM, Synoradzki K, Firlej W, Bartnik E, Sobczuk P, Fiedorowicz M, et al. Molecular biology of osteosarcoma. Cancers (Basel) [Internet]. 2020;12(8):2130. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers12082130

43. Hansen MF, Koufos A, Gallie BL, Phillips RA, Fodstad O, Brøgger A, et al. Osteosarcoma and retinoblastoma: a shared chromosomal mechanism revealing recessive predisposition. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1985;82(18):6216–6220. Disponible en: https://doi.org/10.1073/pnas.82.18.6216

44. Yu S, Yao X. Advances on immunotherapy for osteosarcoma. Mol Cancer [Internet]. 2024;23(1):192. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12943-024-02105-9

45. Tlemsani C, Larousserie F, De Percin S, Audard V, Hadjadj D, Chen J, et al. Biology and management of high-grade chondrosarcoma: an update on targets and treatment options. Int J Mol Sci [Internet]. 2023;24(2):1361. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms24021361

46. Iacobescu GL, Corlatescu AD, Serban B, Spiridonica R, Costin HP, Cirstoiu C. Genetics and molecular pathogenesis of the chondrosarcoma: a review of the literature. Curr Issues Mol Biol [Internet]. 2024;46(11):12658–12671. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cimb46110751

47. Walker RL, Hornicek FJ, Duan Z. Advances in the molecular biology of chondrosarcoma for drug discovery and precision medicine. Cancers (Basel) [Internet]. 2025;17(16):2689. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers17162689

48. Ivanov S, Nano O, Hana C, Bonano-Rios A, Hussein A. Molecular targeting of the isocitrate dehydrogenase pathway and the implications for cancer therapy. Int J Mol Sci [Internet]. 2024;25(13):7337. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms25137337

49. De Vita A, Recine F, Mercatali L, Miserocchi G, Spadazzi C, Liverani C, et al. Primary culture of undifferentiated pleomorphic sarcoma: molecular characterization and response to anticancer agents. Int J Mol Sci [Internet]. 2017;18(12). Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms18122662

50. Lu Y, Chen D, Wang B, Chai W, Yan M, Chen Y, et al. Single-cell landscape of undifferentiated pleomorphic sarcoma. Oncogene [Internet]. 2024;43(18):1353–1368. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41388-024-03001-8

51. Serrano C, Romagosa C, Hernández-Losa J, Simonetti S, Valverde C, Moliné T, et al. RAS/MAPK pathway hyperactivation determines poor prognosis in undifferentiated pleomorphic sarcomas. Cancer [Internet]. 2016;122(1):99–107. Disponible en: https://doi.org/10.1002/cncr.29733

52. Cazzato G, Piscazzi F, Filosa A, Colagrande

A, Del Fiore P, Ambrogio F, et al. Clear cell sarcoma (CCS) of the soft tissue: an update narrative review with emphasis on the utility of PRAME in differential diagnosis. J Clin Med [Internet]. 2025;14(4):1233. Disponible en: https://doi.org/10.3390/jcm14041233

53. Karner C, Anders I, Vejzovic D, Szkandera J, Scheipl S, Deutsch AJA, et al. Targeting epigenetic features in clear cell sarcomas based on patient-derived cell lines. J Transl Med [Internet] 2023;21(1):54. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12967-022-03843-4

54. Rasmussen SV, Wozniak A, Lathara M, Goldenberg JM, Samudio BM, Bickford LR, et al. Functional genomics of human clear cell sarcoma: genomic, transcriptomic and chemical biology landscape for clear cell sarcoma. Br J Cancer [Internet]. 2023;128(10):1941–1954. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41416-023-02222-0

55. Grünewald TGP, Postel-Vinay S, Nakayama RT, Berlow NE, Bolzicco A, Cerullo V, et al. Translational aspects of epithelioid sarcoma: current consensus. Clin Cancer Res [Internet]. 2024;30(6):1079–1092. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-23-2174

56. Lualdi E, Modena P, Debiec-Rychter M, Pedeutour F, Teixeira MR, Facchinetti F, et al. Molecular cytogenetic characterization of proximal-type epithelioid sarcoma. Genes Chromosomes Cancer [Internet]. 2004;41(3):283–290. Disponible en: https://doi.org/10.1002/gcc.20086

57. Haefliger S, Chervova O, Davies C, Nottley S, Hargreaves S, Sumathi VP, et al. Subclassification of epithelioid sarcoma with potential therapeutic impact. J Pathol [Internet]. 2023;260(4):368–375. Disponible en: https://doi.org/10.1002/path.6135

58. Choi JH, Ro JY. The recent advances in molecular diagnosis of soft tissue tumors. Int J Mol Sci [Internet] 2023;24(6):5934. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms24065934

59. Cordier F, Ferdinande L, Hoorens A, Van de Vijver K, Van Dorpe J, Creytens D. Soft tissue and bone tumor diagnostics: harnessing the power of molecular techniques. Genes (Basel) [Internet]. 2023;14(12):2229. Disponible en: https://doi.org/10.3390/genes14122229

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología

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

ESPECIAL

# Mieloma múltiple: del genoma a la medicina de precisión

## Multiple myeloma: from the genome to precision medicine

»Virginia Abello Polo[1,2]
»Paola Omaña Orduz [1,2]
»Jorge Daza Buitrago[1,2]
»Carlos Gómez Calcetero[1,2]

[1] Unidad Funcional Clínica de leucemia, linfoma y mieloma, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá D.C, Colombia.
[2] Grupo de Investigación GIGA, CTIC/Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Recibido el 5 de septiembre de 2025. Aceptado el 19 de diciembre de 2025

https://doi.org/10.51643/22562915.847

## Resumen

**Introducción:** el mieloma múltiple (MM) es un trastorno de proliferación clonal de células plasmáticas. Se caracteriza por una marcada heterogeneidad biológica y clínica. La inestabilidad genómica asociada a la maduración de las células plasmáticas origina alteraciones recurrentes, desempeñan un papel central en la patogénesis del MM. El objetivo de esta revisión es describir la arquitectura genética del MM y su impacto en el pronóstico y el tratamiento.

**Métodos:** se realizó una revisión de la literatura centrada en los avances recientes sobre las bases moleculares del MM, integrando hallazgos en genómica, epigenética, inmunología y microambiente tumoral con énfasis en su aplicabilidad clínica.

**Resultados:** las alteraciones genéticas del MM se clasifican en eventos primarios y secundarios, responsables de la iniciación y progresión de la enfermedad, asociados o no a hiperdiploidia. La interacción con el microambiente medular favorece la progresión tumoral y la evasión inmunológica. El conocimiento detallado de estas alteraciones ha permitido desarrollar escalas pronósticas que identifican a pacientes de alto riesgo candidatos a terapias más intensivas. Asimismo, se han identificado nuevos blancos terapéuticos, que han impulsado el desarrollo de terapias linfodireccionadas, incluyendo CAR-T y anticuerpos biespecíficos, con respuestas profundas y sostenidas. Un subgrupo de pacientes con citogenética favorable y respuestas duraderas alcanza supervivencias superiores a

*** Autor para correspondencia:** Virginia Abello, MD Msc. Hematóloga en Fundación CTIC, Bogotá, Colombia.
**Correo electrónico:** vabello@fctic.org
https://doi.org/10.51643/22562915.847
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/

10 años, apoyando el concepto de cura funcional.

**Conclusión:** la integración de datos multiómicos y la actualización de las escalas pronósticas permitirán avanzar hacia una medicina de precisión, incrementando las remisiones prolongadas y reduciendo la toxicidad del tratamiento continuo.

**Palabras clave:** mieloma múltiple; genómica; aberraciones cromosómicas; medicina de precisión; regulación de la expresión génica en neoplasias.

## Abstract

**Introduction:** multiple myeloma (MM) is a clonal plasma cell proliferative disorder characterized by marked biological and clinical heterogeneity. Genomic instability associated with plasma cell maturation leads to recurrent genetic alterations that play a central role in MM pathogenesis. The aim of this review is to describe the genetic architecture of MM and its impact on prognosis and treatment.

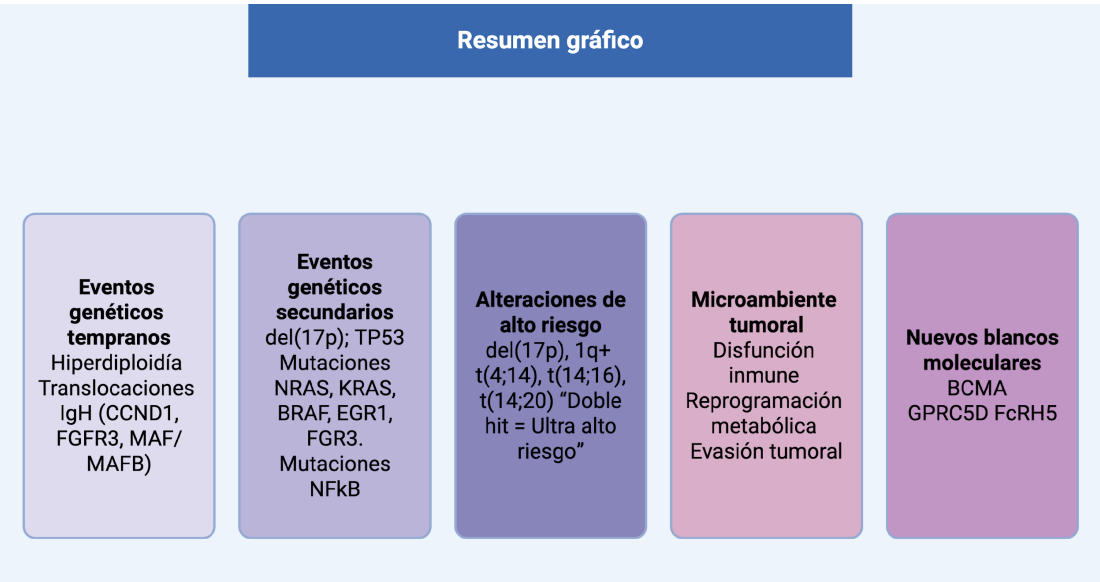
**Methods:** a literature review was conducted focusing on recent advances in the molecular basis of MM, integrating findings from genomics, epigenetics, immunology, and the bone marrow microenvironment, with emphasis on clinical applicability.

**Results:** genetic alterations in MM are classified as primary and secondary events, which are responsible for disease initiation and progression and may occur in the presence or absence of hyperdiploidy. Interactions with the bone marrow microenvironment promote tumor progression and immune evasion. Detailed molecular characterization has enabled the development of prognostic scoring systems that identify high-risk patients who may benefit from more intensive therapeutic strategies. In addition, novel therapeutic targets have been identified, leading to the development of T-cell–redirecting therapies, including CAR T-cell therapies and bispecific antibodies, which have demonstrated deep and durable responses. A subset of patients with favorable cytogenetics and sustained responses achieves survival beyond 10 years, supporting the concept of functional cure.

**Conclusion:** integration of multi-omic data and updated prognostic models will enable further advances toward precision medicine, increasing the proportion of patients with long-term remissions while reducing the toxicity associated with continuous treatment.

**Keywords:** multiple myeloma; genomics; chromosomal aberrations; precision medicine; gene expression regulation, neoplastic.

## Resumen gráfico




Created in BioRender. Abello, V. (2026) https://BioRender.com/srjin2j

**Puntos clave**

| Punto clave | Descripción |
|---|---|
| Heterogeneidad biológica | El mieloma múltiple es una enfermedad muy diversa en su presentación clínica y en sus bases moleculares, lo que impacta el pronóstico y la respuesta al tratamiento. |
| Eventos genéticos iniciales | La hiperdiploidía y las translocaciones de la cadena pesada de inmunoglobulina son alteraciones tempranas clave en la patogénesis. |
| Alteraciones de alto riesgo | Lesiones como del(17p), ganancia de 1q y translocaciones t(4;14), t(14;16) y t(14;20) se asocian con peor desenlace y definen subgrupos de muy alto riesgo. |
| Microambiente tumoral | La interacción entre células tumorales e inmunidad condiciona la progresión y la resistencia, ofreciendo nuevas oportunidades terapéuticas. |
| Nuevas terapias dirigidas | Blancos como BCMA y GPRC5D han impulsado el desarrollo de anticuerpos biespecíficos y terapias CAR-T que muestran resultados prometedores en pacientes con MM refractario y probablemente cambiarán los algoritmos terapéuticos a mediano plazo al integrarse a líneas más tempranas de tratamiento. |

## Introducción

El mieloma múltiple (MM) es un desorden de proliferación clonal de células plasmáticas, incurable, cuya patogénesis no es completamente conocida. Corresponde a la segunda neoplasia hematológica más frecuente y se caracteriza por ser una enfermedad de alta heterogeneidad en su presentación clínica, anomalías genéticas y respuesta al tratamiento. Se estima que su incidencia mundial fue de 160.000 casos en 2018, con una mortalidad de 106.000[1]. Para Estados Unidos se estimaron 361.100 casos nuevos y 12.030 muertes por MM en 2025[2]. En Colombia, Globocan 2022 reportó 1.362 casos nuevos, 1.039 muertes y una prevalencia de 7,5 por 100.000 habitantes[3]; mientras que la Cuenta de Alto Costo reportó para el 2023 4.450 casos prevalentes, 573 incidentes y 548 fallecidos, en el marco del aseguramiento[4]. Clínicamente se caracteriza por la afectación en múltiples sistemas, que producen alteraciones óseas, renales, hematológicas, neurológicas e infecciones frecuentes[5]. A pesar de seguir considerándose una enfermedad incurable, la supervivencia ha mejorado notablemente gracias a los avances en el tratamiento en los últimos 20 años. Tiempo en el que, para supervivencia a 5 años, según el registro SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) de Estados Unidos, se pasó de 28% a finales de los años 80 a 62.4% entre 2015-2021[6]. A pesar del curso clínico clásicamente descrito en la mayoría de los pacientes, consistente en múltiples recaídas y remisiones, aproximadamente 10-15% de ellos sobreviven por más de 10 años después de una sola línea de tratamiento[7,8], esta heterogeneidad clínica refleja un trasfondo genético complejo. En el mieloma múltiple (MM), la inestabilidad genómica constituye un rasgo biológico fundamental que sustenta la diversidad clonal, la progresión de la enfermedad y la resistencia al tratamiento. Esta característica está relacionada con la desregulación mitótica, las anomalías en los centrosomas y la deficiencia en la capacidad de reparación del ADN, agravadas por el estrés oxidativo inducido por la hipoxia. En conjunto, estos procesos favorecen la aparición de alteraciones cromosómicas tanto numéricas como estructurales que mantienen la evolución tumoral[9].

## Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura en bases de datos biomédicas, priorizando estudios genómicos, multiómicos y revisiones recientes sobre las bases moleculares del mieloma múltiple y su relevancia pronóstica y terapéutica.

## Resultados

### Eventos iniciadores en la patogénesis del mieloma múltiple

Los linfocitos B del centro germinal pueden diferenciarse a células B de memoria o células plasmática. Los plasmocitos son la etapa terminal de diferenciación del linaje B. Se ha postulado que la célula precursora/iniciadora de MM es probablemente un linfocito B de memoria, CD19+, estos ya expresan proteína monoclonal de superficie, presentan anormalidades citogenéticas y son resistentes a quimioterapia convencional. Se ha postulado que precursores/iniciadores actúan como un reservorio resistente a la terapia que podría ser responsable de las recaídas. A pesar de los múltiples estudios en favor de esta teoría, también hay alguna evidencia de que los plasmablastos CD138+CD19- podrían ser las células iniciadoras de MM[10].

La diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas requiere mecanismos fisiológicos

fundamentales, entre los que se incluyen la recombinación V(D)J, la maduración de la afinidad, la hipermutación somática y la recombinación de cambio de clase. Si bien estos procesos son esenciales para la diversidad y especificidad de la respuesta inmunológica, también generan inestabilidad genómica que puede manifestarse en forma de deleciones cromosómicas y rearreglos del ADN. Errores en los procesos de corte y reensamblaje del ADN pueden originar translocaciones cromosómicas que afectan al locus IGH (cadena pesada de las inmunoglobulinas) en el cromosoma 14 (14q32.33). Si hay oncogenes específicos involucrados en estas translocaciones, los coloca bajo la influencia del potente potenciador de IgH, lo que promueve su activación aberrante y desempeña un papel clave en la patogénesis tumoral[11]. Por lo tanto, la inestabilidad cromosómica (CIN) es un factor determinante muy relevante en el complejo panorama genómico del MM, que se caracteriza por alteraciones en el número de copias cromosómicas, variaciones estructurales y mutaciones determinantes del cáncer. La hiperdiploidía y las translocaciones IGH se consideran convencionalmente como los eventos genéticos primarios en el mieloma[10].

**Evolución del mieloma múltiple**

Prácticamente todos los casos de MM son precedidos por una gamapatía monoclonal de origen incierto (MGUS por sus siglas en inglés, Monoclonal Gamamopathy of Undetermed Significance), que está presente en 2-4% de los individuos mayores de 50 años[12]. La tasa de progresión a MM es de 1% por año, así que la mayoría de los pacientes nunca progresarán a la forma sintomática de la enfermedad[13]. Se considera que la MGUS se origina de células plasmáticas postgerminales que han recuperado su capacidad de proliferar. Hay dos modelos de patogénesis que se cree son los iniciadores de la proliferación de células plasmáticas. El 50% de los casos son hiperdiploides, por su parte, la mayoría de los MGUS/MM no hiperdiploides se caracterizan por traslocaciones que compromete el locus IGH. Muchas de estas pasan desapercibidas, excepto cuando un oncogén se yuxtapone cerca de los potentes potenciadores de IgH, que suelen involucrar genes de ciclina D, factores de transcripción MAF o NSD2/FGFR3[14].

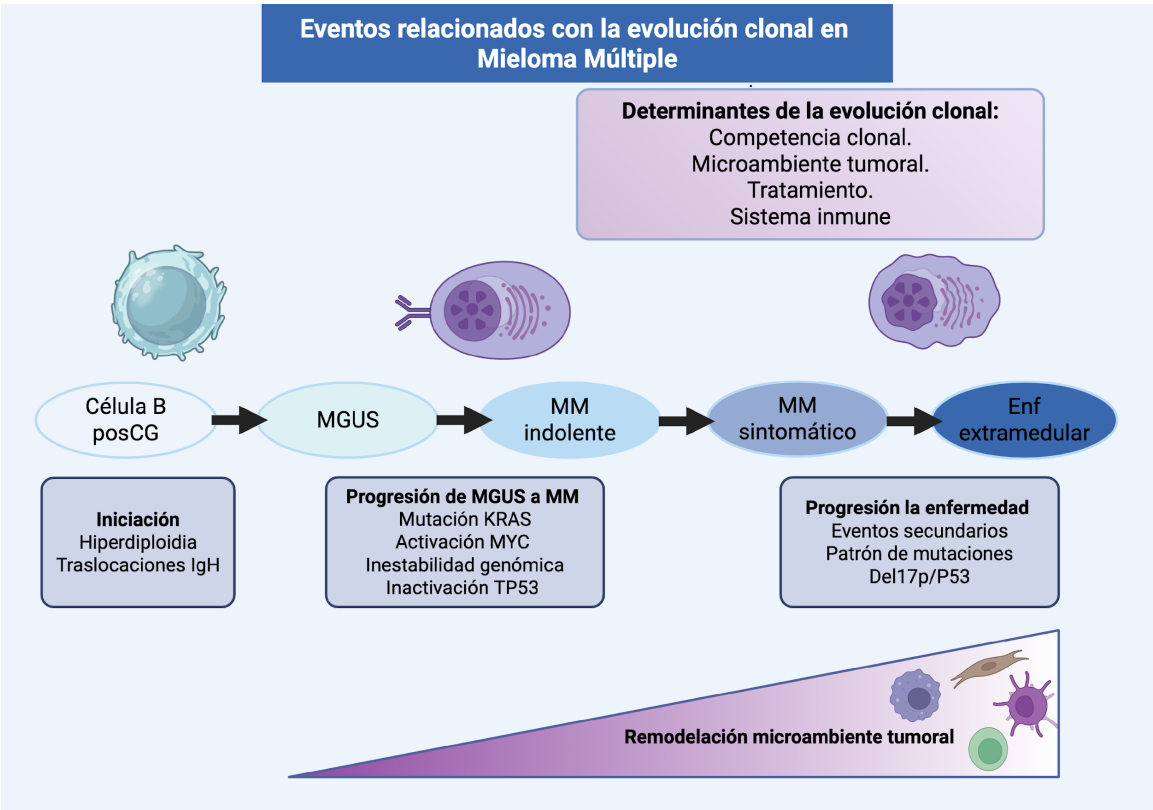
El plasmocito premaligno de un MGUS requiere traslocaciones secundarias, variantes de copias, mutaciones oncogénicas, alteraciones epigenéticas y cambios del microambiente para que el cuadro evolucione de un MGUS a MM. Los eventos primarios y secundarios producen un fenotipo particular y están implicados en las diferencias en curso clínico, pronóstico y respuesta al tratamiento[14]. Las traslocaciones IgH sirven como el evento primario inmortalizante (MM no hiperdiploide)[15].

La evolución clonal es una característica primordial en la progresión de MGUS a MM, la cual es acompañada de cambios transcriptómicos. Se ha identificado un aumento de la activación de las vías de señalización proliferativas y metabólicas durante la progresión de la enfermedad.

En el MM se ha descubierto que las células tumorales que experimentan selección clonal evolucionan rápidamente, compiten con otros clones, se intravasan en la vasculatura tumoral, se adaptan al entorno. La complejidad genética aumenta en la progresión de MGUS a MM[10]. (Figura 1).

**Figura 1.**

Eventos relacionados con la evolución clonal en Mieloma Múltiple




Created in BioRender. Abello, V. (2026) https://BioRender.com/srjin2j

Modificado de Kumar, et al 2017[38]

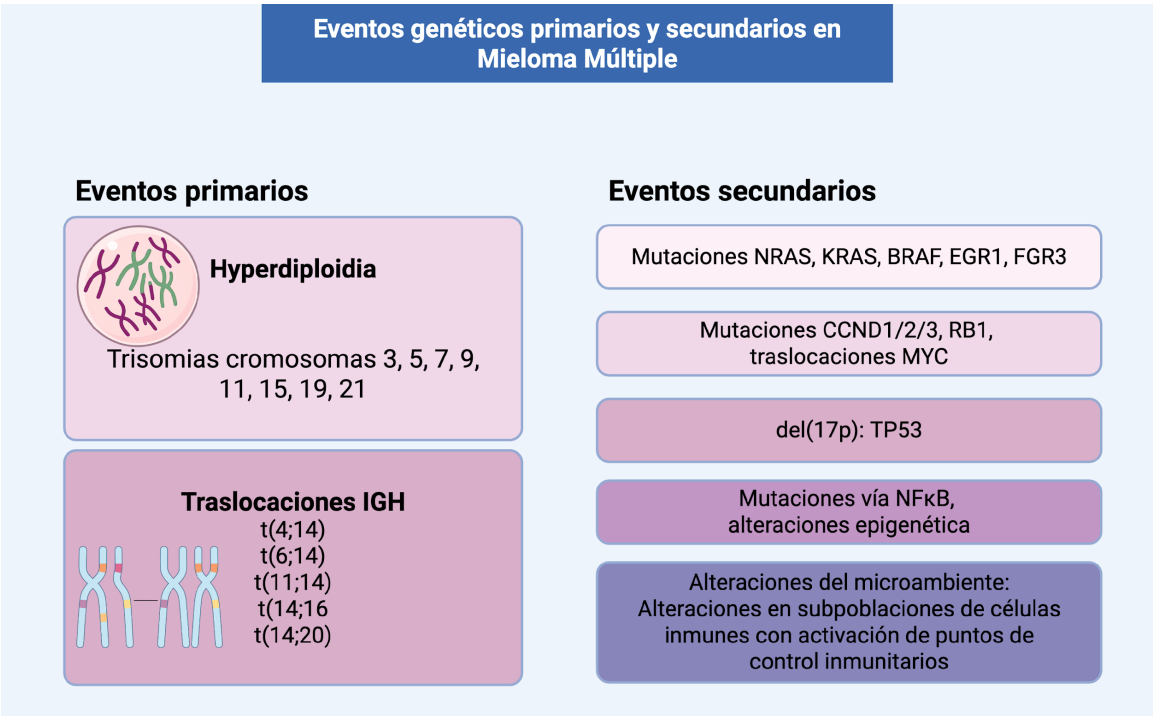
## Arquitectura genómica y citogenética

Las alteraciones genéticas en MM pueden ser clasificadas como eventos primarios que contribuyen a la inmortalización de las células plasmáticas, o eventos secundarios que son los que contribuyen a la progresión de la enfermedad[16]. Según el tipo de aberración genética observada en la fase primaria, el MM se puede clasificar en dos grupos de acuerdo con un concepto acuñado a finales de los años 90[17]: hiperdiploide o no hiperdiploide.

Una anormalidad temprana clave en el desarrollo del MM, en los casos con o sin hiperdiploidia, es la sobrexpresión de genes relacionados con la ciclina D1, que produce una desregulación del punto de transición del ciclo celular de fase $G_1$ a S[16]. (Figura 2)

**Figura 2.**

Eventos genéticos primarios y secundarios en Mieloma Múltiple




Created in BioRender. Abello, V. (2026) https://BioRender.com/srjin2j

Modificado de Chesi, et al. 2013

## Eventos genéticos primarios

**Mieloma múltiple hiperdiploide:** la hiperdiploidia en MM se caracteriza por la ganancia recurrente de cromosomas, denominada anormalidad cromosómica numérica (CNA). Estos tumores tienen entre 48 y 75 cromosomas, con copias extra en tres o más cromosomas. A diferencia de los mielomas no hiperdiploides, solo en una minoría de casos (alrededor del 10%) se identifican translocaciones primarias del gen de la cadena pesada de inmunoglobulina (IgH). El mecanismo molecular que conduce a la hiperdiploidía parece estar relacionado con errores en la segregación cromosómica durante la fase de alta proliferación del centro germinal en la ontogenia de la célula plasmática, lo que puede originarse a partir de un evento mitótico catastrófico único o de múltiples episodios aberrantes de segregación cromosómica. Los cromosomas más frecuentemente implicados en la hiperdiploidia son el 19, el 15 y el 9. Además, en este grupo se encuentran también ganancias de otros, como son los cromosomas 5, 11, 3, 7 y 21[18].

La deleción del cromosoma 13 es el evento de deleción más frecuente y se presenta en cerca de dos tercios de los casos. El 90% de los tumores hiperdiploides presentan ganancias de al menos dos de los tres cromosomas más frecuentemente relacionados[18].

Los pacientes con hiperdiploidia suelen tener mejores tasas de supervivencia cuando se tratan con agentes novedosos; sin embargo, la hiperdiploidia no compensa el mal pronóstico de las alteraciones citogenéticas de alto riesgo

cuando se presentan de forma concurrente[18].

**Mieloma no hiperdiploide:** este grupo de MM incluye traslocaciones de alelos que codifican para las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (traslocaciones IgH) en varios cromosomas incluyendo 4, 6, 11, 16 y 20. Estas, están presentes en 60% de los pacientes[15]. Estas translocaciones primarias se producen debido a una recombinación de cambio de clase (CSR) aberrante en los centros germinales de los ganglios linfáticos y actúan para yuxtaponer los oncogenes cromosómicos asociados bajo la influencia de la región potenciadora IGH@[16]. Dentro de este grupo, los MM hipodiploide se asocian con monosomías y, en general, con peores supervivencias[15].

**Traslocaciones cromosómicas recurrentes en MM:** las traslocaciones cromosómicas influencian de forma muy importante el fenotipo tumoral y representan 40-50% de los eventos primarios. (Ver tabla 1)

**Tabla 1.**

Traslocaciones citogenéticas primarias y su impacto pronóstico[11, 18]

| Traslocaciones primarias | Traslocación IgH asociada<br>Mecanismo asociado | Frecuencia | Asociación con otras alteraciones | Impacto pronóstico |
|---|---|---|---|---|
| t(11;14)[19] | Ciclina D1<br>Disregulación BL | 15-20% | Aumento mutaciones DIS3<br>Disminución mutaciones BRAF<br>Menos CNAs | Sin impacto en la SLP y SG.<br>Muy mal pronóstico cuando se asocia con del(17p) |
| t(4;14) | FGFR3/NSD2 | 14-18% | Anormalidades cromosoma 13<br>Enriquecimiento de mutaciones en FGFR3, MMSET y PRK2D, ganancia en 1q21, deleciones en 1p, 4q, 11q, 12p, 13q y 14q; las mutaciones en KRAS y NRAS son menos frecuentes. | Mal pronóstico.<br>Asociación con del(17p), del(1p) y ganacia(1q) empeoran el pronóstico. |
| t(6;14) | Ciclína D3 (CCND3) | 5-7% | | Riesgo estándar |
| t(14;16) | MAF | 4-6% | Ganancia (1q), del(17p), del(1p32) | Puntos de ruptura en NSD2, tempranos o tardíos, peor pronóstico.<br>Coexistencia con anomalías de alto riesgo, peor SLP y SG; sin ellas desenlaces similares |
| t(14;20) | MAFB | 2-3% | No explorado | Alto riesgo |

**t(11;14):** las traslocaciones que alteran la regulación de la expresión de ciclina D son el tipo más recurrente de traslocaciones; la t(11;14) involucra la ciclina D1. El MM con esta traslocación representa un subtipo particular de enfermedad con propiedades biológicas específicas, que se evidencia en la sobrexpresión de la proteína antiapoptótica BCL-2[18].

El valor pronóstico de esta traslocación ha sido controversial. Inicialmente se consideró que los pacientes con t(11;14)(q13;q32) tenían un pronóstico desfavorable, sin embargo, estudios posteriores sugirieron unos mejores desenlaces[15]. Una de las características más relevantes es su relación con desregulación del BCL2, por lo cual, estos pacientes son susceptibles al tratamiento con BCL2. En una publicación reciente se analizaron 1.007 pacientes de un solo centro, de los cuales 70 (6.9%) tenían una t(11;14). Se encontró que, en la era de tratamientos modernos, los pacientes con esta traslocación aislada no parecen tener un pronóstico distinto en términos de supervivencia global (SG) o supervivencia libre de progresión (SLP). La asociación con del(13q) o del(17p) fue lo que afectó el pronóstico en estos pacientes[19].

**t(4;14) en MM:** la t(4;14) es la segunda traslocación más frecuente, su presencia produce alteración de la regulación de dos genes de potencial oncogénico: FGFR3 y MMSET. Esta traslocación se asocia con mucha frecuencia a anormalidades del cromosoma 13[18].

El análisis del panorama genómico en pacientes con MM de reciente diagnóstico portadores de la translocación t(4;14) ha mostrado un enriquecimiento de mutaciones en FGFR3 (38%) y PRK2D (7%). Asimismo, se ha observado la asociación frecuente con amplificaciones en la región 1q21 y deleciones recurrentes en 1p, 4q, 11q, 12p, 13q y 14q. En contraste, las mutaciones en KRAS y NRAS fueron menos frecuentes en los casos con t(4;14) que en aquellos sin esta alteración[18].

Aunque la traslocación clásicamente se ha considerado de mal pronóstico, hay cierta heterogeneidad en los desenlaces. En 2015 un grupo de investigadores liderados por B. Hebraud, publicó el análisis por técnica de Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP), de 242 pacientes con traslocación t(4;14) (n=157), del(17p) (n=110) o las dos (n=25). De los 157 pacientes con t(4;14), 144 recayeron y 103 murieron. La mediana de SLP fue 1,4 años y la SG 3,5 años. En comparación con la población general, estos pacientes presentaron con mayor frecuencia cariotipo complejo, del(13q14), ganancias 1q, del(12p), monosomía 14 y del(14q). En el análisis, la SLP fue más corta en pacientes con t(4;14) y del(1p32), del(22q) y un número grande de anormalidades estructurales. Para la SG la asociación fue con del(13q14), del(1p32) y el número de anormalidades estructurales. Estos hallazgos sugieren que, la heterogeneidad en la supervivencia de los pacientes con t(4;14) puede explicarse por la presencia de otras anomalías citogenéticas, las cuales se han asociado de manera independiente con la progresión de la enfermedad o la muerte[20].

**t(14;16) y t(14;20):** estas dos son las traslocaciones menos frecuentes e involucran el locus IGH y los oncogenes cMAF y MAFB. El c-MAF se asocia con la t(14;16) e induce la expresión de CCND2 e integrina B7, que estimulan la proliferación de células de MM. Usando estudios de secuenciación de nueva generación (NGS) se ha demostrado asociación con ganancia 1q (69%), del(1p32) (20,7%), del(17p) (22.5%) y mutaciones TP53 (14,2%). Los pacientes con una t(14;16) no tienen mayor impacto en el pronóstico cuando esta se presenta de forma aislada; sin embargo, cuando se asocia con anormalidades de mal pronóstico la SLP disminuye a 14,3 meses y la SG 61,3 meses[18].

## Anormalidades citogenéticas secundarias

**del(17p):** en el grupo estudiado por el grupo del Dr. Hebraud, de los 110 pacientes con del(17p), 99 recayeron y 83 murieron. La mediana de SLP fue 1,3 años y la SG 2,7 años. El análisis citogenético reveló una gran heterogeneidad, con ausencia de hiperdiploidía en 72 pacientes, hiperdiploidía leve en 18 y extensa en 20 casos, y una mediana de 17 alteraciones estructurales (rango 0–74). La deleción 13q14 fue la más frecuente (79,1%), seguida por del(1p32) (28,2%), del(1p12) (52,7%), ganancias de 1q (34,5%), del(6q) (46,4%), del(8p) (41,8%), del(12p) (30%), del(14q) (52,7%), monosomía 14 (23,6%), del(16q) (47,3%) y del(22q) (46,4%). En los cromosomas sexuales se observaron ganancias de Xq en 41,4% y nulisomía Y en 22,4% de los hombres, mientras que en las mujeres predominó la del(Xp) (63,5%). En el análisis multivariado, ajustado por edad, tipo de tratamiento y β2-microglobulina, la del(6q) se asoció con peor supervivencia libre de progresión (SLP), mientras que la trisomía 15 y la monosomía 14 tuvieron un efecto protector. En cuanto a la supervivencia global (SG), la del(1p32) se relacionó con peor pronóstico, en contraste con la presencia de más de ocho alteraciones numéricas, que mostró efecto protector. En el subgrupo masculino, la ganancia de Xq se asoció con menor SLP[20].

**Anormalidades del cromosoma 1:** las anormalidades del cromosoma 1 son los cambios genéticos más frecuentes en MM recién diagnosticado, ocurren en 30-40% de los casos. En especial la ganancia 1q y la amplificación 1q, definido como la presencia de una o  copias adicionales de la región 1q, tienen un impacto negativo en el pronóstico, que empeora a medida que hay más copias de la región 1q21[21]. Las deleciones del 1p32, que se presentan en menos de 10% de los pacientes, también se asocian con pronóstico adverso[21].

## Mecanismos moleculares y biológicos

Chapman et al. publicaron en el 2011 los resultados de un trabajo en que secuenciaron el genoma completo (WGS) de 23 pacientes, realizaron secuenciación del exoma completo (WES), evaluando de 164.687 exones en 16 pacientes y analizaron a un paciente mediante ambos métodos. La WES es una técnica más costo efectiva, que permite identificar mutaciones en zonas que codifican proteínas, pero no puede detectar rearregos ni mutaciones en regiones que no codifican. Los patrones de mutaciones somáticas encontradas sugirieron mecanismos oncogénicos que incluyen la mutación de genes relacionados con traslación de proteínas, genes involucrados en la metilación y genes relacionados con la coagulación. El 4% de los casos presentó mutaciones que activan la kinasa BRAF. Se detectaron 11 mutaciones en el relacionadas con factor nuclear kapp B (NF-κB)[22].

## Alteraciones del microambiente en MM

Al estar localizadas en la médula ósea, las células de MM tienen una relación estrecha con el nicho medular que las soporta. Las interacciones célula a célula con otros elementos celulares adyacentes a través de la secreción de citoquinas o por interrelación directa, determina en gran parte la supervivencia de las células de MM. Por su parte, las células MM también modulan el microambiente para crear un espacio adecuado para la supervivencia. Desde las etapas tempranas de la enfermedad (MGUS, MM indolente o MM sintomático temprano) ya se observa disfunción inmune, con aumento de la expresión d CXCR4, NR4A2 y CD69 que se relacionan con la residencia de los linfocitos T en la médula ósea. En el compartimiento mieloide, los monocitos CD14+ muestran alteraciones en la presentación de antígenos, lo que confiere

una ventaja de proliferación a los plasmocitos tumorales[10].

En la progresión a MM sintomático, el perfil inmunológico de la médula ósea está caracterizado por aumento de las células NK, T y CD16+, disminución de neutrófilos inmaduros, monocitos CD14+ y otros progenitores[10]. Se ha demostrado una alteración dinámica del componente celular de sistema inmune dentro de la médula ósea que se asocia con la infiltración por plasmocitos neoplásicos. Las células inmunes están activadas en los pacientes con baja infiltración por MM, mientras que están suprimidas cuando la densidad tumoral es más alta. En mieloma múltiple, la alta infiltración tumoral se asocia con supresión inmunitaria y evasión tumoral, mediada no solo por PD-1 sino también por la expresión aberrante de cinasas PIM, KLRB1 y KLRC1. Alteraciones metabólicas (aminoácidos y lípidos) contribuyen a la disfunción de linfocitos T CD8, NK y células dendríticas. Las cinasas PIM, como puntos de control metabólico, se perfilan como dianas prometedoras para la inmunoterapia en MM[10].

**Determinantes moleculares del pronóstico en mieloma múltiple**

Como se ha mencionado, las células plasmáticas tumorales presentan aberraciones cromosómicas recurrentes, algunas de las cuales se asocian con un mal pronóstico. La presencia de más de una alteración genética empeora significativamente el pronóstico. Teniendo en cuenta que muchas de estas alteraciones se producen en un porcentaje de pacientes, la única forma de realizar un análisis robusto del impacto pronóstico de las mismas es mediante el análisis de una muestra grande tratada de manera uniforme. En 2018, el grupo liderado por V. Shah realizó un metaanálisis que incluyó 1.905 tratados en dos estudios fase III multicéntricos del Reino Unido. En los dos estudios los pacientes con del(17p), ganancia(1q), y t(4;14) se asociaron con una supervivencia libre de progresión (SLP) y global (SG) más cortas. Además, la t(14;16) y t(14;20), que involucran MAF y MAFB se asocian a una SG más corta[23].

La concurrencia de por lo menos dos de las siguientes alteraciones se consideró como un MM doble hit: a) traslocaciones de mal pronóstico t(4;14), t(14;16), t(14;20), b) ganancia (1q) y c) del(17p).

En los dos estudios (Myeloma XI y Myeloma IX), así como en el análisis conjunto de todos los pacientes, este grupo de pacientes con MM doble hit, presentaron unos desenlaces particularmente desalentadores con una mediana SLP de solo 17-19 meses en comparación con 31-44,8 meses para pacientes sin ninguna alteración de alto riesgo y una mediana de SG a dos años de 66,1-72,3% vs 86,4-92,2% respectivamente[23].

En los dos ensayos el impacto pronóstico de la presencia de dos o más alteraciones fue independiente del ISS y la integración del ISS y la presencia de doble hit, permite definir un grupo de ultra alto riesgo con impacto pronóstico en SLP y SG [SLP: HR 2.85 ($P=8.32\times10^{-31}$) y SG: 4.12 ($P = 2.85 \times 10^{-36}$)]

Por último, este estudio define dos subgrupos distintos de MM hiperdiploide con ganancia(1q21) y sobre-expression CCND2 (P=0.0001) o ganancia (11q25) y sobre-expresión CCND1 (P=0.0001)[23].

Como parte del Proyecto Genoma del Mieloma (MGP), un grupo liderado por el Dr. Brian Walker analizó el genoma de 1.273 pacientes menores de 75 años recién diagnosticados usando NGS, y combinó esta información con variables clínicas como la edad y el riesgo según el sistema internacional de estadificación (ISS), para identificar de forma más precisa un grupo de pacientes

con un riesgo muy alto de recaída y muerte. Usando un modelo de Cox que integró los impulsores alteraciones genéticas conductoras (DNA drivers), el ISS, la edad, la SG y SLP en 784 de los 1.273 casos, identificaron un pequeño grupo de pacientes (6% aproximadamente) que denominaron MM doble hit, en quienes se identificó simultáneamente una inactivación bialélica del TP53 o una amplificación (>4 copias) CKS1B (1g21) y un ISS III. Estos pacientes tienen una SLP de 15,4 meses y SG de 20,7 meses a pesar de tratamientos novedosos y deberían ser considerados tempranamente para terapias más intensivas[24].

La Red Europea de Mieloma (EMN), dentro del proyecto HARMONY, teniendo en cuenta la evidencia del impacto pronóstico negativo de las ganacias/amplificaciones del cromosoma 1q, hacen una propuesta de ajuste al R-ISS, después de analizar información de 10.843 pacientes en 16 estudios clínicos. El R2-ISS asigna un valor a cada factor de riesgo según su impacto en la SG (ISS-III 1,5, ISS-II 1, del(17p) 1, LDH elevada 1, y 1q+ 0,5 puntos)[25].

En el 2025, el IMWG actualizó la definición de MM recaído/refractario (MMRR) de alto riesgo, basado en nueva información de ensayos moleculares y genómicos. Según el panel de expertos el uso de FISH en plasmocitos separados ya no es suficiente para definir el riesgo, recomiendan en especial el uso de NGS para evaluar las mutaciones en TP53 y las alteraciones en el cromosoma 1. Es fundamental realizar una evaluación del riesgo tanto al diagnóstico como en la recaída. Las características de riesgo deben reevaluarse en el momento de la recaída y antes de la participación en un ensayo clínico. El estatus de riesgo en la recaída reemplaza al definido al diagnóstico, excepto en los pacientes que ya habían sido clasificados como de alto riesgo desde el inicio[26].

La tabla 2 resume las principales clasificaciones pronósticas que involucran factores moleculares.

**Determinantes moleculares de la supervivencia a largo plazo**

La supervivencia a largo plazo (SLP) se define como la supervivencia durante más de 10 años tras el diagnóstico con un solo tratamiento[9]. Varios estudios han demostrado que existe un subgrupo de pacientes con MM que responden muy bien al tratamiento y que podrían considerarse funcionalmente curados[7,8,27]. La mayoría de estos pacientes tienen una citogenética de bajo riesgo, son más jóvenes y gozan de mejor salud en el momento del diagnóstico. Además, suelen recibir tratamiento con tripletas y trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos[27]. La supervivencia a largo plazo (SLP) está determinada por las características intrínsecas de las células plasmáticas tumorales y sus interacciones con el microambiente inmunológico de la médula ósea[9].

La hiperdiploidia es una característica frecuente en la SLP: casi el 80% de estos pacientes presentan hiperdiploidias o trisomías[28]. La traslocación (11;14) se asocia con un curso indolente; las células que expresan esta alteración tienen un comportamiento biológico único, con un aumento de la expresión de la proteína antiapoptótica BCL2, una menor expresión de MCL1 y susceptibilidad a los inhibidores de BCL2, como venetoclax[29].

**Tabla 2.**

Escalas pronósticas que involucran factores genéticos

| Autor/año | Clasificación | Categorías de riesgo | Categoría | Definición | Riesgo |
|---|---|---|---|---|---|
| V. Shah, 2008[23] | Doble-Hit ISS | Favorable | ISS I | 0-1 lesión alto riesgo | |
| | | | ISS II | Ninguna lesión alto riesgo | |
| | | Intermedio | ISS I | Doble-Hit | |
| | | | ISS II | 1 lesión alto riesgo | |
| | | | ISS III | Ninguna lesión alto riesgo | |
| | | Ultra alto riesgo | ISS II o III | Doble-Hit | |
| P. Moreau, 2014[40]. | Puntaje de riesgo IFM | Puntaje 0 | Ningún factor adverso | | Bajo riesgo |
| | | Puntaje 1 | Un factor adverso | | Riesgo intermedio |
| | | Puntaje 2 | ISS III | LDH elevada | Alto riesgo |
| | | Puntaje 3 | ISS III | t(4;14), y/o del(17p) LDH elevada | Muy alto riesgo |
| A. Palumbo, 2015[41]. | R-ISS | Estadio I | ISS I | LDH normal | Riesgo citogenético estándar |
| | | Estadio II | ISS II | LDH normal | Riesgo citogenético estándar |
| | | Estadio III | ISS III | LDH elevada | Riesgo citogenético alto. |
| D'Angostino, 2022[25]. | R2-IIS EMN** | R2-ISS I | 0 puntos | | Bajo riesgo |
| | HARMONY | R2-ISS II | 0.5-1 punto | | Riesgo intermedio bajo |
| | | R2-ISS III | 1.5-2.5 puntos | | Riesgo intermedio alto |
| | | R2-ISS IV | 3-5 puntos | | Alto riesgo |
| H. Avet-Loiseau, 2025[26]. | Definición IMVG HRMM*** | Alto riesgo | Del(17p) y/o mutación TP53 | | |
| | | | Una de las siguientes: t(4;14) o t(14;16) o t(14;20) concurrente con 1q1 y/o del(1p32). | | |
| | | | del(1p32) monoalélica con 1q1, o del(1p32) bialélica | | |
| | | | B2M (>5.5 mg/dL) elevado con creatinina normal (<1.2 mg/dL) | | |
| Zanwar, 2025[42] | Criterios suplementarios Clínica Mayo para HRMM | Alto riesgo | Leucemia de células plasmáticas al diagnóstico | | |
| | | | Enfermedad extramedular al diagnóstico | | |
| | | | Fracción de células plasmáticas en fase S elevada (≥2%) | | |
| | Criterios suplementarios Clínica Mayo MM doble-HIT | MM doble HIT | 2 o más de las anormalidades de mal pronóstico según IMS/IMWG (excepto elevación de la B2 microglobulina) | | |

*Nota:* ISS= Sistema de estadiaje internacional; ISS I= B2 microglobulina <3.5mg/L, albúmina >3.5g/dL; ISS II= β2 microglobulina < 3.5 mg/L, albúmina < 3.5 mg/L o β2M 3.5–5.5 mg/L; LDH= Deshidrogenasa láctica; ISS III= ≥5.5mg/L; alto riesgo citogenético= del(17p), t(4;14), t(14;16) por FISH en plasmocitos separados.

**European Myeloma Network

***International Myeloma Working Group

El MM progresivo se distingue por la presencia de metilación aberrante y remodelación de la cromatina, procesos que inducen una reprogramación transcripcional y facilitan la evasión de la vigilancia inmunológica. En contraste, en la SLP, las células de MM exhiben una mayor estabilidad epigenética, la cual restringe su plasticidad fenotípica y limita su capacidad de adaptación frente al estrés oxidativo y la hipoxia. Esta condición incrementa la vulnerabilidad de las células a la intervención terapéutica[9].

**Blancos moleculares en el tratamiento del MM**

**Receptor acoplado a proteína G, clase C, grupo 5, miembro D (GPRC5D)**

El GPRC5D está localizado en el cromosoma 12p13 y es un receptor *coupled* de proteína G, lo que significa que su ligando no se conoce y su función y mecanismo de señalización está por definir. Ya que tiene un fragmento extracelular corto, los epítopes expuestos del GPRC5D para unión con agentes redirectores de células T están muy cerca a la membrana plasmática, facilitando uniones más firmes y posiblemente mayor citogenicidad. La proteína en estructuras epiteliales de la piel y la lengua; en el compartimento inmunológico se expresa predominantemente en las células plasmáticas. Un aumento de la expresión de GPRC5D en la médula ósea se ha relacionado con peores desenlaces[30]; sin embargo, existe controversia sobre su valor pronóstico, ya que podría reflejar un alto porcentaje de células plasmáticas[31].

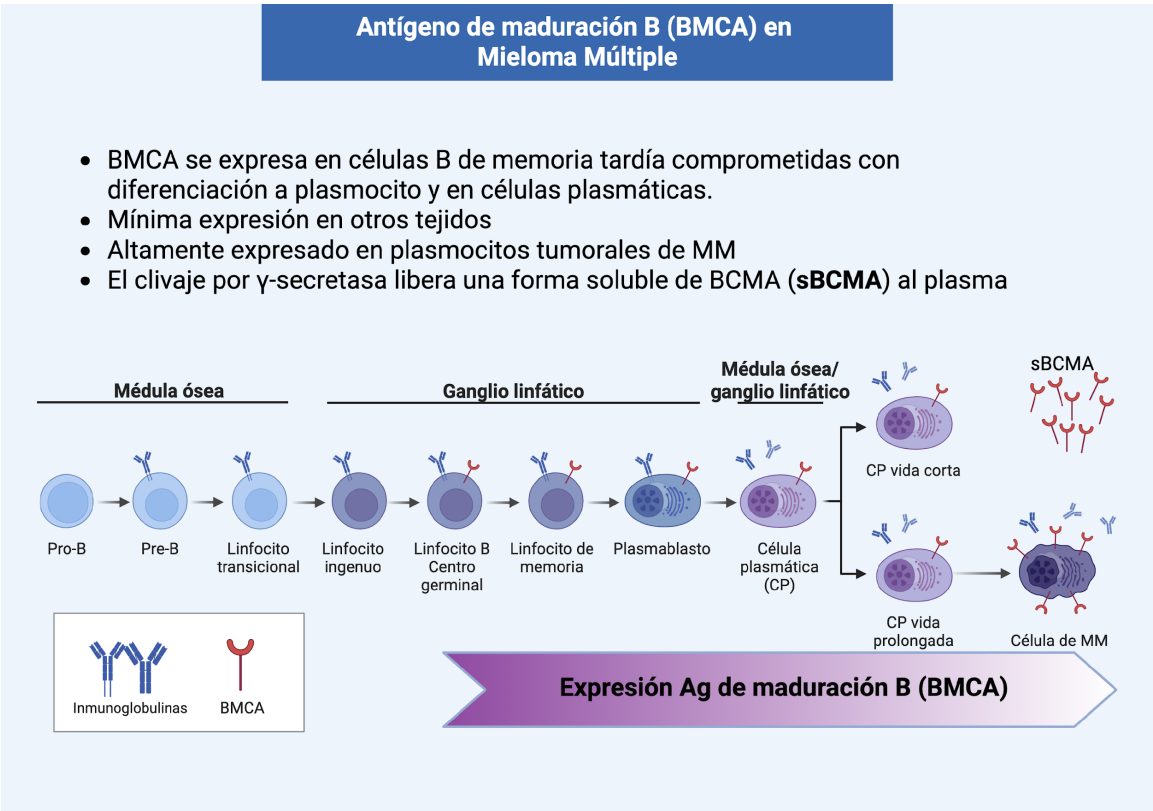
Se han diseñado dos anticuerpos biespecíficos (talquetamab y forimtamig) y tres constructos de CAR-T (MCARH109, OriCAR-017 y BMS-986393) que tienen como diana GPRC5D. Junto con los eventos adversos (EA) típicos de este tipo de terapias, se destacan los efectos sobre las uñas, la piel y el gusto, que suelen ser de bajo grado y, en la mayoría de los casos, no requieren cambios en la dosis o la interrupción del tratamiento. En las terapias CAR-T se han descrito eventos cerebelosos en algunos pacientes. Los datos preliminares sobre la eficacia muestran tasas de respuesta sobre el 60% en pacientes previamente tratados, mayormente con respuestas mejores a una muy buena remisión parcial (MBRP). En un futuro próximo, los estudios combinatorios y en diferentes modalidades permitirán definir el uso óptimo de las terapias inmunodirigidas basadas en GPRC5D[32].

**Antígeno de maduración del linfocito B**

El antígeno de maduración del linfocito B (BCMA) es un factor de necrosis tumoral ligado a la membrana celular, miembro de una familia de receptores expresado en un pequeño subgrupo de células B maduras normales, células plasmáticas y células de MM. El BCMA está involucrado en la diferenciación de las células B normales a plasmocitos. La expresión selectiva del BCMA en plasmablastos y plasmocitos normales, lo hace un nuevo blanco molecular de interés en el tratamiento del MM[33] (Figura 3). Se han aprobado tres terapias dirigidas al BCMA, estas son Belantamab mafodotin (Conjugado anticuerpo-medicamento) y dos Terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T): Idecabtagen vicleucel y Ciltacabtagene autoleucel. En la población de pacientes resistentes a inmunomoduladores, inhibidores de proteosoma y anticuerpos anti-CD38, la tasa de respuesta con el Belantamab es aproximadamente 31%[34]. Con la terapia CAR-T las respuestas son significativamente mejores (67 y 83% respectivamente), pero este tipo de tratamiento está limitado por el difícil acceso, el costo, los criterios de elegibilidad y los efectos adversos[35,36].

**Figura 3.**

BMCA como blanco molecular en Mieloma Múltiple




Created in BioRender. Abello, V. (2026) https://BioRender.com/srjin2j

### Receptor homólogo a Fc5

FcRH5 es una proteína de membrana tipo I que se expresa en los linfocitos B y en los plasmocitos, con una prevalencia del 100% en estas células. El Cevostamab es el primer anticuerpo biespecífico en su clase, es un antecuerpo contra FcRH5 y CD3. En el estudio fase I logró una tasa de respuesta global en pacientes con MMRR con múltiples líneas de tratamiento previo del 54%. En una cohorte de seguimiento se determinó que 14/18 pacientes (78%) permanecieron en remisión después de 17 ciclos. En el estudio fase 1/2 CAMMA-2, que incluyó pacientes que habían recibido terapias dirigidas a BCMA, se reportó una tasa de respuesta global de 67% con muy buena remisión parcial de casi 40%, con respuestas superiores a 50% en pacientes que recibieron terapias CAR-T[37].

## Conclusiones

El mieloma múltiple es una neoplasia con gran heterogeneidad clínica y biológica, cuyo entendimiento ha avanzado gracias a su caracterización genómica, epigenética e inmunológica. La identificación de eventos genéticos tempranos (como la hiperdiploidía y las translocaciones IgH) y secundarios (como la deleción 17p, la ganancia 1q y las mutaciones en RAS/MYC) ha permitido comprender mejor la evolución clonal, estratificar el riesgo y definir sub grupos

de muy alto riesgo, en particular aquellos con un perfil de doble-HIT.

Los estudios recientes confirman que el microambiente tumoral y la reprogramación metabólica son determinantes en la progresión y la resistencia, y constituyen nuevos objetivos terapéuticos. Del mismo modo, la combinación de terapias dirigidas e inmunoterapias contra BCMA y GPRC5D está transformando el panorama terapéutico, ya que ofrece respuestas más profundas y duraderas. La mayoría de los estudios hasta ahora se han centrado en MMRR, pero su incorporación en etapas más tempranas de la evolución cambiará seguramente los algoritmos de tratamiento, incluido el papel del trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos.

La combinación de perfiles moleculares, herramientas multiómicas y terapias innovadoras permitirá avanzar hacia una medicina de precisión con el potencial de cambiar la historia natural de la enfermedad.

En este contexto, los esfuerzos futuros deben dirigirse a consolidar modelos de predicción robustos, implementar tecnologías de secuenciación avanzada y garantizar el acceso equitativo a terapias de alto impacto, con el objetivo de aumentar la proporción de pacientes que logren remisiones sostenidas y, eventualmente, la cura funcional.

## Referencias


1. Ludwig H, Novis Durie S, Meckl A, Hinke A, Durie B. Multiple myeloma incidence and mortality around the globe: interrelations between health access and quality, economic resources, and patient empowerment. Oncologist [Internet]. 2020;25(9):e1406–e1413. Disponible en: https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0141

2. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. CA Cancer J Clin [Internet]. 2025;75(1):10–45. Disponible en: https://doi.org/10.3322/caac.21871

3. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2022: Colombia fact sheet. Global Cancer Observatory [Internet]. 2022. Disponible en: https://gco.iarc.who.int.

4. Cuenta de Alto Costo. Informe especial: neoplasias hematológicas en el marco del aseguramiento en Colombia. [Internet]. 2025. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org

5. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med [Internet]. 2011;364(11):1046–1060. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMra1011442

6. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: myeloma. [Internet]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html

7. Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, et al. Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities play a major role in defining long-term survival. J Clin Oncol [Internet]. 2012;30(16):1949–1952. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.5726

8. Pasvolsky O, Wang Z, Milton DR, et al. Multiple myeloma patients with a long remission after autologous hematopoietic stem cell transplantation. Blood Cancer J [Internet]. 2024;14(1):82. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41408-024-01062-2

9. Kasomva K, Yadav K, Janz S, Dhakal B, Rao S. Molecular and immunological determinants of long-term survival in multiple myeloma. Blood Adv [Internet]. 2025. Disponible en: https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025016829.

10. Gong L, Qiu L, Hao M. Novel insights into the initiation, evolution, and progression of multiple myeloma by multi-omics investigation. Cancers (Basel) [Internet]. 2024;16(3):498. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers16030498

11. Heider M, Nickel K, Högner M, Bassermann F. Multiple myeloma: molecular pathogenesis and disease evolution. Oncol Res Treat [Internet]. 2021;44(12):672–681. Disponible en: https://doi.org/10.1159/000520312

12. Xu A, Guo T, Zhang S, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in Shenzhen, China. Hematology [Internet]. 2024;29(1):2352686. Disponible en: https://doi.org/10.1080/16078454.2024.2352686

13. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood [Internet]. 2009;113(22):5412–5417. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-194241

14. van Nieuwenhuijzen N, Spaan I, Raymakers R, Peperzak V. From MGUS to multiple myeloma, a paradigm for clonal evolution of premalignant cells. Cancer Res [Internet]. 2018;78(10):2449–2456. Disponible en: https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-3115

15. Fonseca R, Debes-Marun CS, Picken EB, et al. The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. Blood [Internet]. 2003;102(7):2562–2567. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood-2003-02-0493

16. Prideaux SM, Conway O'Brien E, Chevassut TJ. The genetic architecture of multiple myeloma. Adv Hematol [Internet]. 2014;2014:864058. Disponible en: https://doi.org/10.1155/2014/864058

17. Smadja NV, Fruchart C, Isnard F, et al. Chromosomal analysis in multiple myeloma: cytogenetic evidence of two different diseases. Leukemia [Internet]. 1998;12(6):960–969. Disponible en: https://doi.org/10.1038/sj.leu.2401041

18. Testa U, Pelosi E, Castelli G, Leone G. Recent advances in the definition of the molecular alterations occurring in multiple myeloma. Mediterr J Hematol Infect Dis [Internet]. 2024;16(1):e2024062. Disponible en: https://doi.org/10.4084/MJHID.2024.062

19. Ntanasis-Stathopoulos I, Terpos E, Malandrakis P, et al. Prognostic impact of t(11;14) in newly diagnosed patients with multiple myeloma in the era of modern treatments. Blood [Internet]. 2024;144:6968. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood-2024-202627

20. Hebraud B, Magrangeas F, Cleynen A, et al. Role of additional chromosomal changes in the prognostic value of t(4;14) and del(17p) in multiple myeloma. Blood [Internet]. 2015;125(13):2095–2100. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-587964

21. De Novellis D, Scala P, Giudice V, Selleri C. High-risk genetic multiple myeloma: from

molecular classification to innovative treatment with monoclonal antibodies and T-cell redirecting therapies. Cells [Internet]. 2025;14(11). Disponible en: https://doi.org/10.3390/cells14110776

22. Chapman MA, Lawrence MS, Keats JJ, et al. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. Nature [Internet]. 2011;471(7339):467–472. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature09837

23. Shah V, Sherborne AL, Walker BA, et al. Prediction of outcome in newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of the molecular profiles of 1905 trial patients. Leukemia [Internet]. 2018;32(1):102–110. Disponible en: https://doi.org/10.1038/leu.2017.179

24. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, et al. A high-risk, double-hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. Leukemia [Internet]. 2019;33(1):159–170. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41375-018-0196-8

25. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. Second revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: A European Myeloma Network (EMN) report within the HARMONY Project. J Clin Oncol [Internet]. 2022;40(29):3406–3418. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.21.02614

26. Avet-Loiseau H, Davies FE, Samur MK, et al. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus recommendations on the definition of high-risk multiple myeloma. J Clin Oncol [Internet]. 2025;43(24):2739–2751. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco-24-01893

27. Terebelo HR, Omel J, Wagner LI, et al. Characteristics and Treatment Patterns of Long-surviving Patients With Multiple Myeloma: Over 13 Years of Follow-up in the Connect MM Registry. Clin Lymphoma Myeloma Leuk [Internet]. 2025;25(1):58–66. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.clml.2024.11.001

28. Vu T, Gonsalves W, Kumar S, et al. Characteristics of exceptional responders to lenalidomide-based therapy in multiple myeloma. Blood Cancer J [Internet]. 2015;5(10):e363. Disponible en: https://doi.org/10.1038/bcj.2015.91

29. Paner A, Patel P, Dhakal B. The evolving role of translocation t(11;14) in multiple myeloma. Blood Rev [Internet]. 2020;41:100643. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100643

30. Atamaniuk J, Gleiss A, Porpaczy E, et al. Overexpression of G protein-coupled receptor 5D in the bone marrow is associated with poor prognosis in multiple myeloma. Eur J Clin Invest [Internet]. 2012;42(9):953–960. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2012.02679.x

31. Rodriguez-Otero P, van de Donk NWCJ, Pillarisetti K, et al. Correction: GPRC5D as a novel target for the treatment of multiple myeloma. Blood Cancer J [Internet]. 2024;14(1):40. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41408-024-01018-6

32. Rodriguez-Otero P, van de Donk NWCJ, Pillarisetti K, et al. GPRC5D as a novel target for the treatment of multiple myeloma. Blood Cancer J [Internet]. 2024;14(1):24. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41408-024-01018-6

33. Frerichs KA, Broekmans MEC, Marin Soto JA, et al. Preclinical activity of JNJ-7957, a novel BCMA×CD3 bispecific antibody. Clin Cancer Res [Internet]. 2020;26(9):2203–2215. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-2299

34. Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol [Internet]. 2020;21(2):207–221. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30788-0

35. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. N Engl J Med [Internet]. 2021;384(8):705–716. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024850

36. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. Lancet [Internet]. 2021;398(10297):314–324. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00933-8

37. Waldschmidt JM, Rasche L, Kortüm KM, Einsele H. Comprehensive review of bispecific antibody constructs in multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk [Internet]. 2025;25(5):309–315. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.clml.2024.11.012

38. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2017;3:17046. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.46

39. Chesi M, Bergsagel PL. Molecular pathogenesis of multiple myeloma: basic and clinical updates. Int J Hematol [Internet]. 2013;97(3):313–323. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s12185-013-1291-2

40. Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, et al. Combination of International Scoring System 3, High Lactate Dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) Identifies Patients With Multiple Myeloma (MM) Treated With Front-Line Autologous Stem-Cell Transplantation at High Risk of Early MM Progression–Related Death. J Clin Oncol [Internet]. 2014;32(20):2173–2180. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2013.53.0329

41. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol [Internet]. 2015;33(26):2863–2869. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267

42. Zanwar S, Rajkumar SV. Current risk stratification and staging of multiple myeloma and related plasma cell disorders. Leukemia [Internet]. 2025. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41375-025-02654-y

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología
Biología molecular tumoral: de la básica a la clínica • Volumen 13 - Número 1
Suplemento

ESPECIAL

# Hacia una medicina de precisión: biomarcadores moleculares para la detección temprana y el pronóstico en cáncer de cuello uterino

## Toward precision medicine: molecular biomarkers for early detection and prognosis in cervical cancer

»Alba Lucía Combita[1,2,3]

[1] Grupo de Investigación en Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología (INC), Bogotá, Colombia.
[2] Grupo de Investigación Traslacional en Oncología, Instituto Nacional de Cancerología (INC), Bogotá, Colombia.
[3] Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Recibido el 26 de agosto de 2025. Aceptado el 16 de enero de 2026

https://doi.org/10.51643/22562915.852

## Resumen

**Introducción:** el cáncer de cuello uterino (CCU) sigue siendo un desafío de salud pública global, especialmente en países de ingresos bajos y medianos, con baja cobertura de vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) y programas de cribado limitados. Aunque la citología y la detección de ADN de VPH han reducido la mortalidad, sus limitaciones en sensibilidad y especificidad generan sobrediagnóstico y procedimientos innecesarios. En este contexto, los biomarcadores moleculares han surgido como herramientas prometedoras para mejorar la detección temprana, el cribado y la estratificación pronóstica del CCU.

**Métodos:** se realizó una revisión narrativa de la literatura basada en estudios clínicos y traslacionales que evalúan biomarcadores inmunohistoquímicos, epigenéticos y transcriptómicos asociados con la progresión del CCU.

**Resultados:** entre los biomarcadores inmunohistoquímicos, p16^INK4a^, Ki67, MCM2 y TOP2A demostraron mejorar la precisión diagnóstica y reducir derivaciones innecesarias. En el ámbito epigenético, la metilación del ADN viral (región L1) y de genes del huésped, como PAX1 y SOX1 se asociaron con lesiones de alto grado. Asimismo, los oncomiRNAs como miR-21 y miR-155 y supre-

*** Autor para correspondencia:** Alba Lucía Combita, BSc MSc PhD. Grupo de Investigación en Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología (INC).
**Dirección:** Cl. 1 #9-85, Bogotá, Colombia. Correo
**Correo electrónico:** alcombitar@unal.edu.co
https//doi.org/10.51643/22562915.852
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/

sores como miR-126 y miR-143 se relacionaron con la progresión tumoral y el pronóstico, y han mostrado ser útiles en biopsias líquidas, lo que refuerza su potencial como marcadores no invasivos. Los avances en epigenómica y transcriptómica han permitido identificar paneles multibiomarcadores con sensibilidad y especificidad superiores al 80%.

**Conclusión:** los biomarcadores moleculares representan herramientas prometedoras para un cribado de precisión en CCU. No obstante, la heterogeneidad metodológica exige estudios multicéntricos y de validación prospectiva antes de su implementación clínica.

**Palabras clave:** neoplasias del cuello uterino; biomarcador tumoral; virus del papiloma humano; carcinogénesis; diagnóstico molecular; expresión génica.

## Abstract

**Introduction:** cervical cancer (CC) remains a major global public health challenge, particularly in low- and middle-income countries where human papillomavirus (HPV) vaccination coverage and organized screening programs are limited. Although cytology and HPV DNA testing have contributed to reduced mortality, their limited sensitivity and specificity lead to overdiagnosis and unnecessary clinical procedures. In this context, molecular biomarkers have emerged as promising tools to improve early detection, screening accuracy, and prognostic stratification of CC.

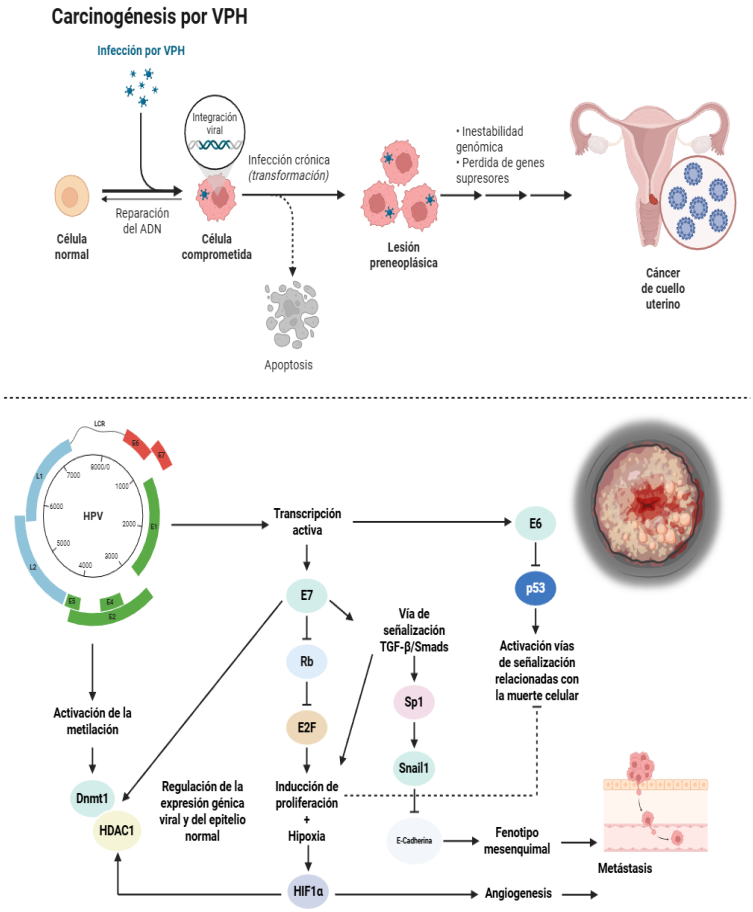
**Methods:** a narrative review of the literature was conducted, focusing on clinical and translational studies evaluating immunohistochemical, epigenetic, and transcriptomic biomarkers associated with cervical cancer progression, including evidence derived from epigenomic and microRNA (miRNA) analyses.

**Results:** among immunohistochemical biomarkers, p16^INK4a^, Ki-67, MCM2, and TOP2A demonstrated improved diagnostic accuracy and reduced unnecessary referrals. From an epigenetic perspective, methylation of viral DNA, particularly within the L1 region, and host genes such as PAX1 and SOX1 were associated with high-grade cervical lesions. In addition, miRNAs regulate key carcinogenic processes, including proliferation, apoptosis, and invasion. OncomiRNAs such as miR-21 and miR-155, as well as tumor-suppressive miRNAs such as miR-126 and miR-143, were linked to tumor progression, prognosis, and showed potential utility in liquid biopsies. Advances in epigenomic and transcriptomic approaches have also enabled the identification of multibiomarker panels with sensitivities and specificities exceeding 80%.

**Conclusion:** molecular biomarkers represent promising tools for precision screening in cervical cancer. However, methodological heterogeneity underscores the need for large multicenter studies and prospective validation prior to clinical implementation.

**Keywords:** uterine cervical neoplasms; tumor biomarkers; human papillomavirus; carcinogenesis; molecular diagnosis; gene expression.

## Resumen gráfico




### Puntos clave

- El 80% de los hombres y mujeres tendrán infección por el virus del papiloma humano (VPH) a los 45 años, siendo particularmente relevantes el VPH16 (60% de las infecciones) y el serotipo 18 (10-15%).
- Las células epiteliales basales indiferenciadas son infectadas por el VPH mediante microlesiones que exponen las capas más profundas del epitelio, lo que permite la unión de la proteína L1 del virión a los proteoglicanos de heparina. Posteriormente, la cápside cambia de conformación perdiendo la afinidad por el receptor primario. Tras muchas horas de internalización asincrónica de la cápside con la membrana plasmática, se produce la endocitosis. Entonces, los viriones se transportan en endosomas con un entorno ácido, donde sufren cambios estructurales posteriores. Inicialmente, se transcriben las proteínas E1 y E2. Durante la fase S de la replicación del material genético del virus, la proteína E2 estabiliza su interacción con el ADN, mientras que la proteína E1 actúa como una helicasa de ADN dependiente de ATP. El VPH no tiene las enzimas restantes necesarias para la replicación, por lo que utiliza las del huésped para ello. Las proteínas E6 y E7 pueden alterar el entorno celular, lo que conduce a la amplificación del genoma viral. Como resultado de la degradación de la proteína pRb, la proteína E2F permanece activa y se une a factores de transcripción, lo que conduce a la expresión de ciclinas y otras proteínas del ciclo celular. Finalmente, el virus se ensambla en los queratinocitos diferenciados.
- Los biomarcadores moleculares han surgido como herramientas prometedoras para mejorar la detección temprana, el cribado y la estratificación pronóstica del cáncer de cuello uterino. Entre los biomarcadores inmunohistoquímicos, p16^INK4a^, Ki67, MCM2 y TOP2A destacan por aumentar la precisión diagnóstica y disminuir las derivaciones innecesarias. En el ámbito epigenético, la metilación del ADN viral (región L1) y de genes del huésped, como PAX1 y SOX1, se correlaciona con lesiones de alto grado.

## Introducción

A pesar de las pruebas de detección y la introducción de la vacunación profiláctica contra el virus del papiloma humano (VPH), el cáncer de cuello uterino (CCU) continúa siendo una de las principales causas de muertes por cáncer en mujeres, en particular en países de ingresos bajos y medianos[1]. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2022 se registraron alrededor de 662.301 nuevos casos de CCU y aproximadamente 348.874 muertes, cifras que representan un aumento significativo respecto a las estimaciones de 2018[2]. Hasta la fecha se han identificado más de 200 tipos de VPH, catorce de estos se clasifican como de alto riesgo, incluyendo los VPH 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58, de los cuales los VPH 16 y 18 son responsables de hasta el 70% de los casos de CCU[3]. Si bien la infección persistente por VPH oncogénicos es esencial para el desarrollo del CCU, por sí sola no es suficiente; existen otros factores de riesgo relacionados con el cáncer, como los factores genéticos e inmunológicos del huésped, necesarios para su desarrollo[4].

La naturaleza asintomática y poco específica del CCU en etapas tempranas a menudo conduce a un diagnóstico en etapas tardías[5]. En este contexto, las estrategias de cribado basadas en citología (prueba de Papanicolaou) y en la prueba de VPH han contribuido significativamente a la reducción de la incidencia y la mortalidad de la enfermedad[6]. Sin embargo, su capacidad para predecir la presencia de anomalías en el cuello uterino, así como la progresión de las infecciones por VPH de alto riesgo (VPHar) a la enfermedad, es limitada. Dado que más del 80% de las mujeres adquieren VPH en algún momento de su vida, pero solo ~1% desarrolla cáncer cervical, la detección de ADN viral carece de especificidad al no diferenciar infecciones transitorias de aquellas con potencial oncogénico.

Para evitar intervenciones innecesarias en mujeres con citología anormal, pero con bajo riesgo de desarrollar CCU, se requieren biomarcadores sensibles y específicos capaces de identificar procesos de carcinogénesis dependientes del VPH. Sin embargo, los ensayos actuales aún muestran un beneficio clínico limitado[7]. En este contexto, la identificación de nuevas herramientas de cribado y predicción del riesgo se vuelve prioritaria, ya que permitiría una mejor estratificación de las pacientes, optimizar las estrategias de prevención y orientar con mayor precisión las intervenciones terapéuticas[8]. A medida que se amplía el conocimiento sobre los mecanismos biológicos de la infección por VPH y se incorporan herramientas diagnósticas más avanzadas, surge la posibilidad de redefinir estrategias de cribado más eficaces. Estos avances podrían conducir, en un futuro cercano, a una reestructuración de los algoritmos diagnósticos actuales, lo que mejoraría la precisión en la estratificación del riesgo y en la toma de decisiones clínicas.

Este artículo de revisión analiza de manera crítica y actualizada los avances en biología molecular del cáncer de cuello uterino, con énfasis en los biomarcadores moleculares emergentes y su potencial aplicación traslacional en la detección temprana, la estratificación del riesgo y el pronóstico clínico, destacando su relevancia para la optimización de los programas de cribado y el fortalecimiento de las estrategias de prevención y manejo de la enfermedad.

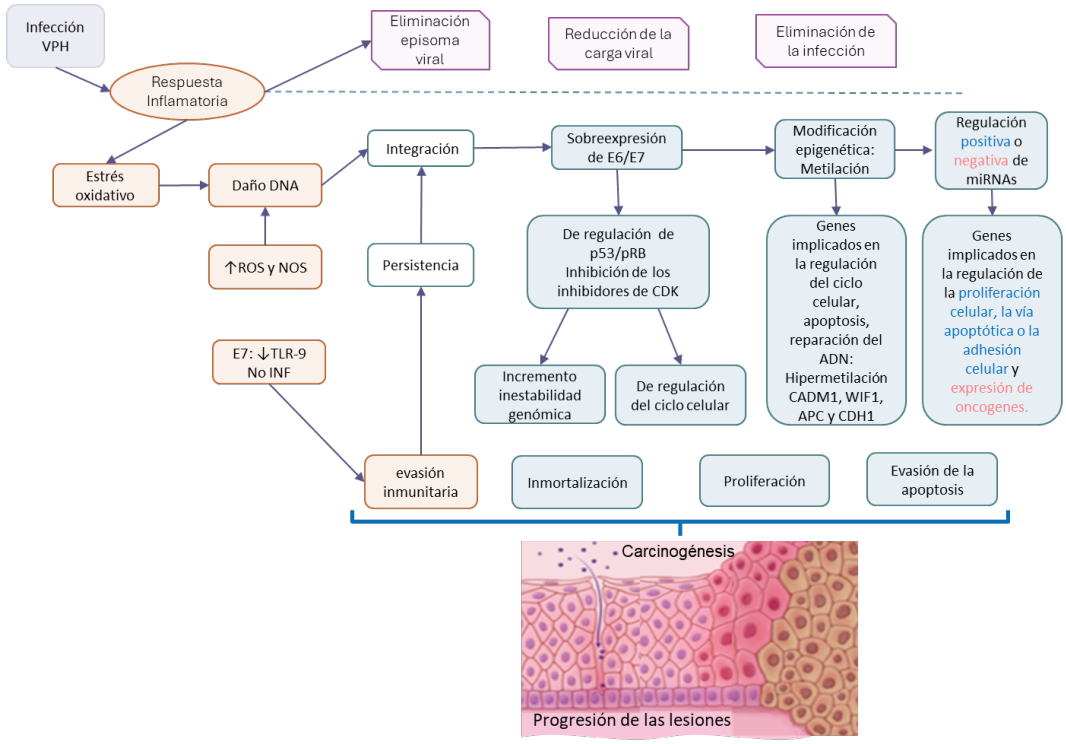
## Biología de VPH y cáncer

El vínculo entre la infección por VPH y CCU ha sido ampliamente documentado, especialmente tras la identificación de los genotipos de alto riesgo VPH-16 y VPH-18 en lesiones precancerosas y carcinomas invasivos[9]. La infección por VPH suele ser subclínica, pero en

algunos casos progresa desde lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) hacia lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL) y finalmente, carcinoma invasivo. Los eventos fundamentales que favorecen la transformación neoplásica durante la progresión del CCU incluyen la persistencia de la infección, la integración viral, la sobreexpresión de oncogenes virales y la inestabilidad genómica del huésped (Figura 1). Estos eventos pueden estar modulados por la respuesta inmunitaria del huésped y por las modificaciones epigenéticas entre el huésped y el virus[10]. La integración del ADN viral promueve la expresión de los oncogenes E6 y E7; estas oncoproteínas inactivan los supresores tumorales p53 y retinoblastoma (pRb), favoreciendo la proliferación celular, la inestabilidad genómica y la resistencia a la apoptosis, lo que resulta en la transformación celular[11]. E6 interactúa con la ubiquitina ligasa E6AP, induciendo la degradación de p53 e inhibiendo su acetilación, lo que impide la activación de vías apoptóticas y permite la acumulación de mutaciones. Por su parte, E7 se une a pRb y libera los factores E2F, lo que impulsa la transición G1/S y la proliferación celular; su inhibición aumenta la eficacia de los inhibidores de CDK4/6. Consecuentemente, la disfunción de los supresores tumorales p53 y pRb genera características distintivas de malignidad, incluyendo proliferación descontrolada, apoptosis alterada e inestabilidad cromosómica[12]. La inflamación crónica genera un microambiente propicio para la infección persistente por VPH y la acumulación viral. Los ciclos repetidos de lesión y reparación tisular aumentan la renovación celular y el daño al ADN, lo que fomenta mutaciones en genes supresores de tumores e inestabilidad genómica que, en presencia de las oncoproteínas del VPH, aceleran la transformación neoplásica[13]. Otras funciones de estas dos oncoproteínas, relacionadas con la progresión del CCU, se detallan en la Tabla 1 [14].

**Figura 1.**

Mecanismos moleculares de la carcinogénesis inducida por el VPH.



La transformación maligna del epitelio cervical surge de una compleja red de interacciones entre factores virales y del huésped. Tras la infección inicial, la respuesta inmunitaria innata, incluida la señalización del interferón puede eliminar el VPH en su forma episomal, lo que limita la persistencia viral. Sin embargo, el daño al ADN del huésped y el estrés oxidativo favorecen la integración del genoma viral en el cromosoma celular. Este evento interrumpe el gen regulador E2 y promueve la sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7, elementos esenciales para la desactivación de los supresores tumorales p53 y pRb. La pérdida de estas vías de control permite una proliferación sostenida, la evasión de la apoptosis y la acumulación de inestabilidad genómica. La actividad de E6 y E7 también se asocia con la alteración de redes de microARN que conducen a la activación de rutas proangiogénicas (VEGF, IL-8) y a la reorganización de la polaridad celular, lo que impulsa la invasión tumoral y la metástasis. Paralelamente, las modificaciones epigenéticas tanto en el genoma viral como en el del huésped, incluida la metilación aberrante, potencian la expresión de oncogenes y silencian genes supresores. Estos cambios, junto con la evasión inmune mediada por la inhibición de TLR9 y de factores de respuesta a interferón, consolidan un microambiente favorable a la persistencia viral, a la inflamación crónica y a la progresión neoplásica.

## Biomarcadores Virales

Dado que la infección por VPHar constituye el factor etiológico central en el desarrollo de lesiones intraepiteliales de alto grado y CCU. Esta relación causal sustenta el papel del análisis de ADN viral como uno de los biomarcadores más sólidos en el cribado primario. En consecuencia, gran parte de la investigación se ha orientado a la identificación de biomarcadores directamente asociados con el ciclo viral y con la carcinogénesis cervical, tales como la detección de ADN del VPHar, la genotipificación, la carga viral, el estado transcripcional, la metilación del ADN viral y la expresión de proteínas virales importantes en la transformación celular[16].

La prueba de ADN del VPHar se ha consolidado como uno de los biomarcadores más robustos y utilizados en el cribado primario del CCU, debido a la estrecha relación entre la infección persistente por VPHar y la progresión hacia HSIL y cáncer invasivo. Considerada el estándar de oro, permite la detección de 14 genotipos oncogénicos y se caracteriza por su alta sensibilidad y elevado valor predictivo negativo[17], lo que significa que un resultado negativo indica un riesgo reducido de progresión hacia lesiones de alto grado (CIN3) o CCU. Inicialmente se introdujo como herramienta de cribado en mujeres con citología ASCUS, demostrando mayor eficiencia que la repetición citológica y una sensibilidad comparable con menos derivaciones innecesarias a colposcopia[18].

**Tabla 1.**

Lista de miRNA que muestran relevancia en la detección temprana, diagnóstico y seguimiento de pacientes con CCU (tomado y adaptado de Parvizi y colaboradores)[15].

| miRNA(s) | Fluido corporal | Expresión | Función en carcinogénesis | Relevancia diagnóstica en CCU |
|---|---|---|---|---|
| miR-21 miR-199a, miR-155-5p, miR-9, miR-10a, miR-20a, miR-196a, miR-203 | Suero/Plasma | - Sobreexpresado CC | Promueve proliferación, invasión, resistencia a apoptosis y metástasis | Marcador para distinguir CC de sanos, pronóstico desfavorable |
| miR-34a | Suero/Plasma | - Sobreexpresado CC | Tumor supresor, reduce apoptosis, inhibe proliferación, involucrado en la diferenciación tumoral y la metástasis | Marcador de estadio, respuesta a tratamiento |
| miR-125a-5p, let-7d-3p, miR-30d-5p, miR-1468-5p | Exosomas (Plasma) | Mixto | Regulan proliferación, apoptosis, microambiente pro-tumoral | Biomarcador no invasivo en el seguimiento de la progresión de CC en varias etapas. |
| miR-21, miR-29a, miR-25, miR-200a y miR-486-5p | Suero | - Sobreexpresado CC | | Biomarcadores para el pronóstico y diagnóstico de CC. |
| miR-409-3p, miR-31a y miR-218, miR-124, miR-1254, miR-144-3p y miR-337-3p, miR-139-5p, miR-375-3p, miR-29b , miR-758 y miR-378a-3p | Suero | - Subexpresado | | Biomarcadores para el pronóstico y el diagnóstico del CC |
| miR-18a | Suero | - Sobreexpresado CC estadio III | Gen supresor de tumores. Activar cylinD1 a través de la vía PTEN-PI3K-AKTmTOR, promoviendo así la proliferación de células de cáncer | Estadificación y pronóstico del CC |
| miARN-29a, miARN-25 miARN-486-5p | Suero | - Sobreexpresado en etapas tempranas | | Detección de CCU en etapa temprana |
| miR-9, miR-192 y miR-205 | Tejido y suero | - Sobreexpresado lesiones precancerosas y CC | miR-205 inhibidor de la proliferación e invasión en algunos cánceres. Promoción de la proliferación y migración de células de cáncer cervical | Detección de lesiones precancerosos y CC |
| miR-152, miR-1266 | Suero | - Sobreexpresado | Implicados en progresión y estadificación tumoral | Distinguen etapas precancerosas y cáncer |
| miR-26b-5p, miR-142-3p, miR-143-3p, miR-223-3p | Moco cervical | - Sobreexpresado | Regulan inflamación, proliferación y microambiente | Indicadores tempranos de cambios precancerosos |
| miR-21, miR-146a, miR-146b-3p | Exosomas séricos | - Sobreexpresado | Promueven proliferación, migración y evasión inmune; reflejan la actividad tumoral en tiempo real | Sensibilidad elevada para CIN2/3 y CC; potencial para monitoreo de respuesta y recurrencia |
| miR-125a-5p | | - Subexpresado | Regulador tumoral, inhibe proliferación y promueve apoptosis | Biomarcador emergente para diagnóstico y seguimiento |

El estudio ARTISTIC (A Randomised Trial of Screening to Improve Cytology) evidenció que un resultado negativo en la prueba de VPH confiere una protección sostenida frente al riesgo de desarrollar NIC3 o CCU durante un período de hasta 10 años, comparable a la protección obtenida tras 3 años de citología negativa. Este hallazgo resalta la mayor capacidad predictiva de la prueba del VPH frente a la citología, lo que sugiere que su uso como estrategia de cribado podría extender los intervalos de seguimiento más largos sin comprometer la detección de lesiones de alto grado[19]. De manera complementaria, un ensayo canadiense con más de 19.000 mujeres, aleatorizadas al cribado primario con prueba del VPH frente a citología en base líquida, demostró que el uso del VPH redujo significativamente la probabilidad acumulada de NIC3 o peor a los 4 años, confirmando su mayor sensibilidad y valor predictivo[20]. Estos resultados refuerzan que la detección del VPHar no solo ofrece mayor sensibilidad para identificar lesiones precursoras, sino que también optimiza la estratificación del riesgo a largo plazo, consolidando su papel como estándar en los programas de prevención del CCU.

La evidencia acumulada confirma que esta prueba supera a la citología de Papanicolaou en la detección de lesiones precancerosas y en la reproducibilidad[21]. Su alta presión y coste efectividad han llevado a proponer su implementación como prueba primaria en programas nacionales de cribado en países de Europa como Alemania, Italia, Turquía y los Países Bajos, incluyendo la opción de autotoma[22]. El estudio ATHENA (Addressing The Need for Advanced HPV Diagnostics), uno de los más amplios para evaluar el rendimiento de la prueba de genotipificación del VPH, evidenció que la positividad para los 14 genotipos de VPHar aumenta con la severidad de la lesión en todos los grupos de edad[23]. Estudios complementarios, como Kaiser Permanente y NHANES, mostraron una mayor prevalencia de VPH16 y 18 en mujeres de 14 a 24 años, con una reducción posterior[24]. Según ATHENA, la genotipificación alcanzó una sensibilidad del 90,0%, especificidad del 70,5% y un VPN del 99,2%. Estos resultados avalan la derivación inmediata a colposcopia en mujeres positivas para VPH16/18, mientras que otros genotipos requieren evaluación citológica, y un resultado negativo ofrece alta seguridad frente al desarrollo de lesiones CIN3+ en los tres años siguientes[23].

Métodos innovadores como *careHPV* han demostrado ser alternativas costo efectivas en contextos de bajos recursos, facilitando el acceso al cribado con alta sensibilidad y especificidad[25]. La prueba de ADN del VPHar ha mostrado utilidad en el seguimiento postratamiento[26]. No obstante, sigue siendo necesario complementarla con estrategias de cribado adicionales que discriminen entre infecciones transitorias y casos con riesgo real de progresión, optimizando así la precisión y reduciendo las intervenciones innecesarias[27]. En general, la genotipificación del VPHar constituye una herramienta útil para el cribado tras un cribado primario positivo, ya que permite estratificar a las mujeres con mayor riesgo de progresión a lesiones CIN3+ y CCU. También facilita la categorización de LSIL (ASCUS/LSIL/CIN1), aunque se requiere mayor evidencia para validar su utilidad en este contexto y su integración con otros marcadores, a fin de optimizar el cribado[16].

**Carga viral del VPHar**

La carga viral refleja la replicación del ADN viral y se ha asociado con la persistencia de la infección y con un mayor riesgo de lesiones de alto grado y de cáncer cervical, especialmente en casos positivos para VPH16/18[28,29]. El incremento de la carga viral del VPHar se asocia con la inmunosupresión del microambiente tumoral, la

resistencia terapéutica y un peor pronóstico[30]. Aunque en etapas tempranas es baja, su aumento en infecciones persistentes se correlaciona con lesiones CIN de alto grado y cáncer. En casos de ASCUS carece de valor predictivo para la progresión a CIN.

No obstante, presenta limitaciones derivadas de la variabilidad genotípica, de la heterogeneidad muestral y de su baja capacidad predictiva en lesiones de bajo grado. En el cáncer cervical se asocia con mayor riesgo, pero en otros tumores relacionados con VPH (orofaringe, anal, vaginal) puede vincularse a una mejor supervivencia. Dado que no todas las copias virales son transcripcionalmente activas, una sola medición de la carga viral podría no ser suficiente. Su combinación con otros marcadores, como el estado transcripcional o la detección seriada y multigenotipo, podría mejorar su sensibilidad y especificidad en los programas de cribado[28].

**ARNm de los oncogenes virales E6/E7**

Los oncogenes virales E6 y E7 son impulsores clave de la transformación maligna, por lo que se perfila como un biomarcador crítico al reflejar la actividad transcripcional del VPHar[31]. Durante la integración del ADN viral, la alteración del gen E2 induce la sobreexpresión de E6/E7, lo que conlleva la inactivación de p53 y pRb, favorece la inestabilidad cromosómica y promueve el avance hacia HSIL y cáncer cervical. En este contexto, la positividad de E6/E7 se ha correlacionado directamente con la severidad de la lesión, mientras que su negatividad sugiere un estado episomal o un control transcripcional que permitiría la regresión[32].

A diferencia de la detección de ADN del VPH que refleja la exposición, las pruebas de ARNm identifican infecciones transcripcionalmente activas y clínicamente relevantes, ofreciendo una mejor estratificación del riesgo[33]. En comparación con la prueba de ADN de VPHar, el ARNm E6/E7 muestra mayor especificidad y valor predictivo positivo para HSIL y carcinoma escamoso invasivo[34]. Un metaanálisis reportó para CIN2+ una sensibilidad de 93,9% y una especificidad de 61,7% , y que, su combinación con citología incrementa aún más la utilidad clínica, especialmente en LSIL[35]. El ARNm de E6/E7 también es útil para el cribado de mujeres con citología ASCUS, ya que reduce las derivaciones innecesarias a colposcopia. De manera similar, otros estudios confirmaron que la positividad de E6/E7 en mujeres con ASCUS/LSIL confiere mayor riesgo de progresión, incluso en casos con citología normal ADN-VPHar positivo, al reflejar actividad oncogénica temprana[36]. Así, el análisis de ARNm del VPHar puede anticipar la activación oncogénica y la progresión hacia la displasia severa; esto permite seleccionar a las pacientes que requieren evaluación colposcópica directa[37].

El rendimiento de la prueba ARNmVPH como método de detección primaria ha sido evaluado en el marco de programas poblacionales en Noruega y Suecia[38,39]. Los resultados fueron similares a los de la prueba inicial de ADN de VPHar, pero con una ventaja en la reducción de las evaluaciones citológicas, lo que llevó a recomendar su consideración como prueba primaria de cribado[16]. Recientemente, en un estudio poblacional de mujeres con ADNVPH positivo, el ensayo de ARNm de siete tipos (PreTect HPV-Proofer'7) mostró ventajas relevantes como herramienta de cribado. Este enfoque mantiene una sensibilidad diagnóstica comparable a la citología (72,2% frente a 70,6%), pero con una especificidad (72,3% frente a 53,0%) y un valor predictivo positivo significativamente superiores (28,1% frente a 19,1%), lo que reduce de manera sustancial las derivaciones innecesarias a colposcopia y el riesgo de sobretratamiento. Al detectar infecciones transcripcionalmente activas, el análisis de ARNm discrimina con mayor precisión las infecciones

clínicamente relevantes, ofreciendo una estratificación más refinada del riesgo, en particular para los genotipos de alto riesgo, como VPH16 y VPH18. Además, se ha evidenciado que el valor predictivo negativo del ARNm es alto y comparable al de la citología, lo que respalda la seguridad de su uso en los intervalos de seguimiento[40].

En general, el ARNm E6/E7 presenta sensibilidad y especificidad similares a las de las pruebas de ADN-VPHar. Como prueba poblacional, reduce las evaluaciones citológicas en mujeres mayores de 30 años y mejora la estratificación de riesgo, aunque incrementa la tasa de derivación a colposcopia[38]. Su aplicación como cribado primario o secundario, en combinación con otros marcadores, lo convierte en una herramienta prometedora que requiere validación postratamiento y evaluación de sus limitaciones pronósticas.

## La metilación del ADN viral

La metilación del ADN viral constituye un mecanismo epigenético central en la regulación de la infección por VPH y de la transición hacia la carcinogénesis cervical[41]. Este proceso puede reflejar tanto una respuesta del huésped para limitar la replicación viral como un cambio del propio virus, desde una infección productiva hacia un estado transformante[42]. Aunque el grado de metilación de los distintos tipos de VPH se ha relacionado con la gravedad de las lesiones cervicales, ello ha sido controvertido. Se ha observado que el grado de metilación de L1 en VPH 16, 18 y 52, pero no del 58, se asocia con la severidad de las lesiones y se correlaciona positivamente con el grado de metilación de los genes del huésped, como PAX1 y SOX1[41]. Otro estudio reportó que la metilación en L2/L1 de HPV16, 18, 31 y 45, así como en el gen DAPK, es mínima en la infección asintomática, pero aumenta gradualmente a lo largo de las cuatro categorías patológicas durante la progresión al cáncer. Similarmente, se observaron niveles significativamente elevados de metilación en E2, L2 y L1 en mujeres con NIC3 asociada a VPH31, 18 o 45 frente a infecciones transitorias[43]. Este patrón se ha replicado en múltiples genotipos de VPHar (16, 18, 31, 45, 52), aunque con variabilidad intergenotípica, y presenta similitudes entre genotipos estrechamente relacionados[44].

Estos hallazgos aportan información clave sobre la base molecular de la persistencia viral y mejoran la identificación de mujeres con VPH positivas que tienen mayor riesgo de progresar a CCU. Así, la medición de la metilación del ADN del VPH podría servir como marcador específico de infecciones de alto riesgo[45]. Al diferenciar entre infecciones transitorias y transformantes, la metilación viral muestra mayor sensibilidad que la citología convencional y podría optimizar el cribado de mujeres con VPH positivo, reduciendo las derivaciones innecesarias a colposcopia. No obstante, la heterogeneidad entre regiones genómicas y genotipos exige validar su sensibilidad y especificidad antes de su implementación rutinaria en programas de cribado.

### Biomarcadores proteínas celulares

La implementación de programas de cribado cervical ha mejorado la detección temprana y reducido la mortalidad; no obstante, las pruebas convencionales como la citología convencional, incluso en base líquida (CBL), presentan una sensibilidad limitada. Por su parte, la detección de VPHar ofrece alta sensibilidad, pero baja especificidad, con riesgo de falsos positivos y derivaciones innecesarias, mientras que los falsos negativos pueden implicar diagnósticos erróneos, lo que subraya la necesidad de métodos diagnósticos más precisos[46]. Entre los biomarcadores prometedores destaca $p16^{INK4a}$, un inhibidor de CDK que refleja la desregulación inducida por las oncoproteínas virales E6/

E7 en células infectadas por VPH. En términos mecanísticos, E7 interfiere con pRb, anulando el ciclo de retroalimentación negativa pRb–p16 y provocando la sobreexpresión de p16, lo que favorece la progresión neoplásica. No obstante, su sobreexpresión no es exclusiva del VPH, pues también se observa en otros cánceres relacionados con la vía Rb y suele correlacionarse con un índice Ki-67 elevado[47]. En el contexto del VPHar, p16 se ha consolidado como un biomarcador de progresión, dado que su sobreexpresión se asocia con lesiones de mayor grado (CIN2/3 y CCU). La combinación VPHar/p16 positivo identifica a las pacientes con mayor riesgo de agravamiento en un plazo de 3 años, especialmente en las de 35 a 60 años, que requieren derivación inmediata a colposcopia. En contraste, un resultado VPH positivo/p16 negativo permite un seguimiento seguro con una repetición del cribado cada 2 a 3 años[46].

Nuevas combinaciones de biomarcadores, como p16, Ki-67, MCM2, TOP2A y ProExC, han mostrado un alto potencial para optimizar la detección de HSIL/CIN2-3 y reducir las colposcopias innecesarias. Un estudio prospectivo reportó que la combinación de CBL con p16/MCM2 alcanzó una sensibilidad del 96,3% y una especificidad del 42,6%, superando a la prueba de VPHar con tinción dual p16/MCM2, así como a la citología convencional o a la prueba de VPHar sola, confirmando su valor como estrategia de cribado más precisa[48].

De manera complementaria, un panel integrado por TOP2A/MCM2, $p16^{INK4a}$ y la ciclina E1 discrimina eficazmente HSIL y CCU en muestras de citología líquida, con un alto rendimiento diagnóstico[49]. Otros autores demostraron que Eag1, combinado con la tinción dual de p16/Ki-67, mejoró la capacidad predictiva tras la conización, con un área bajo la curva superior a la de la tinción dual sola, proponiéndolo como un marcador emergente en el seguimiento[50]. Asimismo, la combinación de ProExC/p16 alcanzó una sensibilidad del 100% para CIN2 y una especificidad del 98% para CIN3, lo que confirma su utilidad para diferenciar lesiones de bajo y alto grado durante el seguimiento de LSIL[51]. Finalmente, el uso conjunto de $p16^{INK4a}$ y HPV E4 en tejido se asoció con una menor probabilidad de regresión de CIN2 en mujeres p16 positivas, especialmente con VPH16 o con ausencia de E4. Este hallazgo refuerza el valor del uso de biomarcadores virales celulares para predecir el curso clínico de lesiones intermedias[52].

## Metilación del ADN del huésped

La metilación del ADN del huésped ha emergido como un biomarcador prometedor para la detección de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado y CCU, debido a su papel en la regulación negativa de genes supresores de tumores inducida por la sobreexpresión de DNMT1, DNMT3A y DNMT3B. Este proceso, mediado por las oncoproteínas virales E6/E7 ocurre de manera temprana, contribuye al desarrollo de lesiones precancerosas y aumenta gradualmente con la progresión de la enfermedad, alcanzando su punto máximo en la etapa cancerosa[53].

Diversos estudios han demostrado metilación diferencial en genes como CADM1, MAL, miR124-2[54]. Por ejemplo, la metilación de POU4F3 mostró mayor sensibilidad que la citología (70,1% vs. 42,7%) y especificidad similar para CIN2+ (81,4% vs. 80,4%)[56]multicenter study aimed to provide a clinical evaluation of the CONFIDENCE™ assay, which comprises a human papillomavirus (HPV; además, alcanzó sensibilidad del 74% y especificidad del 89% para CIN3+ en mujeres hrHPV-positivas[61]. De manera similar, la metilación de PAX1 tuvo desempeño comparable a la citología (79,3% vs. 78,6%) y mayor especificidad que la genotipificación de VPH16/18 (92,5% vs. 76,8%) para CIN3+[62]. Genes como MAL y CADM1

también han mostrado resultados consistentes: en pruebas de PCR cuantitativas específicas de metilación (qMSP) su combinación alcanzó una sensibilidad del 68% y una especificidad del 75% para CIN2+, y en otro punto de corte, una sensibilidad del 84% y una especificidad del 52% (AUC 0,72) comparable al cribado citológico (66% y 79% respectivamente)[63].

Aunque ningún gen individual ha mostrado la sensibilidad y la especificidad suficientes para identificar CIN3, los paneles han demostrado un mayor rendimiento. QIAsure® (FAM19A4 y miR124-2) mostró una sensibilidad comparable a la citología (71,3% vs. 76,0%), pero menor especificidad (78,3% vs. 87,0%) para la detección de CIN3+ en mujeres VPH positivas[64]. GynTect®, un panel de seis marcadores de metilación (ASTN1, DLX1, ITGA4, RXFP3, SOX17 y ZNF671) alcanzó una sensibilidad del 67,7% para detectar CIN3+, que aumentó al 75% en mujeres ≥30 años, lo que demuestra una dependencia de la edad. Además, se observó una correlación positiva entre la puntuación de la prueba GynTect® y la gravedad de las lesiones cervicales[65]. Todo esto sugiere que GynTect® podría usarse como un método de cribado efectivo debido a su especificidad, lo que reduciría las tasas de derivación a colposcopia basadas en resultados positivos para VPHar. En un estudio prospectivo de 1.758 mujeres con VPH-ar positivo, el cribado GynTect® solo tuvo alta sensibilidad y especificidad para CIN3+, de 94,1% y 68,4%, respectivamente, y redujo las tasas de derivación para colposcopia en un 67,2%[66].

El panel de metilación FAM19A4/miR124-2 se ha consolidado como un biomarcador independiente del genotipo de VPH para CIN2/3 y para el cáncer cervical. En un estudio multicéntrico en mujeres con VPH positivas de más de 25 países, se alcanzó una tasa de positividad del 98,3% en cáncer cervical, incluyendo histotipos raros y casos hrHPV-negativos[67]. Además, la negatividad de FAM19A4/miR124-2 en mujeres con ASC-US/LSIL o VPH16 negativo se asoció con una alta probabilidad de regresión espontánea de CIN2/3 sin tratamiento (CONCERVE Study)[68]. En una cohorte china, el panel de metilación PAX1/SOX1 mostró sensibilidad del 100% y especificidad del 95,7% para distinguir LSIL- de HSIL+, con un VPP del 70,4%, superior al del VPH (61,6%). La combinación con la prueba de VPH aumentó el VPP al 81,8%[69]. Asimismo, la combinación de citología con PAX1 o con PAX1/SOX1 alcanzó una sensibilidad del 93% y una especificidad del 84–86%, confirmando su utilidad para el cribado de CCU[70].

El automuestreo ha sido implementado en varios países para aumentar la cobertura del tamizaje cervical y ha mostrado alta aceptación y precisión clínica en pruebas de VPH por PCR para detectar CIN3+, lo que respalda su uso como método primario de cribado. Aunque la citología no es confiable en estas muestras, la metilación representa una alternativa que puede realizarse directamente en el ADN extraído de mujeres VPH positivas. Un nuevo panel de metilación compuesto por ITGA4, ASCL1 y FAM19A4 alcanzó una sensibilidad del 84% y especificidad del 70%, superando a QIAsure y Gyntect ($p<0,001$) y con resultados comparables a los paneles ANKRD18CP, LHX8 y EPB41L3. Este panel podría sustituir la citología en el cribado, reduciendo las visitas médicas innecesarias y optimizando la derivación ginecológica[71]. En conjunto, la evidencia indica que los paneles multigénicos basados en metilación ofrecen mayor sensibilidad y especificidad que las pruebas comerciales actualmente disponibles, con potencial para reemplazar la citología como método de cribado, optimizar el cribado poblacional y reducir la necesidad de visitas médicas adicionales.

Las metodologías de asociación epigenómica completa (EWAS) permiten explorar el epigenoma en busca de firmas robustas de CIN2+/

CIN3 y CCU, seleccionando sitios CpG centinela trasladables a la práctica clínica[72]. En este contexto, un estudio basado en la matriz EPIC 850K identificó 409 sitios CpG diferencialmente metilados en CIN3 y CCU, destacando a PAX1 y NREP-AS1 como biomarcadores independientes; su combinación alcanzó una sensibilidad del 83%, especificidad del 87% y un AUC de 0,77 en cohortes de validación, lo que confirma la relevancia clínica de este enfoque y su potencial para optimizar estrategias de detección temprana para el CCU[72]. Sin embargo, el epigenoma cervical sigue poco caracterizado y se requieren ensayos clínicos aleatorizados para confirmar estos hallazgos. Hasta ahora, solo se ha realizado un EWAS completo que identificó cuatro genes candidatos (CA10, DPP10, FMN2, HAS1)[73]. Estudios de menor tamaño muestral han reportado biomarcadores adicionales como SLC6A5, SOX1, SOX14 y TBX20, siendo especialmente relevantes SOX1 y SOX14 para la detección de adenocarcinoma cervical y carcinoma escamoso[73].

Otro análisis de metilación genómica identificó paneles novedosos (JAM3/ANKRD18CP, C13ORF18/JAM3/ANKRD18CP y JAM3/GFRA1/ANKRD18CP), con sensibilidades de 76–77% y especificidades de 81–83% para CIN2+, superando la especificidad de la prueba de hrHPV (42%). Estos resultados sugieren que los paneles de metilación podrían reducir las colposcopias innecesarias en mujeres derivadas por citología anormal[74].Un estudio de 2023 identificó, mediante el modelado de árboles de decisión, el panel ANKRD18CP, LHX8 y EPB41L3 como el más robusto, con AUC de 0,83–0,84, sensibilidades del 82–84% y especificidades del 71–74% en cohortes de automuestreo, y con desempeño consistente en condiciones reales[75].

Un estudio reciente identificó y validó un panel de cinco marcadores de metilación (FMN2, EDNRB, ZNF671, TBXT y MOS) utilizando la base de datos TCGA-CESC y tres cohortes internacionales (EE. UU., Sudáfrica y Vietnam). Mediante QM-MSP en aproximadamente 500 muestras de tejido y frotis cervicales, el panel mostró alta sensibilidad y especificidad para CIN3+ y carcinoma escamoso: en tejidos alcanzó AUC cercano a 1,0, y en frotis cervicales logró sensibilidades de hasta 87% y especificidades de 95%, con buen rendimiento en la discriminación de HSIL frente a LSIL/normal. Incluso los carcinomas HPV negativos presentaron hipermetilación de estos genes, consolidando este panel como una herramienta molecular prometedora para el cribado y el cribado de lesiones de alto riesgo, aunque requiere validación prospectiva en grandes cohortes[76].

## MicroARN (miRNA)

Los microARN (miARN) son reguladores postranscripcionales clave en la carcinogénesis del cáncer de cuello uterino (CCU). La infección persistente por VPH de alto riesgo (VPHar) y las oncoproteínas E6/E7 alteran la expresión y el epigenoma, favoreciendo la replicación viral, la inestabilidad genómica y la transformación maligna[15]. Entre los oncomiRNAs más relevantes se incluyen miR-10a, miR-19, miR-21, miR-29a, miR-126-3p, miR-146b, miR-155, miR-182 y miR-20b-5p, cuya sobreexpresión favorece la proliferación, invasión, migración celular y resistencia a la apoptosis, asociándose con mal pronóstico y menor supervivencia global[77]. En contraste, la pérdida de miRNAs con funciones supresoras, como miR-23-3p, miR-4262, miR-143, miR-34a, miR-125a y miR-218, elimina mecanismos de control que contribuyen a la invasión, la metástasis y la resistencia terapéutica[77].

Un ejemplo bien caracterizado es la sobreexpresión de miR-21, que reprime RECK y favorece la proliferación y la migración en células transformadas por HPV16 (CaSki y SiHa)[78]. Además, miR-21 regula negativamente otras dianas críticas como PTEN, RHOB, PI3K/

Akt, PDCD4, STAT3 y NF-κB, todas vinculadas a la progresión tumoral[79]. Por el contrario, la pérdida o disminución de miRNA supresores durante la infección persistente por VPHar elimina mecanismos de control y activa vías oncogénicas. La reducción de miR-34a, un regulador clave mediado por p53, se asocia con la pérdida de apoptosis y con proliferación descontrolada, mientras que la disminución de miR-218 se vincula con una mayor capacidad metastásica y un peor pronóstico, al regular genes de adhesión y migración celular[80].

La modulación de la expresión de miARN inducida por el VPH favorece simultáneamente la replicación viral, la persistencia de la infección y la transformación maligna, alterando procesos celulares como la inestabilidad genómica, la progresión tumoral, la migración, la invasión y las respuestas inflamatorias[15]. Estos miARN desregulados también activan vías proinflamatorias, aumentando la producción de citocinas y creando un microambiente tumoral que refuerza la inflamación crónica y potencia la progresión de las lesiones cervicales. En conjunto, estos mecanismos evidencian la compleja interacción entre la infección persistente por VPH, la alteración de los perfiles de miARN y la dinámica inflamatoria en la patogénesis del cáncer de cuello uterino (CCU)[81].

Los miARN se perfilan como biomarcadores pronósticos no invasivos de gran valor clínico. Sus niveles de expresión se correlacionan con el estadio tumoral, la presencia de metástasis y la supervivencia global, lo que los convierte en herramientas útiles para la estratificación del riesgo y la planificación de terapias personalizadas[79]. La Tabla 2 muestra algunos de los ejemplos más frecuentes.

**Tabla 2.**

Principales funciones de las oncoproteínas E5, E6 y E7 en el proceso de carcinogénesis del cáncer de cuello uterino (tomado y adaptado de Bhattacharjee y colaboradores) [14].

| Hallmarks del cáncer asociados | Funciones principales |
|---|---|
| E6 | |
| Evasión de la apoptosis: resistencia a la muerte celular programada. | · Degradación de p53 vía ubiquitina-proteasoma (complejo E6/E6AP/p53), lo que bloquea la apoptosis.<br>· Inhibición de Bak, Bax y FADD, lo que suprime la cascada apoptótica.<br>· Activación de NF-κB y proteínas antiapoptóticas (cIAP-2). |
| Señales proliferativas sostenidas. | · Inhibición de p300/CBP y modulación del ciclo celular.<br>· Estimulación indirecta de la proliferación por pérdida del control de los puntos de control. |
| Inmortalidad replicativa. Evitando la senescencia. | · Inmortalización celular mediante activación de hTERT vía c-Myc y Sp1, y degradación de NFX1-91.<br>· Estabilización de transcritos oncogénicos. |
| Invasión y metástasis activadas. | · Regulación negativa de proteínas de adhesión celular (SCRIB, MAGI-1/2/3, fibulina 1).<br>· Promoción de la migración y de las metástasis vía ROS y degradación de la matriz extracelular. |
| Inestabilidad genómica y mutaciones. | · Inducción de inestabilidad genómica a través de la regulación positiva de APOBEC3, la inhibición de XRCC1 y otras proteínas de reparación del ADN. |

| Hallmarks del cáncer asociados | Funciones principales |
|---|---|
| Evasión del sistema inmune. | · Supresión de IRF-3 e IFN-α/TYK2.<br>· Bloqueo de la respuesta antiviral del huésped. |
| Inducción de angiogénesis. | · Inducción indirecta de la angiogénesis mediante la interacción con E7 (VEGF, IL-8). |
| **E7** | |
| Señales proliferativas sostenidas. | · Inactivación y degradación de pRb y de miembros de la familia pocket (p107, p130), liberando E2F y promoviendo la entrada descontrolada en la fase S. |
| Evasión de supresores de crecimiento. | · Inactivación de p21 y p27 - desregulación de la ciclina A/E-CDK2. |
| Inestabilidad genómica. | · Mediante la sobreexpresión de centrosomas, lo que causa aneuploidía. |
| Invasión y metástasis. | · Sobreexpresión de MMP-9, lo que favorece la degradación de la matriz extracelular. |
| Inflamación promotora de tumores. | · Modulación de inflamación crónica por unión a TLR9 e interferencia con señalización IFN-γ/cGAS-STING |
| **E6/E7** | |
| Invasión y metástasis; reprogramación del metabolismo energético. | · Regulación negativa de TIMP-2 y RECK, lo que potencia la actividad de MMPs.<br>· Regulación positiva de GLUT1 y piruvato quinasa (alteración metabólica). |
| Inducción de angiogénesis. | · Regulación negativa de maspina y trombospondina-1 sobreexpresión de VEGF e IL-8.<br>· Aumentan la actividad del factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de las células B activadas (NF-κB), vinculando directamente la expresión del oncogén viral con las vías de señalización inflamatoria que impulsan la oncogénesis |
| **E5, E6 y E7** | |
| Invasión y metástasis | · Activan la vía inflamatoria COX-PG y promoviendo un estado proinflamatorio que apoya la progresión tumoral<br>· Aumentan la expresión de citocinas proinflamatorias, lo que amplifica la inflamación crónica y crea un ciclo de retroalimentación que favorece la carcinogénesis impulsada por el VPH.<br>· Recluta células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) y otras células inmunes inmunosupresoras, que inhiben las respuestas antitumorales y facilitan la progresión tumoral.<br>· activa el factor de transcripción NF-κB, vinculando las oncoproteínas virales con vías inflamatorias como COX-PG, que incrementan citocinas proinflamatorias, mantienen un ciclo de retroalimentación inflamatoria y promueven la supervivencia y proliferación celular |

El potencial de los miARN como biomarcadores se ha explorado en lesiones de bajo grado. En uno de los primeros estudios, la detección de miR-29a en células exfoliadas cervicales mostró alta sensibilidad (92,6%), especificidad (80,7%), valor predictivo negativo (98,3%) y valor predictivo positivo (46,2%) para identificar lesiones de alto grado no detectadas en pacientes con LSIL/CIN1, aunque se requieren más investigaciones en población general para confirmar estos hallazgos[78].

La mayoría de los métodos de detección basados en miARN emplean biomarcadores únicos, lo que limita su sensibilidad y especificidad. Para superar esta restricción, se desarrolló un panel sérico que combina SCC Ag con miR-29a, miR-25 y miR-486-5p para el diagnóstico temprano del cáncer cervical. En la fase de descubrimiento (140 casos y 140 controles), alcanzó una sensibilidad del 88,6% y una especificidad del 92,9 %, resultados validados en una cohorte independiente con sensibilidad del 80% y especificidad del 96,7%, lo que respalda su utilidad como prueba de biopsia líquida no invasiva para la detección precoz[82]. Un estudio evaluó un panel de cinco miARN (miR-126-3p, miR-451a, miR-144-3p, miR-20b-5p y miR-155-5p) en citología en base líquida y moco cervical de mujeres con lesiones: desde tejido normal hasta neoplasias cervicales. Se reportó un alto rendimiento diagnóstico (AUC 0,89–0,96) cuando se combinó en un nomograma junto con genotipo de VPH y edad, lo que evidencia su potencial como herramienta de cribado[83].

Gracias a su notable estabilidad frente a la degradación por ARNasa, los miRNA circulantes en plasma y suero se perfilan como biomarcadores no invasivos de gran utilidad clínica. Un estudio demostró una correlación significativa entre los perfiles séricos y cervicales, así mismo, se observó mayor expresión de miR-21, miR-146a, miR-155, miR-182 y miR-200c, y menor expresión de miR-145, todos asociados con lesiones cervicales, lo que respalda su aplicación en estrategias no invasivas para la detección de CCU[84].

Otro trabajo desarrolló un clasificador plasmático basado en seis miARN (miR-26b-5p, miR-146b-5p, miR-191-5p, miR-484, miR-574-3p y miR-625-3p), que mostró una eficacia diagnóstica moderada a alta (AUC consistente) para discriminar lesiones de alto grado, CCU y controles. Estos miRNAs están implicados en la regulación de genes asociados con la proliferación celular, la vía MAPK y la señalización Wnt, lo que respalda su potencial como biomarcadores no invasivos capaces de mejorar la eficacia del cribado de lesiones cervicales[85]. Un estudio reciente mostró que los perfiles de miARN en orina reflejan de manera consistente los hallazgos en suero, raspado cervical y tejido tumoral, lo que posiciona a la orina como una fuente no invasiva de gran valor clínico. En particular, el panel urinario integrado por miR-145-5p, miR-34a-5p y miR-218-5p alcanzó 100% de sensibilidad y 92,8% de especificidad para diferenciar lesiones precancerosas del cáncer frente a controles sanos. Además, la sobreexpresión de oncomiRNAs (miR-21, miR-199a, miR-155-5p) y la disminución de supresores (miR-34a, miR-145, miR-218) se correlacionaron con la progresión tumoral y con parámetros clínicos asociados al VPH de alto riesgo. De manera destacada, miR-34a-5p y miR-218-5p se identificaron como factores pronósticos independientes de la supervivencia global, lo que refuerza su utilidad en la estratificación de riesgo. Estos hallazgos consolidan el potencial de los miARN urinarios como herramienta de cribado y seguimiento, con ventajas prácticas, como la recolección sencilla y la posible integración en programas poblacionales, especialmente en entornos de recursos limitados. No obstante, se requiere validar estos resultados en cohortes amplias y estandarizar los procedimientos de muestreo y análisis antes de su aplicación clínica rutinaria[86].

Evidencias crecientes vinculan los miRNA con la progresión y el pronóstico del cáncer de cuello uterino (CCU). Un estudio identificó miR-216b-5p,

miR-585-5p y miR-7641 como predictores de mal pronóstico, cuyos genes diana participan en vías oncogénicas e inmunológicas, lo que sugiere su potencial como marcadores clínicos, aunque requieren validación en cohortes prospectivas amplias[86]. Asimismo, la disminución de miR-214-5p se asoció con menor respuesta a radioterapia, atribuida al aumento de ROCK1. El aumento exógeno de miR-214-5p regula específicamente ROCK1 y mejora la sensibilidad del CCU a la radioterapia[87].

De igual forma, se reportó una expresión reducida de miR-126 en tejidos de CCU frente a tejidos normales, correlacionada con invasión linfática, metástasis a distancia, estadio FIGO avanzado y mayor grado histológico. Además, niveles bajos de miR-126 se asociaron con una peor supervivencia global y constituyeron un factor pronóstico independiente. En conjunto, estos hallazgos refuerzan el valor de los miRNA como biomarcadores pronósticos y potenciales moduladores terapéuticos en el CCU, aunque su aplicación clínica requiere validación multicéntrica y estandarización metodológica antes de su incorporación rutinaria[78].

La evidencia respalda a los miRNA como biomarcadores prometedores en el CCU para detección temprana y seguimiento de la progresión, con capacidad de diferenciar lesiones de bajo y alto grado, lo que les otorga valor en el cribado posterior al cribado con ADN-VPH en mujeres con ASCUS, LSIL o HSIL. Sin embargo, su aplicación clínica requiere una validación multicéntrica y cohortes más amplias. La expresión de los miRNAs varía incluso dentro del mismo tipo tumoral, lo que dificulta la identificación de marcadores universales. Aunque algunos muestran valor diagnóstico o pronóstico, su desempeño aislado es limitado, por lo que se requieren estudios genómicos integrales y su combinación con métodos convencionales, como la citología, para garantizar una detección confiable y una implementación efectiva en programas de prevención y control del cáncer cervical.

## Perspectivas y aplicaciones futuras

La integración de biomarcadores moleculares en los programas de cribado de CCU representa una oportunidad para avanzar hacia estrategias de medicina de precisión. En el corto plazo, el uso de paneles combinados de inmunohistoquímica (p16^INK4a^, Ki-67, MCM2, TOP2A), microARN circulantes y firmas de metilación viral y del huésped podría complementar los métodos actuales, optimizando la estratificación de riesgo y reduciendo las intervenciones innecesarias. A mediano plazo, el desarrollo de plataformas de alto rendimiento, como la epigenómica completa (EWAS) y la transcriptómica, facilitará la identificación de biomarcadores robustos y reproducibles aplicables en escenarios clínicos reales. Además, la incorporación de técnicas mínimamente invasivas como el automuestreo y las biopsias líquidas de suero, plasma, orina y exosomas amplía el alcance poblacional y reduce las barreras de acceso, particularmente en regiones con recursos limitados. Estas estrategias no solo mejorarán la detección temprana y el cribado, sino que también permitirán un seguimiento dinámico de la progresión y de la respuesta terapéutica, abriendo la puerta a modelos de cribado adaptados al riesgo individual.

## Conclusiones

El progreso en la comprensión de los mecanismos epigenéticos y transcriptómicos asociados al CCU ha consolidado los biomarcadores moleculares como candidatos promete-

dores para el cribado y el pronóstico. Aunque la evidencia actual demuestra su capacidad para mejorar la sensibilidad, la especificidad y la costo efectividad de los programas de detección, persisten retos relacionados con la heterogeneidad metodológica, la estandarización de ensayos y la validación en cohortes diversas.

La futura incorporación de paneles multibiomarcadores, basados en tecnologías no invasivas y en estrategias de automuestreo, podría transformar los algoritmos diagnósticos tradicionales y contribuir a reducir la carga global del CCU. Para ello, serán esenciales estudios multicéntricos, de validación prospectiva e integración de cohortes vacunadas, que garanticen la traslación efectiva de estos avances a la práctica clínica y a las políticas de salud pública.

**Financiamiento** Ninguno.

**Conflicto de interés** La autora declara que la investigación se realizó sin relaciones comerciales ni financieras que pudieran interpretarse como un posible conflicto de interés.

**Contribución de autoría** El autor declara que el manuscrito es original y que no ha sido presentado, total o parcialmente, previamente.

## Referencias


1. Hull R, Mbele M, Makhafola T, et al. Cervical cancer in low and middle-income countries (Review). Oncology Letters. [Internet] 2020;20(3):2058-2074. Disponible en: https://doi.org/10.3892/ol.2020.11754

2. Li Z, Liu P, Yin A, et al. Global landscape of cervical cancer incidence and mortality in 2022 and predictions to 2030: The urgent need to address inequalities in cervical cancer. International Journal of Cancer. [Internet] 2025;157(2):288-297. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ijc.35369

3. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. International Journal of Cancer. [Internet] 2017;141(4):664-670. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ijc.30716

4. Bowden SJ, Doulgeraki T, Bouras E, et al. Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies. BMC Medicine. [Internet] 2023;21(1):274. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12916-023-02965-w

5. Tekalign T, Teshome M. Prevalence and determinants of late-stage presentation among cervical cancer patients, a systematic review and meta-analysis. Ekwunife OI, ed. PLOS ONE. [Internet] 2022;17(4):e0267571. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267571

6. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database of Systematic Reviews. [Internet] 2017;2018(7). Disponible en: https://doi.org/10.1002/14651858.cd008587.pub2

7. Haedicke J, Iftner T. Human papillomaviruses and cancer. Radiotherapy and Oncology. [Internet] 2013;108(3):397-402. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.06.004

8. Volkova L V., Pashov AI, Omelchuk NN. Cervical Carcinoma: Oncobiology and Biomarkers. International Journal of Molecular Sciences. [Internet] 2021;22(22):12571. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms222212571

9. de Sanjose S, Quint WGV, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol. [Internet] 2010;11(11):1048-1056. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70230-8

10. Senapati R, Senapati NN, Dwibedi B. Molecular mechanisms of HPV mediated neoplastic progression. Infectious Agents and Cancer. [Internet] 2016;11(1):59. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13027-016-0107-4

11. Chu D, Liu T, Yao Y. Implications of viral infections and oncogenesis in uterine cervical carcinoma etiology and pathogenesis. Frontiers in Microbiology. [Internet] 2023;14. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1194431

12. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nature Reviews Cancer. [Internet] 2002;2(5):342-350. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nrc798

13. Fernandes JV, De Medeiros Fernandes TAA, De Azevedo JCV, et al. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (Review). Oncology Letters. [Internet] 2015;9(3):1015-1026. Disponible en: https://doi.org/10.3892/ol.2015.2884

14. Bhattacharjee R, Das SS, Biswal SS, et al. Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: Molecular pathways and targeted therapeutic strategies. Critical Reviews in Oncology/Hematology. [Internet] 2022;174:103675. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103675

15. Parvizi M, Vaezi M, Jeddi F, et al. The role and diagnostic value of deregulated miRNAs in cervical cancer. Discover Oncology. [Internet] 2025;16(1):922. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s12672-025-02744-4

16. Molina MA, Carosi Diatricch L, Castany Quintana M, Melchers WJ, Andralojc KM. Cervical cancer risk profiling: molecular biomarkers predicting the outcome of hrHPV infection. Expert Review of Molecular Diagnostics. [Internet] 2020;20(11):1099-1120. Disponible en: https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1835472

17. Lucksom PG, Sherpa ML, Pradhan A, Lal S, Gupta C. Advances in HPV Screening Tests for Cervical Cancer—A Review. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. [Internet] 2022;72(1):13-18. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s13224-021-01569-9

18. The ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS)* Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. American Journal of Obstetrics and Gynecology. [Internet] 2003;188(6):1383-1392. Disponible en: https://doi.org/10.1016/s0002-9378(03)00418-6

19. Gilham C, Sargent A, Kitchener HC, Peto J. HPV testing compared with routine cytology in cervical screening: long-term follow-up of ARTISTIC RCT. Health Technology Assessment. [Internet] 2019;23(28):1-44. Disponible en: https://doi.org/10.3310/hta23280

20. Ogilvie GS, van Niekerk D, Krajden M, et al. Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial. Obstetrical & Gynecological Survey. [Internet] 2018;73(11):632-634. Disponible en: https://doi.org/10.1097/ogx.0000000000000608

21. Siebers AG, Arbyn M, Melchers WJG, et al. Effectiveness of two strategies to follow-up ASC-US and LSIL screening results in The Netherlands using repeat cytology with or without additional hrHPV testing: a retrospective cohort study. Cancer Causes & Control. [Internet] 2014;25(9):1141-1149. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s10552-014-0414-2

22. Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. [Internet] 2020;26(5):579-583. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.09.006

23. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. American Journal of Obstetrics and Gynecology. [Internet] 2012;206(1):46.e1-46.e11. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.024

24. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV Infection Among Females in the United States. JAMA. [Internet] 2007;297(8):813. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.297.8.813

25. Kang L-N, Jeronimo J, Qiao Y-L, et al. Optimal Positive Cutoff Points for careHPV Testing of Clinician- and Self-Collected Specimens in Primary Cervical Cancer Screening: an Analysis from Rural China. Tang Y-W, ed. Journal of Clinical Microbiology. [Internet] 2014;52(6):1954-1961. Disponible en: https://doi.org/10.1128/jcm.03432-13

26. Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries ALM, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: A systematic review and meta-analysis. Gynecologic Oncology. [Internet] 2012;125(2):500-507. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.01.015

27. Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, Arbyn M. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. Journal of Clinical Virology. [Internet] 2016;76:S49-S55. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.11.015

28. Constandinou-Williams C, Collins SI, Roberts S, Young LS, Woodman CBJ, Murray PG. Is Human Papillomavirus Viral Load a Clinically Useful Predictive Marker? A Longitudinal Study. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. [Internet] 2010;19(3):832-837. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-09-0838

29. Kim J, Kim BK, Jeon D, et al. Type-Specific Viral Load and Physical State of HPV Type 16, 18, and 58 as Diagnostic Biomarkers

for High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions or Cervical Cancer. Cancer Research and Treatment. [Internet] 2020;52(2):396-405. Disponible en: https://doi.org/10.4143/crt.2019.152

30. Cao M, Wang Y, Wang D, et al. Increased High-Risk Human Papillomavirus Viral Load Is Associated With Immunosuppressed Microenvironment and Predicts a Worse Long-Term Survival in Cervical Cancer Patients. American Journal of Clinical Pathology. [Internet] 2020;153(4):502-512. Disponible en: https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz186

31. van den Heuvel CNAM, Loopik DL, Ebisch RMF, et al. RNA-based high-risk HPV genotyping and identification of high-risk HPV transcriptional activity in cervical tissues. Modern Pathology. [Internet] 2020;33(4):748-757. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41379-019-0369-7

32. Benevolo M, Vocaturo A, Caraceni D, et al. Sensitivity, Specificity, and Clinical Value of Human Papillomavirus (HPV) E6/E7 mRNA Assay as a Triage Test for Cervical Cytology and HPV DNA Test. Journal of Clinical Microbiology. [Internet] 2011;49(7):2643-2650. Disponible en: https://doi.org/10.1128/jcm.02570-10

33. Cattani P, Zannoni GF, Ricci C, et al. Clinical Performance of Human Papillomavirus E6 and E7 mRNA Testing for High-Grade Lesions of the Cervix. Journal of Clinical Microbiology. [Internet] 2009;47(12):3895-3901. Disponible en: https://doi.org/10.1128/jcm.01275-09

34. Ge Y, Christensen P, Luna E, Armylagos D, Schwartz MR, Mody DR. Performance of <scp>A</scp> ptima and <scp>C</scp> obas <scp>HPV</scp> testing platforms in detecting high-grade cervical dysplasia and cancer. Cancer Cytopathology. [Internet] 2017;125(8):652-657. Disponible en: https://doi.org/10.1002/cncy.21875

35. Macedo ACL, Gonçalves JCN, Bavaresco DV, Grande AJ, Chiaramonte Silva N, Rosa MI. Accuracy of mRNA HPV Tests for Triage of Precursor Lesions and Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Oncology. [Internet] 2019;2019:1-14. Disponible en: https://doi.org/10.1155/2019/6935030

36. Bruno MT, Ferrara M, Fava V, Barrasso G, Panella MM. A prospective study of women with ASCUS or LSIL pap smears at baseline and HPV E6/E7 mRNA positive: a 3-year follow-up. Epidemiology and Infection. [Internet] 2018;146(5):612-618. Disponible en: https://doi.org/10.1017/s0950268818000250

37. Duvlis S, Popovska-Jankovic K, Arsova ZS, Memeti S, Popeska Z, Plaseska-Karanfilska D. HPV E6/E7 mRNA versus HPV DNA biomarker in cervical cancer screening of a group of Macedonian women. Journal of Medical Virology. [Internet] 2015;87(9):1578-1586. Disponible en: https://doi.org/10.1002/jmv.24199

38. Lindroth Y, Borgfeldt C, Thorn G, Bodelsson G, Forslund O. Population-based primary HPV mRNA cervical screening compared with cytology screening. Preventive Medicine. [Internet] 2019;124:61-66. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.04.021

39. Sørbye SW, Fismen S, Gutteberg TJ, Mortensen ES, Skjeldestad FE. Primary cervical cancer screening with an HPV mRNA test: a prospective cohort study. BMJ Open.

[Internet] 2016;6(8):e011981. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011981

40. Sørbye S, Falang BM, Antonsen M, Mortensen E. Genotype-Specific HPV mRNA Triage Improves CIN2+ Detection Efficiency Compared to Cytology: A Population-Based Study of HPV DNA-Positive Women. Pathogens. [Internet] 2025;14(8):749. Disponible en: https://doi.org/10.3390/pathogens14080749

41. Hsu Y-W, Huang R-L, Su P-H, et al. Genotype-specific methylation of HPV in cervical intraepithelial neoplasia. Journal of Gynecologic Oncology. [Internet] 2017;28(4):e56. Disponible en: https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e56

42. Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. Differential Methylation of the HPV 16 Upstream Regulatory Region during Epithelial Differentiation and Neoplastic Transformation. Ramqvist T, ed. PLoS ONE. [Internet] 2011;6(9):e24451. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024451

43. Kalantari M, Osann K, Calleja-Macias IE, et al. Methylation of human papillomavirus 16, 18, 31, and 45 L2 and L1 genes and the cellular DAPK gene: Considerations for use as biomarkers of the progression of cervical neoplasia. Virology. [Internet] 2014;448:314-321. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.10.032

44. Wentzensen N, Sun C, Ghosh A, et al. Methylation of HPV18, HPV31, and HPV45 genomes and cervical intraepithelial neoplasia grade 3. Journal of the National Cancer Institute. [Internet] 2012;104(22):1738-1749. Disponible en: https://doi.org/10.1093/jnci/djs42

45. Wentzensen N, Sun C, Ghosh A, et al. Methylation of HPV18, HPV31, and HPV45 Genomes and Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. [Internet] 2012;104(22):1738-1749. Disponible en: https://doi.org/10.1093/jnci/djs425

46. Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M, et al. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. The Lancet Oncology. [Internet] 2013;14(2):168-176. Disponible en: https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70529-6

47. Molina MA, Carosi Diatricch L, Castany Quintana M, Melchers WJG, Andralojc KM. Cervical cancer risk profiling: molecular biomarkers predicting the outcome of hrHPV infection. Expert Review of Molecular Diagnostics. [Internet] 2020;20(11):1099-1120. Disponible en: https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1835472

48. Liu Y, Wen L, Jiang L, Xu J, Meng Y, Yang W. Immunocytochemical staining for p16, Ki-67, and MCM2 in the detection of cervical lesions and cancer: a prospective observational study. Translational Cancer Research. [Internet] 2025;14(5):3201-3211. Disponible en: https://doi.org/10.21037/tcr-2025-802

49. Del Moral-Hernández O, Hernández-Sotelo D, Alarcón-Romero L del C, et al. TOP2A/MCM2, p16INK4a, and cyclin E1 expression in liquid-based cytology: a biomarkers panel for progression risk of cervical premalignant lesions. BMC Cancer. [Internet] 2021;21(1):39. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12885-020-07740-1

50. Qiu S, Wang Q, Jiang H, Feng L. Immunohistochemistry staining of Eag1 and p16/Ki-67 can help improve the management of patients with cervical intraepithelial Neoplasia after cold knife conversion. Diagnostic Pathology. [Internet] 2024;19(1):97. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13000-024-01523-z

51. Usta ZT, Yilmaz ZS, Ersoz S, Mungan SA, Cobanoglu U, Guven S. Comparison of ProExC and p16ink4a Biological Markers in Lesional Smears With the Immunocytochemical Method and Relationship With Human Papillomavirus in Liquid-based Cervicovaginal Specimens. Journal of Cytology. [Internet] 2025;42(1):20-26. Disponible en: https://doi.org/10.4103/joc.joc_57_24

52. Damgaard R, Jenkins D, Stoler MH, et al. <scp> p16 INK4a </scp> and <scp>HPV E4</scp> immunohistochemistry for the prediction of regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2—A historical cohort study. International Journal of Cancer. [Internet] 2025;157(7):1294-1303. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ijc.35469

53. Verlaat W, Van Leeuwen RW, Novianti PW, et al. Host-cell DNA methylation patterns during high-risk HPV-induced carcinogenesis reveal a heterogeneous nature of cervical pre-cancer. Epigenetics. [Internet] 2018;13(7):769-778. Disponible en: https://doi.org/10.1080/15592294.2018.1507197

54. Zhou L, Qiu Q, Zhou Q, et al. Long-read sequencing unveils high-resolution HPV integration and its oncogenic progression in cervical cancer. Nature Communications. [Internet] 2022;13(1):2563. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41467-022-30190-1

55. De Strooper LMA, Meijer CJLM, Berkhof J, et al. Methylation Analysis of the FAM19A4 Gene in Cervical Scrapes Is Highly Efficient in Detecting Cervical Carcinomas and Advanced CIN2/3 Lesions. Cancer Prevention Research. [Internet] 2014;7(12):1251-1257. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-14-0237

56. Kocsis A, Takács T, Jeney C, et al. Performance of a new HPV and biomarker assay in the management of hrHPV positive women: Subanalysis of the ongoing multicenter TRACE clinical trial ( n > 6,000) to evaluate POU4F3 methylation as a potential biomarker of cervical precancer and cancer. International Journal of Cancer. [Internet] 2017;140(5):1119-1133. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ijc.30534

57. Vasiljević N, Scibior-Bentkowska D, Brentnall AR, Cuzick J, Lorincz AT. Credentialing of DNA methylation assays for human genes as diagnostic biomarkers of cervical intraepithelial neoplasia in high-risk HPV positive women. Gynecologic Oncology. [Internet] 2014;132(3):709-714. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.02.001

58. Li N, He Y, Mi P, Hu Y. ZNF582 methylation as a potential biomarker to predict cervical intraepithelial neoplasia type III/worse. Medicine. [Internet] 2019;98(6):e14297. Disponible en: https://doi.org/10.1097/md.0000000000014297

59. Kan Y-Y, Liou Y-L, Wang H-J, et al. PAX1 Methylation as a Potential Biomarker for Cervical Cancer Screening. International Journal of Gynecological Cancer. [Internet] 2014;24(5):928-934. Disponible en: https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000155

60. Lorincz AT. Virtues and Weaknesses of DNA Methylation as a Test for Cervical Cancer Prevention. Acta Cytologica. [Internet]

2016;60(6):501-512. Disponible en: https://doi.org/10.1159/000450595

61. Pun PB, Liao Y-P, Su P-H, et al. Triage of high-risk human papillomavirus-positive women by methylated POU4F3. Clinical Epigenetics. [Internet] 2015;7(1):85. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13148-015-0122-0

62. Chang C-L, Ho S-C, Su Y-F, et al. DNA methylation marker for the triage of hrHPV positive women in cervical cancer screening: Real-world evidence in Taiwan. Gynecologic Oncology. [Internet] 2021;161(2):429-435. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.02.011

63. Overmeer RM, Louwers JA, Meijer CJLM, et al. Combined CADM1 and MAL promoter methylation analysis to detect (pre-)malignant cervical lesions in high-risk HPV-positive women. International Journal of Cancer. [Internet] 2011;129(9):2218-2225. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ijc.25890

64. Bonde J, Floore A, Ejegod D, et al. Methylation markers FAM19A4 and miR124 -2 as triage strategy for primary human papillomavirus screen positive women: A large European multicenter study. International Journal of Cancer. [Internet] 2021;148(2):396-405. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ijc.33320

65. Shi L, Yang X, He L, et al. Promoter hypermethylation analysis of host genes in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers on histological cervical specimens. BMC Cancer. [Internet] 2023;23(1):168. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12885-023-10628-5

66. Zhang L, Zhao X, Hu S, et al. Triage performance and predictive value of the human gene methylation panel among women positive on self-collected <scp>HPV</scp> test: Results from a prospective cohort study. International Journal of Cancer. [Internet] 2022;151(6):878-887. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ijc.34041

67. Vink FJ, Meijer CJLM, Clifford GM, et al. FAM19A4/miR124-2 methylation in invasive cervical cancer: A retrospective cross-sectional worldwide study. International Journal of Cancer. [Internet] 2020;147(4):1215-1221. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ijc.32614

68. Kremer WW, Dick S, Heideman DAM, et al. Clinical Regression of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Is Associated With Absence of FAM19A4/miR124-2 DNA Methylation (CONCERVE Study). Journal of Clinical Oncology. [Internet] 2022;40(26):3037-3046. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.21.02433

69. Zhang L, Yu J, Huang W, Zhang H, Xu J, Cai H. A Sensitive and Simplified Classifier of Cervical Lesions Based on a Methylation-Specific PCR Assay: A Chinese Cohort Study. Cancer Management and Research. [Internet] 2020; 12:2567-2576. Disponible en: https://doi.org/10.2147/cmar.s246103

70. Lai H, Ou Y, Chen T, et al. PAX 1 / SOX 1 DNA methylation and cervical neoplasia detection: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group ( TGOG ) study. Cancer Medicine. [Internet] 2014;3(4):1062-1074. Disponible en: https://doi.org/10.1002/cam4.253

71. de Waard J, Bhattacharya A, de Boer MT, et al. Methylation Analysis to Detect CIN3+ in High-Risk Human Papillomavirus-Positive Self-Samples From the Population-Based Cervical Cancer Screening Program. Modern

Pathology. [Internet] 2024;37(8):100528. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.modpat.2024.100528

72. Bowden SJ, Bodinier B, Paraskevaidi M, et al. DNA methylation signatures of cervical pre-invasive and invasive disease: An epigenome-wide association study. International Journal of Cancer. [Internet] 2025;157(2):305-316. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ijc.35406

73. El-Zein M, Cheishvili D, Gotlieb W, et al. Genome-wide DNA methylation profiling identifies two novel genes in cervical neoplasia. International Journal of Cancer. [Internet] 2020;147(5):1264-1274. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ijc.32880

74. Boers A, Wang R, van Leeuwen RW, et al. Discovery of new methylation markers to improve screening for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3. Clinical Epigenetics. [Internet] 2016;8(1):29. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13148-016-0196-3

75. de Waard J, Bhattacharya A, de Boer MT, et al. Identification of a methylation panel as an alternative triage to detect CIN3+ in hrHPV-positive self-samples from the population-based cervical cancer screening programme. Clinical Epigenetics. [Internet] 2023;15(1):103. d Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13148-023-01517-6

76. Fackler MJ, Pleas M, Li Y, et al. Discovery and technical validation of high-performance methylated DNA markers for the detection of cervical lesions at risk of malignant progression in low- and middle-income countries. Clinical Epigenetics. [Internet] 2024;16(1):56. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13148-024-01669-z

77. Rahimi-Moghaddam A, Ghorbanmehr N, Gharbi S, Nili F, Korsching E. Interplay of miR-542, miR-126, miR-143 and miR-26b with PI3K-Akt is a Diagnostic Signal and Putative Regulatory Target in HPV-Positive Cervical Cancer. Biochemical Genetics. [Internet] 2025;63(3):2760-2780. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s10528-024-10837-y

78. Yang Y, Song K, Chang H, Chen L. Decreased expression of microRNA-126 is associated with poor prognosis in patients with cervical cancer. Diagnostic Pathology. [Internet] 2014;9(1):220. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13000-014-0220-x

79. Shakeri A, Ghanbari M, Tasbandi A, Sahebkar A. Regulation of <scp>microRNA</scp> -21 expression by natural products in cancer. Phytotherapy Research. [Internet] 2021;35(7):3732-3746. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ptr.7069

80. Knerr S, Guo B, Mittendorf KF, et al. Risk-reducing surgery in unaffected individuals receiving cancer genetic testing in an integrated health care system. Cancer. [Internet] 2022;128(16):3090-3098. Disponible en: https://doi.org/10.1002/cncr.34349

81. Gao D, Zhang Y, Zhu M, Liu S, Wang X. miRNA Expression Profiles of HPV-Infected Patients with Cervical Cancer in the Uyghur Population in China. Tornesello ML, ed. PLOS ONE. [Internet] 2016;11(10):e0164701. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164701

82. Du S, Zhao Y, Lv C, Wei M, Gao Z, Meng X. Applying Serum Proteins and MicroRNA as Novel Biomarkers for Early-Stage Cervical Cancer Detection. Scientific Reports. [Internet] 2020;10(1):9033. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41598-020-65850-z

83. Kotani K, Iwata A, Kukimoto I, et al. Nomogram for predicted probability of cervical cancer and its precursor lesions using miRNA in cervical mucus, HPV genotype and age. Scientific Reports. [Internet] 2022;12(1):16231. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41598-022-19722-3

84. Okoye JO, Ngokere AA, Onyenekwe CC, Erinle CA. Comparable expression of miR-let-7b, miR-21, miR-182, miR-145, and p53 in serum and cervical cells: Diagnostic implications for early detection of cervical lesions. International journal of health sciences. [Internet] 2019;13(4):29-38. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31341453.

85. Ning R, Meng S, Wang L, et al. 6 Circulating miRNAs can be used as Non-invasive Biomarkers for the Detection of Cervical Lesions. Journal of Cancer. [Internet] 2021;12(17):5106-5113. Disponible en: https://doi.org/10.7150/jca.51141

86. Qi Y, Lai Y-L, Shen P-C, et al. Identification and validation of a miRNA-based prognostic signature for cervical cancer through an integrated bioinformatics approach. Scientific Reports. [Internet] 2020;10(1):22270. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41598-020-79337-4

87. Zhang J, Li Y, Ren Y, Li J, Han H, Yan P. miR-214-5p increases the radiosensitivity of cervical cancer by targeting ROCK1 expression. Advances in Clinical and Experimental Medicine. [Internet] 2023;33(3):247-259. Disponible en: https://doi.org/10.17219/acem/166673

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología
Biología molecular tumoral: de la básica a la clínica • Volumen 13 - Número 1
Suplemento

ESPECIAL

# Relación de la ancestría genética en las alteraciones moleculares en distintos modelos de cáncer

## Relationship of genetic ancestry to molecular alterations in different cancer models

»Laura Rey-Vargas[1,2]
»Wendy Montero-Ovalle[1,3]
»Carlos A. Huertas-Caro[1,2]
»Diego Felipe Ballen[4,5]
»Silvia J. Serrano-Gómez[6*]

[1] Grupo de Investigación en Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.
[2] Doctorado en Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
[3] Doctorado en Oncología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.
[4] Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá DC, Colombia.
[5] Especialización en Oncología Clínica. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá DC, Colombia.
[6] Investigador independiente, Bogotá, Colombia.

Recibido el 5 de septiembre de 2025. Aceptado el 19 de diciembre de 2025 https://doi.org/10.51643/22562915.846

## Resumen

**Introducción:** las disparidades en cáncer se han atribuido principalmente a determinantes sociales y factores del estilo de vida, sin embargo, evidencia reciente sugiere que la ancestría genética también puede influir en la biología tumoral. Comprender esta relación es clave para avanzar hacia una medicina de precisión más equitativa.

**Métodos:** se realizó una revisión de la literatura mediante PubMed sin restricciones temporales. Se incluyeron estudios originales que evaluaran la asociación entre la ancestría genética, inferida a partir de marcadores genómicos, y alteraciones moleculares en distintos tipos de cáncer, excluyendo aquellos basados únicamente en autoidentificación étnica.

**Resultados:** cuarenta estudios cumplieron los criterios de inclusión. Los cánceres más representados fueron mama, pulmón, colon, próstata y neoplasias hematológicas. En cáncer de mama, la ancestría africana se asoció con mutaciones en *TP53* y activación de las vías NFκB y EGFR, mientras que la ancestría europea se asoció con mutaciones en *PIK3CA* y *PTEN*. En cáncer de pulmón, la ancestría

*** Autor para correspondencia:** Silvia J. Serrano-Gómez, BSc PhD.
**Correo electrónico:** silviajserrano@gmail.com
https://doi.org/10.51643/22562915.846
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/

asiática mostró alta prevalencia de mutaciones en *EGFR* y fusiones de *ALK*. En cáncer colorrectal, la ancestría africana se asoció con alteraciones en *KRAS* y *APC*, y la europea con *BRAF* y *CHEK2*. Además, se identificaron asociaciones específicas en cáncer de próstata y leucemia linfoblástica aguda.

**Conclusión:** la evidencia disponible respalda que la ancestría genética influye en los perfiles moleculares tumorales y puede contribuir a explicar las disparidades en cáncer. Sin embargo, aún persiste una subrepresentación de grupos con alta ancestría nativa americana, como la latinoamericana, lo que limita la equidad en la medicina de precisión.

**Palabras clave:** genética de poblaciones; biomarcadores tumorales; disparidades en salud; medicina de precisión.

## Abstract

**Introduction:** cancer disparities have been primarily attributed to social determinants and lifestyle factors; however, recent evidence suggests that genetic ancestry may also influence tumor biology. Understanding this relationship is essential for advancing more equitable precision medicine.

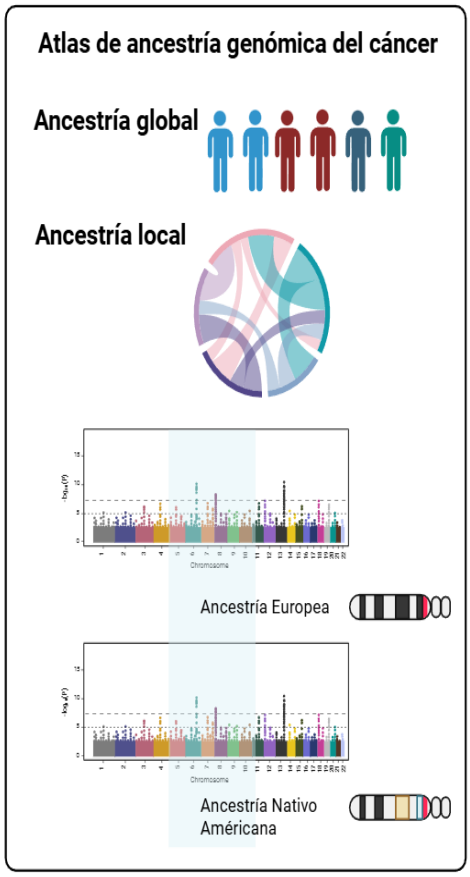
**Methods:** a literature review was conducted using PubMed without temporal restrictions. Original studies evaluating the association between genetic ancestry, inferred from genomic markers, and molecular alterations across different cancers were included, while studies based solely on self-identified ethnicity were excluded.

**Results:** a total of 40 studies met the inclusion criteria. The most frequently represented cancers were breast, lung, colorectal, prostate, and hematological malignancies. In breast cancer, African ancestry was associated with *TP53* mutations and activation of the NFκB and EGFR pathways, whereas European ancestry was associated with *PIK3CA* and *PTEN* mutations. In lung cancer, Asian ancestry showed a high prevalence of *EGFR* mutations and ALK fusions. In colorectal cancer, African ancestry was associated with alterations in *KRAS* and *APC*, while European ancestry was associated with *BRAF* and *CHEK2*. Additional ancestry-specific associations were identified in prostate cancer and acute lymphoblastic leukemia.

**Conclusion:** the available evidence supports that genetic ancestry influences tumor molecular profiles and may contribute to cancer disparities. Nevertheless, a persistent underrepresentation of populations with high Native American ancestry, such as Latin American populations, limits equity in precision medicine.

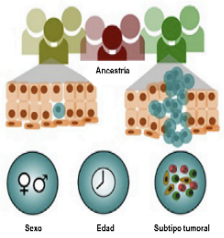
**Keywords:** population genetics; tumor biomarkers; health disparities; precision medicine.

## Resumen gráfico




La evaluación de la ancestría genómica en cáncer implica inferir el origen genético de un individuo (e.g., africano, europeo, asiático, nativo americano) a partir de datos moleculares derivados de muestras tumorales, sin la necesidad de comparar contra genomas sanos de referencia. La ancestría resulta crucial para identificar sesgos en la epidemiología molecular, disparidades raciales y potenciales perfiles de respuesta a modelos terapéuticos específicos.

1. Análisis de Componentes Principales (PCA)
2. Inferencia de Ancestría Local (LAI)
3. Análisis de Mutaciones Somáticas y Metilación para Inferencia de Ancestría
4. Machine Learning para Inferencia (e.g., Random Forest o UMAP + SVM)
5. Análisis de ancestría mixta con Datos Multi-Ómicos




### Puntos clave

- Los estudios de epidemiología molecular presentan una notable subrepresentación a nivel global. Los análisis derivados de los estudios TCGA/PCAWG presentan un sesgo de selección, dado que >95% de los pacientes tienen ancestría europea.
- En diversos tumores sólidos, la frecuencia de las mutaciones canónicas accionables varía según la ancestría; por ejemplo, en el adenocarcinoma de pulmón, la frecuencia de mutaciones en el EGFR es del 40-50% entre los asiáticos, 30% entre quienes tienen ancestría nativa americana, 10-15% entre los europeos y 5-10% entre los africanos.
- Las personas con ancestría nativa americana presentan un peor pronóstico en múltiples tumores sólidos. Las mujeres con esta ancestría que tienen cáncer de mama triple negativo presentan una mortalidad 1,4-2,1 veces mayor (ajustada por el estado de la enfermedad).
- La evaluación de la ancestría presenta un sesgo de predicción debido a la falta de diversidad. Los modelos entrenados solo con base en muestras de europeos tienen un área bajo la curva (AUC) de 0,15, menor en poblaciones africanas.

## Introducción

A nivel global, las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer presentan patrones heterogéneos y están estrechamente relacionadas con el Índice de Desarrollo Humano (IDH). Los países con IDH más alto tienden a reportar mayores tasas de incidencia, atribuibles tanto al estilo de vida occidental (dieta, sedentarismo, tabaquismo) como a una mayor disponibilidad de herramientas diagnósticas y tamización[1,2]. En contraste, los países con menor IDH presentan tasas de mortalidad más elevadas, en gran parte por barreras en el acceso a servicios de salud[3]. Si bien estas disparidades han sido tradicionalmente atribuidas a determinantes sociales y ambientales[4,5], cada vez hay mayor reconocimiento del papel que podrían jugar las diferencias biológicas entre poblaciones, particularmente aquellas relacionadas con la ancestría genética[6].

La ancestría genética ha emergido como una herramienta útil para entender la variabilidad biológica entre individuos, proporcionando una alternativa objetiva a las categorías de raza y etnicidad que se recolectan por autoidentificación y que suelen verse influidas por factores sociales, culturales o geográficos[7,8]. Este concepto se define como la proporción del genoma de un individuo que deriva de distintas poblaciones ancestrales de origen continental (p. ej., africana, europea, asiática, nativo americana) y puede estimarse a partir de marcadores genéticos como SNP mediante algoritmos de inferencia[9,10]. Esta aproximación permite capturar con mayor precisión la diversidad biológica, incluso en poblaciones altamente mestizas como la latinoamericana[11,12].

Estudios recientes han reportado asociaciones entre ancestría genética y alteraciones moleculares en distintos tipos de cáncer[6,11,12], lo que sugiere que la ancestría genética puede influir en la biología tumoral y, potencialmente, en la respuesta a terapias dirigidas e inmunoterapias. Sin embargo, poblaciones como la afrodescendiente, asiática y latinoamericana siguen estando subrepresentadas en estudios genómicos de gran escala lo cual limita la generalización de los hallazgos y la implementación equitativa de la medicina de precisión[13,14]. Iniciativas recientes han impulsado la incorporación de cohortes más diversas, generando evidencia que comienza a visibilizar diferencias relevantes en el perfil mutacional y transcriptómico de tumores según la ancestría genética[15–17]. Integrar esta dimensión en la investigación y la práctica clínica resulta fundamental para avanzar hacia una medicina verdaderamente personalizada. En este contexto, el presente artículo de revisión tiene como objetivo recopilar y analizar la evidencia disponible sobre las diferencias en las alteraciones moleculares del cáncer según la ancestría genética, con especial énfasis en poblaciones subrepresentadas.

## Métodos

La búsqueda bibliográfica se realizó en PubMed sin restricciones de tiempo. La estrategia incluyó los términos MeSH (Medical Subject Headings): “ancestry” OR “genetic ancestry” OR “population ancestry” OR “ancestral background” AND “cancer” OR “neoplasm” OR “tumor” AND “molecular” OR “molecular profiling” OR “molecular markers”, excluyendo “review”. Se identificaron 226 publicaciones. Como criterios de inclusión se consideraron: (i) artículos originales, (ii) estudios en los que la ancestría se hubiera determinado a partir de marcadores genéticos y no por autoidentificación, y (iii) trabajos enfocados en alteraciones moleculares propiamente del tumor, excluyendo aquellos que abordaran desenlaces clínicos o factores de riesgo. Tras aplicar dichos criterios, se incluyeron estudios en los siguientes tipos de cáncer: mama (n=10), pulmón (n=5), colon

(n=7), próstata (n=5), neoplasias hematológicas (n=5) y otros tumores como gástrico, cabeza y cuello, renal, melanoma cutáneo y endometrial (n=8), para un total de 40 artículos.

## Resultados

### Cáncer de mama

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial, con una tasa de incidencia de 46,8 por cada 100.000 habitantes y una mortalidad del 15,4 % entre los casos diagnosticados[3]. Esta enfermedad es clínica y molecularmente heterogénea, se clasifica en subtipos según la expresión de receptores hormonales: receptor de estrógeno (RE) y receptor de progesterona (RP), y HER2 en luminal/HER2–, luminal/HER2+, HER2-enriquecido y triple negativo (TN)[18–20]. Estudios integrales que han evaluado la ancestría genética mediante marcadores informativos de ancestría (AIM), en lugar de la autoidentificación, han reportado diferencias en los perfiles transcriptómicos, inmunológicos y mutacionales entre pacientes según su componente de ancestría predominante (Figura 1). A continuación, se presentan los principales hallazgos, organizados por tipo de análisis molecular.

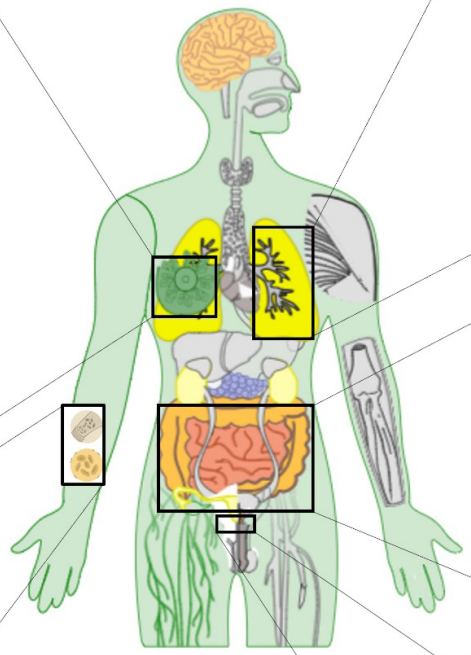
#### Expresión génica y vías moleculares

Los estudios a nivel de transcriptoma han sugerido diferencias significativas en la expresión génica asociadas a la ancestría. En análisis realizados en muestras del The Cancer Genome Atlas (TCGA), Carrot-Zhang y colaboradores[12] reportaron mayor expresión de genes involucrados en proliferación, migración y diferenciación celular como *CRYBB2* y *NOTCH2NL* en mujeres con alta fracción de ancestría africana, y de genes relacionados con adhesión celular y señalización como *POM121L10P* y *TSPAN10* en pacientes con mayor ancestría asiática, en comparación con pacientes con mayor ancestría europea, incluso tras ajustar por el subtipo molecular, lo que sugiere que la ancestría contribuye a variaciones en la biología tumoral entre poblaciones. De forma similar, Lee y colaboradores[11] reportaron 672 genes diferencialmente expresados (DEG), en su mayoría sobreexpresados, en pacientes con mayor ancestría africana, relacionados con rutas de señalización por estrógeno, uniones apicales y *KRAS*. En contraste, pacientes con mayor ancestría europea mostraron mayor activación de nodos como *ATM*, *SP1* y *MAPK14*, además de 59 microARN diferencialmente expresados, como *miR-628-5p*. Huo et al[21] Identificaron 142 DEG entre grupos africano y europeo, destacando nuevamente al gen *CRYBB2* entre los sobreexpresados en el grupo africano, asociación que podría estar relacionada con el pronóstico menos favorable observado con mayor frecuencia en estas pacientes[22].

Miyashita y colaboradores[23], usaron la base de datos Tempus, identificaron cerca de 8.000 DEGs entre pacientes con ancestría europea y africana, y observaron diferencias dependientes del subtipo. En tumores luminales/HER2–, *BAG1* y *BCL2* se expresaron más en pacientes africanas, mientras que *SCUBE2*, asociado a un mejor pronóstico, fue más abundante en pacientes europeas. Además, este último grupo presentó un mayor enriquecimiento en vías metabólicas y en la señalización por *ERBB2*. Por otro lado, Davis y colaboradores[24] estudiaron perfiles transcriptómicos diferenciales, donde pacientes con mayor fracción de ancestría africana mostraron mayor activación de vías reguladas por NFκB, TP53 y EGFR. Cabe destacar que muchas de estas diferencias podrían estar relacionadas con alteraciones epigenéticas. Por ejemplo, Huo y colaboradores[21] encontraron niveles más bajos de metilación global en pacientes africanas del TCGA, lo que puede favorecer una mayor expresión de genes implicados en la progresión tumoral.

**Figura 1.**

Resumen de las alteraciones moleculares asociadas a la ancestría genética según localización tumoral: (A) cáncer de mama, (B) cáncer de pulmón, (C) cáncer colorrectal, (D) cáncer de próstata y (E) neoplasias hematológicas. Se destacan diferencias en perfiles de expresión génica, variantes germinales, mutaciones somáticas, vías de señalización y características inmunológicas según el componente ancestral europeo (EUR), africano (AFR), asiático y nativo-americano (NAM).



**A. Cáncer de mama**

| | EUR | AFR | Asiática | NAM |
|---|---|---|---|---|
| **Expresión génica y vías moleculares enriquecidas** | **Todos los subtipos:**<br>- Mayor expresión de ATM, SP1, MAPK14.<br>**Luminales/HER2-:**<br>- Mayor expresión de SCUBE2<br>- Activación de vías metabólicas y señalización de ERBB2.<br>**Triple negativo:**<br>- Activación de vías relacionadas con fenotipo stemness. | **Todos los subtipos:**<br>- Mayor expresión de CRYBB2, NOTCH2NL.<br>**Luminales/HER2-:**<br>- Mayor expresión de BAG1 y BCL2.<br>- Activación de vías relacionadas con fenotipo stemness.<br>**Triple negativo:**<br>- Activación de vías reguladas por NFκB, TP53 y EGFR. | **Todos los subtipos para EAS:**<br>- Mayor expresión de POM121L10P, TSPAN10.<br>- Menor activación de vía AMPK. | **Luminales:**<br>- Mayor expresión de genes del amplicón de HER2: ERBB2, GRB7 |
| **Perfil inmune y subtipos de triple negativo** | **Triple negativo:**<br>- Mayor infiltrado de TILs<br>- Mayor frecuencia del subtipo BL2. | **Triple negativo:**<br>- Menor presencia de Tregs y Th2<br>- Mayor presencia de linfocitos B y células dendríticas.<br>- Mayor frecuencia de subtipos M y BL1.<br>- AFR occidental: mayor frecuencia del subtipo LAR<br>- AFR oriental: mayor frecuencia del subtipo M. | Sin reportes | Sin reportes |
| **Variantes somáticas** | **Luminales/HER2-:**<br>- Mayor frecuencia de mutaciones en PI3KCA y PTEN | **Todos los subtipos**<br>- Mayor número de alteraciones por individuo<br>- Mayor frecuencia de variantes en genes de HRD<br>- Mayor frecuencia de mutaciones en TP53<br>- Menor frecuencia de mutaciones en PI3KCA | **Todos los subtipos para SAS:**<br>- Mayor número de alteraciones por individuo<br>- Mayor frecuencia de variantes en genes de HRD | Sin reportes |
| **Variantes germinales** | Sin reportes | **Todos los subtipos:**<br>- Mayor prevalencia de variantes patogénicas o VUS en BRCA1, BRCA2 y PALB2 | **Todos los subtipos:**<br>- Mayor número de VUS en genes de susceptibilidad | **Todos los subtipos:**<br>- Mayor número de VUS en genes de susceptibilidad |

**B. Cáncer de pulmón**

| | EUR | AFR | Asiática | NAM |
|---|---|---|---|---|
| **Mutaciones somáticas** | - Mayor frecuencia de mutaciones en KRAS, ATM, NF1, RBM10 y STK11.<br>- Menor frecuencia de mutaciones en CTNNB1 y ALK. | - Mayor frecuencia de mutaciones en BRAF, NF1, STK11 y TP53.<br>- Menor frecuencia de mutaciones en EGFR, RBM10, ALK y CDKN2A. | - Menor carga mutacional y mayor estabilidad genómica.<br>- Mayor prevalencia de mutaciones en EGFR.<br>- Alta frecuencia de mutaciones en genes drivers: EGFR, TP53 y KRAS.<br>**Asia Oriental (EAS)**<br>- Mayor frecuencia de variantes en EGFR.<br>- Menor frecuencia de variantes en KRAS y STK11.<br>**Nunca fumadores/fumadores ligeros:** alta frecuencia de alteraciones accionables. | - Mayor frecuencia de mutaciones en EGFR y fusiones de ALK.<br>- Menor frecuencia de mutaciones en TP53 y KRAS.<br>**Fumadores:** Mayor frecuencia de mutaciones en KRAS. |
| **Variantes germinales** | Sin reportes | Sin reportes | **Nunca fumadores**<br>- Mayor frecuencia de mutación fundadora TP53 p.Arg337His | Sin reportes |
| **Splicing alternativo y DEGs** | Sin reportes | **Splicing alternativo**<br>- 4.829 genes con eventos de splicing diferencial.<br>- Mayor frecuencia de isoformas específicas de CRADD, OAS2, LYRM1 y PLPPR4.<br>**Expresión diferencial**<br>- 267 genes diferencialmente expresados DEGs.<br>- Menor expresión de PLPPR4 | Sin reportes | Sin reportes |

**C. Cáncer colorrectal**

| | EUR | AFR | Asiática | NAM |
|---|---|---|---|---|
| **Mutaciones somaticas** | Mayor frecuencia de mutaciones en BRAF, CHEK2, MUTYH, GATA6, BCL2L1. | -Mayor frecuencia de mutaciones KRAS (G12D, G13D), APC, PIK3CA, FAM123B, MAP2K1, MAP2K2, NF1, NRAS, RAFT y TP53.<br>-Presentacion de firmas asociadas a Estrés oxidativo y alteraciones en reparación BER | Menor frecuencia de mutaciones KRAS y NRAS | Menor frecuencia de TP53 y PIK3CA |
| **Inestabilidad de microsatélites (MSI)** | Mayor frecuencia MSI-alto | Menor frecuencia MSI-alto | Subtipo CMS1 asociado a MSI y mutaciones en BRAF | |
| **Perfil inmune** | Mayor infiltrado de linfocitos T citotóxicos y neutrófilos | -Enriquecimiento en vías asociadas a inflamación crónica como interacción citoquina-citoquina, señalización de quimioquinas.<br>-Disminución en poblaciones de linfocitos T citotoxicos y neutrófilos | | |
| **Subtipos moleculares de consenso (CMS)** | Mayor representación de subtipo CMS1 (mayor MSI y mutaciones BRAF) | Mayor representación de subtipo CMS3 (desregulación metabólica y mutaciones KRAS) | | CMS indeterminado |

**D. Cáncer de próstata**

| | EUR | AFR |
|---|---|---|
| **Variantes germinales** | Haplotipos menos frecuentes en region de suceptibilidad 8q24 | Mayor presentación de haplotipos en region de suceptibilidad 8q24, algunos que regulan expresión de MYC y LncRNA PVT1 |
| **Mutaciones somaticas y firmas mutacionales** | Mayor prevalencia ERG | -Subtipos moleculares asociados a alteraciones en vías Wnt, Hippo, MAPK<br>-Mayor TMB y heterogeneidad intra-tumoral.<br>-Mayor frecuencia de mutaciones en FOXA1, PTEN, SPOP, TP53<br>-Menor prevalencia ERG |
| **Expresion genica y splicing alternativo** | | -Mayor expresión B7-H3<br>-Mayor expresión de PVT1 particularmente en exones 4A y 4B.<br>-Patrones diferenciales de empalme alternativo en FGFR2, FGFR3, H6PD, MDM2, RAD51D, CDK7, VEGFA., XRCC4 |

**E. Neoplasias hematológicas**

| | EUR | AFR | NAM |
|---|---|---|---|
| **Mutaciones Somaticas** | **LLA**<br>Mejor pronostico en mutaciones de la via NOTCH1<br>**MM**<br>Mayor frecuencia de muecaciones en TP53 e IRF4 | **MM**<br>Mayor frecuencia de mutaciones en los genes BCL7A, BRWD3 y AUTS2 | Sin reportes |
| **Expresion genica** | Sin reportes | **MM**<br>Enriquecimiento en genes asociados a translocaciones | **LLA**<br>Mayor expresion genica de PIP4K2A |
| **Variantes germinales** | **MM**<br>Mayor prevalencia de bariantes en DIS3, EP300, KDM1A | **MM**<br>Mayor prevalencia de variantes en BRIP1, EP300, FANCM | **LLA**<br>Mayor frecuencia de variante de riesgo rs7088318 (locus BMI1–PIP4K2A)<br>Mayor frecuencia en variantes ARID5B y PIP4K2A |

Con el aumento del mestizaje global, también evolucionan las características biológicas de la enfermedad. En este sentido, Telonis y colaboradores[25] estudiaron 223 pacientes del TCGA con mayor mezcla genética, definidos como individuos con menos del 90% de ancestría europea o africana. En estos, hallaron un enriquecimiento de vías relacionadas con un fenotipo stemness, dependiente del subtipo donde, tanto pacientes con incremento del componente africano y subtipos luminales, como pacientes con incremento del componente europeo y subtipos triple negativos, mostraron mayor enriquecimiento de este fenotipo. Estos hallazgos resaltan el impacto del componente genético en la biología del cáncer de mama y su vínculo con las disparidades entre poblaciones[26]. Ante la escasa representación de algunas ancestrías en estudios ómicos, se han impulsado nuevas iniciativas para incluir poblaciones más diversas. Por ejemplo, Roelands y colaboradores[27] incorporaron 24 pacientes de Qatar a los datos del TCGA para aumentar la representación de la ancestría árabe, y encontraron menor activación de la vía AMPK en comparación con pacientes de ancestría asiática del este.

La ancestría nativo americana, al estar tan poco representada en consorcios internacionales como el TCGA (~1,5 %), ha limitado considerablemente el análisis molecular en poblaciones altamente mestizas[11]. En respuesta a esto, han surgido estudios locales que buscan caracterizar esta diversidad genética. En Colombia, Serrano-Gómez y colaboradores[28] analizaron 42 pacientes con cáncer de mama luminal y encontraron que, una mayor proporción de ancestría nativo americana se asocia con sobreexpresión de genes coamplificados en tumores HER2-positivos como *ERBB2* y *GRB7*. Este hallazgo se ha replicado en estudios en otros países de Latinoamérica[29–31], donde se ha asociado la ancestría nativo americana con una mayor prevalencia de tumores HER2-positivos, mientras que un mayor componente europeo se ha relacionado con menor frecuencia de este subtipo[32].

**Perfil inmune y subtipos de cáncer de mama TN**

Además del perfil molecular, se han descrito diferencias inmunológicas relevantes, específicamente en tumores TN. Roelands y colaboradores[27] reportaron menor presencia de células T reguladoras (Tregs) en pacientes con ancestría árabe, así como un menor enriquecimiento de células Tregs y Th2, y mayor concentración de células B en pacientes africanas con tumores basales e inmunoscore bajo, en comparación con el grupo europeo. En contraste, en tumores con inmunoscore alto, las pacientes africanas mostraron menor densidad de células dendríticas. De igual forma, Davis y colaboradores[24] observaron una mayor concentración de linfocitos infiltrantes de tumor (TIL) en mujeres con ancestría europea, particularmente en tumores residuales, lo que sugiere que estas pacientes podrían presentar una respuesta inmune intratumoral más activa tras el tratamiento, lo cual se correlaciona con el mejor comportamiento clínico observado en este grupo. Adicionalmente, se han observado diferencias entre los subtipos de TN según el componente ancestral. Davis y colaboradores[24] reportaron que las mujeres con una alta proporción de ancestría africana presentan una mayor frecuencia de los subtipos Mesenquimal (M) y *Basal-like* 1 (BL1), asociados a migración celular, transición epitelio mesénquima y daño al ADN, mientras que el subtipo *Basal-like 2* (BL2) es más común en pacientes con mayor componente europeo. Un análisis del estudio BEST reveló que mujeres con alta proporción de ancestría africana occidental presentaban mayor frecuencia del subtipo Luminal receptor de andrógeno (LAR) (caracterizado por alta expresión del receptor de andrógenos y vías hormonales) mientras que el subtipo M predominaba en pacientes con ancestría africana oriental, lo

que evidencia heterogeneidad inmunobiológica incluso dentro de un mismo continente[33].

## Variantes genéticas asociadas a la ancestría genética

### Variantes somáticas

La caracterización de variantes somáticas también ha revelado diferencias importantes según la ancestría genética. Un estudio realizado por Thorn y colaboradores[34] en una cohorte de 7.253 pacientes del Reino Unido, enfocado en mujeres con alta ancestría africana y asiática del sur, identificó diferencias en la frecuencia alélica de 71 variantes somáticas entre los grupos africano y europeo, y 60 entre europeos y asiáticos del sur. Asimismo, se observó que pacientes con ancestría africana presentaron más alteraciones por individuo y mayor frecuencia de deficiencias en reparación por recombinación homóloga (HRD), patrón también observado en asiáticas del sur, lo cual se correlaciona con una enfermedad más agresiva de estas pacientes[35].

Resultados similares fueron reportados por Huo y colaboradores[21] y Miyashita y colaboradores[23], quienes encontraron una mayor frecuencia de mutaciones en *TP53* y menor en *PIK3CA* en pacientes de ancestría africana. En contraste, las mutaciones en *PIK3CA* y *PTEN* fueron más comunes en pacientes europeas, especialmente en tumores luminales/HER2–, lo que se correlaciona con un fenotipo tumoral de mejor pronóstico. Roelands y colaboradores[27] encontraron una menor tasa de mutaciones no silenciosas, pero con mayor frecuencia de aneuploidías en el grupo africano, con una carga de neoantígenos comparable a la de pacientes europeas.

### Variantes germinales

En cuanto a variantes germinales, Thorn y colaboradores[34] también reportaron una mayor prevalencia de variantes patogénicas o de significado incierto (VUS) en genes de predisposición, como BRCA1, BRCA2 y PALB2, en mujeres con una alta fracción de ancestría africana. Por otro lado, Huo y colaboradores[21] identificaron 76 SNP germinales con frecuencias alélicas significativamente diferentes entre pacientes africanas y europeas. Posteriormente, Carrot-Zhang y colaboradores[12] demostraron que varios de estos SNP actúan como eQTs específicos de ancestría, como el rs2058665, asociado a una mayor expresión de *PPIL3*.

En línea con estos hallazgos, Paixão y colaboradores[36], en una cohorte brasileña de 321 pacientes, reportaron que, a pesar de la baja proporción de ancestría nativo americana (0,9 %), esta se asoció significativamente con un mayor número de VUS, pero no con variantes patogénicas en genes de susceptibilidad (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*). De forma similar, la ancestría asiática, aunque poco frecuente en esta población, también se asoció con una mayor carga de VUS, lo que resalta la importancia de considerar componentes ancestrales en el análisis de variantes germinales en poblaciones diversas y refleja la necesidad de incluir más diversidad genética en estudios clínicos para mejorar la interpretación de variantes.

### Otras alteraciones moleculares

Más allá de los perfiles génicos y de las variantes, también se han reportado diferencias en las modificaciones postraduccionales según la ancestría. Rujchanarong y colaboradores[37] analizaron la N-glicosilación en tejido mamario de mujeres con ancestría africana y europea. Se encontró que las pacientes con una alta proporción de ancestría africana presentaban una mayor intensidad de glicanos ricos en manosa, mientras que las de ancestría europea mostraban patrones fucosilados en el núcleo

y el estroma. Estas firmas distintivas podrían tener implicaciones en la progresión tumoral y respuesta inmunitaria.

### Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón representa una alta carga en Latinoamérica, siendo el tercer tipo de cáncer más común en hombres (15,8/100.000) y el quinto en mujeres (9,2/100.000), además de la segunda causa de muerte por cáncer en ambos sexos[38]. La supervivencia global a cinco años es menor al 20%, dado que 60–70% de los casos se diagnostican en estadios avanzados (IIIB–IV)[39]. En la última década, terapias blanco dirigidas e inmunoterapias anti–PD-1/PD-L1 han transformado el manejo terapéutico de esta patología, mejorando desenlaces oncológicos[40]. No obstante, la prevalencia mutacional y la presentación clínica varían según la ancestría, lo que resalta la necesidad de estudios de diversidad genética para una medicina de precisión inclusiva.

### Mutaciones somáticas asociadas a la ancestría genética

Estudios recientes han buscado caracterizar el perfil genómico del cáncer de pulmón en población afroamericana (AA), una cohorte históricamente subrepresentada en investigaciones moleculares a pesar de presentar la mayor tasa de mortalidad por esta enfermedad en Estados Unidos[41]. Arauz y colaboradores[42] realizaron secuenciación del exoma completo (WES) en 82 pacientes AA con cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC) y hallaron una mayor frecuencia de mutaciones en STK11 y RB1 frente a europeos, así como alteraciones asociadas a un microambiente tumoral frío, con menor señalización de interferón-γ. Sin embargo, el estudio no consideró la ancestría genética. En ese sentido, Araujo y colaboradores[43] evaluaron la ancestría genética de 99 pacientes AA utilizando 46 AIM, encontrando una composición promedio de 65% africana, 25% europea y 10% nativa americana. Además, analizaron mutaciones somáticas en un panel de 81 genes accionables e identificaron alteraciones en *TP53* (33 casos), *LRP1B* (19 casos) y *KRAS* (16 casos), entre otros. Sin embargo, no se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre las proporciones de ancestría y las mutaciones de estos genes. Asimismo, la comparación de las frecuencias mutacionales de esta cohorte AA con las de mujeres blancas del TCGA no mostró diferencias significativas. Estos hallazgos subrayan la necesidad de integrar tecnologías genómicas de alta resolución para la caracterización precisa de la ancestría, a fin de comprender con mayor profundidad las disparidades moleculares en el NSCLC.

Por otra parte, en pacientes asiáticos se han descrito perfiles mutacionales diferenciales; especialmente una alta prevalencia de mutaciones en *EGFR* (40%–60%) significativamente mayor a lo reportado en europeos (7 %–10 %)[44]. En un estudio con 213 pacientes chinos con NSCLC, comparados con cohortes europeas del TCGA, se observó que los tumores de los pacientes asiáticos presentan una menor carga mutacional y una mayor estabilidad genómica en comparación con los de individuos europeos. Esta diferencia fue particularmente marcada en pacientes con antecedente de tabaquismo. Los genes drivers más frecuentemente mutados en la cohorte asiática fueron *EGFR* (47%), *TP53* (36%) y *KRAS* (11%). Cabe señalar que este estudio no evaluó la ancestría genética por AIM, sino que clasificó a los individuos según su origen poblacional (chinos vs. europeos[44]), lo cual representa una limitante, al no permitir discriminar si las diferencias observadas responden a la ancestría genética o a factores ambientales o socioculturales asociados a la población estudiada.

Estudios recientes han realizado estimaciones más refinadas de la ancestría genética en

cohortes de pacientes más diversas. Rhead y colaboradores[45] analizaron 13.000 pacientes con NSCLC con un panel de 648 genes y estimaron la ancestría genética en cinco componentes: africana (AFR), nativa americana (NAM), asiática oriental (EAS), europea (EUR) y asiática meridional (SAS) mediante 654 AIM. Se observaron asociaciones significativas entre la ancestría genética y alteraciones somáticas (Figura 1B). La ancestría EAS se asoció con mayor frecuencia de mutaciones en *EGFR* (OR: 1,1), menor frecuencia en KRAS (OR: 0,95) y STK11 (OR: 0,95), así como con alteraciones en *CDKN2A* (OR: 1,03) y *CTNNB1* (OR: 1,04). La ancestría NAM se asoció con menor frecuencia de mutaciones en TP53 (OR: 0,98) y *KRAS* (OR: 0,97), y con mayor frecuencia de variantes en *EGFR* y fusiones de *ALK* (OR: 1,06). En pacientes con mayor componente AFR, se observaron menos alteraciones en *EGFR* (OR=0,94), *RBM10* (OR=0,96), ALK (OR=0,96) y CDKN2A (OR=0,98), y más en BRAF (OR=1,04), NF1 (OR=1,04), STK11 (OR=1,03) y TP53 (OR=1,02). La ancestría EUR se asoció con más mutaciones en *KRAS* (OR: 1,08), *ATM* (OR: 1,07), *NF1* (OR: 1,02), *RBM10* (OR: 1,05) y *STK11* (OR: 1,05), y menos en *CTNNB1* (OR:0,95) y *ALK* (OR:0,9). Muchas de estas asociaciones se atenuaron al ajustar por tabaquismo, lo que subraya su papel como factor de confusión clave en el análisis de las asociaciones entre ancestría y las alteraciones moleculares.

En esta misma línea, un estudio de Adib y colaboradores[46] con datos del consorcio GENIE (Genomics Evidence Neoplasia Information Exchange), evaluó mutaciones en ocho genes accionables en aproximadamente 5.000 pacientes, y estimó la de ancestría mediante SNP germinales de exoma, reportó una fuerte asociación entre mayor proporción EAS y mutaciones en *EGFR* (OR: 4,9, Intervalo de confianza (IC) 95%: 3,1–7,9, $p < 0,0001$) y menor frecuencia de $KRAS^{G12C}$, independiente de tabaquismo, edad y sexo. De manera interesante, entre los nunca fumadores o fumadores ligeros con alta fracción de EAS, 80 presentaban alteraciones accionables, en comparación con proporciones más bajas en pacientes EUR o AFR. Este análisis refuerza la hipótesis de que la ancestría genética influye de manera significativa en el perfil mutacional del NSCLC.

Latinoamérica presenta gran diversidad genética y variabilidad en la prevalencia de mutaciones en *EGFR*, desde 14% en Argentina hasta 51% en Perú, con frecuencias intermedias en Brasil y Colombia (25–34%)[47,48]. En un estudio con 601 pacientes de México y 552 de Colombia, Carrot-Zhang y colaboradores[48] reportaron una asociación positiva entre la ancestría nativa americana y mutaciones en EGFR (OR: 1,23; IC95%: 1,12–1,35 por cada 10% de incremento) y negativa con *KRAS* (OR: 0,85; IC95%: 0,77–0,95). La asociación con *EGFR* se mantuvo en nunca fumadores (OR: 1,46; IC95%: 1,25–1,70) y en fumadores (OR: 1,45; IC95%: 1,08–1,94), aunque en fumadores se observó una mayor frecuencia de *KRAS* vinculada a la firma del tabaquismo (OR: 1,27; IC95%: 1,04–1,56).

En Brasil, Oliveira y colaboradores[49] analizaron 119 adenocarcinomas pulmonares en nunca fumadores, estimando la ancestría con 46 AIM (71% europea, 15.9% africana, 7.9% nativa americana, 6.1% asiática). De esta forma, detectaron alteraciones en ~70% de los casos, principalmente en *EGFR* (49,6%), *TP53* (40%) y fusiones en *ALK* (12,6%). Las mutaciones en *TP53* se asociaron con mayor ancestría africana, y se observó alta frecuencia de la variante germinal *TP53* p.Arg337His (12,8%), previamente descrita como fundadora en Brasil (~0,3% en población general)[50], con coocurrencia significativa con EGFR. Otra cohorte de Brasil con antecedentes mixtos de tabaquismo, fue analizada por Leal y colaboradores[51], en la cual se encontró menor prevalencia de mutaciones en *EGFR* (22,7%). El análisis de la ancestría, estudiada mediante AIM, mostró predominancia del componente europeo (73,1%), seguido por el africano (13,1%),

asiático (7,3%) e nativo americana (6,5%), y reveló una asociación entre la fracción asiática y mutaciones en *EGFR* (OR: 2,01; IC95% 1,09–3,71), mientras que una baja proporción de este componente se relacionó con *KRAS* (OR: 1,93; IC95% 1,06–3,52), sin asociaciones con otros componentes. La diferencia en la prevalencia de mutaciones en *EGFR* entre ambos estudios podría atribuirse al diseño, dado que Oliveira y colaboradores[49] incluyó solo nunca fumadores y usó un panel dirigido, lo que favorece mayores tasas de detección, mientras que Leal y colaboradores[51] incluyeron pacientes con distintos antecedentes de tabaquismo. Además, la coocurrencia de *EGFR* con la variante germinal fundadora *TP53* p.Arg337His en Oliveira pudo contribuir a la mayor frecuencia observada.

### Splicing alternativo y DEG asociados a la ancestría genética

Al igual que la expresión génica diferencial, el splicing alternativo del ARN ha emergido como un mecanismo clave en la generación de heterogeneidad fenotípica en cáncer entre grupos poblacionales[52]. Esto se evidencia en un estudio de Deveaux y colaboradores[53], en el cual analizaron 41 muestras de carcinoma escamoso de pulmón (LUSC) de 21 pacientes afroamericanos (fracción de ancestría oeste africana: 44,4–98,7%, media 77,3%) y 20 europeos (fracción europea: 88,1–99,3%, media 94,4%). Usando microarreglos y ajustando por el subtipo histológico y el tabaquismo, se identificaron 4.829 genes con eventos de splicing diferencial (DSG) y 267 DEG asociados a la ancestría, relacionados con vías como KRAS, respuesta a radiación UV y transporte iónico. Entre ellos, se validaron eventos de splicing en *CRADD, OAS2, LYRM1* y *PLPPR4*, así como la expresión diferencial de *PLPPR4* en la cohorte TCGA-LUSC. Asimismo, se identificaron 355 eventos de splicing y 18 genes asociados con la supervivencia global, entre ellos, isoformas de *BCL2L1* y *FOXP3*. Aunque el análisis del TCGA no controló por ancestría, los hallazgos refuerzan la idea de que la ancestría genética influye significativamente en el paisaje transcriptómico del LUSC y podría aportar biomarcadores pronósticos específicos según el grupo ancestral.

## Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial, con variaciones en incidencia y desenlaces que reflejan no solo factores ambientales, sino también diferencias genéticas asociadas a la ancestría[54–58]. Diversos estudios han reportado que los individuos con ancestría africana presentan mayor riesgo y mortalidad por CCR frente a poblaciones europeas o asiáticas[57–59]. Adicionalmente, suelen diagnosticarse en estadios más avanzados[58], con tumores más agresivos, localizados en el colon derecho y peor supervivencia global, incluso tras ajustar por factores clínicos y socioeconómicos[57,60].

En Latinoamérica, un estudio en Colombia evidenció mayor riesgo de CCR y lesiones precursoras en individuos con mayor ancestría africana, seguidos por ancestría europea y nativo americana[59,61]. En Brasil, la ancestría africana se ha reportado asociada con un diagnóstico a edades más tempranas, mayor recurrencia[62] y peor supervivencia libre de enfermedad en pacientes con inestabilidad de microsatélites (MSI)[60]. En conjunto, la ancestría genética emerge como un determinante clave en la susceptibilidad, características clínicas y moleculares, y desenlaces del CCR[57,63–65] (Figura 1C).

### Mutaciones somáticas asociadas a la ancestría genética

Múltiples estudios han documentado diferencias en las frecuencias mutacionales de genes clave asociados con CCR según la ancestría

genética. En pacientes con una mayor proporción de ancestría africana, se ha reportado una mayor prevalencia de alteraciones en los genes *KRAS, APC* y *PIK3CA,* así como *FAM123B, MAP2K1, MAP2K2, NF1, NRAS y RAF1*[57,58,63]. Particularmente, las variantes activadoras de *KRAS* así como las G12D y G13D, asociadas a resistencia a terapias anti-EGFR, son más frecuentes en esta población[57,58,63]. En contraste, pacientes con mayor ancestría europea presentan mayor frecuencia de alteraciones en *BRAF*, *CHEK2*, *MUTYH*, *GATA6* y *BCL2L1*[58]. Asimismo, se ha observado una menor frecuencia de tumores MSI-alto en individuos con mayor ancestría africana frente a individuos con ancestría europea[58]. En Brasil, se ha reportado una mayor frecuencia de mutaciones en *TP53* asociada a mayor proporción de ancestría africana, y a la vez, una correlación inversa entre ancestría nativo americana y la frecuencia de mutaciones en *TP53* y *PIK3CA*[64].

Por otro lado, se han descrito diferencias en las firmas mutacionales. Matejcic, et. Al[63] en un análisis usando datos del TCGA reportaron que pacientes con mayor componente africano presentaban firmas asociadas a estrés oxidativo y alteraciones en las vías de reparación del ADN por escisión de bases (ver) comparado con pacientes con mayor ancestría europea. Estas diferencias moleculares tienen implicaciones clínicas relevantes; por ejemplo, la alta frecuencia de mutaciones en *KRAS* y *NRAS* en individuos con mayor componente africano limita el uso de terapias anti-EGFR, que son efectivas solo en pacientes sin estas mutaciones. Por el contrario, en pacientes con ancestría asiática, donde estas mutaciones son menos frecuentes, se esperaría una mayor tasa de respuesta a dichas terapias[57,58,63]. Estas diferencias refuerzan la necesidad de personalizar los tratamientos según el perfil molecular y ancestral.

**Perfil inmune y subtipos moleculares asociados a la ancestría genética**

Las diferencias en perfiles inmunes del CCR entre grupos poblacionales han sido cada vez más reportadas por diferentes estudios[66,67]. No obstante, la caracterización por ancestría genética sigue siendo limitada. Un estudio, que empleó análisis de expresión diferencial para evaluar el microambiente tumoral en CCR, encontró que pacientes con ancestría africana presentaban un enriquecimiento en vías relacionadas con inflamación crónica como interacción citoquina-citoquina, señalización de quimioquinas y absorción de minerales. Además, estos pacientes presentaban disminución en poblaciones de linfocitos T citotóxicos y neutrófilos comparados con pacientes con ancestría europea, lo que podría sugerir una respuesta inmune atenuada con posibles implicaciones en el desarrollo tumoral y en estrategias terapéuticas[68].

Adicionalmente, se han reportado diferencias por ancestría en la distribución de subtipos moleculares, definidos por expresión génica como Consensus Molecular Subtypes (CMS), lo cual podría afectar la predicción de la respuesta a terapias específicas[57]. Se ha encontrado una mayor representación del subtipo CMS3, caracterizado por desregulación metabólica y mutaciones en *KRAS*, en individuos con mayor proporción de ancestría africana, mientras que el subtipo CMS1, asociado a inestabilidad de microsatélites y mutaciones en BRAF, es más frecuente en poblaciones con mayor proporción de ancestría europea[57]. Por otro lado, en pacientes latinos con una alta fracción de ancestría nativa americana, la clasificación molecular CMS fue predominantemente indeterminada, lo que limita su aplicabilidad clínica en estas poblaciones[57,60]. Estos hallazgos subrayan la

necesidad de incluir poblaciones genéticamente diversas en ensayos clínicos, para asegurar que las decisiones terapéuticas reflejen adecuadamente la heterogeneidad biológica[58,63].

## Cáncer de próstata

La incidencia y mortalidad por cáncer de próstata (CaP) son significativamente más altas en hombres con ancestría africana, tanto en el continente africano como afrodescendientes de América y el Caribe[69–71]. Este grupo presenta una mayor probabilidad de desarrollar esta enfermedad y una tasa de mortalidad más elevada en comparación con hombres de ancestría europea[70]. Incluso en entornos con acceso equitativo a la salud se continúa observando una mayor agresividad tumoral y peores desenlaces clínicos en esta población[72]. Esta disparidad también se refleja en características clínicas, donde los pacientes con mayor proporción de ancestría africana tienen presentaciones de la enfermedad más agresivas, con mayor carga tumoral, volumen prostático y niveles más altos de antígeno prostático específico (PSA) al momento del diagnóstico[69]. Estos hallazgos sugieren una contribución relevante de factores biológicos y genéticos al CaP (Figura 1D).

### Variantes germinales asociados a la ancestría genética

La susceptibilidad genética al CaP podría estar modulada por variantes germinales que varían entre poblaciones. Un hallazgo recurrente es la asociación de la región 8q24 del cromosoma 8 con un riesgo elevado de CaP en individuos con mayor componente africano[73]. Esta región, altamente polimórfica en ese grupo, contiene múltiples loci que regulan la expresión del oncogén *MYC* y del lncRNA *PVT1,* y en afrodescendientes ciertos haplotipos se presentan hasta cinco veces más que en europeos[70,71,73].

### Mutaciones somáticas y firmas mutacionales asociadas a la ancestría genética

Diversos estudios han revelado que la ancestría genética incide en el paisaje molecular del CaP, lo que da lugar a perfiles genómicos y transcriptómicos distintos según el origen ancestral. Esta variabilidad puede afectar la biología tumoral, la progresión clínica y la respuesta a tratamientos dirigidos, especialmente en poblaciones con una alta proporción de ancestría africana. En una caracterización de CaP en hombres africanos, se identificaron subtipos moleculares únicos no observados en cohortes predominantemente europeas, con alteraciones en vías como las de Wnt, Hippo y MAPK[69]. Estos tumores también exhiben una mayor carga mutacional (TMB) y heterogeneidad intratumoral, lo que sugiere un proceso evolutivo distinto, posiblemente relacionado con la ancestría genética y que podría influir tanto en la progresión como en la respuesta al tratamiento[69]. También se ha descrito una mayor frecuencia de alteraciones en genes drivers como *FOXA1*, *PTEN*, *SPOP* y *TP53,* y a la vez, menor frecuencia en *ERG* en pacientes con ancestría africana, comparada con aquellos con ancestría europea[69].

### Expresión génica y splicing alternativo asociado a la ancestría genética

A nivel transcriptómico, se ha reportado una elevada expresión de B7-H3 en tumores de pacientes con mayor ancestría africana. Este gen inmunomodulador, se asocia con la evasión inmune, menor infiltración de células T, mayor activación del receptor androgénico y mayor progresión tumoral[72]. Por otro lado, se observó en pacientes con ancestría africana, que el gen *PVT1*, implicado en la regulación de proliferación celular, se sobreexpresa en CaP comparado con hiperplasia prostática y tejido benigno, encontrando además un aumento significativo en la expresión génica de los exones 4A y 4B, sugiriendo un rol del gen *PVT1* en CaP en

esta población[71]. Adicionalmente, estudios de splicing alternativo han mostrado perfiles específicos en hombres con mayor componente de ancestría africana, con patrones diferenciales de empalme alternativo en oncogenes como *FGFR2, FGFR3, H6PD, MDM2, RAD51D, CDK7, VEGFA,* y *XRCC4*, entre otros, los cuales han sido correlacionados con un mayor riesgo de recurrencia y metástasis[74]. Esto sugiere un papel postranscripcional significativo mediado por la ancestría genética.

## Neoplasias hematológicas

Las neoplasias hematológicas constituyen un grupo diverso de malignidades que afectan el sistema hematopoyético e incluyen leucemias, linfomas y mieloma múltiple. Actualmente, representan una carga significativa en términos de incidencia y mortalidad, y se caracterizan por presentar alta heterogeneidad clínica y biológica, en la que los factores genéticos participan en el desarrollo y evolución[75]. Entre las neoplasias hematológicas, la leucemia linfoblástica aguda (ALL) pediátrica es la más frecuente en la infancia, representando cerca del 80% de los cánceres en niños. Se estima que alrededor del 20% de los pacientes interrumpen el tratamiento debido a toxicidad severa[76]. Además, el pronóstico y la supervivencia de esta enfermedad varía significativamente según el perfil de ancestría genética[77]. Esto se evidenció en un estudio multicéntrico con 1.309 niños y jóvenes adultos con leucemia linfoblástica T (T-ALL), en el que se reportaron diferencias en el valor pronóstico de las mutaciones según la ancestría. Por ejemplo, mutaciones en la vía NOTCH1 se asociaron con una mayor supervivencia global en pacientes europeos (87,2 % vs. 74,3 % sin mutación; P<0,001), pero no en africanos (80,3 % vs. 83,6 % sin mutación; P=0,69). Asimismo, los modelos de riesgo desarrollados en cohortes europeas no estratificaron adecuadamente el pronóstico en pacientes africanos o amerindios, lo que subraya la necesidad de integrar la ancestría genética en los algoritmos de estratificación[78].

De forma similar, diferencias en la respuesta al tratamiento también han sido reportadas según la ancestría (Figura 1E). Un estudio en una cohorte de 203 individuos de tres grupos amerindios de la Amazonía brasileña (Asurini do Koatinemo, Asurini do Trocará y Kayapó-Xicrin)[79] evaluó 27 variantes farmacogenéticas asociadas a la metabolización de 6-mercaptopurina y metotrexato. Se observó que las frecuencias alélica y genotípica de 12 marcadores farmacogenómicos diferían significativamente entre las poblaciones nativas americanas y la mayoría de los grupos del 1.000 genomas (AFR, AMR, EAS, EUR, SAS). Entre ellos, rs23725336 (ATIC) mostró diferencias solo frente a africanos, rs4673993 (ATIC) frente a africanos y surasiáticos, y rs2236225 (MTHFD1) frente a americanos, europeos y surasiáticos, lo que sugiere que la población nativa americana podría tener un perfil farmacogenómico que podría condicionar tanto la eficacia como la toxicidad de la quimioterapia en estos pacientes.

En línea con los hallazgos de variantes genéticas de importancia, un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) con 1.605 casos y 6.661 controles de diversas etnias identificó un nuevo locus de predisposición a ALL (10p12,31–12,2, genes PIP4K2A–BMI1). Se observó una mayor frecuencia de la variante de riesgo rs7088318 en hispanos americanos con al menos 10% de ancestría nativo americana, lo que coincide con su mayor incidencia de ALL, y la cual se asoció con un incremento de la expresión génica de PIP4K2A en líneas linfoblastoides y blastos primarios de ALL al diagnóstico. Este hallazgo fue más frecuente en hispanos (p=0,04), seguido de europeos (p=0,001) y menos común en afroamericanos (P=0,009)[80].

Por otro lado, el mieloma múltiple (MM) es otra neoplasia hematológica en la que se han descrito diferencias biológicas asociadas a la ancestría, particularmente en individuos de origen africano, quienes presentan un riesgo 2 a 3 veces mayor de desarrollar gammapatía monoclonal de significado incierto y MM, además de un inicio más temprano de la enfermedad[81,82]. Un estudio con 718 casos reportó que las mutaciones somáticas en *BCL7A, BRWD3* y *AUTS2* fueron más frecuentes en afroamericanos, mientras que las mutaciones en *TP53* e *IRF4* predominaron en caucásicos[83]. Asimismo, un análisis de 954 casos esporádicos y 82 familias con antecedente de MM, empleando un panel de 158 genes de predisposición, identificó variantes patogénicas en el 5–9% de los pacientes, principalmente en genes de reparación del ADN (*ATM, BRCA1/2, CHEK2, PMS2, TP53*) y en genes asociados a ancestría africana como *BRIP1*, *EP300* y *FANCM*[84], resaltando nuevamente la necesidad de integrar este componente en la investigación y la práctica clínica.

### Otros tipos de cáncer

El uso de bases públicas como TCGA, la cohorte multiómica más amplia en oncología, ha permitido explorar perfiles moleculares según la ancestría en diversos cánceres[12]. En un análisis de ~10.000 pacientes del TCGA, Lee y colaboradores[11] reportaron un predominio de ancestría europea (82,5 %), seguida de africana (8,19 %), asiática oriental (6,76 %) y nativo-americana (1,50 %), además de disparidades significativas en alteraciones moleculares en cáncer de mama, ya descritas previamente, y en otros carcinomas menos frecuentes como cáncer de cabeza y cuello (HNSCC), carcinoma renal de células claras (KIRC) y melanoma cutáneo (SKCM). En HNSCC, la ancestría genética se asoció con la expresión diferencial de 443 DEG, en su mayoría sobreexpresados, en pacientes con mayor componente europeo frente a los de ancestría africana, con enriquecimiento en señalización de KRAS, respuesta estrogénica temprana, uniones apicales y miogénesis. En KIRC se identificaron 386 DEG entre grupos de ancestría, en los que los genes regulados negativamente en pacientes con mayor componente nativo americano se relacionaron con la transición epiteliomesénquima (EMT) e inflamación (p. ej., IL6, IL8, MMP1). Finalmente, en SKCM se observaron 169 DEGs entre europeos y nativos americanos, y 316 entre europeos y asiáticos orientales. En ambas comparaciones, los genes sobreexpresados en europeos mostraron enriquecimiento en vías del complemento y de la coagulación. Adicionalmente, Carrot-Zhang y colaboradores[12] señalaron que las asociaciones entre ancestría y perfiles moleculares varían según el tipo tumoral e incluyen diferencias en mutaciones somáticas, metilación y expresión génica. Sin embargo, un análisis pancáncer de 33 tumores reveló alteraciones compartidas, que incluyen una mayor frecuencia de mutaciones en *TP53* en individuos con mayor ancestría africana, mutaciones en *PIK3CA* más comunes en aquellos con ancestría europea y amplificación de *CCND1* en asiáticos orientales. Tras ajustar por subtipo tumoral, solo la asociación entre la ancestría africana y las mutaciones en *FBXW7* se mantuvo significativa.

Es importante resaltar que, aunque ambos estudios[11,12] emplearon metodologías robustas para inferir ancestría genética en los datos del TCGA, difirieron en los criterios de inclusión según el grado de mestizaje. Carrot-Zhang y colaboradores[12] excluyeron individuos con >20% de mestizaje en más de dos componentes, priorizando grupos homogéneos, mientras que Lee y colaboradores[11] aplicaron un criterio más estricto al excluir muestras donde el componente no dominante superaba el 20%, lo que pudo reducir la representatividad de individuos altamente mestizos, aspecto especialmente relevante en poblaciones latinoamericanas.

De igual forma, estudios en un único tipo de tumor también han revelado diferencias moleculares según la ancestría. En HNSCC, Mezghani N y colaboradores[85], con datos de TCGA, mostraron que pacientes con mayor ancestría africana presentan menor proporción de tumores asociados a VPH, mayor frecuencia de subtipos laríngeos, y enriquecimiento de mutaciones en TP53, MYO18B, KMT2D y UNC13C, además de amplificación de c-MYC y activación de la vía RET-tirosina cinasa. Los análisis epigenéticos revelaron hipermetilación de genes reguladores de TP53 y de apoptosis, mientras que la inmunohistoquímica confirmó la sobreexpresión de c-MYC en células tumorales y estromales, asociada a un peor pronóstico y a posibles biomarcadores y dianas terapéuticas específicas.

En el carcinoma endometrial (EC), aunque la incidencia es similar entre mujeres afroamericanas y caucásicas, la mortalidad en las primeras es aproximadamente el doble. Un estudio de 1.882 casos[86] mostró que las pacientes afroamericanas presentan una mayor prevalencia de subtipos histológicos y moleculares de alto riesgo, con predominio del subtipo CN-H/TP53-abn, menor frecuencia de tumores ultramutados o con inestabilidad de microsatélites (MSI-alto) y amplificaciones de CCNE1 y ERBB2. Sin embargo, estas diferencias no se reprodujeron al considerar la ancestría genética inferida con el panel MSK-IMPACT. En contraste, las pacientes blancas con ancestría judía asquenazí (23% de los casos) mostraron una mayor proporción de carcinosarcomas (15% vs. 9,3% en no-ASJ) y una menor frecuencia de endometrioides de bajo grado (42% vs. 49%), diferencias significativas en el tipo histológico (P = 0,014), pero no en los subtipos moleculares (P = 0,08).

Por último, en cáncer gástrico, un análisis genómico y transcriptómico de 1.335 pacientes de Europa, Japón, Sudeste Asiático y TCGA identificó 77 genes conductores y 13 vías oncológicas alteradas, con patrones específicos por subtipo histológico y ancestría[87]. Las mutaciones en TP53 fueron más frecuentes en pacientes del este asiático, mientras que *MDM2*, *CDKN2A*, *ARID2* y *PTEN* predominaron en pacientes europeos. En el subtipo difuso destacaron *CDH1*, *RHOA*, *PIGR* y *SOX9*, siendo la mutación de *RHOA* asociada al consumo de alcohol y al genotipo ALDH2. Además, se identificó un subgrupo SBS16-alto, característico de la ancestría del este asiático, vinculado a la generación de neoantígenos y a una posible respuesta a la inmunoterapia. Estos hallazgos subrayan que la ancestría genética y sus características moleculares asociadas influyen significativamente en la biología tumoral, lo que destaca la necesidad de integrar la ancestría en modelos clínicos y de investigación traslacional para abordar las disparidades en el cáncer.

## Conclusiones

La presente revisión se centró en la caracterización de alteraciones moleculares del cáncer, incluyendo mutaciones somáticas, variantes germinales, patrones epigenéticos de metilación, perfiles de expresión génica y otros cambios a nivel transcriptómico y genómico, descritas en estudios que evaluaron la ancestría genética mediante marcadores distribuidos en el genoma, en lugar de categorías basadas en la autoidentificación étnica, las cuales introducen heterogeneidad y reflejan principalmente dimensiones culturales y de pertenencia social más que el trasfondo biológico de los pacientes. La literatura analizada sugiere que la ancestría genética constituye un determinante relevante del fenotipo tumoral y puede contribuir a explicar parte de las disparidades observadas entre poblaciones. Sin embargo, es fundamental reconocer que la ancestría no es el único factor que condiciona la salud. Las variables de tipo socioeconómico, cultural y relacionadas con el

estilo de vida, no abordadas en esta revisión, también desempeñan un papel importante en el moldeamiento del fenotipo tumoral. En este sentido, la interacción entre determinantes genéticos y sociales configura conjuntamente tanto la biología del cáncer como los desenlaces clínicos en diferentes contextos poblacionales a nivel global.

| | |
|---|---|
| **Financiamiento** | Ninguno. |
| **Conflicto de interes** | Ninguno. |
| **Contribución de autoría** | Todos los autores participaron de manera equitativa en la redacción y revisión de la versión final del manuscrito. |

## Referencias

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin [Internet]. 2024;74:229–63. Disponible en: https://doi.org/10.3322/caac.21834

2. Elhawary NA, Ekram SN, Sembawa HA, Tashkandi E, Bannani S, Azher ZA, et al. Descriptive epidemiology of female breast cancer around the world: incidence, mortality, and sociodemographic risks and disparities. Int J Environ Health Res [Internet]. 2025;35:3648–62. Disponible en: https://doi.org/10.1080/09603123.2025.2492826

3. Benitez Fuentes JD, Morgan E, de Luna Aguilar A, Mafra A, Shah R, Giusti F, et al. Global Stage Distribution of Breast Cancer at Diagnosis. JAMA Oncol [Internet]. 2024;10:71. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.4837

4. Larsen K, Rydz E, Peters CE. Inequalities in Environmental Cancer Risk and Carcinogen Exposures: A Scoping Review. International Journal of Environmental Research and Public Health 2023, Vol 20, Page 5718 [Internet]. 2023 [citado el 2 de septiembre de 2025;20:5718. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijerph20095718

5. Vieira VM, Vopham T, Bertrand KA, James P, Dupré N, Tamimi RM, et al. Contribution of socioeconomic and environmental factors to geographic disparities in breast cancer risk in the Nurses' Health Study II. Environmental Epidemiology [Internet]. 2020;4(1):pe080. Disponible en: https://doi.org/10.1097/EE9.0000000000000080

6. Yuan J, Hu Z, Mahal BA, Zhao SD, Kensler KH, Pi J, et al. Integrated Analysis of Genetic Ancestry and Genomic Alterations across Cancers. Cancer Cell [Internet]. 2018;34:549-560.e9. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.08.019

7. Batai K, Hooker S, Kittles RA. Leveraging genetic ancestry to study health disparities. Am J Phys Anthropol [Internet]. 2021;175:363–75. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ajpa.24144

8. Mersha TB, Abebe T. Self-reported race/ethnicity in the age of genomic research: Its potential impact on understanding health disparities. Hum Genomics [Internet].

2015;9:1–15. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s40246-014-0023-x

9. Alexander DH, Lange K. Enhancements to the ADMIXTURE algorithm for individual ancestry estimation. BMC Bioinformatics [Internet]. 2011;12:1–6. Disponible en: https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-246

10. Johnson R, Ding Y, Venkateswaran V, Bhattacharya A, Boulier K, Chiu A, et al. Leveraging genomic diversity for discovery in an electronic health record linked biobank: the UCLA ATLAS Community Health Initiative. Genome Med [Internet]. 2022;14:1–23. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13073-022-01128-5

11. Lee KK, Rishishwar L, Ban D, Nagar SD, Mariño-Ramírez L, McDonald JF, et al. Association of Genetic Ancestry and Molecular Signatures with Cancer Survival Disparities: A Pan-Cancer Analysis. Cancer Res [Internet]. 2022;82:1222–33. Disponible en: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-2105

12. Carrot-Zhang J, Chambwe N, Damrauer JS, Knijnenburg TA, Robertson AG, Yau C, et al. Comprehensive Analysis of Genetic Ancestry and Its Molecular Correlates in Cancer. Cancer Cell [Internet]. 2020;37(5):639-654.e6. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.04.012

13. Spratt DE, Chan T, Waldron L, Speers C, Feng FY, Ogunwobi O, et al. Racial/Ethnic Disparities in Genomic Sequencing. JAMA Oncol [Internet]. 2016;2:1070–4. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1854

14. Atutornu J, Milne R, Costa A, Patch C, Middleton A. Towards equitable and trustworthy genomics research. EBioMedicine [Internet]. 2022;76:103879. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103879

15. Oak N, Cherniack AD, Mashl RJ, Carrot-Zhang J, Chambwe N, Damrauer JS, et al. Ancestry-specific predisposing germline variants in cancer. Genome Med [Internet]. 2020;12:1–15. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13073-020-00744-3

16. Matejcic M, Teer JK, Hoehn HJ, Diaz DB, Shankar K, Gong J, et al. Colorectal Tumors in Diverse Patient Populations Feature a Spectrum of Somatic Mutational Profiles. Cancer Res [Internet]. 2025;85(10):1928–44. Disponible en: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-24-0747

17. Yuan J, Kensler KH, Hu Z, Zhang Y, Zhang T, Jiang J, et al. Integrative comparison of the genomic and transcriptomic landscape between prostate cancer patients of predominantly African or European genetic ancestry. PLoS Genet [Internet]. 2020;16:e1008641. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008641

18. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Ress CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature [Internet]. 2000;406:747–52. Disponible en: https://doi.org/10.1038/35021093

19. Eroles P, Bosch A, Alejandro Pérez-Fidalgo J, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways. Cancer Treat Rev [Internet]. 2012;38:698–707. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.11.005

20. Gnant M, Thomssen C, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of

the Consensus Discussion. Breast Care [Internet]. 2015;10:124–30. Disponible en: https://doi.org/10.1159/000430488

21. Huo D, Hu H, Rhie SK, Gamazon ER, Cherniack AD, Liu J, et al. Comparison of Breast Cancer Molecular Features and Survival by African and European Ancestry in The Cancer Genome Atlas. JAMA Oncol [Internet]. 2017;3:1654. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0595

22. Dietze EC, Sistrunk C, Miranda-Carboni G, O'Regan R, Seewaldt VL. Triple-negative breast cancer in African-American women: disparities versus biology. Nat Rev Cancer [Internet]. 2015;15:248–54. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nrc3896

23. Miyashita M, Bell JSK, Wenric S, Karaesmen E, Rhead B, Kase M, et al. Molecular profiling of a real-world breast cancer cohort with genetically inferred ancestries reveals actionable tumor biology differences between European ancestry and African ancestry patient populations. Breast Cancer Research [Internet]. 2023;25:1–13. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13058-023-01627-2

24. Davis M, Martini R, Newman L, Elemento O, White J, Verma A, et al. Identification of Distinct Heterogenic Subtypes and Molecular Signatures Associated with African Ancestry in Triple Negative Breast Cancer Using Quantified Genetic Ancestry Models in Admixed Race Populations. Cancers . [Internet]. 2020;12(5):1220. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers12051220

25. Jackisch C, Harbeck N, Huober J, Von Minckwitz G, Gerber B, Kreipe HH, et al. 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015: Evidence, Controversies, Consensus - Primary Therapy of Early Breast Cancer: Opinions Expressed by German Experts. Breast Care [Internet]. 2015;10:211–9. Disponible en: https://doi.org/10.1159/000433590

26. Parise CA, Bauer KR, Caggiano V. Variation in breast cancer subtypes with age and race/ethnicity. Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. 2010;76:44–52. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2009.09.002

27. Roelands J, Mall R, Almeer H, Thomas R, Mohamed MG, Bedri S, et al. Ancestry-associated transcriptomic profiles of breast cancer in patients of African, Arab, and European ancestry. npj Breast Cancer 2021 7:1 [Internet]. 2021;7:1–14. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41523-021-00215-x

28. Serrano-Gómez SJ, Sanabria-Salas MC, Garay J, Baddoo MC, Hernández-Suarez G, Mejía JC, et al. Ancestry as a potential modifier of gene expression in breast tumors from Colombian women. Toland AE, editor. PLoS One [Internet]. 2017;12:e0183179. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183179

29. Marker KM, Zavala VA, Vidaurre T, Lott PC, Vásquez JN, Casavilca-Zambrano S, et al. Human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer is associated with Indigenous American ancestry in Latin American women. Cancer Res [Internet]. 2020;80:1893–901. Disponible en: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-3659

30. Rey-Vargas L, Bejarano-Rivera LM, Mejia-Henao JC, Sua LF, Bastidas-Andrade JF, Ossa CA, et al. Association of genetic ancestry with HER2, GRB7 AND estrogen receptor expression among Colombian women with breast cancer. Front Oncol [Internet].

2022;12:989761. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fonc.2022.989761

31. Alves da Quinta D, Rocha D, Yáñez C, Binato R, Soares-Lima SC, Huang X, et al. Genetic Ancestry, Intrinsic Tumor Subtypes, and Breast Cancer Survival in Latin American Women. Cancer research communications [Internet]. 2025;5:1070–81. Disponible en: https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-25-0014

32. da Costa Vieira RA, Sant'Anna D, Laus AC, Bacchi CE, Silva RJC, de Oliveira-Junior I, et al. Genetic Ancestry of 1127 Brazilian Breast Cancer Patients and Its Correlation With Molecular Subtype and Geographic Region. Clin Breast Cancer [Internet]. 2023;23:527–37. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.clbc.2023.04.001

33. Rajagopal PS, Reid S, Fan R, Venton L, Weidner A, Roberson ML, et al. Population-specific patterns in assessing molecular subtypes of young black females with triple-negative breast cancer. NPJ Breast Cancer [Internet]. 2025;11:1–9. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41523-025-00731-0

34. Thorn GJ, Gadaleta E, Dayem Ullah AZM, James LGE, Abdollahyan M, Barrow-McGee R, et al. The clinical and molecular landscape of breast cancer in women of African and South Asian ancestry. Nature Communications. [Internet]. 2025;16:4237. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41467-025-59144-z

35. van Wilpe S, Tolmeijer SH, Koornstra RHT, de Vries IJM, Gerritsen WR, Ligtenberg M, et al. Homologous Recombination Repair Deficiency and Implications for Tumor Immunogenicity. Cancers 2021, Vol 13, Page 2249 [Internet]. 2021;13:2249. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers13092249

36. Paixão D, Torrezan GT, Santiago KM, Formiga MN, Ahuno ST, Dias-Neto E, et al. Characterization of genetic predisposition to molecular subtypes of breast cancer in Brazilian patients. Front Oncol [Internet]. 2022;12:976959. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fonc.2022.976959

37. Rujchanarong D, Spruill L, Sandusky GE, Park Y, Mehta AS, Drake RR, et al. Spatial N-glycomics of the normal breast microenvironment reveals fucosylated and high-mannose N-glycan signatures related to BI-RADS density and ancestry. Glycobiology [Internet]. 2024;34. Disponible en: https://doi.org/10.1093/glycob/cwae043

38. Castañeda-González JP, Parra-Medina R, Riess JW, Gandara DR, Carvajal-Carmona LG. Genetic Ancestry and Lung Cancer in Latin American Patients: A Crucial Step for Understanding a Diverse Population. Clin Lung Cancer [Internet]. 2025;26:e342–52. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cllc.2025.03.004

39. Guo H, Li H, Zhu L, Feng J, Huang X, Baak JPA. "How Long Have I Got?" in Stage IV NSCLC Patients With at Least 3 Months Up to 10 Years Survival, Accuracy of Long-, Intermediate-, and Short-Term Survival Prediction Is Not Good Enough to Answer This Question. Front Oncol [Internet]. 2021;11. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fonc.2021.761042

40. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. New England Journal of Medicine [Internet]. 2020;383:640–9. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916623

41. Campbell JD, Lathan C, Sholl L, Ducar M, Vega M, Sunkavalli A, et al. Comparison of Prevalence and Types of Mutations in Lung Cancers Among Black and White Populations. JAMA Oncol [Internet]. 2017;3:801–9. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6108

42. Arauz RF, Byun JS, Tandon M, Sinha S, Kuhn S, Taylor S, et al. Whole-Exome Profiling of NSCLC Among African Americans. Journal of Thoracic Oncology [Internet]. 2020;15:1880–92. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.08.029

43. Araujo LH, Timmers C, Bell EH, Shilo K, Lammers PE, Zhao W, et al. Genomic characterization of non-small-cell lung cancer in African Americans by targeted massively parallel sequencing. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2015;33(17):1966–73. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.2444

44. Chen J, Yang H, Teo ASM, Amer LB, Sherbaf FG, Tan CQ, et al. Genomic landscape of lung adenocarcinoma in East Asians. Nature Genetics [Internet]. 2020;52:177–86. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41588-019-0569-6

45. Rhead B, Pouliot Y, Guinney J, Vega FMD La. Genetic Ancestry and Somatic Mutations in Lung Adenocarcinoma: Insights from Real-World Clinico-Genomic Data. medRxiv [Internet]. 2024;2024.04.24.24306316. Disponible en: https://doi.org/10.1101/2024.04.24.24306316

46. Adib E, Nassar AH, Abou Alaiwi S, Groha S, Akl EW, Sholl LM, et al. Variation in targetable genomic alterations in non-small cell lung cancer by genetic ancestry, sex, smoking history, and histology. Genome Med [Internet]. 2022;14:1–10. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13073-022-01041-x

47. Arrieta O, Cardona AF, Federico Bramuglia G, Gallo A, Campos-Parra AD, Serrano S, et al. Genotyping non-small cell lung cancer (NSCLC) in latin America. Journal of Thoracic Oncology [Internet]. 2011;6:1955–9. Disponible en: https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31822f655f

48. Carrot-Zhang J, Soca-Chafre G, Patterson N, Thorner AR, Nag A, Watson J, et al. Genetic ancestry contributes to somatic mutations in lung cancers from admixed latin american populations. Cancer Discov [Internet]. 2021;11(3):591–8. Disponible en: https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1165

49. de Oliveira Cavagna R, Escremim de Paula F, Berardinelli GN, Bonatelli M, Santana I, Albino da Silva EC, et al. Molecular profile of driver genes in lung adenocarcinomas of Brazilian patients who have never smoked: implications for targeted therapies. Oncologist [Internet]. 2024;29:e1419–24. Disponible en: https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae129

50. Vieira IA, Andreis TF, Fernandes BV, Achatz MI, Macedo GS, Schramek D, et al. Prevalence of the Brazilian TP53 Founder c.1010G>A (p.Arg337His) in Lung Adenocarcinoma: Is Genotyping Warranted in All Brazilian Patients? Front Genet [Internet]. 2021;12:606537. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fgene.2021.606537

51. Leal LF, de Paula FE, De Marchi P, de Souza Viana L, Pinto GDJ, Carlos CD, et al. Mutational profile of Brazilian lung adenocarcinoma unveils association of EGFR mutations with high Asian ancestry and independent

prognostic role of KRAS mutations. Sci Rep [Internet]. 2019;9:1–10. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41598-019-39965-x

52. Climente-González H, Porta-Pardo E, Godzik A, Eyras E. The Functional Impact of Alternative Splicing in Cancer. Cell Rep [Internet]. 2017;20(9):2215–26. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.08.012

53. Deveaux AE, Allen TA, Al Abo M, Qin X, Zhang D, Patierno BM, et al. RNA splicing and aggregate gene expression differences in lung squamous cell carcinoma between patients of West African and European ancestry. Lung Cancer [Internet]. 2021;153:90–8. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.01.015

54. Bae JM, Kim JH, Kang GH. Molecular subtypes of colorectal cancer and their clinicopathologic features, with an emphasis on the serrated neoplasia pathway. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2016;140:406–12. Disponible en: https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0310-RA

55. De Palma FDE, D'argenio V, Pol J, Kroemer G, Maiuri MC, Salvatore F. The molecular hallmarks of the serrated pathway in colorectal cancer. Cancers (Basel) [Internet]. 2019;11. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers11071017

56. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: Differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. Dis Colon Rectum [Internet]. 2010;53:57–64. Disponible en: https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181c703a4

57. Rhead B, Hein DM, Pouliot Y, Guinney J, De La Vega FM, Sanford NN. Association of genetic ancestry with molecular tumor profiles in colorectal cancer. Genome Med [Internet]. 2024;16:1–17. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13073-024-01373-w

58. Myer PA, Lee JK, Madison RW, Pradhan K, Newberg JY, Isasi CR, et al. The Genomics of Colorectal Cancer in Populations with African and European Ancestry. Cancer Discov [Internet]. 2022;12:1282–93. Disponible en: https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0813

59. Hernandez-Suarez G, Sanabria MC, Serrano M, Herran OF, Perez J, Plata JL, et al. Genetic ancestry is associated with colorectal adenomas and adenocarcinomas in Latino populations. European Journal of Human Genetics [Internet]. 2014;22:1208–16. Disponible en: https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.310

60. Berardinelli GN, Durães R, Mafra da Costa A, Bragagnoli A, Antônio de Oliveira M, Pereira R, et al. Association of microsatellite instability (MSI) status with the 5-year outcome and genetic ancestry in a large Brazilian cohort of colorectal cancer. European Journal of Human Genetics [Internet]. 2022;30:824–32. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41431-022-01104-y

61. Sanabria-Salas MC, Hernández-Suárez G, Umaña-Pérez A, Rawlik K, Tenesa A, Serrano-López ML, et al. IL1B-CGTC haplotype is associated with colorectal cancer in admixed individuals with increased African ancestry. Sci Rep [Internet]. 2017;7:1–11. Disponible en: https://doi.org/10.1038/srep41920

62. Durães RO, Berardinelli GN, da Costa AM, Scapulatempo-Neto C, Pereira R, Oliveira

MA, et al. Role of Genetic Ancestry in 1,002 Brazilian Colorectal Cancer Patients From Barretos Cancer Hospital. Front Oncol [Internet]. 2020;10:494547. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00145

63. Matejcic M, Teer JK, Hoehn HJ, Diaz DB, Shankar K, Gong J, et al. Colorectal Tumors in Diverse Patient Populations Feature a Spectrum of Somatic Mutational Profiles. Cancer Res [Internet]. 2025;85:1928–44. Disponible en: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-24-0747

64. dos Santos W, Sobanski T, de Carvalho AC, Evangelista AF, Matsushita M, Berardinelli GN, et al. Mutation profiling of cancer drivers in Brazilian colorectal cancer. Scientific Reports 2019 9:1 [Internet]. 2019;9:1–13. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41598-019-49611-1

65. dos Santos W, dos Reis MB, Porto J, de Carvalho AC, Matsushita M, Oliveira G, et al. Somatic targeted mutation profiling of colorectal cancer precursor lesions. BMC Med Genomics [Internet]. 2022;15:1–11. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12920-022-01294-w

66. Curran T, Sun Z, Gerry B, Findlay VJ, Wallace K, Li Z, et al. Differential immune signatures in the tumor microenvironment are associated with colon cancer racial disparities. Cancer Med [Internet]. 2021;10:1805–14. Disponible en: https://doi.org/10.1002/cam4.3753

67. Wallace K, Lewin DN, Sun S, Spiceland CM, Rockey DC, Alekseyenko A V., et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and colorectal cancer survival in Africa Namerican and Caucasian Patients. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention [Internet]. 2018;27:755–61. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0870

68. Myer PA, Kim H, Blümel AM, Finnegan E, Kel A, Thompson T V., et al. Master Transcription Regulators and Transcription Factors Regulate Immune-Associated Differences Between Patients of African and European Ancestry With Colorectal Cancer. Gastro Hep Advances [Internet]. 2022;1:328–41. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.gastha.2022.01.004

69. Jaratlerdsiri W, Jiang J, Gong T, Patrick SM, Willet C, Chew T, et al. African-specific molecular taxonomy of prostate cancer. Nature 2022 609:7927 [Internet]. 2022;609:552–9. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41586-022-05154-6

70. Okobia MN, Zmuda JM, Ferrell RE, Patrick AL, Bunker CH. Chromosome 8q24 variants are associated with prostate cancer risk in a high risk population of African ancestry. Prostate [Internet]. 2011;71:1054–63. Disponible en: https://doi.org/10.1002/pros.21320

71. Pal G, Di L, Orunmuyi A, Oluwabunmi Olapade-Olaopa E, Qiu W, Ogunwobi OO. Population differentiation at the PVT1 gene locus: Implications for prostate cancer. G3: Genes, Genomes, Genetics [Internet]. 2020;10:2257–64. Disponible en: https://doi.org/10.1534/g3.120.401291

72. Mendes AA, Lu J, Kaur HB, Zheng SL, Xu J, Hicks J, et al. Association of B7-H3 expression with racial ancestry, immune cell density, and androgen receptor activation in prostate cancer. Cancer [Internet]. 2022;128:2269–80. Disponible en: https://doi.org/10.1002/cncr.34190

73. Du Z, Hopp H, Ingles SA, Huff C, Sheng X, Weaver B, et al. A genome-wide association study of prostate cancer in Latinos. Int J Cancer [Internet]. 2020;146:1819–26. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ijc.32525

74. Al Abo M, Foo WC, Howard LE, McGue S, Lacroix B, Kephart J, et al. Genetic ancestry concordant RNA splicing in prostate cancer involves oncogenic genes and associates with recurrence. NPJ Precis Oncol [Internet]. 2025;9:1–16. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41698-025-00817-9

75. Taylor J, Xiao W, Abdel-Wahab O. Diagnosis and classification of hematologic malignancies on the basis of genetics. Blood [Internet]. 2017;130:410–23. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood-2017-02-734541

76. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin [Internet]. 2014;64:83–103. Disponible en: https://doi.org/10.3322/caac.21219

77. Yang JJ, Cheng C, Devidas M, Cao X, Fan Y, Campana D, et al. Ancestry and Pharmacogenomics of Relapse in Acute Lymphoblastic Leukemia. Nat Genet [Internet]. 2011;43:237-41. Disponible en: https://doi.org/10.1038/ng.763

78. Newman H, Lee SHR, Pölönen P, Shraim R, Li Y, Liu H, et al. Impact of Genetic Ancestry on Genomics and Survival Outcomes in T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood Cancer Discov [Internet]. 2025;6(5):412-24 Disponible en: https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-25-0049

79. de Carvalho DC, Wanderley AV, dos Santos AMR, Moreira FC, de Sá RBA, Fernandes MR, et al. Characterization of pharmacogenetic markers related to Acute Lymphoblastic Leukemia toxicity in Amazonian native Americans population. Sci Rep [Internet]. 2020;10:1–9. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41598-020-67312-y

80. Xu H, Yang W, Perez-Andreu V, Devidas M, Fan Y, Cheng C, et al. Novel susceptibility variants at 10p12.31-12.2 for childhood acute lymphoblastic leukemia in ethnically diverse populations. J Natl Cancer Inst [Internet]. 2013;105:733–42. Disponible en: https://doi.org/10.1093/jnci/djt042

81. Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, Kyle RA, Ahmadizadeh I, Clark R, et al. Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: A population-based study of 12 482 persons from the national health and nutritional examination survey. Leukemia [Internet]. 2014;28:1537–42. Disponible en: https://doi.org/10.1038/leu.2014.34

82. Kazandjian D, Hill E, Hultcrantz M, Rustad EH, Yellapantula V, Akhlaghi T, et al. Molecular underpinnings of clinical disparity patterns in African American vs. Caucasian American multiple myeloma patients. Blood Cancer J [Internet]. 2019;9:1–8. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41408-019-0177-9

83. Manojlovic Z, Christofferson A, Liang WS, Aldrich J, Washington M, Wong S, et al. Comprehensive molecular profiling of 718 Multiple Myelomas reveals significant differences in mutation frequencies between African and European descent cases. PLoS Genet [Internet]. 2017;13. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007087

84. Martins Rodrigues F, Jasielec J, Perpich M, Kim A, Moma L, Li Y, et al. Germline predisposition in multiple myeloma. iScience

[Internet]. 2025;28. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.111620

85. Mezghani N, Yao A, Vasilyeva D, Kaplan N, Shackelford A, Yoon A, et al. Molecular Subtypes of Head and Neck Cancer in Patients of African Ancestry. Clin Cancer Res [Internet]. 2023;29(5):910-20. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-2258

86. Weigelt B, Marra A, Selenica P, Rios-Doria E, Momeni-Boroujeni A, Berger MF, et al. Molecular Characterization of Endometrial Carcinomas in Black and White Patients Reveals Disparate Drivers with Therapeutic Implications. Cancer Discov [Internet]. 2023;13:2356–69. Disponible en: https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-23-0546

87. Totoki Y, Saito-Adachi M, Shiraishi Y, Komura D, Nakamura H, Suzuki A, et al. Multiancestry genomic and transcriptomic analysis of gastric cancer. Nat Genet [Internet]. 2023;55:581–94. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41588-023-01333-x

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología

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

ESPECIAL

# Genómica tumoral: construcción histórica y perspectivas para el futuro

## Tumor genomics: historical development and perspectives for the future

»Lorenzo Castillo[1]
»Andrés F. Cardona[1]

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

Recibido el 22 de agosto de 2025. Aceptado el 17 de diciembre de 2025

https://doi.org/10.51643/22562915.837

## Resumen

**Introducción:** desde el descubrimiento del cromosoma Filadelfia hasta la llegada de las secuenciaciones de nueva generación (NGS), la genómica oncológica ha transformado la comprensión molecular del cáncer. Este artículo presenta una revisión narrativa con reconstrucción histórica, hitos fundamentales, principales barreras y perspectivas futuras en genómica tumoral.

**Métodos:** se realizó una búsqueda sistematizada en tres bases de datos internacionales. De 137 registros, se seleccionaron 29 artículos para revisión completa, además de diversas fuentes históricas primarias.

**Resultados:** este trabajo examina la evolución tecnológica, los hitos clínicos y el impacto de la genómica en la práctica oncológica. Además, se mencionan algunos desafíos actuales y perspectivas para su implementación en el futuro.

**Discusión:** a pesar de revisar un rango temporal de poco más de medio siglo, el equipo de investigación reconoce que estos conceptos aún están en desarrollo y que, superar las barreras genómicas actuales probablemente será el hito para considerar en el futuro. La oncogenómica podría estar en una era dorada, su implementación clínica es cada vez más una realidad y un estándar.

*** Autor para correspondencia:** Andrés F. Cardona, MD MSc PhD MBA. Instituto 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/10.51643/22562915.837
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/

**Conclusión:** en la era del análisis masivo de datos, las inteligencias artificiales y los consorcios robustos de colaboración global, mirar críticamente al pasado también puede fortalecer los pasos futuros. El cáncer ya se comprende como una enfermedad del genoma; no obstante, es necesario seguir superando obstáculos teóricos, científicos, de implementación, accesibilidad y transversalidad.

**Palabras clave:** genómica; medicina de precisión; secuenciación de nucleótidos de alto rendimiento; bioinformática; historia de la medicina.

## Abstract

**Introduction:** from the discovery of the Philadelphia chromosome to the advent of next-generation sequencing (NGS), cancer genomics has transformed the molecular understanding of cancer. This article presents a narrative review with historical reconstruction, key milestones, major barriers, and future perspectives in tumor genomics.

**Methods:** a systematic search was conducted in three international databases; out of 137 records, 29 articles were selected for full review, along with various primary historical sources.

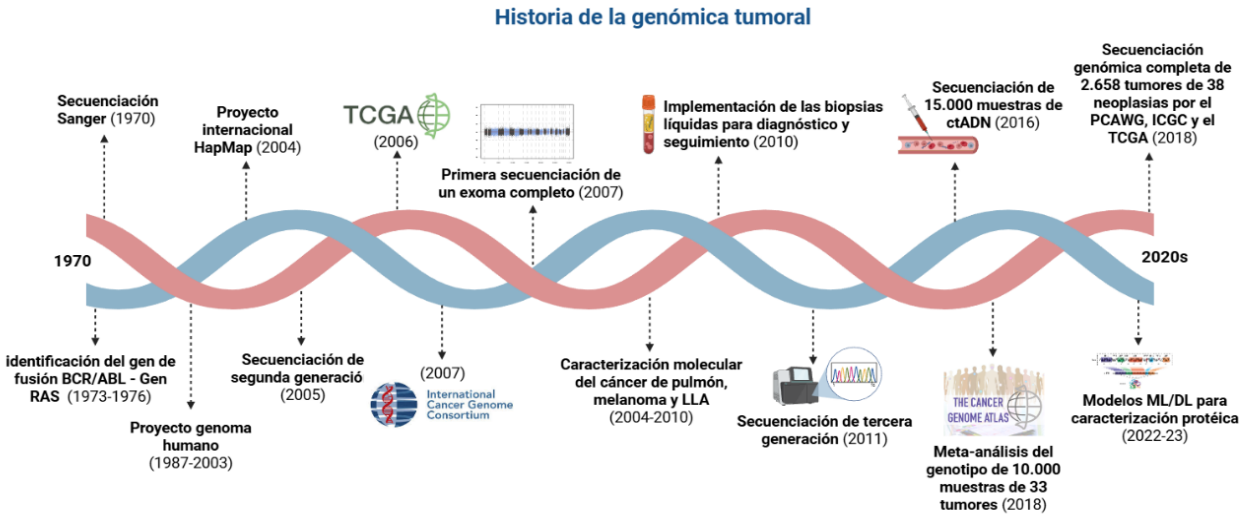
**Results:** this work examines technological evolution, clinical milestones, and the impact of genomics on oncology practice. In addition, some current challenges and future perspectives for its implementation were discussed.

**Discussion:** despite reviewing a time span of just over half a century, the research team acknowledges that these concepts are still constantly evolving and that overcoming current genomic barriers will likely be the next major milestone. Oncogenomics may be entering a golden era; its clinical implementation is increasingly becoming a reality and a standard.

**Conclusion:** in the era of massive data analysis, artificial intelligence, and robust global collaboration consortia, critically looking back at the past can also strengthen future steps. Cancer is now understood as a disease of the genome; however, it remains necessary to continue overcoming theoretical, scientific, implementation, accessibility, and cross-disciplinary obstacles.

**Keywords:** genomics; precision medicine; high-throughput nucleotide sequencing; bioinformatics; history of medicine.

## Resumen gráfico




### Puntos clave

- 1902: Theodor Boveri propone la "Teoría somática de la carcinogénesis", según la cual los cromosomas anormales causan cáncer. (Primera hipótesis genética del cáncer).
- 1971: Alfred Knudson propone la hipótesis de "dos golpes" (two-hit) en retinoblastoma que da origen al concepto de genes supresores de tumor (RB1).
- 1976: descubrimiento del primer oncogén (SRC) por Bishop y Varmus quienes demuestran que el gen viral v-src tiene un homólogo celular en los seres humanos (c-src).
- 1982-1989: descubrimiento de TP53 y RB1.
- 1990-2003: el Proyecto Genoma Humano permitió la secuenciación del genoma humano completo en 2003 como base para comparar tumores con tejido normal.
- 2006: lanzamiento de The Cancer Genome Atlas (TCGA).
- 2007: primer genoma tumoral completo mediante secuenciación de un caso de leucemia mieloide aguda.
- 2013: el Pan-Cancer TCGA permitió el análisis de 12 tipos de cáncer y la identificación de vías de señalización comunes (p53, PI3K, RTK/RAS) y diversos subtipos moleculares.
- 2018: la FDA aprobó la primera terapia basada en el biomarcador pantumoral considerando la eficacia y efectividad del Pembrolizumab para MSI-high/dMMR (cualquier tumor sólido – final de la clasificación organocéntrica).
- 2025: ELN 2025 y WHO 5ª edición como clasificaciones moleculares integradas para la LMA y los gliomas de bajo y alto grado.

## Introducción

Poco más de cincuenta años han pasado desde que la doctora Janet Rowley se encontró organizando los cromosomas de pacientes con leucemia en su mesa de cenar[1]. Estos primeros pasos a partir de la microscopía fluorescente y la búsqueda individual de potenciales alteraciones cromosómicas son parte del cimiento de la genómica del cáncer. En este medio siglo, el estudio genómico del cáncer ha experimentado avances considerables. Hoy es un paradigma: el cáncer es una enfermedad del genoma[2,3]. El objetivo de este artículo es recopilar y analizar la evolución histórica de la genómica tumoral mediante una revisión narrativa. Se revisan los principales hitos históricos, así como los desarrollos tecnológicos que han permitido avanzar en estas discusiones. Se analiza el impacto clínico y terapéutico de los avances en genómica del cáncer, y por último, se identifican los desafíos actuales de la genómica oncológica y las perspectivas futuras de su implementación.

## Métodos

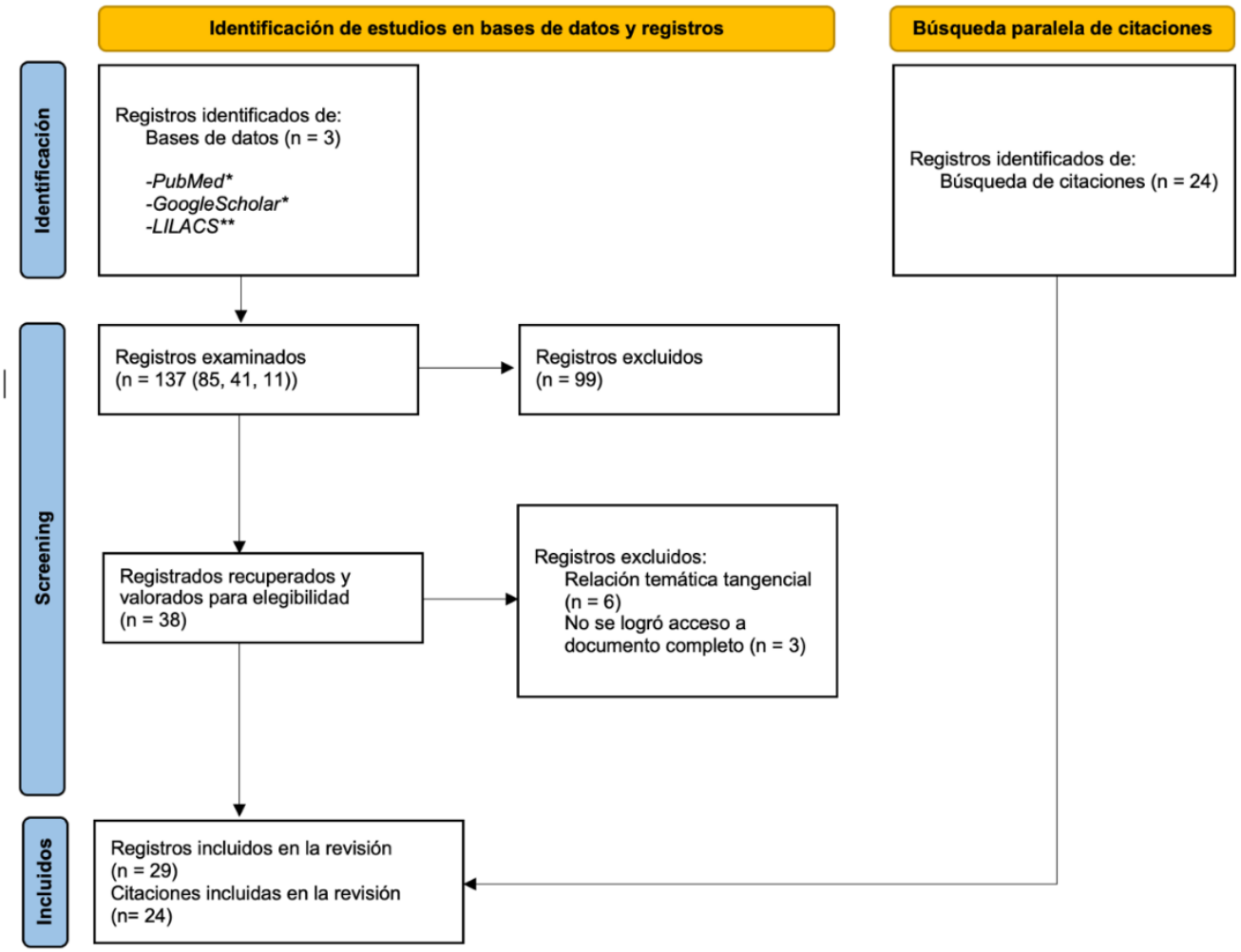
Se eligió un método narrativo para integrar hallazgos multidisciplinarios de la genómica tumoral y facilitar la comprensión global de esta área de estudio. Para esta revisión, se realizó una búsqueda temática en tres bases de datos internacionales: PubMed, Google Scholar y LILACS. Aunque se trata de una revisión narrativa, se buscó fortalecer la identificación de referencias relevantes para la temática mediante una aproximación sistematizada. La estrategia de búsqueda se estructuró con operadores booleanos y términos MeSH, utilizando cadenas de búsqueda adaptadas a cada base de datos. Esto se debe a que, al ejecutar la búsqueda inicial con una cadena de búsqueda desarrollada por el equipo de investigación, LILACS generó resultados cuantitativamente limitados en comparación con PubMed y Google Scholar.

Como criterios de inclusión se consideraron: publicaciones en inglés y en español, con abordaje de avances históricos o de discusiones críticas de la genómica oncológica, en un rango de publicación entre 2019 y 2025, y tipo de citación que incluyó revisión narrativa, artículo histórico y/o estudio científico. Se excluyeron fuentes en otros idiomas, aquellas que revisaran temas ajenos a la genómica del cáncer, referencias duplicadas de las bases de datos y artículos cuyo acceso al texto completo no fue posible. El rango temporal de búsqueda se estableció para asegurar la inclusión de información relevante y actual. Paralelamente, se realizó un barrido de los artículos históricos claves citados en las revisiones resultantes. Este proceso buscó fortalecer el contenido histórico de la revisión a partir de las fuentes primarias, así como de los hitos y desarrollos fundamentales del tema. El proceso de búsqueda y cribado de referencias se representa en la Figura 1. Además, para rápida referencia, la Tabla 1 resume los registros finales incluidos en la revisión, con su relevancia, abordaje y tema principal.

Es importante mencionar que a esta revisión le preceden una multiplicidad de recopilaciones y revisiones sumamente valiosas. Esfuerzos colectivos de la comunidad científica han generado avances que hoy potencialmente permiten no solo entender las neoplasias como enfermedades del genoma, sino diagnosticarlas y tratarlas como tales. Sin duda, este relato permanecerá en constante construcción: en los microscopios, en los secuenciadores de última generación y, quizás, también en las valiosas mesas de trabajo donde se siguen formando los próximos grandes avances en la genómica oncológica. A pesar de abarcar un amplio rango histórico, esta revisión también busca contextualizar y complementar algunas discusiones contemporáneas sobre el futuro de la genómica oncológica y su aplicabilidad clínica.

**Figura 1.**

Diagrama de flujo para la búsqueda sistematizada: bases de datos y citas.




*Nota:* Adaptado de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

* Hilo de búsqueda= (“tumor genomics” OR “cancer genomics” OR “oncogenomics”) AND (“history” OR “historical” OR “evolution” OR “timeline” OR “progress” OR “milestones”) AND (“technology” OR “sequencing” OR “NGS” OR “genome-wide” OR “precision medicine” OR “molecular profiling” OR “biomarkers”) AND (“review”[Publication Type] OR “narrative review” OR “landmark studies” OR “clinical impact”) NOT (“animals”[MeSH Terms] NOT “humans”[MeSH Terms])

**Hilo de búsqueda= (genómica del cáncer OR genómica tumoral)

# Resultados

## Orígenes de la genómica tumoral: Análisis citogenéticos y pasos iniciales

### Hitos históricos y propuestas científicas tempranas para los orígenes de la genómica tumoral

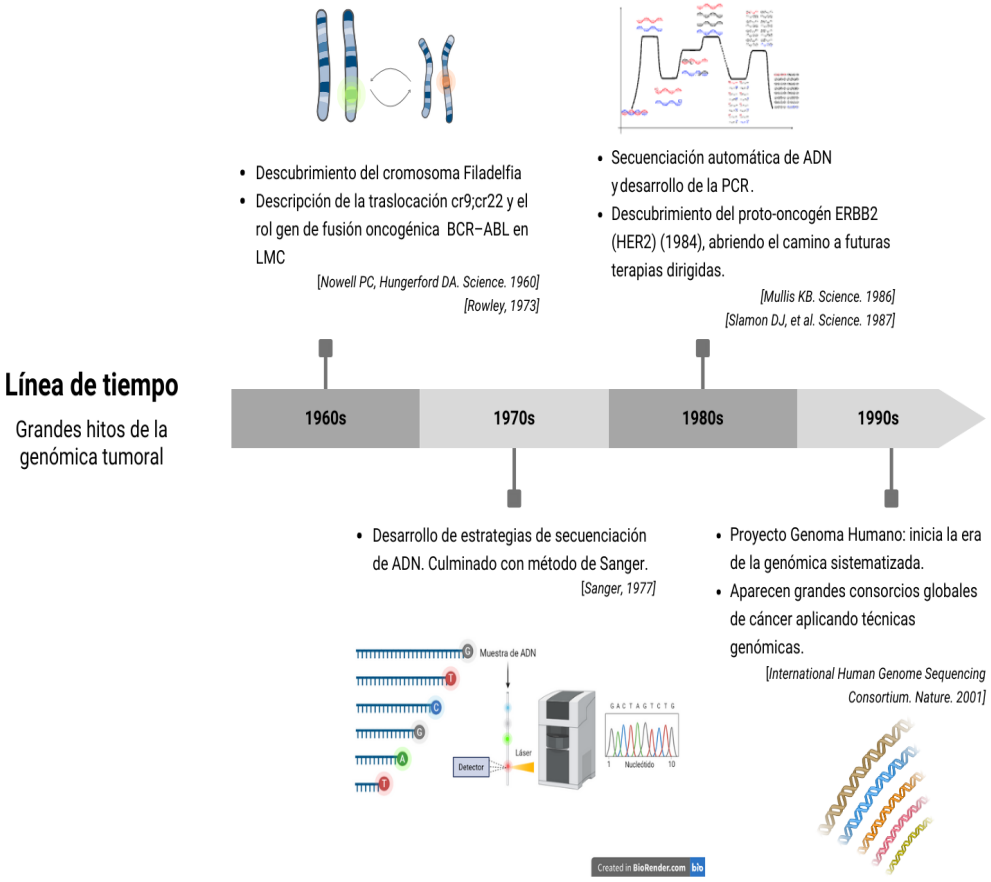
En retrospectiva, es posible inferir que los orígenes de la genómica oncológica se remontan a hipótesis científicas generadas a finales del siglo XIX. En su valioso trabajo, autores como von Hansemann y Boveri propusieron la importancia potencial de las anoma- lías numéricas y atipias mitóticas en las células neoplásicas[4,5]. Pasada la mitad del siglo XX, los análisis citogenéticos permitieron pasar de las hipótesis al descubrimiento de alteraciones genómicas asociadas a cánceres específicos[2]. Por ejemplo, el descubrimiento, en 1960, de la presencia de un cromosoma anormal en pa- cientes con leucemia mieloide crónica (luego conocido como cromosoma Filadelfia), por Nowell y Hungerford, constituye un hito fundamental[6]. Este hallazgo fue complementado por la Dra. Rowley en 1973 mediante técnicas de bandeo cromosómico, quien descubrió que el cromosoma Filadelfia surge tras una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22. Más puntualmente, sentó las bases para descubrir cómo esta translocación genera el gen de fusión BCR-ALB, que desencadena la prolife- ración celular neoplásica[7,8]. Estos avances se seguirían confirmando y complementando con el descubrimiento de los ahora llamados oncogenes. En 1976, los modelos celulares en aves, del grupo de trabajo de los doctores Varmus y Bishop, permitieron identificar que los genes transportados por virus tenían potencial oncogénico[9]. Con estos descubrimientos, el equipo fue laureado con el Premio Nobel de Fisiología en 1989, dado el rol esencial de su trabajo para entender la génesis tumoral moderna[10].

En el mismo año en Pennsylvania, Nowell publicó un trabajo clásico en el que, con la información derivada de análisis citogenéticos y de expresiones inmunológicas singulares de células tumorales, consideró tener evidencia suficiente para proponer un modelo de la expansión clonal de las neoplasias[11]. Al respecto hipotetizó que, luego de la exposición a un carcinógeno, una célula progenitora normal produciría una célula tumoral diploide y, a través de un proceso de ventajas selectivas metabólicas e inmunes, una subpoblación de células empezaría a predominar, esperando el momento en que surgieran variantes más aprovechables. Este modelo le permitió también empezar a proyectar las características biológicas de la progresión tumoral, y las potenciales dificultades terapéuticas generadas por la heterogeneidad de estas subpoblaciones clonales celulares[11].

Al finalizar la década de los 80, la importancia de la aplicabilidad de estos conceptos fue cada vez más evidente. Como mencionó la propia Dra. Rowley: "El objetivo final es comprender cómo la función alterada de la proteína quimérica se relaciona con la leucemogénesis y utilizar ese conocimiento para tratar el defecto genético de estas células de forma más específica, con la esperanza de que esto conduzca a una terapia menos tóxica y más eficaz." La introducción de técnicas de citogenética molecular, en particular mediante hibridación fluorescente in situ (FISH), permitió aportar información adicional a la ofrecida por los análisis citogenéticos convencionales mediante cariotipos clásicos [12].

**Figura 2.**

Línea de tiempo ilustrativa de los grandes hitos de la genómica tumoral. Era de la citogenética y de las secuenciaciones iniciales [6,7,13–16].




## Década de los noventa e inicio del siglo XXI: avances en aplicabilidad, secuenciación y proyectos genómicos

"…apreciar la complejidad y la multiplicidad de los eventos genéticos es el primer paso para entender estas enfermedades comunes y, con frecuencia, letales." Vogelstein y Kinzler (1993).

Al estudiar las revisiones y artículos de inicios de los 90, se pone aún más en perspectiva el impacto significativo de los hallazgos de la década inmediatamente anterior. La noción del cáncer como una enfermedad genética, causada principalmente por eventos somáticos, se volvía cada vez más común[17]. Interesantemente, el estudio genómico tumoral de ciertos tipos de cáncer resultó ser más complejo. Por ejemplo, en una valiosa revisión del tema en relación con el cáncer de próstata, Rubin y Demichelis recopilaron dificultades históricas remontadas a los primeros análisis citogenéticos de esta patología[18]. En su trabajo, mencionan las barreras quirúrgicas para la obtención de tejido debido a la ubicación anatómica de esta glándula; barreras que solo se pudieron superar de manera significativa hasta este siglo, gracias a técnicas modernas de prostatectomía. No solo la ausencia de tejido para adelantar análisis genómicos fue una barrera, las mismas características del tejido que sí se lograba obtener dificultaba su análisis, ya que el tejido prostático

tiene un crecimiento in vitro más lento que células de otros órganos, y las células tienden a entrar en senescencia más rápido en comparación con otros tejidos[18]. El modelo clásico de génesis tumoral propuesto por Nowell se ha seguido complementando y fortaleciendo, lo que evidencia un proceso complejo de transformación celular hacia la malignidad mediante la adquisición secuencial y acumulada de alteraciones genómicas. Además, se siguieron identificando alteraciones estructurales y numéricas genómicas asociadas a distintos tipos de cáncer, lo que permitió perfilar genómica y molecularmente las neoplasias[12].

La aplicabilidad terapéutica de los avances en genómica tumoral se volvía cada vez más tangible. Ejemplo de ello son algunas de las primeras terapias dirigidas en cáncer, fuertemente influenciadas por los avances en genómica tumoral: la aprobación del tamoxifeno en la década de 1970 para el tratamiento del cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos, el descubrimiento del protooncogén ERB2 (también conocido como HER2) en 1984 y la subsecuente aprobación del trastuzumab para el cáncer de mama HER2-positivo en 1998. Asimismo, el desarrollo del imatinib, legado del descubrimiento del cromosoma Filadelfia, para pacientes con leucemia mieloide crónica, por mencionar algunos ejemplos[19].

Respecto al desarrollo de los métodos de secuenciación genómica, las décadas finales del siglo XIX registraron avances considerables[20]. En 1977 se produjo un avance pionero y fundamental para las técnicas modernas: el método de Sanger. Junto a su grupo de trabajo, Sanger desarrolló una técnica para secuenciar cadenas de ADN mediante la terminación de cadenas. Este método utiliza análogos químicos de los desoxirribonucleótidos, los dideoxinucleótidos, monómeros de las cadenas de ADN que permiten interrumpir la extensión de la cadena y así determinar secuencias de bases mediante autoradiografía en geles y, posteriormente, por fluorescencia y electroforesis[21]. En los años siguientes, se siguieron desarrollando avances complementarios al método de Sanger, como son las técnicas de reacción en cadena de polimerasa (PCR), las tecnologías recombinantes de ADN y los nuevos secuenciadores de dideoxinucleótidos, lo que permitió la secuenciación simultánea de un mayor número de muestras[21]. En conjunto con estos avances en secuenciación de ADN de primera generación, se pudo completar una tarea titánica: la secuenciación completa del genoma humano. El Proyecto del Genoma Humano (PGH) nace de la noción de que estudiar nuestro genoma de manera global permitiría abordar problemas biológicos de manera mucho más amplia[16]. El primer borrador del proyecto fue completado en el 2000 y sus resultados fueron publicados en 2001, y fue el primero de varios esfuerzos colectivos globales para permitir avanzar la ciencia de la genómica tumoral de una manera abierta y colaborativa.

La segunda generación de secuenciación de ADN, en la que se ajustó la inferencia de nucleótidos mediante el descubrimiento de métodos lumínicos, pavimentó el camino hacia lo que hoy conocemos como secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés). Esta generación estuvo marcada por la posibilidad de visualizar la secuenciación en tiempo real, a diferencia de la electroforesis utilizada previamente, así como por la degradación enzimática de dideoxinucleótidos, lo que disminuyó considerablemente el tiempo de procesamiento[21].

## Revolución de las ómicas y secuenciación masiva

### Desarrollo y aplicaciones de tecnologías de secuenciación de nueva generación. Emergen grandes consorcios internacionales

El inicio del siglo se acompañó de un crecimiento exponencial y revolucionario en nuestro entendimiento de las regiones genéticas codificadoras y de las mutaciones somáticas importantes

en el cáncer[20]. Al poder analizar el genoma de manera completa, dilucidar diferentes aberraciones y avanzar en nuestro conocimiento sobre la biología del cáncer, se ha podido comprender en mayor medida cómo esta enfermedad heterogénea y compleja está impulsada por cambios en el ADN tanto de manera germinal como somática[19].

En las últimas décadas, han emergido y se han fortalecido tecnologías de NGS que han revolucionado los estudios de genómica tumoral[22]. Como lo menciona el equipo de Wang, a partir de las metodologías de NGS estamos potencialmente cada vez más cerca de la misión original de la genómica oncológica: identificar los genes que comandan la génesis tumoral o drivers tumorales[23]. A las tecnologías de NGS no solo se les ha atribuido un valor para la generación de terapias dirigidas, sino que también pueden utilizarse para el desarrollo de biomarcadores predictivos y el monitoreo de las enfermedades[22]. Un ejemplo de ello es la propuesta de la carga mutacional tumoral como biomarcador predictivo de la respuesta a terapias basadas en inhibidores de puntos de chequeo inmunológicos[24]. La aprobación del pembrolizumab, para el uso en pacientes con tumores sólidos con alta carga de inestabilidad microsatelital, marcó el primer caso de aprobación de una terapia oncológica basada exclusivamente en la presencia genómica de un biomarcador [24].

Como ha mencionado nuestro grupo de trabajo previamente, trabajos colectivos como el Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG) Consortium, resultado de la colaboración entre el International Cancer Genome Consortium (ICGC) y el The Cancer Genome Atlas (TCGA), han permitido evaluar sistemáticamente secuencias completas del genoma de miles de neoplasias[25]. Estos grandes consorcios internacionales han implicado un trabajo considerable, en el que miles de investigadores de todo el mundo trabajan para unificar datos bioinformáticos y colaboran en la creación de recursos a gran escala[22,23]. Tener datos abiertos y globales, generados a través de consorcios internacionales como PCAWG, ICGC y TGA, que se esfuerzan por estandarizar los métodos de recolección de datos, su análisis y su reproducibilidad, es una piedra angular para el futuro de la genómica oncológica.

Además, la secuenciación masiva y las secuenciaciones de lectura larga han permitido formular estrategias transversales y comprensivas de las aberraciones genómicas, las modificaciones epigenómicas y demás manifestaciones multiómicas[26]. Las manifestaciones finales del genoma de las células tumorales, a través de la transcripción, la traducción a proteínas y a metabolitos, por mencionar algunas, son objeto de estudio en la multiómica. Realizar una revisión a profundidad del transcriptoma, proteoma, metaboloma y demás disciplinas integrativas en el estudio del cáncer está fuera del alcance de esta revisión; sin embargo, consideramos importante mencionar otras áreas de estudio que, de manera multidisciplinar, complementan el abordaje molecular y biológico tumoral.

## Tendencias en las últimas décadas: hacia la medicina de precisión

### Medicina personalizada, biopsias líquidas y ejemplos prácticos de traslación clínica

Las técnicas modernas de NGS se siguieron refinando, permitiendo secuenciaciones de lectura larga, y mayor accesibilidad para la secuenciación genómica completa (WGS). Las secuencias de tercera generación ahora forman parte del arsenal clínico oncológico, con el objetivo de ofrecer resultados más precisos y potencialmente costo efectivos[20]. Varias de las referencias, producto de la búsqueda de esta revisión, abordan el uso de técnicas modernas de NGS y sus implicaciones multiómicas en distintas neoplasias. Se presentarán de manera ilustrativa algunos de estos ejemplos.

En 2021, el grupo de Valenti y Guerrisi presentó una revisión sobre los abordajes multiómicos que permiten monitorear la respuesta inmunológica en el contexto de los melanomas. Para esta neoplasia, destacan que la capacidad de invasión y el desarrollo tumoral son fundamentales para su patogénesis. El avance de las estrategias genómicas ha permitido dilucidar, mediante la identificación de mutaciones somáticas, la importancia de las activaciones aberrantes de vías moleculares, como las quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y la fosfoinositol 3-quinasa/proteína quinasa B (PI3K/AKT). Las alteraciones en la vía MAPK, la vía con mayor desregulación en el melanoma, suelen estar determinadas por mutaciones en genes como BRAF y NRAS, lo que provoca una activación proteica aberrante, crítica para el crecimiento celular descontrolado. Por otro lado, mutaciones en genes supresores como PTEN generan desregulación en la vía de PI3K/AKT, la cual, a pesar de ser menos común en casos de melanoma que la vía MAPK, ha mostrado promover la supervivencia celular y la reducción de la apoptosis celular. Estos hallazgos han sido fundamentales para implementar la medicina de precisión, permitiendo generar perfiles de pronóstico para los pacientes, así como el descubrimiento e implementación de inhibidores específicos. Además, el melanoma se caracteriza por tener características heterogéneas y un alto número de subclones tumorales, lo cual se está explorando como predictor de respuesta a terapias inmunológicos específicas[27].

En un trabajo riguroso publicado en 2020, Testa, Castelli y Pelosi evaluaron la necesidad de tratamientos específicos por subtipo para al cáncer de mama. De manera similar al caso presentado de melanoma, estos autores explican que el cáncer de mama también es una enfermedad sumamente heterogénea y marcada por inestabilidad genómica. Asimismo, en su revisión, describen cómo a partir de análisis genómicos comparativos, los grupos de estudio en cáncer de mama han podido clasificar la enfermedad según sus manifestaciones moleculares. Esta agrupación se facilita mediante las principales alteraciones genómicas, los mapas arqueológicos de mutaciones puntuales y los arreglos cromosómicos, así como la frecuencia de su representación en los subtipos tisulares. Por ejemplo, los niveles de expresión de los receptores de estrógenos (ER), de progesterona (PR) y de HER2 orientan en gran medida las decisiones terapéuticas y los perfiles pronósticos de los pacientes. Se describe que una de las mayores sorpresas de los estudios de secuenciación masiva en el cáncer de mama, similar al caso de los melanomas, es la heterogeneidad de las mutaciones genéticas. A pesar de que estudios previos han demostrado que ciertas mutaciones tienden a ser más frecuentes, como las en PI3KCA, TP53 y MAP3K1, más de 1.700 mutaciones génicas diferentes han sido encontradas, y se ha observado que estos tumores presentan una colección importante de mutaciones individuales y únicas, lo que confiere cierto perfil de individualidad tumoral. Otro hallazgo que desarrollan es la posibilidad de estudiar la historia natural tumoral, donde ciertas mutaciones driver suelen primar en etapas iniciales de la enfermedad y, a partir de eventos clonales y mutacionales subsecuentes, emergen subclones tumorales que confieren nuevos y más amplios perfiles malignos[28].

Otro ejemplo de las aplicaciones de tecnologías modernas en genómica tumoral son las biopsias líquidas y su potencial uso en medicina personalizada. A diferencia de las biopsias tisulares tradicionales, este abordaje mínimamente invasivo utiliza diferentes fluidos corporales y permite buscar ácidos nucleicos circulantes (ctADN) y/o vesículas extracelulares derivadas de tumores. Adicionalmente, desde una perspectiva multiómica, puede permitir la detección de otras sustancias derivadas de las células tumorales como proteínas, metabolitos u otros elementos relevantes para el diagnóstico, el monitoreo y la predicción pronóstica tumoral[29]. El ADN libre celular o tumoral circulante (ctADN) deriva de pequeños fragmentos

de ADN genómico liberados a la circulación tras la muerte celular[30].

El grupo de Moldogazieva, Zavadskiy y Terentiev revisó el panorama de esta aplicación genómica moderna en el contexto del carcinoma hepatocelular (HCC). Su trabajo se justifica dada la baja sensibilidad y la alta especificidad de las biopsias líquidas en el contexto del HCC, lo que requiere esfuerzos para obtener fenotipos y genotipos precisos. En su trabajo recopilan esfuerzos recientes para utilizar el ctADN para el diagnóstico, pronóstico y predicción de respuestas terapéuticas. Análisis multivariados de cohortes quirúrgicas han demostrado que el nivel de ctADN postoperatorio es un factor de riesgo independiente de recurrencias[30]. La aplicabilidad de estos hallazgos sigue en construcción y el desarrollo de pruebas que detecten el ctADN requiere reconocer ciertas limitaciones. Por ejemplo, se debe reconocer el potencial de perfiles mutacionales distintos entre el ctADN y el ADN tisular[30].

Otras referencias, resultado de la búsqueda de literatura, han recopilado la utilidad de biomarcadores específicos derivados de las biopsias líquidas, como el ARN no codificante de vesículas extracelulares. En el caso del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), a pesar de que la lista de objetivos terapéuticos con terapias dirigidas aprobadas está en crecimiento, la mayoría de los pacientes progresan debido a diversos mecanismos de resistencia. Dado lo anterior, se propone la necesidad de biomarcadores complementarios que puedan demostrar utilidad en fases tempranas de la enfermedad, la creación de perfiles pronósticos para el riesgo de progresión y demás piedras angulares del manejo clínico del NSCLC[31].

Por otra parte, un argumento interesante presentado por Black y McGranahan, basado en hallazgos de heterogeneidad intratumoral, es la necesidad de no limitar los modelos de evolución tumoral a los hallazgos genómicos. Retomando el modelo clásico de Nowell, la obtención de rasgos de ventaja selectiva permite que surjan subpoblaciones de células tumorales. Sin embargo, estas ventajas adaptativas no son exclusivamente genómicas. Las ventajas epigenéticas, transcriptómicas y de la expresión inmune son todos eventos funcionales que estructuran la evolución de los tumores[32]. Los abordajes de secuenciación genómica completa de células individuales han fortalecido los análisis de la arquitectura subclonal del cáncer en humanos con resoluciones cada vez mejores, esto se revisa comprensivamente en trabajos previos[33,34]. La creación de atlas y bases de datos genómicos derivados de estrategias de células individuales ha experimentado avances considerables en los últimos años, recopilando datos en neoplasias de cérvix, mama, pulmón, hígado, osteosarcomas, riñón, retina y otros órganos y tejidos[33]. A pesar de los considerables avances tecnológicos y científicos incluidos en esta revisión, las estrategias modernas para el análisis de la genómica tumoral presentan barreras para su implementación clínica y su acceso global. Se revisarán algunas de estas limitaciones actuales y algunas propuestas vigentes para la solución a estos retos.

**Tabla 1.**

Resumen de los resultados de la búsqueda sobre la evolución de la genómica tumoral.

| Año | Título | Abordaje | Relevancia | Tema principal |
|---|---|---|---|---|
| 2019 | The Genomics of Prostate Cancer: A Historic Perspective | Revisión narrativa | Fundamental | Genómica del cáncer/ cáncer de próstata |
| 2019 | Cytogenetics and Cytogenomics Evaluation in Cancer | Revisión temática | Apoyo | Citogenética y genómica |
| 2020 | Breast Cancer: A Molecularly Heterogenous Disease Needing Subtype-Specific Treatments | Revisión narrativa | Clave para subtipos | Heterogeneidad tumoral/cáncer de mama |
| 2021 | Precision Medicine in Hematology 2021: Definitions, Tools, Perspectives, and Open Questions | Guía y revisión | Clave para personalización | Medicina de precisión/ cáncer hematológico |
| 2021 | Precision Medicine and Melanoma: Multi-Omics Approaches to Monitoring the Immunotherapy Response | Revisión narrativa | Innovador | Multi-Omics en melanoma |
| 2021 | Genomic Landscape of Liquid Biopsy for Hepatocellular Carcinoma Personalized Medicine | Informe de oportunidad/ informe metodológico | Apoyo | Investigación en genómica del cáncer |
| 2021 | Exploiting the CRISPR-Cas9 gene-editing system for human cancers and immunotherapy | Revisión narrativa | Fundamental | Secuenciación genómica y medicina de precisión |
| 2021 | Application of Single-Cell Multi-Omics in Dissecting Cancer Cell Plasticity and Tumor Heterogeneity | Estudio de caso multicéntrico | Ejemplo/Apoyo | Implementación clínica/genómica |
| 2022 | Single-Cell Sequencing: Current Applications in Precision Onco-Genomics and Cancer Therapeutics | Revisión narrativa/temática | Clave para personalización | Genómica del cáncer de mama |
| 2022 | Leveraging single-cell sequencing to unravel intratumour heterogeneity and tumour evolution in human cancers | Revisión temática/regional | Clave para LMIC/ regional | Genómica en LMIC (países de bajos/medios ingresos) |
| 2022 | The translational challenges of precision oncology | Revisión narrativa | Fundamental para retos | Brechas translacionales en oncogenómica |
| 2023 | Accelerating the understanding of cancer biology through the lens of genomics | Revisión narrativa | Fundamental | Medicina de precisión/ genómica clínica |

| Año | Título | Abordaje | Relevancia | Tema principal |
|---|---|---|---|---|
| 2024 | Interpreting and integrating genomic tests results in clinical cancer care: Overview and practical guidance | Revisión narrativa | Clave para susceptibilidad | Genómica clínica/genética de susceptibilidad |
| 2024 | Implementing Whole Genome Sequencing (WGS) in Clinical Practice: Advantages, Challenges, and Future Perspectives | Estudio de implementación | Clave para implementación clínica | Secuenciación completa/implementación clínica |
| 2025 | Cancer genomics and bioinformatics in Latin American countries: applications, challenges, and perspectives | Revisión regional/multitemática | Fundamental para LATAM | Bioinformática y genómica en Latinoamérica |
| 2019 | Academic discovery of anticancer drugs: Historic and future perspectives | Análisis de políticas/guía internacional | Clave para ética y datos | Compartición internacional de datos |
| 2019 | Functional genomics for cancer research: applications in vivo and in vitro | Libro/capítulo técnico | Fundamental | Genómica del cáncer (general) |
| 2020 | Applications of functional genomics for drug discovery | Revisión narrativa | Fundamental para retos y avances | Retos y avances tecnológicos/clínicos |
| 2020 | Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases: mechanisms, advances and prospects | Revisión narrativa/perspectiva | Fundamental para visión futura | Medicina genómica en oncología |
| 2021 | Genetic and non-genetic clonal diversity in cancer evolution | Informe regional | Clave para equidad/regional | Investigación clínica/genómica en LMIC |
| 2021 | The genomic processes of biological invasions: From invasive species to cancer metastases and back again | Perspectiva/revisión narrativa | Fundamental para retos | Retos actuales y futuros de medicina de precisión |
| 2022 | Emerging noncoding RNAs contained in extracellular vesicles: Rising stars as biomarkers in lung cancer liquid biopsy | Estudio metodológico/innovador | Innovador | Biopsia líquida/genómica |
| 2022 | Melanoma 2.0. Skin cancer as a paradigm for emerging diagnostic technologies, computational modelling and artificial intelligence | Revisión temática | Clave para aplicación clínica | Perfilación tumoral/genómica clínica |
| 2022 | Precision oncology using ex vivo technology: a step towards individualised cancer care? | Revisión regional/temática | Clave para visión global | Retos y oportunidades en África |

| Año | Título | Abordaje | Relevancia | Tema principal |
|---|---|---|---|---|
| 2024 | Emerging biomarkers for non-invasive diagnosis and treatment of cancer: a systematic review | Revisión narrativa/metodológica | Innovador | Resistencias terapéuticas/genómica |
| 2024 | Impacto del Score de Recurrencia de 21 genes (Oncotype DX®) sobre la toma de decisión en tratamiento adyuvante: un estudio multicéntrico y colaborativo / Impact of the 21-gene Recurrence Score (Oncotype DX®) on decision-making in adjuvant treatment: a multicenter and collaborative study | Estudio multicéntrico observacional | Clave para aplicación clínica | Impacto en decisiones clínicas basado en prueba genómica. |
| 2024 | Futuro de la oncología personalizada y el diagnóstico molecular / Future of personalized oncology and molecular diagnosis | Revisión narrativa | Clave para perspectivas a futuro | Discusiones del futuro de la oncología personalizada y el diagnóstico molecular |
| 2024 | Investigación clínica en la era de la inmunoterapia y la genómica / Clinical research in the era of immunotherapy and genomics | Revisión narrativa | Clave para integración en investigación | Aplicabilidad en investigación |

## Retos y limitaciones actuales

### Principales barreras, implementación clínica y acceso global

En una revisión reciente sobre la genómica tumoral y la bioinformática en Latinoamérica, el grupo de Torres-Narváez y Ortega-Recalde recopiló algunos retos y necesidades para este campo como: recursos humanos y computacionales, integración de información genómica a la práctica clínica y a los sistemas de salud, consorcios e iniciativas genómicas internacionales y educación médica para el cuidado guiado por la genómica. Los métodos de secuenciación genómica de última generación generan una altísima cantidad de datos, que demandan recursos bioinformáticos considerables para su manejo, almacenamiento, procesamiento y análisis. El desarrollo de supercomputadoras de alto rendimiento ha permitido abordar esta necesidad[22].

Grandes consorcios y grupos de trabajo regionales han surgido para integrar los recursos humanos y bioinformáticos necesarios para afrontar estas titánicas tareas de análisis genómico masivo. Por ejemplo, H3ABioNet, una red de trabajo bioinformático colaborativo, surge en el contexto de H3Africa (Human Heredity and Health in Africa). En 2017, este consorcio había reunido a 30 instituciones de 15 países africanos y enfocado su capacidad de trabajo en las áreas de recolección, transferencia, almacenamiento e integración de datos, desarrollo de herramientas asociadas y su abordaje transversal de entrenamiento multidisciplinario[35]. Ya se ha mencionado tangencialmente el trabajo de otros consorcios, como la integración de ICGC y TCGA con la PCAWG, quienes, al igual que H3ABioNet, dedican esfuerzos importantes en relación con el capital humano

para afrontar tareas genómicas de gran calibre. Incluso al lograr análisis integrativos de más de 2.500 genomas tumorales completos con 38 tejidos normales, los autores de estos grandes consorcios internacionales siguen reconociendo la intimidante tarea a futuro, dada la marcada heterogeneidad que se hace tangible entre los distintos tumores, pacientes, células y clones[36].

Por otro lado, un reto primordialmente científico y de análisis, más allá de las implicaciones logísticas, de recursos y de acceso, es la interpretación de las variantes no codificantes que surgen de los WGS. Esta es una barrera fundamentalmente clínica, ya que tiene implicaciones para la implementación de los hallazgos en la práctica médica. Como menciona el equipo de Brlek, poder construir modelos precisos a partir de grandes bases de datos sigue siendo un reto, debido a factores como la generalización, la falta de conocimiento y entendimiento, y el campo abierto a la incertidumbre al usar estos datos en el proceso clínico y diagnóstico[20]. Esta última limitación se relaciona potencialmente con la heterogeneidad intratumoral e intertumoral, así como con las diferencias clonales entre células tumorales a lo largo de su historia natural. Avances en la aplicación de la multiómica a nivel de células individuales han permitido disecar la heterogeneidad tumoral. En contraposición a las técnicas de secuenciación masiva, la secuenciación de células individuales puede determinar las proporciones y características de los componentes celulares tumorales, así como el perfil transcripcional de estas en el microambiente tumoral. La búsqueda de literatura arrojó una revisión exhaustiva de los avances recientes en este ámbito[37].

En relación con los retos ontológicos que enfrenta la genómica tumoral, una interesante revisión expone marcos teóricos para entender los procesos genómicos de enfermedad y metástasis desde la biología y la ecología. Desde una mirada un poco más amplia, pero con fundamentos moleculares sólidos, revisaron el concepto de invasión desde una perspectiva biológica para fortalecer y complementar los modelos de cascada metastásica[38]. El grupo de trabajo de Neinavaie presenta interesantes nociones de génesis tumoral desde posturas científicas diferentes pero complementarias, y su comparación entre la metástasis tumoral y las invasiones ecológicas de especies invita a no dar por sentados conceptos en genómica tumoral desde ópticas limitadas.

Por último, algunos grupos de trabajo han expuesto la potencial necesidad de destinar recursos y enfoque a rutas de descubrimiento de terapias y a la predicción de respuesta, como las técnicas ex vivo que han sido exploradas en menor medida. El grupo de Williams y Danson menciona que ya existen algunos hallazgos que indican que la implementación aislada de secuenciaciones genómicas es insuficiente para dilucidar todos los fenómenos tumorales relevantes. Proponen, como primera estrategia, la integración de tamizajes fenotípicos en la práctica clínica, como las determinaciones de respuesta tumoral a medicamentos mediante análisis ex vivo, e incorporan en su revisión un resumen de modelos y ensayos clínicos que han utilizado estas metodologías[39]. En el 2013, un número especial de la revista Cell recopiló opiniones de líderes globales en genómica tumoral sobre los pasos futuros de esta. En la Tabla 2 se recopilan algunos mensajes principales y nociones que, a pesar de haber sido planteados hace poco más de una década, siguen siendo potencialmente vigentes y relevantes.

**Tabla 2.**

Evaluación experta y detallada de la genómica tumoral.

| Experto (Afiliación) | Idea principal | Cita fundamental |
|---|---|---|
| Peter J. Campbell (Wellcome Trust Sanger Institute) | La genómica revela la extrema heterogeneidad tumoral y la necesidad de enormes bases de datos clínicas para interpretarla. | "Systematic sequencing of cancer genomes… has unmasked the countless faces of cancer, laying bare the uniqueness of each patient's tumor."[40] |
| Janet D. Rowley (University of Chicago) | Urge ampliar los análisis genómicos y modificaciones epigenéticas para una imagen biológica integral del cáncer. | "At present we have too limited a view of what a biologically complete analysis of the cancer 'genotype' really encompasses!"[40] |
| Bert Vogelstein & Kenneth Kinzler (Johns Hopkins Univ.) | La prevención y detección temprana pueden disminuir la mortalidad por cáncer hasta en un 75%. | "Deaths from most cancers are preventable… these approaches have the capacity to reduce deaths from cancer by 75% in the foreseeable future—even without any new therapies."[40] |
| Lynda Chin (MD Anderson Cancer Center) | Es clave integrar datos genómicos y clínicos de forma longitudinal en la atención habitual para avanzar en medicina de precisión. | "Unlocking the full potential of cancer genomics requires a radical change in the culture of academic medicine…"[40] |
| Siddhartha Mukherjee (Columbia University) | Comprender la función de las mutaciones es el mayor reto actual, más exigente que descifrar el genoma en sí. | "Deciphering the cancer genome marks a mere starting line in our attempt to understand cancer. Functionalizing the leukemia genome... is the next major step."[40] |
| Jun Wang (BGI) | El estudio masivo, multiómico y longitudinal es esencial para interpretar la heterogeneidad tumoral individual. | "The interpretation of cancer genomes relies on the scale and quality of the sequencing data, innovative handling of such big data and detailed clinical and preclinical information."[40] |

La integración completa de la genómica tumoral ha tenido desarrollos tecnológicos constantes y la emergencia de consorcios de cooperación internacional ofrece un prospecto alentador para la accesibilidad y aplicabilidad de estos conocimientos en la oncología actual y futura. En seguida se presentarán algunos ejemplos de aplicabilidad práctica de los avances en genómica tumoral.

## Discusión

### Aplicabilidad práctica y recomendaciones

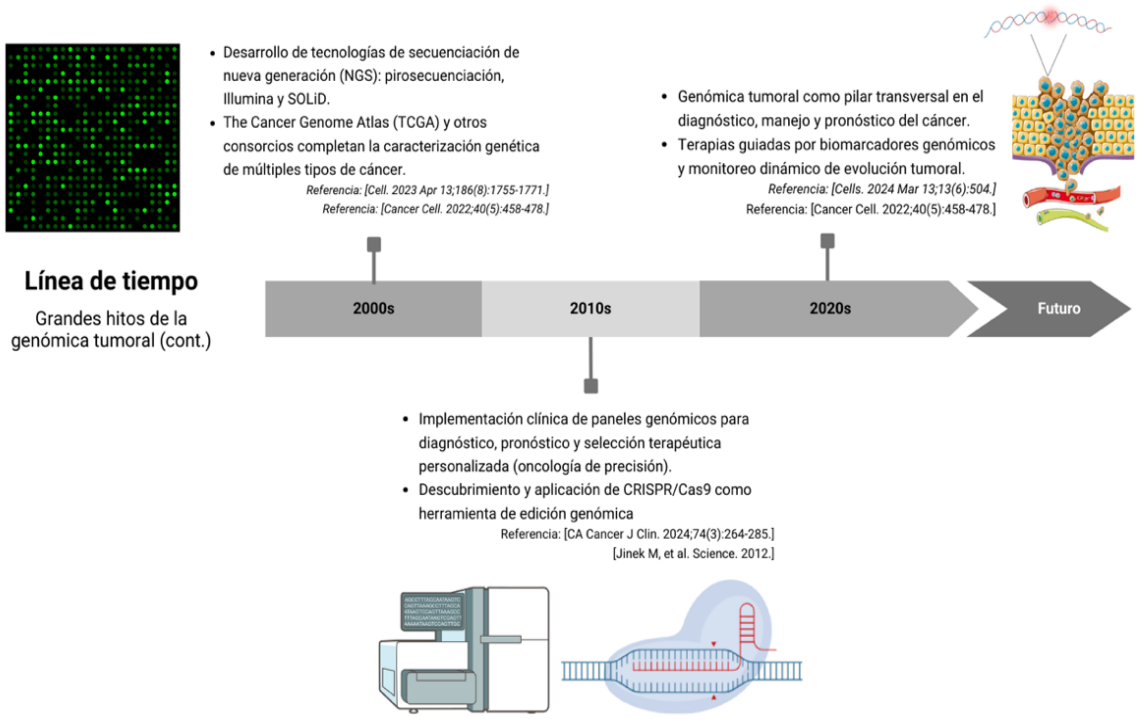
**Impacto de los avances en genómica tumoral en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer.**

Los avances en genómica tumoral han permitido el desarrollo de pruebas genómicas que respaldan las decisiones diagnósticas y terapéuticas en las distintas etapas de las neoplasias. Una de estas pruebas es el Oncotype Dx®, un ensayo genómico clínicamente validado que estudia veintiún genes (cinco de referencia y dieciséis relacionados con el cáncer) para generar un puntaje basado en la probabilidad de recurrencia a los 10 años[41]. Un ejemplo del impacto del diagnóstico, del pronóstico y del tratamiento del cáncer de mama a partir de pruebas genómicas es el estudio multicéntrico y colaborativo del grupo de trabajo de Allemand y Benítez, publicado en Argentina en 2023. En una cohorte de 211 pacientes con cáncer de mama Luminal A o B sin sobreexpresión de HER2 diagnosticadas, tratadas y seguidas entre 2013 y 2018, las Unidades de Mastología evaluaron cambios a posteriori en las conductas adyuvantes según el resultado de la prueba genómica. El objetivo era identificar cómo incidía el resultado del Oncotype en la indicación de tratamiento adyuvante con hormonoterapia, ya sea exclusiva o en combinación con quimioterapia. Para esta población, el resultado de la prueba genómica derivó en un cambio en la conducta terapéutica adyuvante en el 40% de los casos. De las 211 participantes, 24 (19%) ajustaron su tratamiento agregando quimioterapia, debido a un perfil genómico de riesgo antes desconocido. Concluyen que resultados como estos permiten adecuar y optimizar las opciones terapéuticas, y resaltan la importancia de biomarcadores que permitan estratificar y tratar precisamente[42]. Este valioso trabajo coincide temporalmente con la publicación del estudio TAILORx, un ensayo prospectivo fundamental cuyos resultados ayudaron a fortalecer la toma de decisiones en el tratamiento adyuvante para pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y puntajes intermedios de recurrencia basados en la prueba Oncotype Dx®[43].

Las perspectivas a futuro para el descubrimiento de medicamentos anticáncer son más alentadoras de lo que lo eran hace medio siglo. Los avances genómicos han impulsado lo que ahora se conoce como una Era Dorada del descubrimiento de medicamentos, revolucionando el arsenal clínico para enfermedades oncológicas, inmunológicas y genéticas. No obstante, se ha argumentado que estos avances pueden tener una durabilidad limitada e insuficiente para curar tumores que son funcionalmente y genéticamente heterogéneos y complejos. Por otro lado, el descubrimiento de oncogenes que confieren funciones críticas de supervivencia y adaptabilidad para las células tumorales, pero para los cuales aún no hay objetivos terapéuticos accionables, puede llegar a limitar la aplicabilidad de conocimiento valioso en el ámbito clínico[44]. La resistencia intrínseca y adquirida a los medicamentos anticáncer es una realidad y un problema clínico de gran magnitud. Asociados a esta realidad, han surgido nuevos abordajes, como la genómica funcional.

**Figura 3.**

Línea de tiempo ilustrativa sobre los hitos modernos y avances tecnológicos posteriores al año 2000[19,20,45].




La genómica funcional, según O'Laughlin y Gilbert, se esfuerza por dilucidar fenotipos celulares o biológicos para inferir las funciones genéticas. A través de la perturbación de genes se pueden analizar plataformas génicas de pérdida o de ganancia de función, ambas relevantes para la génesis tumoral y la progresión de la enfermedad. Algunas aplicaciones in vivo e in vitro de la genómica funcional como el desarrollo de las tecnologías de edición génica basadas en CRISPR (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas) y en proteínas asociadas como Cas9, han permitido avanzar aún más en el mapeo tumoral, así como en cribados más robustos de respuesta a medicamentos o fenotipos complejos[46,47].

El grupo de Li menciona que, a pesar de que los primeros desarrollos de manipulación de ADN y ARN que surgieron en la década de 1970, los últimos 10 años han probado un desarrollo acelerado y la utilidad en aumento de las tecnologías de edición génica. Además, en su revisión recopilan aplicaciones de la tecnología de edición génica en varios modelos de enfermedad. En el caso de la investigación en cáncer, se mencionan algunos ejemplos previos de la aplicación de las plataformas de nucleasas de dedos de zinc (ZFN), nucleasas efectoras tipo activador de la transcripción (TALEN) y de la ya mencionada CRISPR/Cas9. Exponen en su revisión que el uso de CRISPR/Cas9 en el futuro puede contribuir de manera significativa al desarrollo de modelos tumorales y facilitar el avance de las terapias[48]. Varios ejemplos de la aplicación de ensayos transversales del genoma mediante CRISPR/Cas9 y las herramientas genéticas que le precedieron fueron recopilados por el grupo de Afolabi y Wan. Entre los más interesantes están la integración de cribados de alto rendimiento, el descubrimiento computacional

de mutaciones y la edición génica mediada por CRISPR/Cas9. A través de estas estrategias que combinan varios de los avances tecnológicos desarrollados en esta revisión, se busca inducir mutaciones y expresiones proteicas que confieren perfiles de resistencia a medicamentos. Estos abordajes permiten incidir en barreras clínicas relevantes, como la resistencia a los medicamentos y el descubrimiento de objetivos terapéuticos novedosos[49].

## Conclusiones

"…las promesas iniciales de estrategias de tratamiento personalizadas y basadas en precisión no se han materializado plenamente en el contexto clínico."[45]. La promesa de la llegada de la medicina de precisión en la oncología, presente y futura, es esperanzadora. No obstante, en los últimos años varios autores han reconocido importantes retos, así como razones por las que esta promesa potencialmente no se haya materializado por completo. Entre estas razones se ha mencionado el conocimiento aún limitado que tenemos sobre el rol del microambiente tumoral, así como la incapacidad para controlar procesos adaptativos intrínsecos que subyacen a la resistencia tumoral[45]. Sin embargo, el surgimiento y maduración de la genómica oncológica, el inicio de los tratamientos oncológicos dirigidos y el constante desarrollo y refinamiento de métodos de secuenciación masiva son ejemplos de los avances abismales que se han logrado en el campo. Los hitos históricos cubiertos en esta revisión, que abarcan un período inferior a un siglo, son seguramente los pasos iniciales. Estos pasos han sido firmes y, como lo describen varios trabajos previos, a pesar de los retos y barreras que persisten, al desenvolver nuestro conocimiento molecular del cáncer el prospecto de aplicarlo se vuelve más tangible[50].

Una de las limitaciones de este estudio es la abundancia bibliográfica y de trabajos sobre el tema. Abarcar la genómica tumoral desde un método narrativo probó ser útil, con una mirada histórica amplia se develan potencialmente las peculiaridades ontológicas para esta área de estudio. El principal reto, vigente hasta mediados del siglo XX, era la ausencia de información biológica y molecular que abarcara los mecanismos genómicos que conducen al cáncer. Actualmente, el reto está en incorporar los avances en genómica tumoral a los sistemas de salud, aumentar su accesibilidad y seguir desarrollando y fortaleciendo estrategias de manejo e integración de datos de manera masiva.

La creación de estrategias de perfilamiento avanzado de neoplasias con estrategias de Deep Learning y redes neurales artificiales es una de las propuestas más recientes y esperanzadoras. Prueba ser un interesante reto utilizar neoplasias específicas como ejes para el desarrollo continuo de tecnologías genómicas integradoras. Por ejemplo, Vera y su equipo exponen cómo la facilidad que confieren los melanomas para la toma de imágenes y biopsias, así como sus perfiles fisiopatológicos, podría ayudar a construir modelos de cuidado futuros multifacéticos. Modelos en los que se integren, de manera cuantitativa y cualitativa, datos de los pacientes, incluidos hallazgos genómicos, para acelerar y mejorar aún más las decisiones de diagnóstico y manejo[51]. Por otro lado, los avances genómicos se están incorporando en las guías de práctica clínica y fortaleciendo las herramientas clínicas, diagnósticas y terapéuticas de los grupos de trabajo en medicina de precisión oncológica[52]. Como lo menciona Ruiz-Patiño, las caracterizaciones genómicas profundas están permitiendo seleccionar tratamientos de manera específica, con información cada vez mayor para sustentar estas decisiones[53]. Comprender el cáncer como una enfermedad del genoma, como se ha mencionado, ya es un paradigma. Los hallazgos de esta revisión apoyan esta noción; no obstante, también exponen la necesidad de seguir

superando no solo los obstáculos teóricos y científicos, sino también los de implementación, accesibilidad y transversalidad. El legado de los investigadores en genómica tumoral hoy nos permite comprender esta patología compleja e históricamente retadora de maneras antes impensadas.

**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


1. Stafford N. Janet Rowley. BMJ [Internet]. 2014;348. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmj.g447

2. Fonseca-Montaño MA, Blancas S, Herrera-Montalvo LA, Hidalgo-Miranda A. Cancer Genomics. Arch Med Res. [Internet]. 2022;53(8):723-31. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2022.11.011

3. Yates LR, Campbell PJ. Evolution of the cancer genome. Nat Rev Genet. [Internet]. 2012;13(11):795-806. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nrg3317

4. Lee-Six H. Somatic evolution in human blood and colon. Doctoral tesis University of Cambridge. 2018. Disponible en: https://doi.org/10.17863/CAM.37059

5. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. Nature. [Internet]. 2009;458(7239):719-24. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature07943

6. Nowell C. The minute chromosome (Ph1) in chronic granulocytic leukemia. Blut. [Internet]. 1962;8(2):65-6. Disponible en: https://doi.org/10.1007/bf01630378

7. Rowley JD. A New Consistent Chromosomal Abnormality in Chronic Myelogenous Leukaemia identified by Quinacrine Fluorescence and Giemsa Staining. Nature. [Internet]. 1973;243(5405):290-3. Disponible en: https://doi.org/10.1038/243290a0

8. Groffen J, Stephenson J, Heisterkamp N, Deklein A, Bartram C, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. Cell. [Internet]. 1984;36(1):93-9. Disponible en: https://doi.org/10.1016/0092-8674(84)90077-1

9. Spector DH, Smith K, Padgett T, McCombe P, Roulland-Dussoix D, Moscovici C, et al. Uninfected avian cells contain RNA related to the transforming gene of avian sarcoma viruses. Cell. [Internet]. 1978;13(2):371-9. Disponible en: https://doi.org/10.1016/0092-8674(78)90205-2

10. Shampo MA, Kyle RA. J. Michael Bishop—Nobel Laureate in Medicine or Physiology. Mayo Clinic Proceedings. [Internet]. 2002;77(12):1312. Disponible en: https://doi.org/10.4065/77.12.1312

11. Nowell PC. The Clonal Evolution of Tumor Cell Populations: Acquired genetic lability permits stepwise selection of variant

sublines and underlies tumor progression. Science. [Internet]. 1976;194(4260):23-8. Disponible en: https://doi.org/10.1126/science.959840

12. Rowley JD. Chromosome abnormalities in leukemia. J Clin Oncol. [Internet]. 1988;6(2):194-202. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.1988.6.2.194

13. Ribeiro IP, Melo JB, Carreira IM. Cytogenetics and Cytogenomics Evaluation in Cancer. IJMS. [Internet]. 2019;20(19):4711. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms20194711

14. Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H. Specific Enzymatic Amplification of DNA In Vitro: The Polymerase Chain Reaction. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. [Internet]. 1986;51(0):263-73. Disponible en: https://doi.org/10.1101/sqb.1986.051.01.032

15. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. N Engl J Med. [Internet]. 2001;344(11):783-92. Disponible en: https://doi.org/10.1056/nejm200103153441101

16. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc Natl Acad Sci U S A. [Internet]. 1977;74(12):5463-7. Disponible en: https://doi.org/10.1073/pnas.74.12.5463

17. International Human Genome Sequencing Consortium, Whitehead Institute for Biomedical Research, Center for Genome Research:, Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature. [Internet]. 2001;409(6822):860-921. Disponible en: https://doi.org/10.1038/35079657

18. Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. Trends in Genetics. [Internet]. 1993;9(4):138-41. Disponible en: https://doi.org/10.1016/0168-9525(93)90209-z

19. Rubin MA, Demichelis F. The Genomics of Prostate Cancer: A Historic Perspective. Cold Spring Harb Perspect Med. [Internet]. 2019;9(3):a034942. Disponible en: https://doi.org/10.1101/cshperspect.a034942

20. Casolino R, Beer PA, Chakravarty D, Davis MB, Malapelle U, Mazzarella L, et al. Interpreting and integrating genomic tests results in clinical cancer care: Overview and practical guidance. CA Cancer J Clin. [Internet]. 2024;74(3):264-85. Disponible en: https://doi.org/10.3322/caac.21825

21. Brlek P, Bulić L, Bračić M, Projić P, Škaro V, Shah N, et al. Implementing Whole Genome Sequencing (WGS) in Clinical Practice: Advantages, Challenges, and Future Perspectives. Cells. [Internet]. 2024;13(6):504. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cells13060504

22. Heather JM, Chain B. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. Genomics. [Internet]. 2016;107(1):1-8. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2015.11.003

23. Torres-Narvaez ES, Mendivelso-González DF, Artunduaga-Alvarado JA, Ortega-Recalde O. Cancer genomics and bioinformatics in Latin American countries: applications, challenges, and perspectives. Front Oncol. [Internet]. 2025;15:1584178. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1584178

24. Wang D, Liu B, Zhang Z. Accelerating the understanding of cancer biology through the lens of genomics. Cell. [Internet]. 2023;186(8):1755-71. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.02.015

25. Berger MF, Mardis ER. The emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine. Nat Rev Clin Oncol. [Internet]. 2018;15(6):353-65. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41571-018-0002-6

26. De Las Salas B, Sánchez N, Gutiérrez L, Pérez S, Mercado V, Becerra P, et al. Investigación clínica en la era de la inmunoterapia y la genómica. Med. [Internet]. 2024;46(2):372-92. Disponible en: https://doi.org/10.56050/01205498.2371

27. Sakamoto Y, Sereewattanawoot S, Suzuki A. A new era of long-read sequencing for cancer genomics. J Hum Genet. [Internet]. 2020;65(1):3-10. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s10038-019-0658-5

28. Valenti F, Falcone I, Ungania S, Desiderio F, Giacomini P, Bazzichetto C, et al. Precision Medicine and Melanoma: Multi-Omics Approaches to Monitoring the Immunotherapy Response. IJMS. [Internet]. 2021;22(8):3837. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms22083837

29. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Breast Cancer: A Molecularly Heterogenous Disease Needing Subtype-Specific Treatments. Med Sci (Basel). [Internet]. 2020;8(1):18. Disponible en: https://doi.org/10.3390/medsci8010018

30. Liskova A, Samec M, Koklesova L, Giordano FA, Kubatka P, Golubnitschaja O. Liquid Biopsy is Instrumental for 3PM Dimensional Solutions in Cancer Management. JCM. [Internet]. 2020;9(9):2749. Disponible en: https://doi.org/10.3390/jcm9092749

31. Moldogazieva NT, Zavadskiy SP, Terentiev AA. Genomic Landscape of Liquid Biopsy for Hepatocellular Carcinoma Personalized Medicine. Cancer Genomics Proteomics. [Internet]. 2021;18(3 Suppl):369-83. Disponible en: https://doi.org/10.21873/cgp.20266

32. Cammarata G, De Miguel-Perez D, Russo A, Peleg A, Dolo V, Rolfo C, et al. Emerging noncoding RNAs contained in extracellular vesicles: rising stars as biomarkers in lung cancer liquid biopsy. Ther Adv Med Oncol. [Internet]. 2022;14:17588359221131229. Disponible en: https://doi.org/10.1177/17588359221131229

33. Black JRM, McGranahan N. Genetic and non-genetic clonal diversity in cancer evolution. Nat Rev Cancer. [Internet]. 2021;21(6):379-92. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41568-021-00336-2

34. Mustachio LM, Roszik J. Single-Cell Sequencing: Current Applications in Precision Onco-Genomics and Cancer Therapeutics. Cancers. [Internet]. 2022;14(3):657. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers14030657

35. Bowes AL, Tarabichi M, Pillay N, Van Loo P. Leveraging single-cell sequencing to unravel intratumour heterogeneity and tumour evolution in human cancers. The Journal of Pathology. [Internet]. 2022;257(4):466-78. Disponible en: https://doi.org/10.1002/path.5914

36. Mulder NJ, Adebiyi E, Adebiyi M, Adeyemi S, Ahmed A, Ahmed R, et al. Development of Bioinformatics Infrastructure for Genomics Research. Glob Heart. [Internet]. 2017;12(2):91-98. Disponible en: https://globalheartjournal.com/article/10.1016/j.gheart.2017.01.005

37. The ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. Nature. [Internet]. 2020;578(7793):82-93. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41586-020-1969-6

38. Pan D, Jia D. Application of Single-Cell Multi-Omics in Dissecting Cancer Cell Plasticity and Tumor Heterogeneity. Front Mol Biosci. [Internet]. 2021;8:757024. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.757024

39. Neinavaie F, Ibrahim-Hashim A, Kramer AM, Brown JS, Richards CL. The Genomic Processes of Biological Invasions: From Invasive Species to Cancer Metastases and Back Again. Front Ecol Evol. [Internet]. 2021;9:681100. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fevo.2021.681100

40. Williams ST, Wells G, Conroy S, Gagg H, Allen R, Rominiyi O, et al. Precision oncology using ex vivo technology: a step towards individualised cancer care? Expert Rev Mol Med. [Internet]. 2022;24:e39. Disponible en: https://doi.org/10.1017/erm.2022.32

41. Cancer Genomics: The Road Ahead. Cell. [Internet]. 2013;155(1):9-10. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867413011513

42. McVeigh TP, Hughes LM, Miller N, Sheehan M, Keane M, Sweeney KJ, et al. The impact of Oncotype DX testing on breast cancer management and chemotherapy prescribing patterns in a tertiary referral centre. European Journal of Cancer. [Internet]. 2014;50(16):2763-70. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.08.002

43. Allemand C, Valerio AC, Calvo MF, Izbizky G, McLean I, Terrier F, et al. Impacto del Score de Recurrencia de 21 genes (Oncotype DX®) sobre la toma de decisión en tratamiento adyuvante: un estudio multicéntrico y colaborativo / Impact of the 21-gene Recurrence Score (Oncotype DX®) on decision-making in adjuvant treatment: a multicenter and collaborative study. Rev Argent Mastología [Internet]. 2024;42(154):13-27. Disponible en: https://doi.org/10.29289/2594539420210026

44. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med. [Internet]. 2018;379(2):111-21. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710

45. Carugo A, Draetta GF. Academic Discovery of Anticancer Drugs: Historic and Future Perspectives. Annu Rev Cancer Biol. [Internet]. 2019;3(1):385-408. Disponible en: https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030518-055645

46. Pich O, Bailey C, Watkins TBK, Zaccaria S, Jamal-Hanjani M, Swanton C. The translational challenges of precision oncology. Cancer Cell. [Internet]. 2022;40(5):458-78. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.04.002

47. O'Loughlin TA, Gilbert LA. Functional Genomics for Cancer Research: Applications In Vivo and In Vitro. Annu Rev Cancer Biol. [Internet]. 2019;3(1):345-63. Disponible en: https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030518-055742

48. Kabadi A, McDonnell E, Frank CL, Drowley L. Applications of Functional Genomics for Drug Discovery. SLAS Discov. [Internet]. 2020;25(8):823-42. Disponible en: https://doi.org/10.1177/2472555220902092

49. Li H, Yang Y, Hong W, Huang M, Wu M, Zhao X. Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases: mechanisms, advances and prospects. Sig Transduct Target Ther. [Internet]. 2020;5(1):1. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41392-019-0089-y

50. Afolabi LO, Afolabi MO, Sani MM, Okunowo WO, Yan D, Chen L, et al. Exploiting the CRISPR-Cas9 gene-editing system for human cancers and immunotherapy. Clin

& Trans Imm. [Internet]. 2021;10(6):e1286. Disponible en: https://doi.org/10.1002/cti2.1286

51. Tran B, Dancey JE, Kamel-Reid S, McPherson JD, Bedard PL, Brown AMK, et al. Cancer Genomics: Technology, Discovery, and Translation. JCO. [Internet]. 2012;30(6):647-60. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2011.39.2316

52. Vera J, Lai X, Baur A, Erdmann M, Gupta S, Guttà C, et al. Melanoma 2.0. Skin cancer as a paradigm for emerging diagnostic technologies, computational modelling and artificial intelligence. Briefings in Bioinformatics. [Internet]. 2022;23(6):bbac433. Disponible en: https://doi.org/10.1093/bib/bbac433

53. Valent P, Orfao A, Kubicek S, Staber P, Haferlach T, Deininger M, et al. Precision Medicine in Hematology 2021: Definitions, Tools, Perspectives, and Open Questions. HemaSphere. [Internet]. 2021;5(3):e536. Disponible en: https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000536

54. Ruíz-Patiño A. Futuro de la oncología personalizada y el diagnóstico molecular. Med. [Internet]. 2024;46(2):442-50. Disponible en: https://doi.org/10.56050/01205498.2375

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología

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

ESPECIAL

# Public policy for integrating molecular tumor biology in oncology practice: lessons from international frameworks and a roadmap for Latin America

## Políticas públicas para la integración de la biología molecular tumoral en la práctica oncológica: lecciones de los marcos internacionales y una hoja de ruta para América Latina

»Nicolle Wagner-Gutierrez[1]

[1] University of North Carolina at Chapel Hill, School of Global Public Health, Chapel Hill, USA

Recibido el 02 de septiembre de 2025. Aceptado el 22 de diciembre de 2025

https://doi.org/10.51643/22562915.842

## Abstract

**Background:** advances in molecular tumor biology have transformed oncology by enabling biomarker-driven approaches to diagnosis, prognosis, and therapy. However, integrating these innovations into routine practice depends heavily on public policy frameworks that govern test validation, reimbursement, and equitable access.

**Objective:** this review examines international experiences with biomarker policy in oncology, evaluates the current landscape in Latin America, and proposes a roadmap for equitable adoption of molecular tumor biology in the region.

**Approach:** a narrative review of peer-reviewed literature and authoritative policy documents was conducted. Frameworks from the United States, Canada, and the European Union were analyzed for regulatory, reimbursement, and health technology assessment (HTA) strategies. Latin American evidence was synthesized through published studies and regional reports on coverage, judicialization, and infrastructure.

**Results:** in high-income countries, biomarker integration is supported by strong regulatory over-

*** Autor para correspondencia:** Nicolle Wagner-Gutierrez, MD, IngBM, PhD(c). University of North Carolina at Chapel Hill, School of Global Public Health, Chapel Hill, USA.
**Dirección:** 135 Dauer Dr, Chapel Hill, NC 27599, USA.
**Correo electrónico:** nwagnerg@unc.edu
https://doi.org/10.51643/22562915.842
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/

sight, structured HTA, and reimbursement mechanisms, though access remains uneven. In Latin America, access is fragmented, with significant disparities between public and private sectors. Barriers include limited reimbursement, scarce laboratory infrastructure, workforce shortages, and the absence of standardized regulatory frameworks. Judicialization has become a common but inequitable pathway to access. Opportunities exist in leveraging regional collaborations, biobank development, and harmonized data governance.

**Conclusions:** policy innovation is essential to ensure equitable precision oncology in Latin America. A staged roadmap is proposed that spans regulatory clarity, pilot reimbursement, workforce training, and long-term regional harmonization. Preparing for emerging technologies such as liquid biopsy and tumor-agnostic therapies will be critical to avoid widening disparities and to realize the full potential of molecular tumor biology in the region.

**Keywords:** public policy; molecular biology; biomarkers; Latin America; disparities.

## Resumen

**Antecedentes:** los avances en biología molecular tumoral han transformado la oncología al permitir enfoques de intervención basados en biomarcadores para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento. Sin embargo, la integración de estas innovaciones en la práctica clínica habitual depende en gran medida de los marcos de políticas públicas que regulan la validación de pruebas, el reembolso y el acceso equitativo.

**Objetivo:** esta revisión examina las experiencias internacionales sobre políticas relativas al uso de biomarcadores en oncología, evalúa el panorama actual en América Latina y propone una hoja de ruta para la adopción equitativa de la biología molecular tumoral en la región.

**Enfoque:** se realizó una revisión narrativa de la literatura revisada por pares y de documentos de políticas de referencia. Se analizaron los marcos regulatorios de Estados Unidos, Canadá y la Unión Europea para estrategias de reembolso y evaluación de tecnologías sanitarias (ETS). La evidencia latinoamericana se sintetizó a partir de estudios publicados e informes regionales sobre cobertura, judicialización e infraestructura.

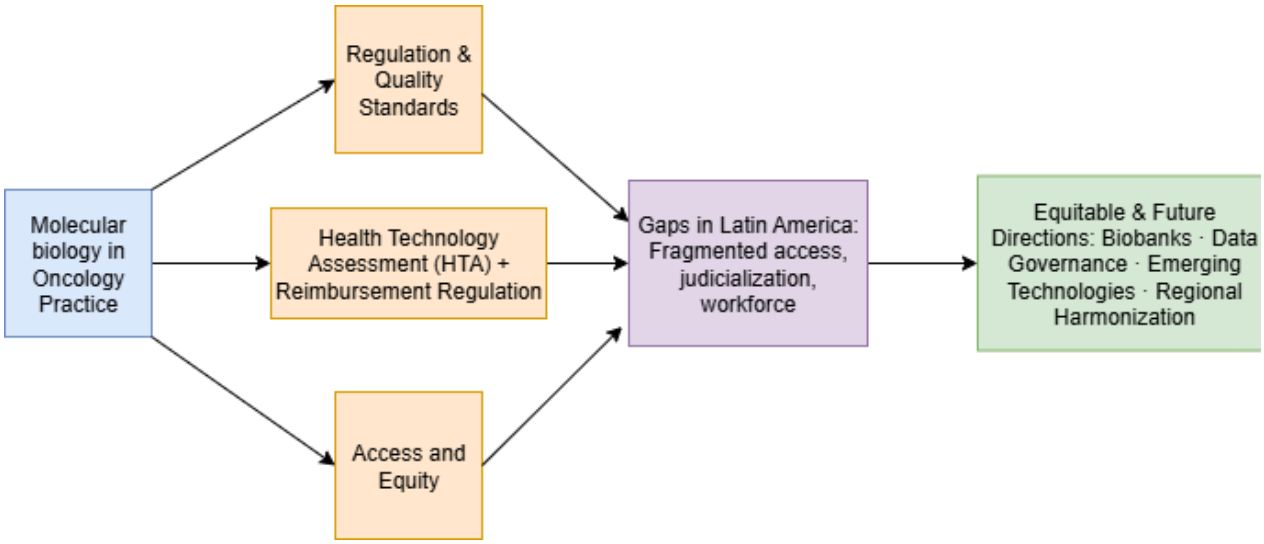
**Resultados:** en los países de altos ingresos, la integración de biomarcadores se apoya en una sólida supervisión regulatoria, una ETS estructurada y mecanismos de reembolso, aunque el acceso sigue siendo desigual. En América Latina, el acceso está fragmentado, con importantes disparidades entre los sectores público y privado. Las barreras incluyen reembolsos limitados, infraestructura de laboratorios deficiente, escasez de personal y la ausencia de marcos regulatorios estandarizados. La judicialización se ha convertido en una vía de acceso común, pero inequitativa. Existen oportunidades para aprovechar las colaboraciones regionales, el desarrollo de biobancos y la gobernanza armonizada de datos.

**Conclusiones:** la innovación en políticas es esencial para garantizar una oncología de precisión equi-

tativa en América Latina. Se propone una hoja de ruta en etapas que abarca la claridad regulatoria, el reembolso piloto, la capacitación del personal y la armonización regional a largo plazo. La preparación para tecnologías emergentes, como la biopsia líquida y las terapias agnósticas para tumores, será fundamental para evitar el aumento de las disparidades y aprovechar al máximo el potencial de la biología molecular tumoral en la región.

**Palabras clave:** políticas públicas; biología molecular; biomarcadores, América Latina, disparidades.

## Graphical abstract




**Key points**

- Molecular tumor biology is reshaping oncology, but its integration into practice depends on clear policy frameworks for regulation, reimbursement, and equitable access.
- High-income countries have developed structured models and essential policy strategies such as strong regulatory oversight of diagnostics, structured health technology assessment (HTA), and reimbursement mechanisms that link testing to therapeutic value.
- Latin America faces fragmented and inequitable adoption, with limited reimbursement, concentration of testing capacity in urban centers, and reliance on judicialization to secure access.
- Complementary enablers such as biobanks and data governance remain underdeveloped in the Latin American region, limiting both research capacity and clinical implementation.
- A staged policy roadmap is proposed for Latin America, including regulatory clarity, pilot reimbursement, equity safeguards, workforce training, regional HTA harmonization, and preparation for emerging technologies such as liquid biopsy and tumor-agnostic therapies.

## Introduction

Molecular tumor biology has fundamentally transformed the practice of oncology[1]. By identifying the genomic alterations that drive tumor initiation and progression, clinicians can use biomarkers to predict prognosis, refine risk stratification, and guide targeted therapy selection[2]. Technologies such as next-generation sequencing (NGS), polymerase chain reaction (PCR), and fluorescence in situ hybridization (FISH) now enable the simultaneous detection of multiple clinically relevant biomarkers across solid tumors and hematologic malignancies[3,4]. These innovations have underpinned the emergence of precision oncology, with demonstrated improvements in patient outcomes and cost efficiency through tailored therapy allocation[5].

However, the full realization of molecular tumor biology depends on policy frameworks that regulate test development, establish reimbursement pathways, and ensure equitable access. In high-income countries, these frameworks have been shaped by regulatory agencies, health technology assessment (HTA) bodies, and professional societies. In the United States, the Food and Drug Administration (FDA) evaluates companion diagnostics. At the same time, the Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) has issued a national coverage determination (NCD) for NGS testing in advanced cancer[6]. In Europe, the European Society for Medical Oncology (ESMO) has issued recommendations on genomic testing and molecular tumor boards, and the European Union recently adopted Regulation 2021/2282 on joint clinical assessments of health technologies, with oncology prioritized for implementation[7–9]. Canada, through the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), has drafted an assessment framework to evaluate biomarkers used in cancer care, integrating considerations of clinical validity, clinical utility, cost-effectiveness, and system readiness[10].

Despite these advances, several systemic challenges persist. Even in countries with established policies, evidence gaps around clinical utility, heterogeneity in laboratory accreditation, and payer variability hinder uniform adoption of biomarker testing[7,11,12]. Moreover, the costs of testing and targeted therapies raise sustainability concerns for health systems, making HTA and value-assessment frameworks essential[13]. These challenges highlight the interdependence of science, policy, and economics in translating molecular biology into practice.

Across Latin America, access to biomarker testing is fragmented and shaped by disparities in healthcare financing, infrastructure, and workforce capacity[14]. Studies show that in Brazil's public system (Sistema Único de Saúde), fewer than half of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) receive biomarker testing despite actionable mutations being prevalent[15]. In Colombia, comprehensive genomic profiling has recently been piloted, but coverage remains partial, and patients often resort to judicial action (*tutelas*) to secure access[16,17]. Regional analyses confirm that inequities exist not only between public and private sectors but also across urban and rural populations, compounding delays in diagnosis and limiting access to novel targeted therapies[18–21].

Beyond access, structural barriers include the absence of standardized regulatory frameworks for biomarker validation, limited investment in laboratory capacity, and shortages of trained professionals in molecular pathology and clinical genetics[19]. Addressing these barriers requires policy interventions tailored to the socioeconomic context of Latin American health systems. Lessons from high-income settings provide useful benchmarks but must be adapted to local realities of resource constraints and fragmented governance. The integration of molecular tumor biology into oncology prac-

tice will depend on aligning regulatory clarity, economic evaluation, equitable access strategies, and regional capacity-building.

This review therefore aims to: (i) synthesize international experiences in biomarker policy and reimbursement, (ii) describe the current landscape and challenges in Latin America, (iii) highlight complementary areas such as biobanking and data governance, and (iv) propose a roadmap for policy development that supports equitable precision oncology in the region.

## International policy frameworks on cancer biomarkers

The successful integration of molecular tumor biology into oncology practice has required clear policy frameworks to guide regulatory approval, reimbursement, and clinical implementation of biomarker testing. High-income countries have taken varying approaches to establishing these frameworks. Still, certain common elements stand out: (i) regulatory oversight of test validity and companion diagnostics, (ii) mechanisms to determine clinical utility and cost-effectiveness, (iii) laboratory quality standards, and (iv) reimbursement pathways aligned with payer systems.

### United States

In the United States, policy for biomarker integration has been strongly influenced by the Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) and the Food and Drug Administration (FDA). The FDA regulates the approval of companion diagnostics, ensuring that molecular tests are analytically valid and linked to specific therapeutic indications[4]. A landmark moment came in 2018 when CMS issued a National Coverage Determination (NCD) for NGS in advanced cancer. This policy granted national coverage for FDA-approved or -cleared NGS tests performed in Clinical Laboratory Improvement Amendments-certified laboratories, ordered by treating physicians, and used to guide treatment for recurrent, relapsed, refractory, metastatic, or advanced solid tumors[22].

The NCD was notable for embedding strict conditions: coverage was restricted to patients with advanced disease and required the test to be approved as a companion diagnostic. Non-FDA-approved tests or laboratory-developed tests (LDTs) remained subject to local coverage decisions by Medicare Administrative Contractors (MACs), generating regional variability[22,23]. This dual structure illustrates how, even under a federal policy, access may and most likely will depend on local payer interpretation. Private payers have adopted heterogeneous coverage frameworks. Analyses of insurer behavior reveal that decisions often rely on three pillars: analytic validity (is the test accurate and reproducible?), clinical validity (is the biomarker reliably associated with a clinical outcome?), and clinical utility (does using the test improve patient outcomes?)[24]. For multigene panels, payers frequently require evidence that at least a subset of genes has proven clinical utility, leaving many panels only partially covered[25].

CMS has also established granular coverage policies through its Molecular Diagnostics (MolDX) program, which includes local coverage determinations (LCDs) for specific assays. For example, a 2025 LCD restricted coverage for biomarker detection in circulating tumor cells to tests that meet rigorous clinical utility and analytic criteria[26]. These policies underscore the importance of evidence thresholds in reimbursement and the tension between rapidly evolving science and payer requirements. In parallel, the United States has invested in national precision oncology programs such as the NCI-MATCH trial[27], which generates real-world evidence for biomarker-guided therapies, highlighting the advantages of targeted therapies in optimizing

patient outcomes. These initiatives inform policy by providing data on clinical utility and cost-effectiveness, thereby shaping payer decisions.

**Canada**

Canada has taken a structured HTA-driven approach. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) plays a central role in informing provincial-level decisions, as healthcare delivery and reimbursement are organized provincially. In 2025, CADTH released a draft Assessment Framework for Biomarkers in Cancer Care, which formalized a set of domains to guide policy: (i) analytic validity, (ii) clinical validity, (iii) clinical utility, (iv) cost and budget impact, (v) ethical, legal, and social implications, (vi) system readiness, and (vii) equity[10].

This framework acknowledges that, beyond scientific validity, the successful adoption of biomarkers requires infrastructure (laboratory capacity and trained personnel) and system alignment (clinical guidelines and reimbursement models). Notably, CADTH included "equity" as a domain, recognizing disparities in access across Canada's provinces and Indigenous populations[10]. Despite this progress, variability remains in biomarker adoption across provinces. While some jurisdictions fund broad NGS panels, others limit coverage to selected single-gene tests. This reflects differing provincial HTA assessments and budgetary constraints, highlighting the challenges of decentralized healthcare systems. Canadian oncologists have expressed concern about these inequities, which create regional differences in patient access to precision oncology[18].

**European Union**

The European Union (EU) has developed multiple, overlapping policy frameworks to support the adoption of biomarkers. A significant milestone was the Health Technology Assessment (HTA) Regulation 2021/2282, which introduced mandatory Joint Clinical Assessments (JCAs) for selected health technologies, including oncology diagnostics[9]. The regulation, fully effective from 2025, requires EU member states to collaborate on evaluating clinical evidence for biomarkers and therapies, aiming to reduce duplication and accelerate patient access.

Complementing regulatory initiatives, professional societies such as the European Society for Medical Oncology (ESMO) have issued detailed recommendations. In 2022, ESMO published a position paper on genomic testing, emphasizing the importance of multigene NGS in advanced cancers with multiple actionable biomarkers[11]. In 2024, updated guidelines recommended standardized reporting of genomic results, specifying which findings should be considered "essential" versus "optional" in clinical practice[4]. In 2025, ESMO's Precision Oncology Working Group proposed quality indicators for molecular tumor boards (MTBs), recognizing them as critical infrastructures for translating biomarker results into therapeutic decisions[8].

Real-world data confirm that there is significant variation in biomarker access across Europe. A 2022 survey across 10 countries found substantial gaps in testing rates for EGFR, ALK, and PD-L1 in NSCLC, with delays and inequities between academic and community centers[11]. Country-level examples illustrate diverse strategies:

- **France's Institut National du Cancer (INCa)** has established national funding for molecular testing, ensuring universal access to specific biomarkers.

- **Germany** reimburses biomarker testing through diagnosis-related group (DRG)

payments, but access may vary across federal states.

- **United Kingdom (NICE)** assesses companion diagnostics within its Diagnostics Assessment Programme, explicitly linking reimbursement to clinical and cost-effectiveness evidence[28–30].

Taken together, the experiences of the United States, Canada, and the European Union illustrate both convergence and divergence in how high-income health systems have approached biomarker integration. All three have established strong regulatory oversight and some form of evidence evaluation. Yet, differences remain in reimbursement mechanisms, the role of centralized HTA, and the extent to which equity is addressed explicitly. These contrasts are summarized in Table 1, which provides a comparative snapshot of policy maturity across key domains. Abbreviations are expanded in the table footnote. This synthesis highlights the multidimensional nature of biomarker policy and underscores the importance of adapting international lessons to regional contexts such as Latin America.

**Table 1.**

Comparative strength of biomarker policy frameworks in oncology

| Policy domain | United States | Canada | European Union |
|---|---|---|---|
| Regulatory authority | FDA approvals; CLIA lab standards (robust) | Health Canada; provincial oversight (moderate) | EMA approvals; ISO lab standards (robust) |
| Reimbursement mechanism | CMS NCD for NGS; LCDs; fragmented private payer coverage (variable/fragmented) | Provincial funding; significant variability (fragmented) | Country-specific (France centralized, Germany DRG-based, UK NICE) (heterogeneous) |
| HTA / evaluation role | No centralized HTA; payer-driven evidence appraisal (weakly structured) | CADTH biomarker framework (draft, 2025) (emerging/structured) | EU HTA Regulation mandates Joint Clinical Assessments from 2025 (emerging/harmonizing) |
| Equity considerations | Coverage limited to advanced disease; payer disparities (limited equity) | Equity is explicit in the CADTH framework, but uneven implementation (explicit but weakly applied) | Marked cross-country gaps; east–west disparities (variable) |
| Clinical integration | National trials (NCI-MATCH); MTBs mainly in academic centers (selective) | pCODR links therapy/biomarker decisions; pilots of NGS in some provinces (patchy integration) | ESMO guidelines; France INCa national testing; NICE Diagnostics (well-integrated in selected countries) |

***Note:*** Evaluative descriptors: robust, fragmented, emerging reflect relative policy maturity and integration strength across regulatory, reimbursement, HTA, equity, and clinical practice domains. FDA= Food and Drug Administration, CLIA= Clinical Laboratory Improvement Amendments, CMS= Centers for Medicare & Medicaid Services, NCD= National Coverage Determination LCD, Local Coverage Determination; EMA, European Medicines Agency; ISO= International Organization for Standardization; CADTH= Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, HTA= Health Technology Assessment; JCA= Joint Clinical Assessment, Pcodr= pan-Canadian Oncology Drug Review, NGS= Next-Generation Sequencing, MTBs= Molecular Tumor Boards.

## Current landscape in Latin America

Latin America faces a dual challenge in precision oncology: rapidly rising cancer incidence and mortality, coupled with limited health system capacity to incorporate advanced molecular technologies. The region accounts for approximately 7% of the global cancer burden, but inequities in prevention, diagnosis, and treatment contribute to worse outcomes compared with high-income countries[18,20]. Precision oncology has the potential to narrow these gaps by tailoring therapies to tumor biology; however, the adoption of molecular biomarkers has been slow, fragmented, and often limited to the private sector[18,19,31]. Regional analyses highlight systemic barriers. Laboratories capable of performing next-generation sequencing (NGS) or broad molecular profiling are concentrated in a few urban centers, creating geographic inequalities[32]. Public reimbursement for biomarker testing is rare, leaving patients in many countries to pay out of pocket or rely on judicial recourse to obtain coverage[17,33]. The lack of standardized regulatory frameworks for biomarker validation and incorporation into clinical guidelines further constrains uptake[18,34].

### Brazil

Brazil has one of the most developed oncology infrastructures in Latin America, yet integration of biomarker testing into the Unified Health System remains limited[35]. A 2025 study of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated in SUS found that fewer than half received testing for actionable biomarkers such as EGFR, ALK, or PD-L1, despite the high prevalence of targetable mutations[15]. Barriers include inadequate reimbursement, limited laboratory capacity outside major cities, and long turnaround times[36]. Policy debates in Brazil have also highlighted the "judicialization" phenomenon, in which patients gain access to molecular tests or targeted therapies through lawsuits against the public health system[17,37]. While this mechanism secures access for some, it exacerbates inequities by favoring those with legal resources. At the same time, the private sector offers more comprehensive genomic profiling, widening the public–private gap[38]. Recent policy discussions call for expanding coverage within SUS and incorporating precision oncology into national cancer plans, but implementation has been slow[19].

### Mexico

In Mexico, molecular testing is available in tertiary hospitals and private laboratories, but access in the public sector is restricted[18]. Comprehensive NGS panels are not routinely reimbursed, and only selected biomarkers (e.g., HER2, EGFR) are covered in specific contexts. Patients often face high out-of-pocket costs or delays in obtaining results[19]. The fragmentation of the Mexican health system complicates the development of national policy. Although the Ministry of Health has recognized precision oncology as a strategic priority, implementation remains pilot-based rather than systemwide[39]. Academic centers in Mexico City and Monterrey have pioneered local molecular tumor boards, but their impact is limited geographically[19].

### Colombia

Colombia illustrates both opportunities and barriers. In 2024, researchers reported the country's first experience with comprehensive genomic profiling (CGP) in oncology, showing that results influenced therapeutic decision-making in a significant proportion of patients[16]. Yet coverage for such testing under the Plan de Beneficios en Salud (PBS) remains partial, and patients frequently resort to tutela actions, which are constitutional lawsuits, to secure access to biomarker testing or targeted therapies[17]. This reliance on judicialization reflects broader structural issues in Colombia's health system, including gaps in technology assessment and insufficient inclu-

sion of biomarkers in national guidelines. While oncology centers in Bogotá and Medellín have begun offering molecular profiling, access is far more limited in rural regions[17,18].

**Argentina, Chile, and Peru**

Argentina has seen growing adoption of molecular testing in private hospitals, but integration into the public system remains inconsistent[40]. Judicialization of access to targeted therapies and diagnostics has also been documented, mirroring patterns in Brazil and Colombia[18]. Chile has piloted NGS testing in selected centers, but coverage under public insurance (FONASA) is limited. National cancer plans have mentioned precision oncology as a future priority, but resource constraints hinder widespread implementation[41]. Peru's health system, characterized by fragmentation across public and private insurers, faces significant challenges in incorporating biomarkers. Access is primarily restricted to private laboratories, and delays in pathology services remain significant[20].

**Cross-cutting themes**

Across Latin America, several recurring challenges emerge:

- **Financing and reimbursement:** Few countries include biomarker testing in their essential benefits packages; most require out-of-pocket payment or litigation.
- **Infrastructure:** Limited NGS capacity and uneven distribution of laboratories across urban vs. rural areas.
- **Workforce:** Shortages of molecular pathologists, genetic counselors, and bioinformaticians.
- **Regulation:** Absence of standardized frameworks for test validation, HTA, and integration into guidelines.
- **Equity:** Public–private gaps, judicialization, and geographic disparities exacerbate inequities.
- **Data governance and biobanks:** Minimal infrastructure for storing and sharing genomic data.

Despite these barriers, there are emerging opportunities. Regional collaborations, such as networks of cancer registries and PAHO's Code Against Cancer in Latin America and the Caribbean, provide platforms for integrating molecular diagnostics into broader cancer control policies[42]. Pilot projects in Brazil, Mexico, and Colombia demonstrate feasibility, even if scaling remains challenging[15,16]. Latin America demonstrates significant heterogeneity in the adoption of molecular tumor biology. Brazil and Colombia have piloted biomarker programs, but access is inconsistent and often dependent on litigation. Mexico and Argentina face fragmentation across public and private sectors, while Chile and Peru remain at the pilot stage. Across all countries, common barriers include limited reimbursement, infrastructure concentration in urban centers, shortages of trained personnel, and the absence of clear regulatory frameworks.

**Complementary policy areas**

The effective integration of molecular tumor biology into oncology does not depend solely on reimbursement and regulatory frameworks. Equally important are the enabling infrastructures that ensure high-quality samples, standardized testing, and secure use of genomic data. Biobanks and data governance frameworks serve as the backbone for both research and clinical translation, yet they remain underdeveloped in Latin America.

## Biobanking as an enabler of precision oncology

Biobanks provide systematic collection, processing, storage, and distribution of biological specimens for clinical and research use. In high-income countries, large-scale initiatives such as BBMRI-ERIC (Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium) have established governance models for standardized sample access and sharing across multiple countries[29]. The BBMRI-ERIC policy framework emphasizes transparency, ethical oversight, and harmonized quality standards to ensure that biospecimens are suitable for downstream molecular analysis[43]. Similarly, the International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER) has developed best practice guidelines for biobank operations, now in their fifth edition, covering all aspects from sample collection to long-term preservation and quality control[44]. These global guidelines provide a benchmark for laboratories seeking accreditation and for policymakers integrating biobanks into national cancer strategies.

Latin America lacks large-scale regional biobank networks comparable to BBMRI-ERIC. While some national cancer institutes and academic centers in Brazil, Argentina, and Colombia maintain biorepositories, these initiatives are fragmented and often lack sustainable funding[16,18]. Limited adherence to international quality standards reduces the potential of these collections to support precision oncology or collaborative research. Strengthening biobanking capacity represents a critical step toward both clinical implementation of molecular testing and participation in international research consortia.

## Data governance and ethical frameworks

Molecular testing generates sensitive genomic data that must be managed responsibly to protect patient privacy while enabling research and clinical use. The Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH) developed a framework for the responsible sharing of genomic and health-related data, setting out principles of transparency, accountability, and respect for persons[30]. In Europe, data sharing is also shaped by the General Data Protection Regulation (GDPR), which has influenced global norms on privacy and secondary use of health data[28].

Latin American countries vary widely in how they govern genomic data. Brazil's General Data Protection Law (Lei Geral de Proteção de Dados, LGPD) provides some safeguards but does not explicitly address genomic data. Colombia and Mexico lack comprehensive regulations for genetic information, leaving governance to institutional review boards or ethics committees[17,21]. This regulatory vacuum hinders regional data integration and limits opportunities to participate in multicountry trials or international knowledge-sharing initiatives.

The absence of clear frameworks also raises equity concerns. Without robust protections, vulnerable populations may be reluctant to contribute biospecimens or genomic data, exacerbating underrepresentation in research. Conversely, overly restrictive rules could prevent cross-border data sharing and slow the development of regionally relevant precision oncology evidence. Balancing protection with access is therefore critical.

## Opportunities for Latin America

Despite these challenges, there are promising opportunities for Latin America to strengthen biobanking and data governance. Several countries are beginning to adopt international standards, and regional collaborations—such as networks supported by the Pan American Health Organization—could provide platforms for harmonization [42]. Leveraging existing cancer registries as entry points for genomic data collection may also be feasible, particularly in

countries like Brazil and Colombia, where population-based registries already exist[15,16].

Integrating biobanks and data governance into national cancer control plans can yield multiple benefits: ensuring quality assurance for molecular testing, building trust among patients and providers, and enabling participation in international consortia. In turn, these steps would support the policy goal of equitable precision oncology by reducing reliance on external laboratories and improving regional capacity for evidence generation.

## Policy proposals for Latin America

### Rationale for a regional roadmap

Latin America stands at a crossroads in integrating molecular tumor biology into oncology practice. While the science of biomarker-driven therapies is rapidly advancing, the policy environment remains fragmented and underdeveloped. To avoid widening disparities in cancer outcomes, governments, professional societies, and regional organizations must implement coordinated strategies that address regulatory clarity, sustainable financing, and equitable access. Drawing from international frameworks and regional realities, we propose a roadmap for biomarker policy tailored to Latin America.

A foundational step is the creation of clear regulatory frameworks for biomarker validation and use. National regulatory agencies should establish processes for approving laboratory-developed tests and companion diagnostics that align with international standards (e.g., FDA, EMA, ISO). Accreditation of laboratories performing NGS must be enforced, ideally through regional collaboration to share resources for proficiency testing and quality audits[29,43]. Establishing national reference laboratories in strategic hubs could reduce redundancy, ensure quality, and expand access beyond major cities. To ensure sustainability, biomarkers should be evaluated using HTA frameworks that incorporate not only clinical validity and utility but also cost-effectiveness, budget impact, and equity considerations[45,46]. Latin American countries could adapt elements of the CADTH biomarker framework or EU Joint Clinical Assessments, while tailoring thresholds to local resource constraints [9,10]. Financing strategies may include:

- **Bundled reimbursement** models, where testing and therapy are jointly evaluated.
- **Risk-sharing agreements** with pharmaceutical companies to offset costs of testing.
- **Regional procurement mechanisms** to reduce test costs through pooled purchasing.

Equity must be a guiding principle in the integration of biomarkers. Policies should mandate coverage for essential biomarkers in national benefits packages, prioritizing high-prevalence cancers, such as breast, lung, and colorectal cancers. Governments should invest in expanding laboratory infrastructure outside urban centers and subsidize patient access in public systems[19,20,22]. Addressing judicialization requires proactive inclusion of biomarkers in benefit plans, reducing reliance on litigation as a pathway to access[25,37]. Policies should link biomarker testing directly to clinical decision-making. This includes updating national oncology guidelines to reflect evidence-based biomarker recommendations and institutionalizing molecular tumor boards (MTBs) to interpret complex genomic results[47]. Training programs for molecular pathologists, genetic counselors, and bioinformaticians must be scaled up, with academic–policy partnerships providing incentives for retention. Regional training networks, supported by PAHO, could pool expertise across countries.

As described in Section 4, strengthening biobanking and data governance is critical for building regional evidence. Policies should mandate quality standards for biospecimen handling and adopt frameworks such as GA4GH for responsible genomic data sharing[30]. Regional harmonization of data protection rules could facilitate participation in multicountry trials and generate real-world evidence to support HTA.

## Conclusions

Molecular tumor biology has transformed oncology worldwide, but its equitable adoption in Latin America remains uneven. While international frameworks from the United States, Canada, and Europe demonstrate that regulatory clarity, structured HTA, and sustainable financing are feasible, adaptation to Latin American realities has lagged. As a result, access to biomarker testing is often dependent on private insurance or judicial action, leaving large segments of the population excluded.

To close this gap, governments and regional organizations must act decisively. In the short term, this means incorporating essential biomarkers into national benefit packages, enforcing laboratory quality standards, and piloting reimbursement models that link testing with therapy. Medium-term actions should expand molecular tumor boards, scale up workforce training, and harmonize data governance. Long-term goals include regional procurement mechanisms, interoperable biobanks, and joint HTA processes that align with international standards[48,49]. Looking ahead, Latin America must also prepare for the next generation of innovations, including liquid biopsy, tumor-agnostic therapies, and artificial intelligence–enabled diagnostics. These technologies will further expand the role of biomarkers in guiding treatment, but without forward-looking policies, they risk exacerbating current inequities. Ensuring equitable adoption will require political commitment, innovative financing, and sustained regional collaboration. By aligning scientific advances with policy innovation, Latin America has the opportunity not only to catch up but also to lead in developing models of equitable precision oncology tailored to middle-income health systems. The time to act is now, before disparities in cancer outcomes widen further.

| | |
|---|---|
| **Financial disclosure** | None to declare. |
| **Conflict of interest** | None. |
| **Authorship contribution** | All information included in the manuscript is original and has not been previously presented or published. |

## References

1. Mathur S, Sutton J. Personalized medicine could transform healthcare. Biomed Rep [Internet]. 2017;7(1):3–5. Available from: https://doi.org/10.3892/br.2017.922

2. Zhou Y, Tao L, Qiu J, Xu J, Yang X, Zhang Y, et al. Tumor biomarkers for diagnosis, prognosis and targeted therapy. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2024;9(1):132. Available from: https://www.nature.com/articles/s41392-024-01823-2

3. Schilsky RL. Personalized medicine in oncology: the future is now. Nat Rev Drug

Discov [Internet]. 2010;9(5):363–6. Available from: https://www.nature.com/articles/nrd3181

4. Purkayastha K, Dhar R, Pethusamy K, Srivastava T, Shankar A, Rath GK, et al. The issues and challenges with cancer biomarkers. J Cancer Res Ther [Internet]. 2023;19(Supplement):S20–35. Available from: https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_384_22

5. Zou J, Wang E. Cancer Biomarker Discovery for Precision Medicine: New Progress. Curr Med Chem [Internet]. 2019;26(42):7655–71. Available from: https://doi.org/10.2174/0929867325666180718164712

6. Centers for Medicare & Medicaid Services. Next Generation Sequencing (NGS) for Medicare Beneficiaries with Advanced Cancer [Internet]. 2018. Report No.: CAG-00450N. Available from: https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/ncacal-decision-memo.aspx?proposed=N&ncaid=296&ExpandComments=n&NCDId=342&ncdver=1&SearchType=Advanced&CoverageSelection=National&NCSelection=NCA%7CNCD%7CMCD&KeyWord=uspstf&KeyWordLookUp=Doc&KeyWordSearchType=Exact&kq=true&bc=IAAAADgAAAAA

7. Normanno N, Apostolidis K, Wolf A, Al Dieri R, Deans Z, Fairley J, et al. Access and quality of biomarker testing for precision oncology in Europe. Eur J Cancer Oxf Engl [Internet]. 2022;176:70–7. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.09.005

8. Westphalen CB, Boscolo Bielo L, Aftimos P, Beltran H, Benary M, Chakravarty D, et al. ESMO Precision Oncology Working Group recommendations on the structure and quality indicators for molecular tumour boards in clinical practice. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol [Internet]. 2025;36(6):614–25. Available from: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.02.009

9. European Commission. Regulation on on health technology assessment [Internet]. 2021. Report No.: 2021/2282. Available from: https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj/eng

10. CADTH Advisory Panel. Planning for a Coordinated Assessment Framework for Biomarkers Used in Cancer Care: A Report from the Biomarker Advisory Panel [Internet]. 2025. Report No.: CP0048-000. Available from: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/2025-08/CP0048-Biomarker-Assessment-Framework_DRAFT_V1.0_EN.pdf

11. Govaerts L, Simoens S, Van Dyck W, Huys I. Shedding Light on Reimbursement Policies of Companion Diagnostics in European Countries. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2020;23(5):606–15. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.01.013

12. DaCosta Byfield S, Bapat B, Becker L, Reyes C, Chatzitheofilou I, Schroeder BE, et al. Biomarker Testing Approaches, Treatment Selection, and Cost of Care Among Adults With Advanced Cancer. JAMA Netw Open [Internet]. 2025;8(7):e2519963. Available from: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.19963

13. Mirza M, Goerke L, Anderson A, Wilsdon T. Assessing the Cost-Effectiveness of Next-Generation Sequencing as a Biomarker Testing Approach in Oncology and Policy Implications: A Literature Review. Value Health [Internet]. 2024;27(9):1300–9. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jval.2024.04.023

14. Piñeros M, Laversanne M, Barrios E, Cancela M de C, de Vries E, Pardo C, et al. An updated profile of the cancer burden, patterns and trends in Latin America and the Caribbean. Lancet Reg Health Am [Internet]. 2022;13. Available from: https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100294

15. Schneider LP, Maselli-Schoueri JH, Gutierres Aguiar B de S, Nazareth Aguiar P, Del Giglio A. Addressing challenges in the implementation of precision oncology: An in-depth examination of limitations and disparities in the treatment of non-small cell lung cancer in the Brazilian public healthcare system (SUS). Glob Public Health [Internet]. 2025;20(1):2450412. Available from: https://doi.org/10.1080/17441692.2025.2450412

16. López Rivera JJ, Rueda-Gaitán P, Rios Pinto LC, Rodríguez Gutiérrez DA, Gomez-Lopera N, Lamilla J, et al. Advancing Cancer Care in Colombia: Results of the First In Situ Implementation of Comprehensive Genomic Profiling. J Pers Med [Internet]. 2024;14(9):975. Available from: https://doi.org/10.3390/jpm14090975

17. Vargas-Pelaez CM, Rover MRM, Soares L, Blatt CR, Mantel-Teeuwisse AK, Rossi FA, et al. Judicialization of access to medicines in four Latin American countries: a comparative qualitative analysis. Int J Equity Health [Internet]. 2019;18(1):68. Available from: https://doi.org/10.1186/s12939-019-0960-z

18. González AR, Merchán LAA, Alexander JAA, Kaen D, Lopez-Correa C, Martin C, et al. Precision Medicine for Cancer and Health Equity in Latin America: Generating Understanding for Policy and Health System Shaping. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2025;22(8):1220. Available from: https://www.mdpi.com/1660-4601/22/8/1220

19. de Castilla EMR, Mayrides M, González H, Vidangossy F, Corbeaux T, Ortiz N, et al. Implementing precision oncology in Latin America to improve patient outcomes: the status quo and a call to action for key stakeholders and decision-makers. Ecancermedicalscience [Internet]. 2024;18:1653. Available from: https://doi.org/10.3332/ecancer.2024.1653

20. Llera AS. A fresh perspective on Latin America cancer care: uncovering hidden messages in unconventional data sources. Lancet Reg Health Am [Internet]. 2023;24:100559. Available from: https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100559

21. Torres-Narvaez ES, Mendivelso-González DF, Artunduaga-Alvarado JA, Ortega-Recalde O. Cancer genomics and bioinformatics in Latin American countries: applications, challenges, and perspectives. Front Oncol [Internet]. 2025;15:1584178. Available from: https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1584178

22. CMS. Next Generation Sequencing (NGS): Testing in advanced cancers [Internet]. 2018. Report No.: 100–3. Available from: https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Guidance/Transmittals/2019Downloads/R215NCD.pdf

23. Sheinson DM, Wong WB, Flores C, Ogale S, Gross CP. Association Between Medicare's National Coverage Determination and Utilization of Next-Generation Sequencing. JCO Oncol Pract [Internet]. 2021;17(11):e1774–84. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/OP.20.01023

24. Trosman JR, Weldon CB, Gradishar WJ, Benson AB, Cristofanilli M, Kurian AW, et al. From the Past to the Present: Insurer Coverage Frameworks for Next-Generation Tumor Sequencing. Value Health J

Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res [Internet]. 2018;21(9):1062–8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.06.011

25. Trosman JR, Weldon CB, Douglas MP, Kurian AW, Kelley RK, Deverka PA, et al. Payer Coverage for Hereditary Cancer Panels: Barriers, Opportunities, and Implications for the Precision Medicine Initiative. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN [Internet]. 2017;15(2):219–28. Available from: https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0022

26. CMS. MolDX: Phenotypic Biomarker Detection in Circulating Tumor Cells. Report No.: LCD ID L38566. 2021. Available from: https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/lcd.aspx?lcdid=38566

27. O'Dwyer PJ, Gray RJ, Flaherty KT, Chen AP, Li S, Wang V, et al. The NCI-MATCH trial: lessons for precision oncology. Nat Med [Internet]. 2023;29(6):1349–57. Available from: https://doi.org/10.1038/s41591-023-02379-4

28. Kaye J, Briceño Moraia L, Mitchell C, Bell J, Bovenberg JA, Tassé AM, et al. Access Governance for Biobanks: The Case of the BioSHaRE-EU Cohorts. Biopreservation Biobanking [Internet]. 2016 June;14(3):201–6. Available from: https://doi.org/10.1089/bio.2015.0124

29. Reihs R, Proynova R, Maqsood S, Ataian M, Lablans M, Quinlan PR, et al. BBMRI-ERIC Negotiator: Implementing Efficient Access to Biobanks. Biopreservation Biobanking [Internet]. 2021;19(5):414–21. Available from: https://doi.org/10.1089/bio.2020.0144

30. Knoppers BM. Framework for responsible sharing of genomic and health-related data. HUGO J [Internet]. 2014;8(1):3. Available from: https://doi.org/10.1186/s11568-014-0003-1

31. Dienstmann R. WS04.02 Access to Biomarker Testing in Latin America. J Thorac Oncol [Internet]. 2021;16(10):S842. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.08.759

32. Arai RJ, Guindalini RSC, Llera AS, O'Connor JM, Muller B, Lema M, et al. Personalizing Precision Oncology Clinical Trials in Latin America: An Expert Panel on Challenges and Opportunities. The Oncologist [Internet]. 2019;24(8):e709–19. Available from: https://doi.org/ 10.1634/theoncologist.2018-0318

33. Ginsburg GS, Phillips KA. Precision Medicine: From Science To Value. Health Aff Proj Hope [Internet]. 2018;37(5):694–701. Available from: https://doi.org/10.1377/hlthaff.2017.1624

34. Alvarado-Cabrero I, Doimi F, Ortega V, de Oliveira Lima JT, Torres R, Torregrosa L. Recommendations for streamlining precision medicine in breast cancer care in Latin America. Cancer Rep Hoboken NJ [Internet]. 2021;4(6):e1400. Available from: https://doi.org/10.1002/cnr2.1400

35. International Agency for Research on Cancer Global Cancer Observatory in Brazil. 2024. Available from: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheet.pdf.

36. Duarte FA, Ferreira CG, Dienstmann R, Ferrari BL, Costa E Silva M, Nazareth A Junior P, et al. Barriers in precision medicine implementation among Advanced Nonsquamous Cell Lung Cancer-patients: A Real-World Evidence Scenario. J Mark Access Health Policy [Internet]. 2022;10(1):2077905. Available from: https://doi.org/10.1080/20016689.2022.2077905

37. World Health Organization. Health technology assessment of medical devices [Internet]. 2024. Report No.: 2. Available from: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/68a45b5a-97a6-44e1-b3bf-8cb39cc460f3/content

38. Eichler HG, Trusheim M, Schwarzer-Daum B, Larholt K, Zeitlinger M, Brunninger M, et al. Precision Reimbursement for Precision Medicine: Using Real-World Evidence to Evolve From Trial-and-Project to Track-and-Pay to Learn-and-Predict. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2022;111(1):52–62. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.2471

39. Moye-Holz D, Soria Saucedo R, van Dijk JP, Reijneveld SA, Hogerzeil HV. Access to innovative cancer medicines in a middle-income country - the case of Mexico. J Pharm Policy Pract [Internet]. 2018;11:25. Available from: https://doi.org/10.1186/s40545-018-0153-y

40. Mapa de accionabilidad genómica tumoral argentina (MAGenTa) [Internet]. Argentina.gob.ar. 2020. Available from: https://www.argentina.gob.ar/ciencia/dnpe/proyectos/medicina-precision/MAGenTa

41. Fernández-Ramires R, Morales-Pison S, Rucatti GG, Echeverría C, San Martín E, Cammarata-Scalisi F, et al. Cancer genetic counseling in Chile: Addressing barriers, confronting challenges, and seizing opportunities in an underserved Latin American Community. Genet Med Open [Internet]. 2024;2(Suppl 2):101898. Available from: https://doi.org/10.1016/j.gimo.2024.101898

42. PAHO/WHO, Pan American Health Organization. Latin America and the Caribbean Code against Cancer [Internet]. 2023. Available from: https://www.paho.org/en/latin-america-and-caribbean-code-against-cancer

43. Argudo-Portal V, Domènech M. The reconfiguration of biobanks in Europe under the BBMRI-ERIC framework: towards global sharing nodes? Life Sci Soc Policy [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Sept 19];16(1):9. Available from: https://doi.org/10.1186/s40504-020-00105-3

44. International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER). Best Practices for Repositories [Internet]. 2025. Report No.: Fifth Edition. Available from: https://www.isber.org/page/BPR

45. Otten LS, Buma AIG, Piet B, ter Heine R, van den Heuvel MM, Retèl VP. Very Early Health Technology Assessment for Potential Predictive Biomarkers in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. PharmacoEconomics - Open [Internet]. 2025;9(3):471–85. Available from: https://doi.org/10.1007/s41669-025-00557-3

46. Ferraro S, Biganzoli EM, Castaldi S, Plebani M. Health Technology Assessment to assess value of biomarkers in the decision-making process. Clin Chem Lab Med [Internet]. 2022;60(5):647–54. Available from: https://doi.org/ 10.1515/cclm-2021-1291

47. Herrero Colomina J, Johnston E, Duffus K, Zaïr ZM, Thistlethwaite F, Krebs M, et al. Real-world experience of Molecular Tumour Boards for clinical decision-making for cancer patients. NPJ Precis Oncol [Internet]. 2025;9:87. Available from: https://doi.org/10.1038/s41698-025-00863-3

48. Anaya JM, Herrán M, Pino LE. Challenges and opportunities for precision medicine in developing nations. Expert Rev Precis Med Drug Dev [Internet]. 2025;10(1):1–15. Avail-

able from: https://doi.org/10.1080/23808993.2025.2505796

49. Horgan D, Ciliberto G, Conte P, Curigliano G, Seijo L, Montuenga LM, et al. Bringing Onco-Innovation to Europe's Healthcare Systems: The Potential of Biomarker Testing, Real World Evidence, Tumour Agnostic Therapies to Empower Personalised Medicine. Cancers [Internet]. 2021;13(3):583. Available from: https://doi.org/10.3390/cancers13030583

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología

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

ESPECIAL

# Aplicaciones de la genómica en el diseño e implementación de ensayos clínicos oncológicos: hacia una nueva era en la investigación clínica

## Applications of genomics in the design and implementation of cancer clinical trials: towards a new era in clinical research

»Natalia G Sánchez[1,2]
»Liliana Gutiérrez-Babativa[1,2]
»Andrés F. Cardona[1,2]

[1] Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia
[2] Grupo de Investigación GIGA/Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

Recibido el 01 de septiembre de 2025. Aceptado el 15 de diciembre de 2025

https://doi.org/10.51643/22562915.832

## Resumen

**Introducción:** la genómica ha transformado la investigación clínica oncológica al permitir una caracterización molecular detallada de los tumores. Esto ha impulsado el desarrollo de ensayos clínicos más precisos, diseñados para evaluar tratamientos dirigidos a subgrupos moleculares específicos y que superan las limitaciones de los enfoques tradicionales centrados en el órgano de origen.

**Métodos:** se realizó una revisión narrativa de la literatura científica publicada entre 2008 y 2024, enfocada en artículos originales, revisiones sistemáticas y guías clínicas que abordan el uso de la genómica en el diseño, la ejecución y la interpretación de ensayos clínicos. Se priorizaron estudios sobre cáncer sólido y hematológico, así como ejemplos de diseños tipo basket, umbrella y adaptativos.

**Resultados:** la incorporación de biomarcadores genómicos ha dado lugar a nuevos modelos de diseño, como los ensayos tumoragnósticos, que permiten seleccionar pacientes con base en alteraciones moleculares más allá del tipo histológico. Ensayos como NCI-MATCH, SHIVA, TAPUR e I-SPY2 demuestran que este enfoque mejora la tasa de respuesta y acelera el desarrollo de terapias dirigidas. No obstante, persisten desafíos relacionados con la validación de biomarcadores, el

*** Autor para correspondencia:** Natalia Sánchez, MD MSc. Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
**Dirección:** Cra. 14 #169-49, Bogotá.
**Correo electrónico:** nsanchez@fctic.org
https://doi.org/10.51643/22562915.832
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/

manejo de datos genómicos, la equidad en el acceso a las pruebas moleculares y la interpretación clínica de las variantes.

**Conclusión:** el uso de la genómica en los ensayos clínicos constituye una herramienta clave para avanzar hacia una oncología personalizada. La adopción de diseños innovadores requiere esfuerzos colaborativos que integren tecnología, bioinformática, regulación y ética para garantizar una aplicación efectiva y equitativa en la investigación clínica.

**Palabras clave:** ensayos clínicos; genómica; medicina de precisión; biomarcadores tumorales; diseño de estudios.

## Abstract

**Introduction:** genomics has transformed clinical cancer research by enabling detailed molecular characterization of tumors. This has driven the development of more precise clinical trial designs to evaluate targeted therapies in specific molecular subgroups, overcoming the limitations of traditional, organ-based approaches.

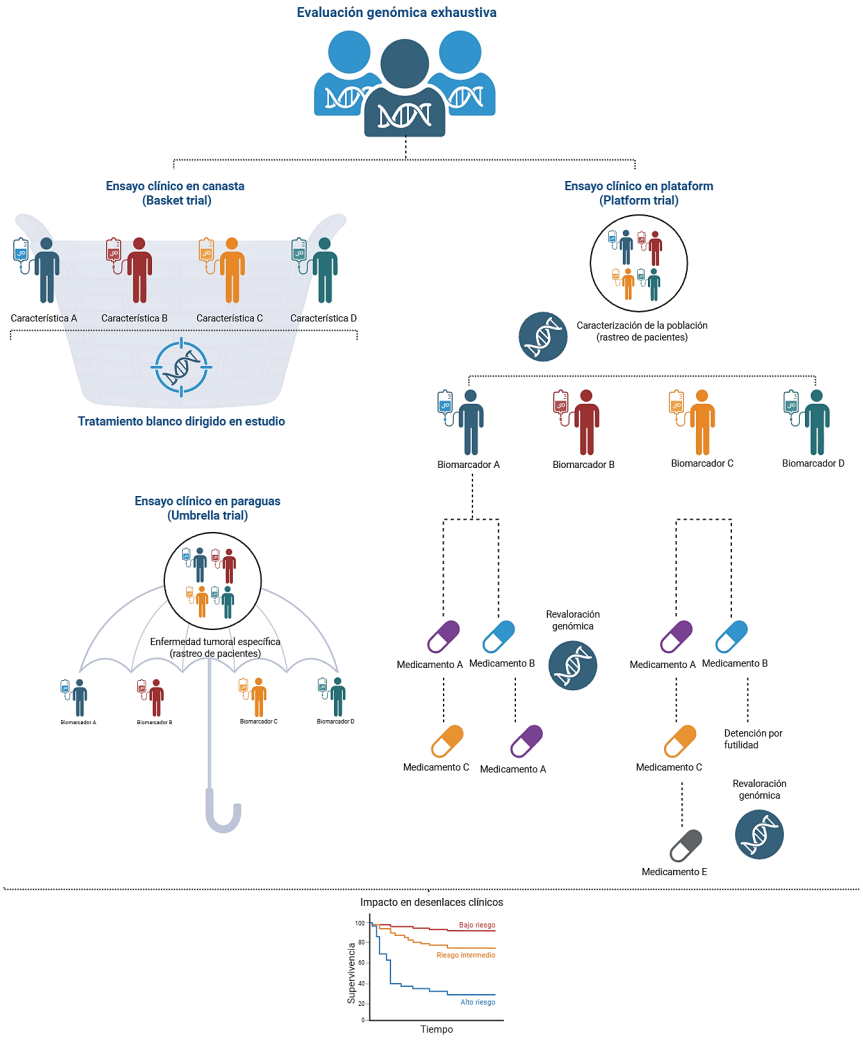
**Methods:** a narrative review of the scientific literature published between 2008 and 2024 was conducted, focusing on original studies, systematic reviews, and clinical guidelines that address the use of genomics in the design, execution, and interpretation of clinical trials. Emphasis was placed on solid and hematologic malignancies, including *basket*, *umbrella*, and adaptive trial designs.

**Results:** the incorporation of genomic biomarkers has enabled innovative trial designs, such as tumor-agnostic studies, allowing patient selection based on molecular alterations regardless of tumor histology. Trials like NCI-MATCH, SHIVA, TAPUR, and I-SPY2 show that this approach enhances response rates and accelerates drug development. However, challenges remain regarding biomarker validation, genomic data management, access disparities, and clinical interpretation of variants.

**Conclusion:** the integration of genomics into clinical trials is a cornerstone of precision oncology. Implementing innovative trial designs requires collaborative efforts across technology, bioinformatics, regulatory frameworks, and ethics to ensure effective and equitable application in clinical research.

**Keywords:** clinical trials; genomics; precision medicine; tumor markers; research design.

# Resumen gráfico




## Puntos clave

- La genómica permite una mejor selección de pacientes en los ensayos clínicos.
- Los diseños de estudios clínicos tipo basket (canasta) y umbrella (paraguas) han surgido gracias a la estratificación molecular.
- Los biomarcadores genómicos son fundamentales para definir desenlaces clínicos.
- Los ensayos adaptativos basados en genómica optimizan la eficiencia y la relevancia clínica.
- El uso de ctADN (biopsias líquidas) y de la secuenciación de siguiente generación (NGS, por sus siglas en inglés) están revolucionando la monitorización dinámica de la respuesta tumoral.

## Introducción

La oncología contemporánea se encuentra en una etapa de transformación impulsada por la genómica. A medida que se reconoce la heterogeneidad molecular de los tumores, resulta evidente que las aproximaciones tradicionales al diseño de ensayos clínicos (basadas en el órgano de origen y en esquemas terapéuticos uniformes) son insuficientes para capturar el valor clínico de los tratamientos dirigidos a alteraciones específicas del genoma tumoral[1,2]. Este escenario ha favorecido el desarrollo de estrategias de medicina de precisión, en las que la caracterización molecular del tumor guía la selección terapéutica y la inclusión de pacientes en estudios clínicos. La oncología de precisión personalizada depende de los datos de ensayos clínicos que seleccionan los pacientes a partir de los resultados de sus marcadores genómicos, biológicos o inmunes, basados en el estado de la mutación encontrada (p. ej., si el tumor tiene una fusión NTRK o una alta carga mutacional tumoral [TMB]) en lugar del sitio de origen[3]. Este cambio ha dado lugar a varias aprobaciones de tratamientos nuevos con una eficacia notable[4,5].

Por ejemplo, ensayos como NCI-MATCH, SHIVA, I-SPY2 y TAPUR ilustran el cambio hacia diseños adaptativos y genómicamente dirigidos que permiten evaluar tratamientos en subgrupos moleculares específicos, independientemente del tipo histológico del tumor. Entre 2010 y 2020, Farhangfar y colaboradores estudiaron el uso de perfiles moleculares implementando un programa integrado de genómica clínica que incluía una Junta de Tumores Moleculares virtual. Evaluaron el impacto de estas en el uso de perfiles moleculares y en la participación en ensayos clínicos con énfasis en los efectos para profesionales clínicos aislados. Encontraron que el número de médicos que utilizaba perfiles moleculares y el número de pruebas de MP aumentaron ≥10 veces, asimismo, los médicos siguieron las recomendaciones de tratamiento de la junta en el 74% de los casos. Concluyeron que la integración de este programa en el flujo de trabajo clínico conduce a un mayor uso de perfiles moleculares por parte de médicos con todos los niveles de experiencia, mejora la realización de ensayos clínicos y tiene el potencial de reducir las disparidades[6].

La disponibilidad creciente de tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS), combinada con herramientas bioinformáticas más robustas, ha permitido implementar abordajes tumoragnósticos y construir plataformas de pruebas moleculares integradas en contextos clínicos reales[2,7]. Estas tecnologías han demostrado una realidad desafiante: los tumores individuales, especialmente cuando son metastásicos, son complejos y difieren entre sí[8]. Debido a esta heterogeneidad tumoral significativa, la terapia óptima requiere personalización para cada individuo. Por lo tanto, los ensayos de próxima generación deben estar centrados en el paciente; es decir, los agentes terapéuticos deben asignarse y emparejarse con pacientes según sus biomarcadores tumorales, y no centrarse en el fármaco. Los ensayos clínicos tradicionales aleatorizados y centrados en el fármaco son importantes porque atenúan la influencia de los factores de confusión, sin embargo, también son complejos, costosos y requieren un gran número de pacientes para demostrar un beneficio clínico[8] .

Los nuevos ensayos clínicos basados en biomarcadores se han asociado con mejores tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia general en comparación con los ensayos clínicos que no utilizaron un biomarcador para seleccionar pacientes. Algunas revisiones sistemáticas han revelado que, en todos los tipos de neoplasias malignas, una estrategia personalizada es un predictor independiente de mejores resultados y menos muertes por toxicidad. Además, las terapias dirigidas no personalizadas se asociaron con resultados significativamente peores que los de los agentes

citotóxicos, que a su vez, fueron peores que los de la terapia dirigida personalizada[9,10].

Sin embargo, esta evolución enfrenta retos operativos significativos: desde la validación analítica de los biomarcadores y la estandarización de los pipelines bioinformáticos, hasta la interpretación clínica de variantes y la equidad en el acceso a pruebas genómicas[1,7,11]. Asimismo, el diseño de estudios enriquecidos, de tipo paraguas (umbrella), canasta (basket) o plataforma, requiere nuevas estrategias estadísticas, marcos regulatorios flexibles y sistemas de datos que integren adecuadamente la información genómica y clínica[1,7,12]. Como señalaron Simon y Roychowdhury, no basta con identificar alteraciones moleculares, es fundamental convertir estos hallazgos en herramientas predictivas útiles para tomar decisiones terapéuticas con impacto directo en los desenlaces clínicos[1,2,13]. En este contexto, es importante revisar los principios, modelos y desafíos del uso de la genómica en el diseño e implementación de ensayos clínicos oncológicos.

## Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura con el objetivo de analizar el papel de la genómica en el diseño, implementación e interpretación de ensayos clínicos oncológicos. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en bases de datos biomédicas internacionales: PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science. Se abarcaron publicaciones entre enero de 2008 y diciembre de 2024.

Se utilizaron combinaciones de términos y palabras clave en inglés y español, tales como "genomics", "precision oncology", "clinical trial design", "biomarkers", "basket trials", "umbrella trials", "adaptive trials", "tumor-agnostic", "next-generation sequencing" y sus equivalentes en español. Los términos se combinaron mediante operadores booleanos: AND, OR.

Se incluyeron artículos originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, guías clínicas y documentos de consenso que abordaran el uso de herramientas genómicas en el contexto de ensayos clínicos en oncología, tanto en tumores sólidos como en neoplasias hematológicas. Se priorizaron estudios que describieran diseños innovadores habilitados por biomarcadores, como los ensayos tipo canasta, paraguas, adaptativos y de plataforma.

Se excluyeron publicaciones no relacionadas con investigación clínica, estudios preclínicos exclusivamente experimentales, reportes de casos aislados y artículos sin texto completo disponible. La selección de los estudios se realizó mediante una revisión inicial de títulos y resúmenes, seguida de la lectura completa de los artículos potencialmente relevantes.

## Resultados

### Diseños de ensayos clínicos habilitados por genómica

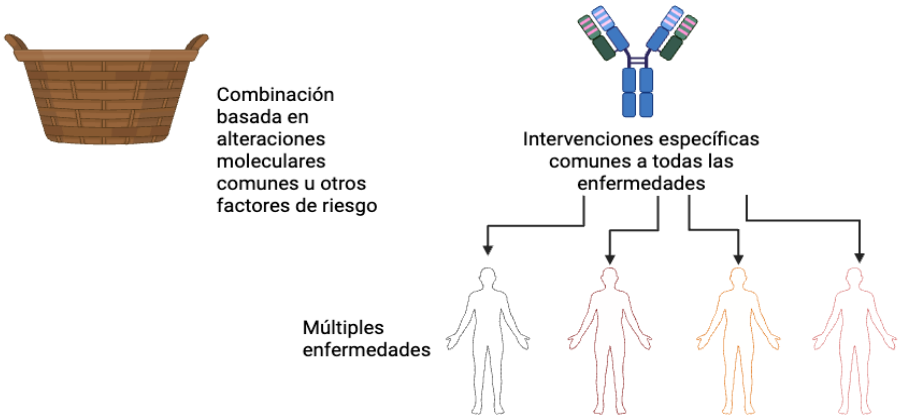
Estos ensayos clínicos no agrupan a los pacientes por tipo histológico; en cambio, estos diseños se basan en biomarcadores predictivos para definir la elegibilidad, la asignación terapéutica y el análisis de la eficacia[14]. Los protocolos maestros incluyen múltiples subestudios que evalúan simultáneamente más de un tratamiento en investigación en pacientes con cáncer o un tratamiento específico en pacientes con más de un tipo de tumor, algunos ejemplos son los ensayos tipo canasta, paraguas y de plataforma.

**Diseño tipo basket:** los ensayos de tipo basket reclutan pacientes con distintos tipos de cáncer

que comparten una alteración genómica específica. El objetivo es evaluar la eficacia de una terapia dirigida en función del biomarcador, independientemente del sitio primario del tumor. Este diseño es particularmente útil para mutaciones raras o alteraciones tumoragnósticas, como las fusiones en NTRK o la mutación BRAF V600E[2,12]. Un ejemplo de este tipo de ensayo es el llamado Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR), el cual inició en 2016 y fue el primer ensayo clínico de medicina de precisión realizado por la American Society of Clinical Oncology (ASCO). Se trata de un ensayo clínico no aleatorizado y multibasket realizado en varias instituciones de los Estados Unidos, que evaluó la eficacia y la seguridad de los tratamientos dirigidos, aprobados por la FDA fuera de sus indicaciones, en pacientes pretratados con cáncer avanzado (Figura 1)[15].

**Figura 1.**

Diseño tipo basket.

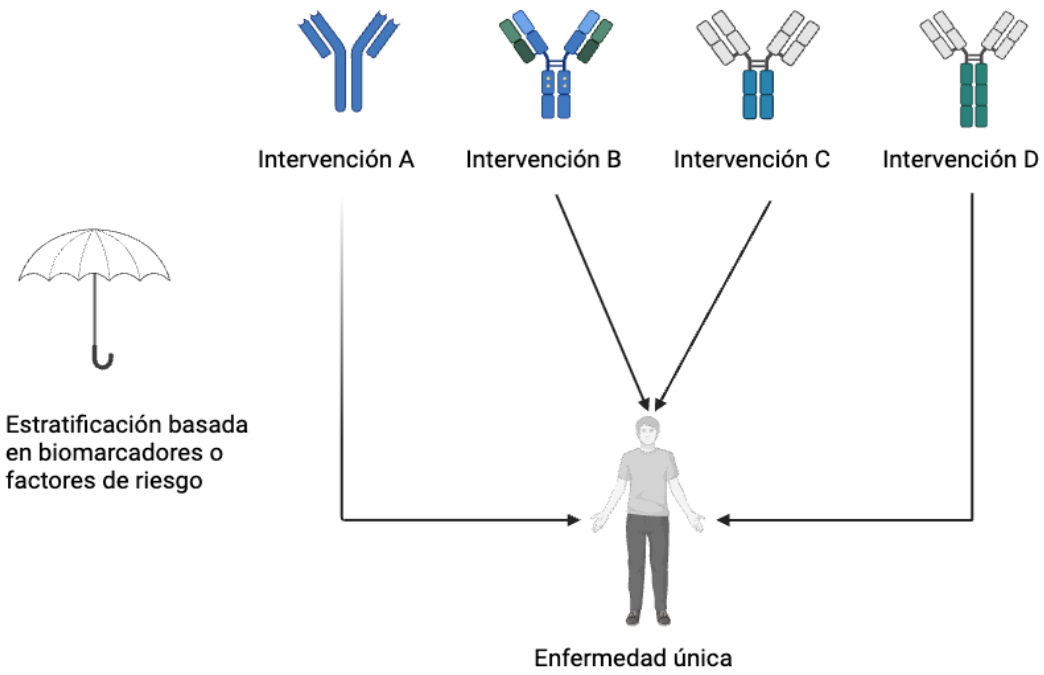



**Diseño tipo umbrela:** en los ensayos umbrella los pacientes tienen el mismo tipo de cáncer (p, ej,, cáncer de pulmón de célula no pequeña), pero se dividen en cohortes según distintas alteraciones genómicas; así, cada cohorte recibe una terapia dirigida a su biomarcador específico. Este diseño permite comparar simultáneamente múltiples tratamientos en una misma enfermedad y requiere la selección precisa de alteraciones impulsoras y de agentes terapéuticos adecuadamente emparejados que actúen eficazmente sobre dichas alteraciones. Por lo tanto, el desarrollo de ensayos multiplex con alta validez analítica y sensibilidad es fundamental para identificar con precisión a los pacientes para cada brazo de tratamiento, la selección de tratamientos emparejados con cada biomarcador debe basarse en datos preclínicos sólidos. Estos diseños pueden incluir brazos únicos o aleatorizados, la aleatorización permite distinguir entre el papel pronóstico (refleja el resultado de la enfermedad subyacente) y el predictivo (refleja el impacto de la terapia en el resultado) del biomarcador utilizado en ese brazo de tratamiento[7].

Un buen ejemplo es el estudio Lung-MAP; un protocolo general para pacientes con CCE de pulmón recurrente o metastásico, el cual utiliza una plataforma central de cribado de perfiles genómicos para asignar a los pacientes a ensayos clínicos de terapias dirigidas. Los pacientes son emparejados con biomarcadores de fase II/III o a asignados a un grupo de tratamiento sin biomarcadores emparejados. Si se observa evidencia de eficacia en la fase II del ensayo para una combinación particular de tratamiento marcador, ese subestudio pasa directamente a la fase III e incorpora a los pacientes tratados en la fase II (Figura 2)[16].

**Figura 2.**

Diseño tipo umbrella.




**Diseños adaptativos y plataforma:** los protocolos maestros se consideran ensayos de plataforma cuando permiten evaluar múltiples hipótesis en un solo protocolo, lo que produce resultados más rápidos a un menor costo. El diseño de los ensayos de plataforma puede ser muy variable, por ejemplo, ciertos ensayos incorporan algoritmos bayesianos que permiten decisiones adaptativas; como expandir o eliminar brazos de estudio mientras el ensayo está en ejecución, otros simplemente permiten múltiples brazos diferentes y una variedad de biomarcadores en un solo ensayo con el objetivo de evaluar por separado la eficacia de cada intervención[7,12].

Las desventajas de los ensayos de plataforma incluyen la complejidad administrativa y logística; la finalización del estudio podría requerir evaluaciones de seguimiento a largo plazo, lo que incrementaría el costo de los estudios. Por otro lado, el análisis estadístico es un desafío, especialmente en casos de grupos de pacientes extremadamente heterogéneos. Un claro ejemplo es el estudio I-SPY2; un ensayo adaptativo en cáncer de mama en etapa temprana que evalúa múltiples agentes nuevos en combinación con quimioterapia estándar, el cual utiliza los subtipos genómicos como criterio de asignación (Figura 3) [17].

En la Tabla 1 se resumen las características clave de algunos estudios clínicos basados en genómica.

**Figura 3.**

Diseño tipo plataforma.

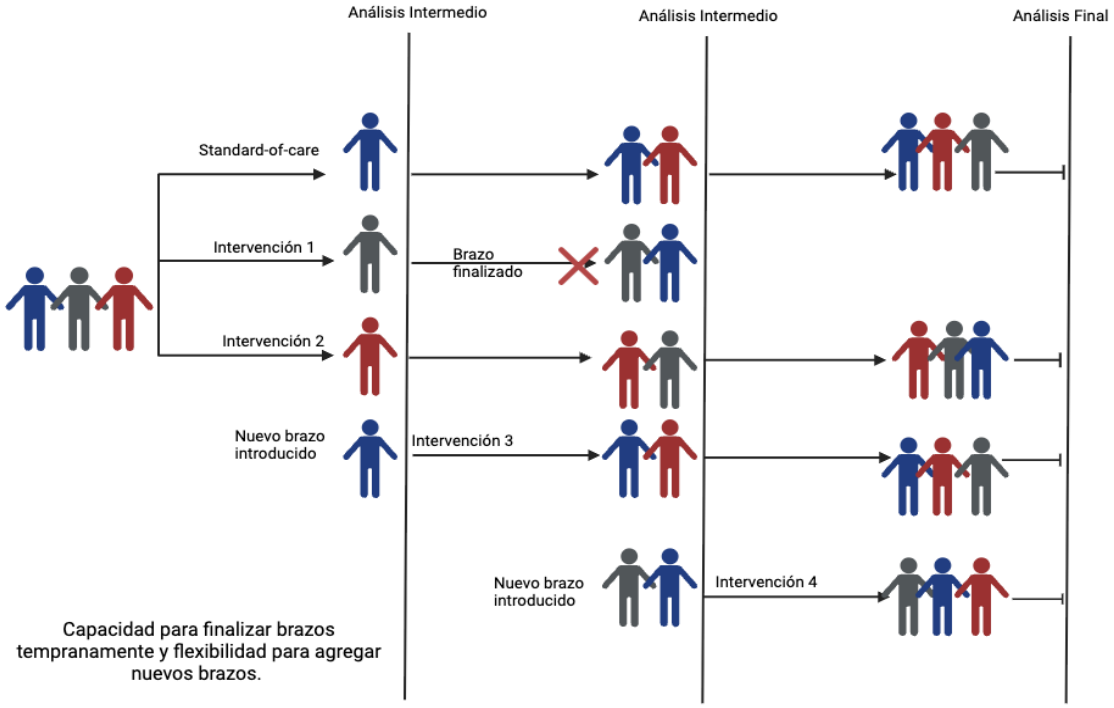



**Tabla 1.**

Ensayos clínicos basados en genómica: características clave.

| Ensayo | Tipo de diseño | Población objetivo | Biomarcador/genómica | Objetivo principal | Referencia |
|---|---|---|---|---|---|
| NCI-MATCH | Basket | Tumores sólidos o hematológicos refractarios | Panel de NGS con >100 genes mutados | Evaluar terapias dirigidas según mutación específica | 18,19 |
| SHIVA | Platform | Tumores avanzados/metastásicos | Alteraciones en vía PI3K/AKT/mTOR, RAF/MEK | Comparar terapia dirigida vs estándar según perfil molecular | 20 |
| TAPUR | Basket | Tumores avanzados con biomarcadores accionables | Mutaciones, fusiones, CNV (NGS validado) | Reutilizar fármacos aprobados en nuevas indicaciones | 21 |
| I-SPY2 | Platform adaptativo | Cáncer de mama temprano de alto riesgo | Subtipos moleculares PAM50, MammaPrint | Identificar terapias que mejoran respuesta patológica completa | 22 |
| Lung-MAP | Umbrella | Cáncer de pulmón escamoso avanzado | FGFR, MET, PIK3CA, CDK, TP53 (NGS) | Asignar terapia específica según genotipo | 23 |

*Nota:* Todos los ensayos utilizan NGS o plataformas moleculares validadas para seleccionar pacientes. I-SPY2 y Lung-MAP utilizan diseños adaptativos que permiten modificar el protocolo durante el ensayo. SHIVA fue uno de los primeros estudios que compararon directamente el beneficio clínico de la terapia dirigida basada en genómica frente al estándar.

**Genómica como herramienta para la selección y estratificación de pacientes**

La genómica es cada vez más importante para la selección y estratificación de pacientes en diversos contextos clínicos, lo que permite una evaluación más precisa del riesgo, del pronóstico y de la orientación terapéutica. En oncología, la elaboración de perfiles genómicos completos, incluida la secuenciación del ADN y el ARN, permite identificar mutaciones, fusiones génicas y firmas de expresión procesables que informan tanto del pronóstico como de la probabilidad de respuesta a terapias dirigidas[24]. En este nuevo enfoque, la caracterización molecular detallada de los tumores se convierte en el pilar que guía tanto la selección terapéutica como la inclusión de pacientes en ensayos clínicos. El objetivo ya no es tratar a todos los pacientes con el mismo tipo de cáncer de la misma manera, sino identificar subgrupos moleculares específicos que puedan beneficiarse de terapias dirigidas[25].

La disponibilidad de tecnologías como la secuenciación de nueva generación (NGS) es fundamental. Estas herramientas permiten identificar con alta precisión los biomarcadores predictivos que determinan la elegibilidad del paciente y la asignación terapéutica. En el carcinoma de células renales, la estratificación basada en el número y el tipo de mutaciones somáticas (por ejemplo, VHL solo frente a VHL con mutaciones adicionales) identifica subgrupos con riesgos de recaída marcadamente diferentes, lo que informa directamente las decisiones de terapia adyuvante y el diseño de ensayos[26].

Los ensayos con diseño tipo basket incluyen pacientes con diferentes tipos de cáncer (histologías distintas), pero comparten una alteración genómica específica y accionable. Esto permite evaluar la eficacia de una terapia dirigida contra un biomarcador concreto, independientemente del sitio primario del tumor. Por ejemplo, el NCI-MATCH selecciona pacientes con tumores sólidos o hematológicos refractarios, basándose en un panel de más de 100 genes; por su parte, el estudio TAPUR recluta pacientes con tumores avanzados para reutilizar fármacos ya aprobados en nuevas indicaciones, según la presencia de biomarcadores específicos[27].

A diferencia de los diseños basket, en los diseños tipo umbrella los pacientes sí comparten el mismo tipo de cáncer, pero la genómica permite dividirlos (estratificarlos) en diferentes cohortes. Cada cohorte se define por una alteración genómica distinta y, en consecuencia, recibe una terapia dirigida específicamente a ese biomarcador. El Lung-MAP, incluye a pacientes con cáncer de pulmón de células escamosas y los asigna a diferentes brazos de tratamiento según el genotipo de su tumor (mutaciones en FGFR, MET, PIK3CA, etc.)[16] .

La genómica también perfecciona la predicción de riesgos y la estimación de resultados, integrando los perfiles de mutaciones impulsoras con variables clínicas e histopatológicas. Por ejemplo, la presencia y el número de mutaciones impulsoras, como TP53 o SF3B1, pueden predecir de forma independiente el pronóstico y orientar las decisiones sobre la intensidad del tratamiento en neoplasias hematológicas y sólidas. En las lesiones en estadio temprano o premalignas, características genómicas, como la carga de mutaciones y los cambios en el número de copias, pueden estratificar las lesiones según su probabilidad de progresión, lo que favorece estrategias de vigilancia e intervención más personalizadas[25]. Los ensayos clínicos que utilizan biomarcadores para la selección de pacientes se asocian con mejores tasas de respuesta, de supervivencia libre de progresión y de supervivencia general. Esta estrategia personalizada es un predictor independiente de mejores resultados y permite acelerar el desarrollo de terapias dirigidas más eficaces[1,2,9].

**Desafíos éticos, regulatorios y operativos en la aplicación de genómica a estudios clínicos**

La aplicación de la genómica a los estudios clínicos plantea una compleja serie de retos éticos, regulatorios y operativos. Estos obstáculos pueden afectar desde la privacidad del paciente hasta la equidad en el acceso a nuevas terapias[1,9]. Desde el punto de vista ético, la gestión de los hallazgos incidentales, el consentimiento informado, la privacidad y el riesgo de discriminación son preocupaciones centrales. La secuenciación genómica a menudo descubre variantes de significado incierto o hallazgos incidentales, lo que plantea interrogantes sobre qué debe revelarse a los pacientes y cómo tratar dichos hallazgos[26].

Uno de los principales retos es el consentimiento informado. Se complica por la naturaleza evolutiva de los conocimientos genómicos, la posibilidad de reinterpretar los resultados con el tiempo y la necesidad de comunicar información compleja de forma comprensible[11,13,26]. El uso de paneles genómicos amplios, como los de NGS, a menudo revela hallazgos incidentales. Estos hallazgos pueden tener efectos psicológicos en el paciente y sus familiares, y crean la necesidad de establecer protocolos claros para su comunicación, lo que incluye el acceso a consejería genética. Los riesgos para la intimidad aumentan debido a la naturaleza sensible y de identificación única de los datos genómicos, con preocupaciones sobre el uso indebido de los datos, la reidentificación y la posibilidad de discriminación genética por parte de empleadores o aseguradoras [26].

Entre los retos regulatorios figuran la supervisión de las pruebas desarrolladas en laboratorio, la normalización de las plataformas de pruebas y las cuestiones relacionadas con las patentes de genes. Los diseños de ensayos adaptativos, basket y umbrella requieren marcos regulatorios flexibles que puedan dar cabida a sus características únicas, como la modificación del protocolo durante el ensayo. El panorama normativo está evolucionando y organismos como la FDA están considerando aumentar la supervisión de las pruebas, lo que podría afectar a la innovación, el acceso y la viabilidad de los laboratorios de diagnóstico molecular[7]. La rigidez de los sistemas tradicionales puede dificultar la implementación de estos estudios más eficientes.

Otro obstáculo importante es la falta de estándares para la validación de biomarcadores emergentes. La validación analítica y clínica de nuevos marcadores es un proceso complejo que, si no está estandarizado, puede ralentizar la aprobación y el uso clínico de nuevas terapias dirigidas. La normalización y validación de los ensayos genómicos son necesarias para garantizar la fiabilidad y reproducibilidad entre instituciones, pero siguen siendo difíciles debido al rápido ritmo de cambio tecnológico y la diversidad de plataformas[9]. Las patentes de genes han sido un tema polémico, con recientes decisiones legales que afectan a la capacidad de patentar secuencias de genes y relaciones entre variantes genéticas y fenotipos, lo que a su vez afecta al acceso a las pruebas y al desarrollo de nuevos diagnósticos[11,13].

Los desafíos desde el punto de vista operativo se relacionan con las barreras prácticas y sistémicas que dificultan la aplicación de la genómica en el entorno clínico. La integración de la genómica en los estudios clínicos requiere una infraestructura sólida para la gestión, el análisis y la interpretación de los datos. El enorme volumen y la complejidad de los datos genómicos requieren herramientas bioinformáticas avanzadas, un almacenamiento seguro de los datos y la colaboración interdisciplinar entre médicos, genetistas, bioinformáticos y especialistas en ética[2,11,13]. También existen dificultades para definir criterios de valoración clínicamente relevantes, especialmente en ensayos con poblaciones pequeñas y genómicamente seleccionadas, y para incorporar datos de diversos

grupos de pacientes con alteraciones moleculares comunes[7]. Las políticas de reembolso y cobertura de las pruebas genómicas siguen siendo incoherentes, lo que crea obstáculos para el acceso de los pacientes y para la sostenibilidad de los programas de medicina genómica[6].

En la práctica clínica, el tiempo de respuesta y la calidad de las pruebas moleculares son críticos. Los retrasos en la obtención de resultados de NGS pueden impedir la inclusión oportuna de pacientes en ensayos clínicos, negándoles la oportunidad de acceder a tratamientos potencialmente efectivos. La desigualdad en la disponibilidad de pruebas genómicas conduce a la subrepresentación de poblaciones vulnerables en los ensayos y puede excluirlas de los avances de la medicina de precisión[27]. Aun cuando se identifica un biomarcador, el acceso limitado a las terapias dirigidas aprobadas sigue siendo un problema, especialmente para pacientes con biomarcadores poco frecuentes. Esto genera una potencial inequidad en los beneficios derivados del conocimiento genómico, en la que solo ciertos pacientes pueden beneficiarse de los hallazgos de la investigación (Tabla 2)[11].

**Tabla 2.**

Principales desafíos en la implementación de la genómica en estudios clínicos.

| Categoría | Desafío | Implicaciones | Referencia |
|---|---|---|---|
| Ética | Hallazgos incidentales genómicos | Posibles efectos psicológicos y familiares; necesidad de consejería genética | Winkler et al. [26] |
| Ética | Consentimiento informado insuficiente | Dificultades en explicar complejidad molecular y uso futuro de datos | Simon et al.[13,] Winkler et al.[26] |
| Equidad y acceso | Desigualdad en disponibilidad de pruebas genómicas | Subrepresentación de poblaciones vulnerables; exclusión de ensayos clínicos | Klein. [27] |
| Privacidad de datos | Riesgo de reidentificación genómica | Necesidad de regulaciones sobre protección, uso y gobernanza de datos genéticos | Winkler et al.[26] |
| Regulación | Falta de estándares para validación de biomarcadores emergentes | Ralentiza la aprobación y uso clínico de nuevas terapias dirigidas | Fountzilas et al.[7] |
| Logística operativa | Tiempo de respuesta y calidad de pruebas moleculares en la práctica real | Puede impedir inclusión oportuna en ensayos clínicos | Farhangfar et al.[6] |
| Gobernanza de datos | Ambigüedad sobre el uso secundario de datos por terceros | Necesidad de transparencia y control ético en consorcios públicos y privados | Asad et al.[11] |
| Justicia terapéutica | Acceso limitado a terapias dirigidas aprobadas en poblaciones con biomarcadores poco frecuentes | Potencial inequidad en beneficios derivados del conocimiento genómico | Klein.[27] |

## Conclusiones y perspectivas futuras

La incorporación de la genómica en el diseño e implementación de ensayos clínicos oncológicos ha marcado un cambio de paradigma en la investigación clínica. La genómica se convirtió en un punto de inflexión en la investigación oncológica, lo que permitió pasar de un enfoque basado en el órgano de origen a uno centrado en las alteraciones moleculares del tumor. Esto ha dado lugar a una era de oncología de precisión[2,7,24]. Los diseños innovadores para los ensayos clínicos, como los basket, umbrella y de plataforma, han demostrado ser eficaces. Estos modelos no solo mejoran las tasas de respuesta al dirigir las terapias a subgrupos específicos, sino que también aceleran el desarrollo de nuevos fármacos[6].

Los biomarcadores son fundamentales en todo el ciclo de vida de un ensayo clínico: desde la selección y estratificación de pacientes hasta la definición de los objetivos (endpoints) y la evaluación de la eficacia terapéutica[10,13]. Es importante mencionar que la medicina de precisión, guiada por biomarcadores, ha demostrado mejorar los resultados clínicos, como la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, en comparación con los enfoques tradicionales[6].

El futuro de la genómica en estudios clínicos dependerá de múltiples cambios orientados a superar las barreras actuales. En primer lugar, es fundamental fomentar una colaboración más estrecha entre clínicos, bioinformáticos, genetistas, especialistas en ética y reguladores, así como la creación de ecosistemas de investigación que integren de manera fluida la tecnología y el conocimiento especializado[2,7,27]. Por otro lado, resulta imperativo adaptar los marcos regulatorios para facilitar la implementación de diseños de ensayos adaptativos, que son más complejos pero también más eficientes, y desarrollar modelos de consentimiento informado más dinámicos y comprensibles que aborden la complejidad de los datos genómicos y su uso futuro[2,13,14].

Así mismo, es necesario establecer estándares globales para la validación de biomarcadores y la estandarización de las plataformas de secuenciación (NGS). El objetivo es garantizar la reproducibilidad y la fiabilidad de los resultados y democratizar el acceso a las pruebas genómicas y a las terapias dirigidas. Esto es crucial para evitar que la medicina de precisión amplíe las brechas de desigualdad en salud existentes[9,24,25].

Por parte de los entes gubernamentales, es importante trabajar en políticas de reembolso coherentes que aseguren la viabilidad financiera de los programas de medicina genómica en los sistemas de salud[27]. Así mismo, se vislumbra la necesidad de continuar desarrollando herramientas bioinformáticas robustas para el manejo, análisis e interpretación del gran volumen de datos genómicos generados. Tecnologías emergentes como el ADN tumoral circulante (ctADN) son una herramienta revolucionaria para el monitoreo de la respuesta a los tratamientos en tiempo real, lo que permitirá ajustes terapéuticos más ágiles[1,9]. En conclusión, la genómica no solo redefine la manera en que se diseñan y ejecutan los ensayos clínicos, sino que también constituye un pilar central de la oncología de precisión. Su implementación exitosa dependerá de la capacidad de la comunidad científica y de los sistemas de salud para transformar los desafíos actuales en oportunidades, avanzando hacia una investigación clínica más inclusiva, eficiente y centrada en el paciente[11,26,27].

**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


1. Simon R. The Use of Genomics in Clinical Trial Design. Clinical Cancer Research [Internet]. 2008;14:5984–93. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-07-4531

2. Roychowdhury S. Cancer Genomics Meets Clinical Trials: The Challenge ahead. Personalized Medicine [Internet]. 2012;9:459–61. Disponible en: https://doi.org/10.2217/pme.12.50

3. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. The Lancet Oncology [Internet]. 2020;21:1353–65. Disponible en: https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30445-9

4. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med [Internet]. 2018;378:731–9. Disponible en: https://doi.org/10.1056/nejmoa1714448

5. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. The Lancet Oncology [Internet]. 2020;21(2):271–82. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6

6. Farhangfar CJ, Scarola GT, Morris VA, Farhangfar F, Dumas K, Symanowski J, et al. Impact of a Clinical Genomics Program on Trial Accrual for Targeted Treatments: Practical Approach Overcoming Barriers to Accrual for Underserved Patients. JCO Clinical Cancer Informatics [Internet]. 2022:e2200011. Disponible en: https://doi.org/10.1200/cci.22.00011

7. Fountzilas E, Tsimberidou AM, Vo HH, Kurzrock R. Clinical trial design in the era of precision medicine. Genome Med [Internet]. 2022;14:101. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13073-022-01102-1

8. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, et al. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. N Engl J Med [Internet]. 2012;366:883–92. Disponible en: https://doi.org/10.1056/nejmoa1113205

9. Fontes Jardim DL, Schwaederle M, Wei C, Lee JJ, Hong DS, Eggermont AM, et al. Impact of a Biomarker-Based Strategy on Oncology Drug Development: A Meta-analysis of Clinical Trials Leading to FDA Approval. JNCIJ [Internet]. 2015;107:djv253. Disponible en: https://doi.org/10.1093/jnci/djv253

10. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, Eggermont AM, Schilsky RL, Mendelsohn J, et al. Impact of Precision Medicine in Diverse Cancers: A Meta-Analysis of Phase II Clinical Trials. JCO [Internet]. 2015;33(32):3817–25. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2015.61.5997

11. Asad S, Kananen K, Mueller KR, Symmans WF, Wen Y, Perou CM, et al. Challenges and Gaps in Clinical Trial Genomic Data Management. JCO Clinical Cancer Informatics [Internet]. 2022;e2100193. Disponible en: https://doi.org/10.1200/cci.21.00193

12. Enoma D. Genomics in Clinical trials for Breast Cancer. Briefings in Functional Genomics [Internet]. 2024;23:325–34. Disponible en: https://doi.org/10.1093/bfgp/elad054

13. Simon R, Roychowdhury S. Implementing personalized cancer genomics in clinical trials. Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2013;12:358–69. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nrd3979

14. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive Designs for Clinical Trials. Drazen JM, Harrington DP, McMurray JJV, Ware JH, Woodcock J, editores. N Engl J Med [Internet]. 2016;375:65–74. Disponible en: https://doi.org/10.1056/nejmra1510061

15. American Society of Clinical Oncology. Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025. Report No.: NCT02693535. Disponible en: https://doi.org/10.1200/adn.19.190373

16. Ferrarotto R, Redman MW, Gandara DR, Herbst RS, Papadimitrakopoulou VA. Lung-MAP—framework, overview, and design principles. *Chinese Clinical Oncology* [Internet]. 2015;4(3):36. Disponible en: https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3865.2015.09.02

17. Barker A, Sigman C, Kelloff G, Hylton N, Berry D, Esserman L. I-SPY 2: An Adaptive Breast Cancer Trial Design in the Setting of Neoadjuvant Chemotherapy. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2009;86(1):97–100. Disponible en: https://doi.org/10.1038/clpt.2009.68

18. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. EAY131 / NCI-MATCH (Closed) [Internet]. Disponible en: https://ecog-acrin.org/clinical-trials/eay131-nci-match-precision-medicine/

19. Azad NS, Gray RJ, Overman MJ, Schoenfeld JD, Mitchell EP, Zwiebel JA, et al. Nivolumab Is Effective in Mismatch Repair–Deficient Noncolorectal Cancers: Results From Arm Z1D—A Subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) Study. JCO [Internet]. 2020;38:214–22. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.19.00818

20. Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, Gavoille C, Dubot C, Isambert N, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. The Lancet Oncology [Internet]. 2015;16:1324–34. Disponible en: https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00188-6

21. Alva AS, Mangat PK, Garrett-Mayer E, Halabi S, Hansra D, Calfa CJ, et al. Pembrolizumab in Patients With Metastatic Breast Cancer With High Tumor Mutational Burden: Results From the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. JCO [Internet]. 2021;39:2443–51. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.20.02923

22. Nanda R, Liu MC, Yau C, Shatsky R, Pusztai L, Wallace A, et al. Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women With Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. JAMA Oncol [Internet]. 2020;6:676. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.6650

23. Gettinger SN, Redman MW, Bazhenova L, Hirsch FR, Mack PC, Schwartz LH, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab vs Nivolumab for Previously Treated Patients With Stage IV Squamous Cell Lung Cancer: The Lung-MAP S1400I Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol [Internet]. 2021;7(9):1368-1377. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2209

24. Vasudev NS, Scelo G, Glennon KI, Wilson M, Letourneau L, Eveleigh R, et al. Application of Genomic Sequencing to Refine Patient Stratification for Adjuvant Therapy in Renal Cell Carcinoma. Clinical Cancer Research [Internet]. 2023;29:1220–31. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-1936

25. Nangalia J, Campbell PJ. Genome Sequencing during a Patient's Journey through Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2019;381:2145–56. Disponible en: https://doi.org/10.1056/nejmra1910138

26. Winkler EC, Knoppers BM. Ethical challenges of precision cancer medicine. Seminars in Cancer Biology [Internet]. 2022;84:263–70. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.09.009

27. Klein RD. Current Policy Challenges in Genomic Medicine. Clinical Chemistry [Internet]. 2020;66:61–7. Disponible en: https://doi.org/10.1373/clinchem.2019.308775

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología

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

CASO CLÍNICO

# Reporte de caso: ALKOMA oculto o emergente en una paciente no fumadora con cáncer de pulmón de célula no pequeña metastásico.

## Case report: occult versus emergent ALKOMA in a never-smoker female patient with advanced non-small cell lung cancer.

»Leonardo Rojas[2,3]
»Andrés F. Cardona[1,3]
»Jairo Zuluaga[2,3*]
»Jorge Rodriguez[3,4]
»Alejandro Gonzalez[1,2]
»Sandra Leguizamón[1,2]

[1] Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
[2] Grupo de Investigación GIGA, CTIC/Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.
[3] Unidad Funcional Clínica Tumores Torácicos, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
[4] Laboratorio Clínico y de Patología, Clínica Colsanitas, grupo Keralty, Bogotá, Colombia.

Recibido el 05 de septiembre de 2025. Aceptado el 24 de diciembre de 2025

https://doi.org/10.51643/22562915.850

## Resumen

**Introducción:** el cáncer de pulmón es una enfermedad genómicamente diversa y prevalente en nuestro medio. Los rearreglos de *ALK* se presentan en una minoría de los casos de cáncer de pulmón de célula no pequeña, pero seleccionan a una población de pacientes altamente sensible a inhibidores específicos y con una proporción igualmente alta de sobrevivientes a largo plazo.

**Caso clínico:** en este reporte se describe el caso de una mujer nunca fumadora que debuta con un adenocarcinoma de pulmón metastásico y una evaluación inicial de ALK negativa por inmunohistoquímica (D5F3). La paciente recibió tratamiento con quimioinmunoterapia seguido de radioterapia corporal ablativa estereotáctica, logrando un importante beneficio clínico. Tras la progresión, se detecta en tejido una fusión EML4-ALK. Al momento de la publicación, la condición de la paciente permanece favorable y mantiene una respuesta parcial tras el inicio de terapia con alectinib más ramucirumab.

*** Autor para correspondencia:** Jairo Zuluaga, MD., Oncólogo clínico. Unidad Oncología Torácica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC).
**Dirección:** Cra.14 # 169-49, Bogotá, Colombia.
**Correo electrónico:** jzuluaga@fctic.org
https://doi.org/10.51643/22562915.850
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/

**Conclusión:** la identificación de los mecanismos de resistencia asociados a la progresión permite identificar dianas terapéuticas y mejorar los desenlaces oncológicos de los pacientes.

**Palabras Clave:** carcinoma de pulmón de células no pequeñas; biología molecular; análisis mutacional de ADN; inmunoterapia; inhibidores de proteínas quinasas; terapia molecular dirigida.

## Abstract

**Introduction:** lung cancer (LC) is a prevalent and genomically diverse malignancy. Rearrangements of the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene are responsible for a minority of cases of non-small cell lung cancer but select patients with high sensitivity to ALK tyrosine kinase inhibitors and long survivors.

**Clinical Case:** in this report, we describe a case of a never-smoker female patient with metastatic lung adenocarcinoma and an initial negative immunohistochemical evaluation of ALK (D5F3). The patient received chemo-immunotherapy as a first-line therapy and consolidative stereotactic ablative radiotherapy, resulting in a long clinical benefit. Upon progressive disease, a new tissue biopsy detected a EML4-ALK fusion. At the time of publication, the patient´s condition had remained favorable, with a partial response after starting second-line therapy with alectinib plus ramucirumab.

**Conclusion:** identifying the mechanisms of resistance to progressive disease allows for the identification of actionable oncogenic alterations and extends the oncological outcomes of patients.

**Keywords:** non-small-cell lung carcinoma; molecular biology; DNA mutational analysis; tumor microenvironment; immunotherapy; protein kinase inhibitors; molecular targeted therapy.

## Introducción

El cáncer de pulmón es el cáncer más frecuentemente diagnosticado a nivel global con aproximadamente 2,5 millones de casos nuevos cada año. Es también la principal causa de muerte por cáncer con 1,8 millones de decesos anuales[1]. En el hemisferio occidental se ha reducido la incidencia del cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) asociado a tabaco, lo que ha jalonado una reducción en la mortalidad global cercana a los dos dígitos en hombres, aunque la mortalidad en mujeres ha incrementado discretamente. Paradójicamente, se ha descrito un incremento en la exposición a otros factores de riesgo como la polución, que han incrementado la mortalidad en este rubro[2]. La exposición al humo de tabaco de segunda mano se asocia a un incremento en el riesgo relativo de desarrollar cáncer de pulmón entre un 20 a 30%[3,4] que, junto a otros factores como tuberculosis[5], exposición a radón[6], polución ambiental[7,8], combustión de biomasa[9], asbesto[10], entre otros, inducen diversos procesos mutacionales que dan forma al pasaje genómico y epigenómico del cáncer de pulmón en nunca fumadores[11].

La evaluación a gran escala de mutaciones somáticas en el CPCNP avanzado permite la detección de alteraciones genéticas accionables (AGA) en más del 50% de los casos; cuando se

evalúan exclusivamente los pacientes no fumadores, este valor se incrementa al 80%. Los rearreglos de *ALK* ocurren en 5% de los pacientes con adenocarcinoma avanzado, alcanzando hasta el 14% en pacientes no fumadores.[12]

El tratamiento sistémico de primera línea con inmunoterapia (ICI), considerando la adición de quimioterapia de acuerdo con la biomarcación PD-L1, es el tratamiento de elección en enfermedad metastásica sin alteraciones oncogénicas accionables[13]. El uso de ICI desde la primera línea de tratamiento en enfermedad avanzada provee un beneficio clínicamente significativo en supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y tasas de respuesta, comparado con la quimioterapia; esta ganancia se traduce en una mayor proporción de pacientes sobrevivientes a largo plazo[14-17]. Adicionalmente, la terapia local de consolidación extiende la SLP y la SG particularmente en pacientes con enfermedad oligometastásica u oligoresidual[18,19].

En los últimos años, el incremento en la identificación de carcinomas de pulmón con alteraciones oncogénicas raras ha desafiado los límites de las pruebas diagnósticas convencionales, así como el algoritmo diagnóstico y la forma como se diseñan los ensayos clínicos[20,21]. Un cáncer es catalogado como raro si ocurren <15 casos por 100.000 personas anualmente, aun así, considerando la alta prevalencia del cáncer de pulmón, los números absolutos pueden acercarse a otras condiciones como la leucemia mieloide crónica, el linfoma Hodgkin o el cáncer de pene[22]. La prevalencia de estas alteraciones oncogénicas raras puede también variar de acuerdo con el del tipo de prueba diagnóstica implementada; esta diferencia incremental es más relevante por la identificación de más fusiones y alteraciones por variantes de empalme alternativo como el *METex14* con el uso de plataformas de secuenciación de siguiente generación (NGS) basadas en ARN[23,24].

El gen de la quinasa del linfoma anaplásico (*ALK*) se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 2 (2p23) y codifica un receptor de tirosina quinasa que pertenece a la superfamilia del receptor de insulina[25]; los rearreglos cromosómicos que lo involucran definen una población de pacientes con CPCNP altamente sensible a los inhibidores de molécula pequeña de la tirosina quinasa de ALK, denotando importantes connotaciones diagnósticas y terapéuticas[26,27]. La hibridación in situ fluorescente (FISH) y la evaluación por inmunohistoquímica (IHQ) de la expresión oncoproteica son pruebas diagnósticas independientes frecuentemente usadas, de predilección la IHQ por requerir un menor tiempo de manipulación en el laboratorio, menos tejido tumoral y una mayor sensibilidad diagnóstica[28]. La evolución del abordaje diagnóstico del CPCNP con la incorporación de secuenciación de ADN en tándem por medio de paneles de NGS, secuenciación de RNA dirigida y secuenciación transcriptómica completa tienen un rol actual preponderante y, particularmente en pacientes con rearreglos *ALK*, tienen máxima utilidad en situaciones de resultados diagnósticos discordantes o en quienes persiste la sospecha clínica de alteraciones moleculares accionables[29]. La implementación de estos métodos de secuenciación profunda ha expandido el número de los compañeros de fusión en tumores ALK positivos a 90, con documentación de respuesta a inhibidores específicos de la tirosina quinasa ALK en la mayoría de ellos[30].

La identificación de la fusión EML4-ALK en CPCNP en 2007 y el hallazgo serendípico del bloqueo de la oncoproteína con el crizotinib permitieron su primera aprobación regulatoria en 2011[29]. En la actualidad, se han desarrollado 4 generaciones de inhibidores de pequeña molécula con especificidad creciente, mejor penetración al sistema nervioso central y mayor potencia, permitiendo una cobertura más amplia y retraso en la emergencia de mutaciones de resistencia de *ALK*[31-33].

Dos estudios de fase III han demostrado la infe-

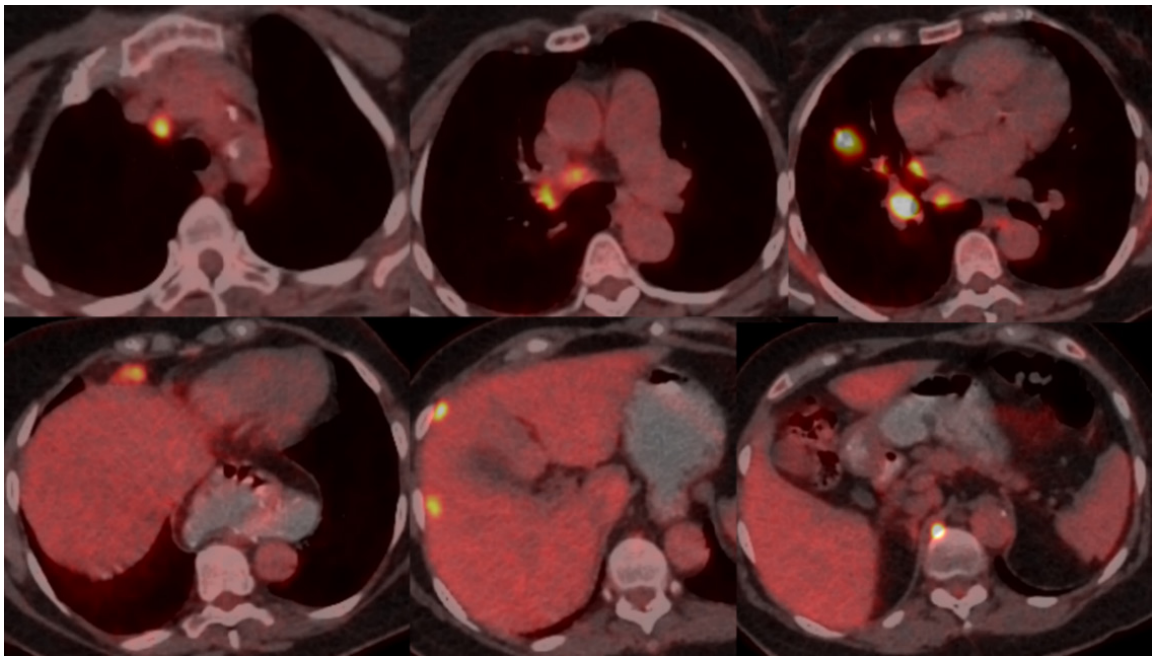
rioridad de la quimioterapia basada en platino/pemetrexed (SLP de entre 7,0 y 8,1 meses) comparada con inhibidores de tirosina quinasa de primera y segunda generación[34,35]. Por otro lado, los estudios fase III de quimioinmunoterapia en primera línea para el CPCNP avanzado, han excluido sistemáticamente a los pacientes con fusiones *ALK*[14,15]. Adicionalmente, el número bajo de pacientes incluidos en los estudios de ICI posterior a progresión a inhibidores, precluyen cualquier inferencia de actividad de la inmunoterapia convencional en estos pacientes[36-38].

## Caso Clínico

Se describe el caso de una mujer de 70 años, nunca fumadora, quien debuta con tos crónica. El historial médico destaca hipertensión arterial en control farmacológico, exposición al humo de tabaco de segunda mano por 30 años y enfermedades tropicales tratadas (malaria en 2 ocasiones y leishmaniasis cutánea). La evaluación tomográfica reveló la presencia de un nódulo con densidad de tejidos blandos en el lóbulo medio (LM) de 25x16mm. Se realizó una tomografía por emisión de positrones con la cual se describió el nódulo en el LM de aspecto hipermetabólico (SUVmax 13,4), ganglios hipermetabólicos sospechosos de compromiso tumoral a nivel hiliar y mediastinal homolateral, así como compromiso metastásico pleural difuso y hepático multifocal. La resonancia magnética cerebral fue negativa para metástasis (Figura 1).

**Figura 1.**

PET CT FDG basal. PET CT. Tomografía por Emisión de Positrones Fluorodesoxiglucosa.



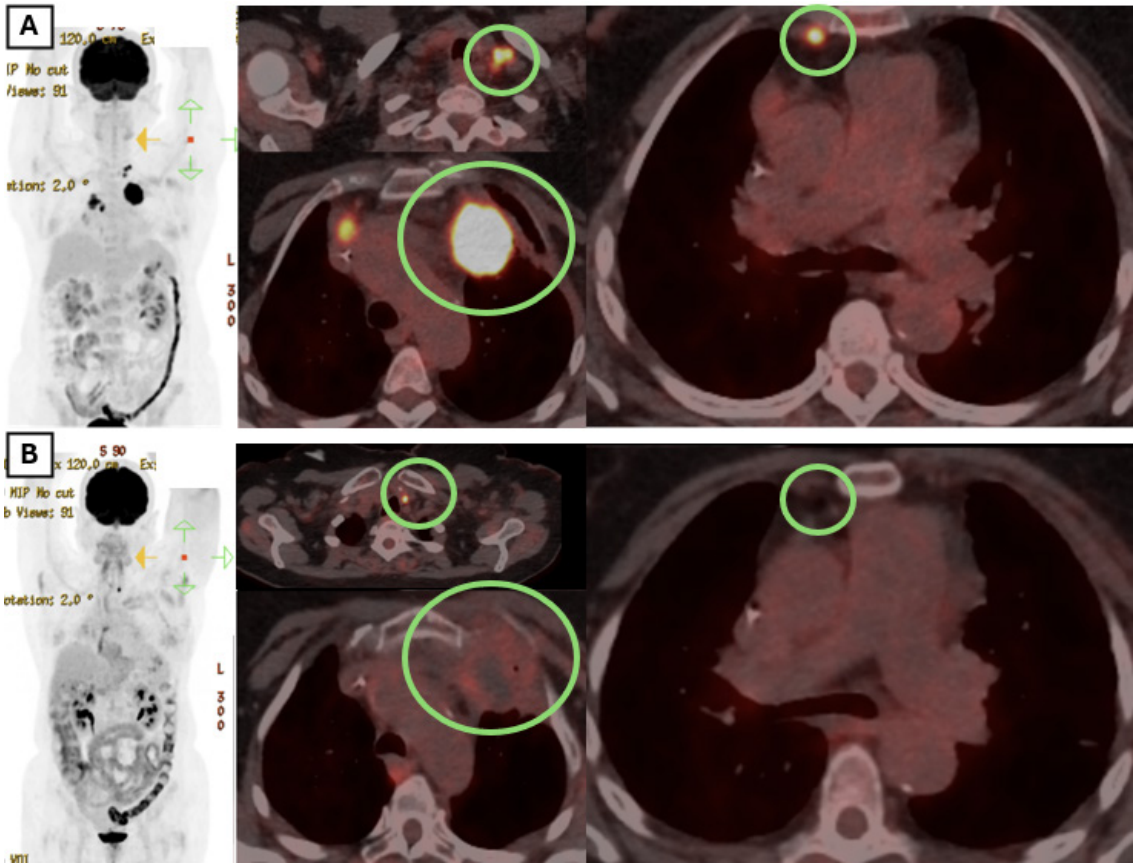
Se realizó una broncoscopia y biopsia de la lesión primaria que resultó positiva para adenocarcinoma de patrón papilar, con positividad para el factor de transcripción tiroideo-1 (TTF-1), negatividad para *ALK* por inmunohistoquímica D5F3 y *EGFR* por técnica de reacción en cadena de la polimerasa. La biopsia líquida que acompañó el diagnóstico histopatológico inicial

solo detectó alteraciones a nivel de *DNMT3A* G590fs*17, *GNAS* R201C, bTMB 0 mts/Mb, PDL1 ND. Se estableció el diagnóstico de adenocarcinoma primario pulmonar estadio clínico IVB (cT1cN2M1c).

La paciente inició una primera línea de terapia para enfermedad metastásica con carboplatino, pemetrexed y pembrolizumab completando 4 ciclos en agosto de 2021. Los estudios de reevaluación mostraron respuesta parcial de acuerdo con los criterios RECIST 1.1. Se ejecutó radioterapia estereotáctica ablativa (SABR) sobre la enfermedad oligoresidual y se continuó terapia sistémica de mantenimiento con pemetrexed/pembrolizumab, periodo durante el cual se adicionó denosumab y terapia ablativa local por oligoprogresión a nivel de pelvis y ganglio retropectoral izquierdo. En febrero de 2024 se documentó progresión de la enfermedad a nivel ganglionar regional por incremento del tamaño de la lesión a nivel prevascular de 8 a 48mm que condiciona obstrucción y trombosis de la vena innominada, así como nuevas lesiones hipermetabólicas ganglionares supraclaviculares, mamaria derecha y retropectoral (duración de la respuesta de 31 meses, toxicidad moderada dado por hipotiroidismo G1 inmunomediado y neumonitis G2) (Figura 2).

**Figura 2.**

PET CT FDG durante el tratamiento con alectinib/ramucirumab. (A) PET CT FDG previo al inicio de la terapia. (B) PET CT FDG de reevaluación posterior al inicio de la terapia. Los círculos verdes destacan las lesiones tumorales. PET CT. Tomografía por Emisión de Positrones Fluorodesoxiglucosa

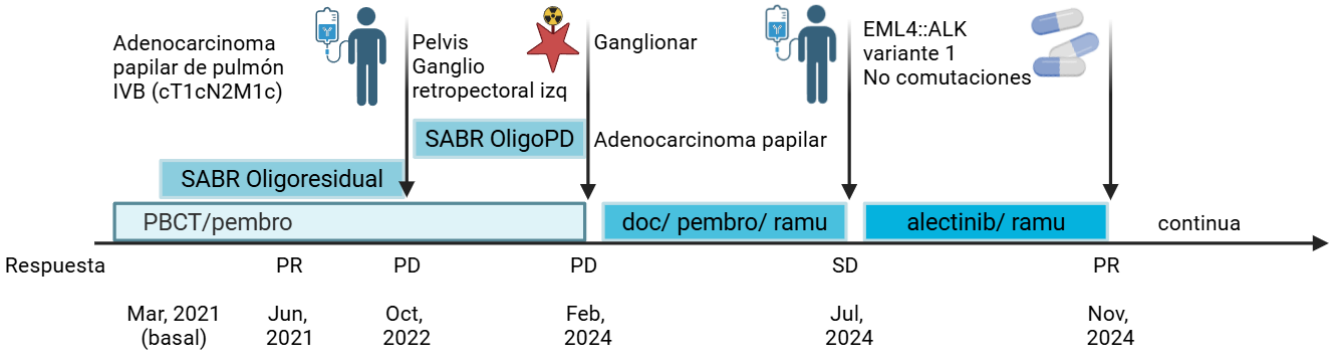


El estado funcional de la paciente se mantuvo tras la progresión, por lo que se recomendó una nueva biopsia de tejido tumoral para evaluación histológica y poligénica que reporta compromiso por adenocarcinoma papilar. Inició una segunda línea de terapia sistémica con docetaxel, pembrolizumab y ramucirumab en abril de 2024 sin toxicidad limitante de dosis.

En julio de 2024 el reporte de la evaluación genómica por NGS describió una variante de fusión genómica EML4-ALK, sin comutaciones relevantes, por lo que se cambió el tratamiento a alectinib/ramucirumab, el cual se ha mantenido hasta la fecha sin toxicidad limitante y con respuesta parcial tras múltiples imágenes de reevaluación (Figura 3).

**Figura 3.**

Historia clínica de la paciente. Doc, Docetaxel; PBCT, Quimioterapia basada en platinos; Pembro, Pembrolizumab; PD, Progresión de la enfermedad; PR, Respuesta parcial; Ramu, Ramucirumab; SABR, Radioterapia ablativa estereotáxica; SD, Enfermedad estable.




## Discusión

Se presenta a una paciente no fumadora con CPCNP avanzado y una valoración inicial negativa tanto para ALK por inmunohistoquímica y EGFR por polimerasa en tiempo real, métodos ambos con alto rendimiento diagnóstico. La paciente exhibe un beneficio clínico excepcionalmente prolongado a la combinación de quimioterapia más inmunoterapia.

El uso de la técnica FISH, con sondas *break-apart*, ha sido considerado el estándar de oro para el diagnóstico de rearreglos de *ALK*, sin embargo, su implementación es técnicamente demandante y costosa, además requiere de un laboratorio experimentado por lo que se desarrollaron hace más de una década técnicas más económicas y ampliamente aplicables como la IHQ (D5F3 (Ventana), ALK1 (Dako), 5A4 (Abcam/novocastra)[39] con una alta especificidad y sensibilidad que superan al FISH[40]. Algunas consideraciones para la evaluación de IHQ incluyen el reporte de falsos positivos por expresión aberrante de ALK en una pequeña proporción de carcinomas neuroendocrinos pulmonares[41]; en adición, se han descrito patrones de IHQ equívocos, principalmente la tinción granular moderadamente densa que no ocupa la membrana citoplasmática completamente y que pueden ser interpretados como negativos en presencia de la alteración génica a nivel de *ALK* hasta en un 40% de los casos[42].

Pocos estudios han evaluado simultáneamente a la IHQ y el NGS encontrando un alto nivel de concordancia. Sin embargo, aún con el uso de amplificación de señal con tiramida en la evaluación IHQ, pueden identificarse algunos pacien-

tes adicionales con rearreglo *ALK* tras el uso del NGS, especialmente NGS ARN[43,45].

La implementación de ICI en pacientes con algunas AGA asociadas con un microambiente tumoral frío como *EGFR, RET* y *HER2* ha sido fuertemente cuestionado. Adicionalmente, la dependencia oncogénica en tumores ALK positivos, aunque induce la expresión de PD-L1 por vías de señalización intracelulares como *PI3K-AKT* y *MEK-ERK,* y se asocia a niveles de PD-L1 mayores[46], típicamente no responden a la inmunoterapia[47,48].

Infrecuentemente, se ha descrito la emergencia de fusiones adquiridas como mecanismo de resistencia a terapias dirigidas[49,50]. En nuestro conocimiento, no se ha descrito en la literatura la emergencia de fusiones ALK como mecanismo de resistencia a la inmunoterapia. Considerando lo inusual del caso no es posible descartar esta secuencia de eventos, sin excluir la posibilidad de una fusión ALK no diagnosticada por IHQ en la evaluación inicial. En la actualidad, cuatro generaciones de inhibidores de ALK han sido desarrollados, demostrando con cada generación un incremento en la potencia inhibitoria de la diana farmacológica, así como mayor penetración al sistema nervioso central. El estándar de tratamiento en los pacientes con mutaciones accionables detectadas a nivel de ALK es el uso de inhibidores de segunda o tercera generación. El seguimiento de largo plazo del estudio CROWN, que evaluó el tratamiento con lorlatinib en comparación a crizotinib en primera línea de pacientes con CPCNP y rearreglos ALK evaluados por IHQ, ha demostrado un beneficio destacable, con el 60% de PFS a los 5 años[51]. A pesar de esta eficacia impresionante, la morbilidad neurocognitiva y metabólica del lorlatinib es una variable a considerar, por lo que el uso de inhibidores de segunda generación sigue teniendo un rol en el manejo de primera línea, especialmente en pacientes con la variante 1 de fusión EML-ALK en ausencia de comutaciones a nivel de *TP53, CDKN2A, CDKN2B* y *SMARCA4*[52,53].

## Conclusión

El presente caso destaca la búsqueda exhaustiva de alteraciones genómicas accionables en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado en escenarios clínicos, más allá de la primera línea de tratamiento para enfermedad avanzada, así como la integración de estrategias terapéuticas de control locorregional que extienden el beneficio de la terapia sistémica. Este caso ilustra la posibilidad de un rearreglo ALK inicialmente no detectado o emergente como mecanismo de resistencia, destacando la importancia de reevaluaciones moleculares exhaustivas mediante técnicas como NGS.

### Aspectos éticos

El paciente autorizó el uso de la historia clínica y los demás datos requeridos para la realización de este manuscrito mediante lectura y firma del consentimiento informado indicado por el Comité de Ética de la Investigación Riesgo de Fractura S.A. Dicho Comité aprobó el manuscrito.

### Fuente de financiación

Esta investigación no tuvo ninguna fuente de financiación.

### Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Colaboraciones

Todos los autores colaboraron en el diseño, análisis de la información, escritura del manuscrito y su revisión crítica.

## Referencias


1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin [Internet]. 2024;74(3):229–63. Disponible en: https://doi.org/10.3322/caac.21834

2. Jani CT, Kareff SA, Morgenstern-Kaplan D, Salazar AS, Hanbury G, Salciccioli JD, et al. Evolving trends in lung cancer risk factors in the ten most populous countries: an analysis of data from the 2019 Global Burden of Disease Study. EClinicalMedicine [Internet]. 2025;79:103033. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.103033

3. Kim CH, Lee YCA, Hung RJ, McNallan SR, Cote ML, Lim WY, et al. Exposure to secondhand tobacco smoke and lung cancer by histological type: A pooled analysis of the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). Int J Cancer [Internet]. 2014;135(8):1918–30. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ijc.28835

4. Office on Smoking and Health (US). The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US). [Internet]. 2006;727. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44324/

5. Ferdosnejad K, Zamani MS, Soroush E, Fateh A, Siadat SD, Tarashi S. Tuberculosis and lung cancer: metabolic pathways play a key role. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids [Internet]. 2024;43(11):1262–81. Disponible en: https://doi.org/10.1080/15257770.2024.2308522

6. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: Collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. BMJ [Internet]. 2005;330(7485):223–6. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmj.38308.477650.63

7. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: Prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). Lancet Oncol [Internet]. 2013;14(9):813–22. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70279-1

8. Hill W, Lim EL, Weeden CE, Lee C, Augustine M, Chen K, et al. Lung adenocarcinoma promotion by air pollutants. Nature [Internet]. 2023;616(7955):159–67. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41586-023-05874-3

9. Kurmi OP, Arya PH, Lam KBH, Sorahan T, Ayres JG. Lung cancer risk and solid fuel smoke exposure: A systematic review and meta-analysis. European Respiratory Journal [Internet]. 2012;40(5):1228–37. Disponible en: https://doi.org/10.1183/09031936.00099511

10. Metintas M, Ak G, Metintas S. Environmental asbestos exposure and lung cancer. Lung Cancer [Internet]. 2024;194. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.107850

11. Díaz-Gay M, Zhang T, Hoang PH, Leduc C, Baine MK, Travis WD, et al. The mutagenic forces shaping the genomes of lung cancer in never smokers. Nature [Internet]. 2025;644:133-144. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41586-025-09219-0

12. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre

D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). The Lancet [Internet]. 2016;387(10026):1415–26. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00004-0

13. Gregory K, Lisa Hang M, Aisner DL, Axtell AL, Bauman JR, Chang JY, et al. NCCN Guidelines Version 7.2025 Non-Small Cell Lung Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN. 2025. Disponible en: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450

14. De Castro G, Kudaba I, Wu YL, Lopes G, Kowalski DM, Turna HZ, et al. Five-Year Outcomes with Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score ≥ 1% in the KEYNOTE-042 Study. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2023;41(11):1986–91. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.21.02885

15. Carbone DP, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. Nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy as first-line treatment of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: final, 6-year outcomes from CheckMate 9LA. ESMO Open [Internet]. 2025;10(6). Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105123

16. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes from the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2023;41(11):1992–8. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.22.01989

17. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2023;41(11):1999–2006. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.22.01990

18. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR, Hernandez M, Jack Lee J, et al. Local consolidative therapy vs. Maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non–small-cell lung cancer: Long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2019;37(18):1558–65. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.19.00201

19. Wu Y, Verma V, Liang F, Lin Q, Zhou Z, Wang Z, et al. Local Consolidative Therapy Versus Systemic Therapy Alone for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 2022;114(4):635–44. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.02.023

20. Harada G, Yang SR, Cocco E, Drilon A. Rare molecular subtypes of lung cancer. Nat Rev Clin Oncol [Internet]. 2023;20(4):229–49. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41571-023-00733-6

21. Duan XP, Qin BD, Jiao XD, Liu K, Wang Z, Zang YS. New clinical trial design in precision medicine: discovery, development and direction. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2024;9(1). Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41392-024-01760-0

22. Collisson EA, Campbell JD, Brooks AN, Berger AH, Lee W, Chmielecki J, et al. Comprehensive molecular profiling of

lung adenocarcinoma: The cancer genome atlas research network. Nature [Internet]. 2014;511(7511):543–50. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature13385

23. The AACR Project GENIE Consortium, The AACR Project GENIE Consortium, André F, Arnedos M, Baras AS, Baselga J, et al. AACR project genie: Powering precision medicine through an international consortium. Cancer Discov [Internet]. 2017;7(8):818–31. Disponible en: https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0151

24. Chen J, Yang H, Teo ASM, Amer LB, Sherbaf FG, Tan CQ, et al. Genomic landscape of lung adenocarcinoma in East Asians. Nat Genet [Internet]. 2020;52(2):177–86. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41588-019-0569-6

25. Hallberg B, Palmer RH. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. Nat Rev Cancer [Internet]. 2013;13(10):685–700. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nrc3580

26. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine [Internet]. 2010;363(18):1693–703. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006448

27. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature [Internet]. 2007;448(7153):561–6. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nature05945

28. Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K, Hornick JL, Lindeman N, Mark EJ, et al. A novel, highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. Clinical Cancer Research [Internet]. 2010;16(5):1561–71. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2845

29. Logowska I, Misale S, Califano R, Haanen J. (eds). ESMO Handbook of Targeted Therapies and Precision Oncology | OncologyPRO. Switzerland: European Society for Medical Oncology. [Internet]. Disponible en: https://oncologypro.esmo.org/books/handbooks/targeted-therapies-and-precision-oncology

30. Ou SHI, Zhu VW, Nagasaka M. Catalog of 5' Fusion Partners in ALK-positive NSCLC Circa 2020. JTO Clin Res Rep [Internet]. 2020;1(1). Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2020.100015

31. Hotta K, Hida T, Nokihara H, Morise M, Kim YH, Azuma K, et al. Final overall survival analysis from the phase III J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK inhibitor-naïve Japanese patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. ESMO Open [Internet]. 2022;7(4):100527 Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100527

32. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor–Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. Journal of Thoracic Oncology [Internet]. 2021;16(12):2091–108. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.035

33. Solomon BJ, Liu G, Felip E, Mok TSK, Soo RA, Mazieres J, et al. Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients with Advanced ALK -Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes from the Phase III CROWN Study. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2024;42(29):3400–9. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.24.00581

34. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK -Positive Lung Cancer . New England Journal of Medicine [Internet]. 2013;368(25):2385–94. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886

35. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. The Lancet [Internet]. 2017;389(10072):917–29. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X

36. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. New England Journal of Medicine [Internet]. 2018;378(24):2288–301. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948

37. Park S, Kim TM, Han JY, Lee GW, Shim BY, Lee YG, et al. Phase III, Randomized Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Patients With EGFR - or ALK -Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (ATTLAS, KCSG-LU19-04). Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2024;42(11):1241–51. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.23.01891

38. Zhou C, Dong X, Chen G, Wang Z, Wu X, Yao Y, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in metastatic nonsquamous NSCLC: the randomized double-blind phase 3 IMpower151 trial. Nat Med [Internet]. 2025;31(7). Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41591-025-03658-y

39. Le Quesne J, Maurya M, Yancheva SG, O'Brien M, Popat S, Wotherspoon AC, et al. A comparison of immunohistochemical assays and FISH in detecting the ALK translocation in diagnostic histological and cytological lung tumor material. Journal of Thoracic Oncology [Internet]. 2014;9(6):769–74. Disponible en: https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000157

40. Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K, Hornick JL, Lindeman N, Mark EJ, et al. A novel, highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. Clinical Cancer Research [Internet]. 2010;16(5):1561–71. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2845

41. Nakamura H, Tsuta K, Yoshida A, Shibata T, Wakai S, Asamura H, et al. Aberrant anaplastic lymphoma kinase expression in high-grade pulmonary neuroendocrine carcinoma. J Clin Pathol [Internet]. 2013;66(8):705–7. Disponible en: https://doi.org/10.1136/jclinpath-2012-201329

42. Nambirajan A, Sood R, Khatoon W, Malik PS, Mohan A, Jain D. Concordance of Immunohistochemistry and Fluorescence In Situ Hybridization in the Detection of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) and Ros Proto-oncogene 1 (ROS1) Gene Rearrangements in Non-Small Cell Lung Carcinoma A 4.5-Year Experience Highlighting Challenges and Pitfalls. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2024;148(8):928–37. Disponible en: https://doi.org/10.5858/arpa.2023-0229-OA

43. Canterbury CR, Fernandes H, Crapanzano JP, Murty V V., Mansukhani MM, Shu CA, et al. ALK Gene Rearrangements in Lung Adenocarcinomas: Concordance of Immunohistochemistry, Fluorescence In Situ Hybridization, RNA In Situ Hybridization, and RNA Next-Generation Sequencing Testing.

JTO Clin Res Rep [Internet]. 2021;2(10). Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2021.100223

44. Wakuda K, Morita M, Sekikawa M, Morikawa N, Miura K, Doshita K, et al. Concordance of ALK fusion gene-rearrangement between immunohistochemistry and next-generation sequencing. Int J Clin Oncol [Internet]. 2024;29(2):96-102. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s10147-023-02451-6

45. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. Journal of Molecular Diagnostics [Internet]. 2018;20(2):129–59. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2017.11.004

46. Ota K, Azuma K, Kawahara A, Hattori S, Iwama E, Tanizaki J, et al. Induction of PD-L1 expression by the EML4-ALK oncoprotein and down stream signaling pathways in non-small cell lung cancer. Clinical Cancer Research [Internet]. 2015;21(17):4014–21. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0016

47. Gainor JF, Shaw AT, Sequist L V., Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z, et al. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. Clinical Cancer Research [Internet]. 2016;22(18):4585–93. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-3101

48. Spigel DR, Reynolds C, Waterhouse D, Garon EB, Chandler J, Babu S, et al. Phase 1/2 Study of the Safety and Tolerability of Nivolumab Plus Crizotinib for the First-Line Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase Translocation — Positive Advanced Non–Small Cell Lung Cancer (CheckMate 370). Journal of Thoracic Oncology [Internet]. 2018;13(5):682–8. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.02.022

49. Chmielecki J, Gray JE, Cheng Y, Ohe Y, Imamura F, Cho BC, et al. Candidate mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. Nat Commun [Internet]. 2023;14(1). Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41467-023-35961-y

50. Isermann T, Sers C, Der CJ, Papke B. KRAS inhibitors: resistance drivers and combinatorial strategies. Trends Cancer [Internet]. 2025;11(2):91–116. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.trecan.2024.11.009

51. Solomon BJ, Liu G, Felip E, Mok TSK, Soo RA, Mazieres J, et al. Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients with Advanced ALK -Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes from the Phase III CROWN Study. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2024;42(29):3400–9. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.24.00581

52. Parikh K, Dimou A, Leventakos K, Mansfield AS, Shanshal M, Wan Y, et al. Impact of EML4-ALK Variants and Co-Occurring TP53 Mutations on Duration of First-Line ALK Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment and Overall Survival in ALK Fusion-Positive NSCLC: Real-World Outcomes From the GuardantINFORM database. Journal of Thoracic Oncology [Internet]. 2024;19(11):1539–49. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.07.009

53. Lara-Mejía L, Cardona AF, Mas L, Martin C, Samtani S, Corrales L, et al. Impact of Concurrent Genomic Alterations on Clinical Outcomes in Patients With ALK-Rearranged NSCLC. Journal of Thoracic Oncology [Internet]. 2024;19(1):119–29. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.08.007

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología

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

CASO CLÍNICO

# De la biología molecular al tratamiento: medicina de precisión en leucemia mieloide aguda

## From molecular biology to treatment: precision medicine in acute myeloid leukemia

»Jorge Daza-Buitrago[1,2]
»Virginia Abello-Polo[1,2]
»Paola Omaña-Orduz [1,2]
»Carlos Gómez-Calcetero[1,2]

[1] Unidad Funcional Clínica de Leucemia, Linfoma y Mieloma, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
[2] Grupo de Investigación GIGA CTIC/Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Recibido el 01 de septiembre de 2025. Aceptado el 19 de diciembre de 2025

https://doi.org/10.51643/22562915.851

## Resumen

**Introducción:** la leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia clonal heterogénea cuyo entendimiento ha mejorado con la caracterización molecular, especialmente mediante secuenciación de nueva generación (NGS). Estos avances han permitido una mejor estratificación pronóstica, el uso de enfermedad residual medible y el desarrollo de terapias dirigidas, optimizando la supervivencia y la personalización del tratamiento, en particular en adultos mayores no candidatos a esquemas intensivos.

**Caso clínico:** se presenta el caso de un hombre de 80 años, funcional (ECOG 0), diagnosticado con LMA, cambios mielodisplásicos y cariotipo normal tras el hallazgo incidental de pancitopenia. Se inició tratamiento con azacitidina y venetoclax, logrando remisión morfológica completa y buena calidad de vida durante 16 meses, con ajustes por mielosupresión. Tras la recaída, se identificó mutación FLT3-ITD y se inició gilteritinib en monoterapia. Pese a complicaciones infecciosas y ajustes de dosis, el paciente presentó reducción significativa de blastos, recuperación hematológica progresiva e independencia transfusional, manteniéndose ambulatorio y funcional. La LMA en el adulto mayor requiere un enfoque individualizado que integre valoración geriátrica y caracterización molecular. Azacitidina-venetoclax es el estándar en pacientes no aptos para inducción intensiva,

*** Autor para correspondencia:** Jorge Daza-Buitrago, MD. Unidad Funcional Clínica de Leucemia, Linfoma y Mieloma, Centro de Tratamiento e Investigación
**Dirección:** Cra.14 # 169-49, Bogotá, Colombia
**Correo electrónico:** jdaza@fctic.org
https://doi.org/10.51643/22562915.851
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/

aunque limitado por mielosupresión. En recaída, la identificación de mutaciones accionables como FLT3 permite el uso de inhibidores selectivos como gilteritinib, con beneficio en supervivencia frente a quimioterapia de rescate.

**Conclusión:** este caso evidencia el impacto clínico de la medicina de precisión en la LMA del adulto mayor, al prolongar la supervivencia y preservar la calidad de vida en una población de mal pronóstico.

**Palabras clave:** leucemia mieloide aguda; enfermedad residual mínima; medicina de precisión; secuenciación de nueva generación; hematopoyesis clonal de potencial indeterminado; adulto mayor.

## Abstract

**Introduction:** acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous clonal neoplasm whose understanding has improved through molecular characterization, particularly with next-generation sequencing (NGS). These advances have enabled more accurate prognostic stratification, the use of measurable residual disease, and the development of targeted therapies, optimizing survival and treatment personalization, especially in older adults who are not candidates for intensive regimens.

**Clinical case:** a case of an 80-year-old functionally independent man (ECOG 0) diagnosed with AML with myelodysplastic changes and a normal karyotype after the incidental finding of pancytopenia. Treatment with azacitidine and venetoclax was initiated, achieving complete morphologic remission and good quality of life for 16 months, with dose adjustments due to myelosuppression. Upon relapse, an FLT3-ITD mutation was identified and gilteritinib monotherapy was started. Despite infectious complications and dose modifications, the patient showed a significant reduction in blasts, progressive hematologic recovery, and transfusion independence, remaining ambulatory and functional. AML in older adults requires an individualized approach integrating geriatric assessment and molecular characterization. Azacitidine–venetoclax is the standard of care for patients unfit for intensive induction, although limited by myelosuppression. At relapse, identification of actionable mutations such as FLT3 enables the use of selective inhibitors like gilteritinib, with a survival benefit over salvage chemotherapy.

**Conclusion:** this case highlights the clinical impact of precision medicine in older adults with AML by prolonging survival and preserving quality of life in a traditionally poor-prognosis population.

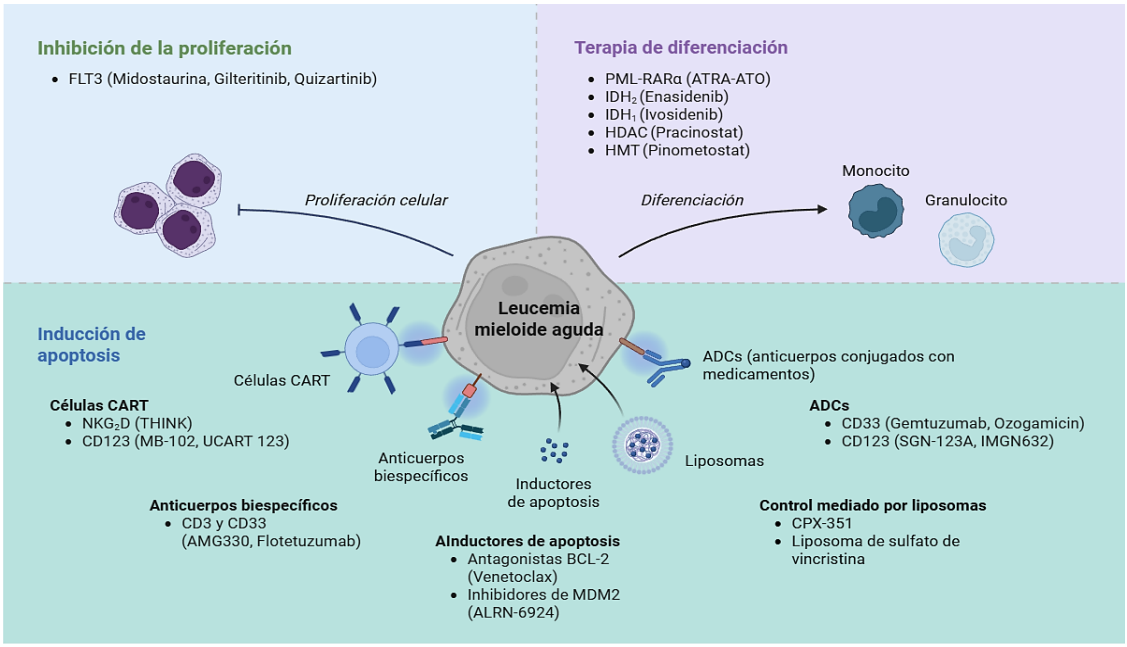
**Keywords:** acute myeloid leukemia; minimal residual disease; precision medicine; next-generation sequencing; clonal hematopoiesis of indeterminate potential; older adult.

## Introducción

En las últimas décadas, la rápida evolución de la investigación sobre transferencia ha permitido descifrar la compleja biología de la leucemia mieloide aguda (LMA), centrándose en la caracterización clonal basal que influye en la patogénesis de la enfermedad y en la evolución somática de esta[1]. Estos avances han permitido una mejor comprensión de la leucemogénesis, lo que ha favorecido una evaluación pronóstica más precisa y la adaptación del tratamiento para mejorar los principales desenlaces clínicos. La terapia blanco dirigida, sola o en combinación con quimioterapia, ha permitido segmentar la población según las tasas de remisión completa y la duración de la respuesta[2]. La clasificación morfológica basal constituyó un intento inicial para categorizar la patología y definir su pronóstico a partir de la evaluación patológica convencional. No obstante, el avance de la citogenética permitió optimizar detalles sobre el riesgo. En esta dimensión, la secuenciación de siguiente generación (NGS, por su sigla en inglés) permitió definir el pronóstico en el 50% de los pacientes con cariotipo normal. En adición, desde 2017 la genotipificación ha permitido la inclusión de 12 nuevos medicamentos seleccionados según perfiles moleculares (midostaurina, quizartinib, ivosidenib y venetoclax). También facilitó la segregación de la patología según el ELN (European LeukemiaNet) mejorando la supervivencia global en el 20-30% de los subgrupos con riesgo favorable[3]. La Figura 1 incluye algunos de los principales blancos moleculares de la LMA y sus tratamientos potenciales.

**Figura 1.**

Terapia blanco-dirigida en LMA.




La caracterización de la LMA mediante NGS ha evolucionado el concepto de la monitorización molecular, considerando el uso de la enfermedad mínima residual (EMR), con una capacidad de detección/sensibilidad de $10^{-6}$, donde la población con EMR negativa después

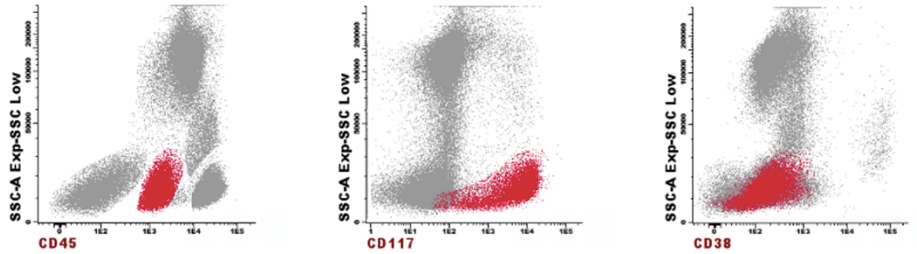
de la inducción maximizó la supervivencia global en un 35%. Del mismo modo, la NGS identifica síndromes heredofamiliares relacionados con alteraciones germinales (TP53 en ≈10% de los casos) y la presencia de CHIP derivados de la hematopoyesis clonal[4,5]. A continuación, se describe el caso de un paciente con diagnóstico de LMA, evaluado mediante secuenciación genómica aplicada. Se discuten diversas alternativas diagnósticas y terapéuticas personalizadas.

## Caso clínico

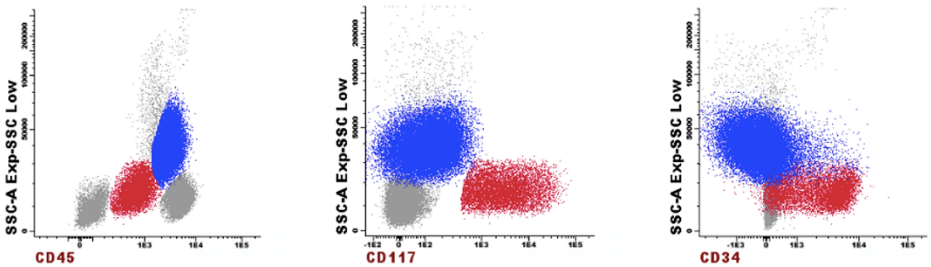
Hombre de 80 años, natural y procedente de Bogotá, con ECOG 0. Antecedente de prostatectomía por hiperplasia prostática benigna, sin antecedentes de neoplasias ni de exposición a agentes tóxicos. Remitido a hematología por pancitopenia incidental en control de cardiología, el hemograma inicial mostraba: neutrófilos 1210/mm³, hemoglobina 6,0 g/dL y plaquetas 69.000/mm³. Refiere astenia, adinamia y disnea de clase funcional II/IV según la New York Heart Association (NYHA) de dos semanas de evolución. Se realizó un estudio completo de médula ósea (aspirado, biopsia, citometría y cariotipo) que demostró una celularidad del 40-60%, con infiltración por 20% de mieloblastos con fenotipo CD117+ y CD45 intermedio (Figuras 2 y 3) y un cariotipo normal (46, XY [25]). Se confirmó el diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) con cambios de mielodisplasia. El caso fue analizado en junta multidisciplinaria, según el protocolo institucional, se realizó evaluación utilizando las siguientes escalas: Barthel 100/100, Karnofsky 90/100, Borg 2/10, fuerza 4/5, EORTC QLQ C-30: 42/100 y MoCA 22/30. La junta concluyó que el paciente era funcional al momento del diagnóstico y sin comorbilidades que contraindiquen un tratamiento oncológico específico, aunque, por su edad, no era candidato a terapia de inducción intensiva ni a trasplante de precursores hematopoyéticos.

**Figura 2.**

Citometría de flujo en la médula ósea al diagnóstico y a la recaída.



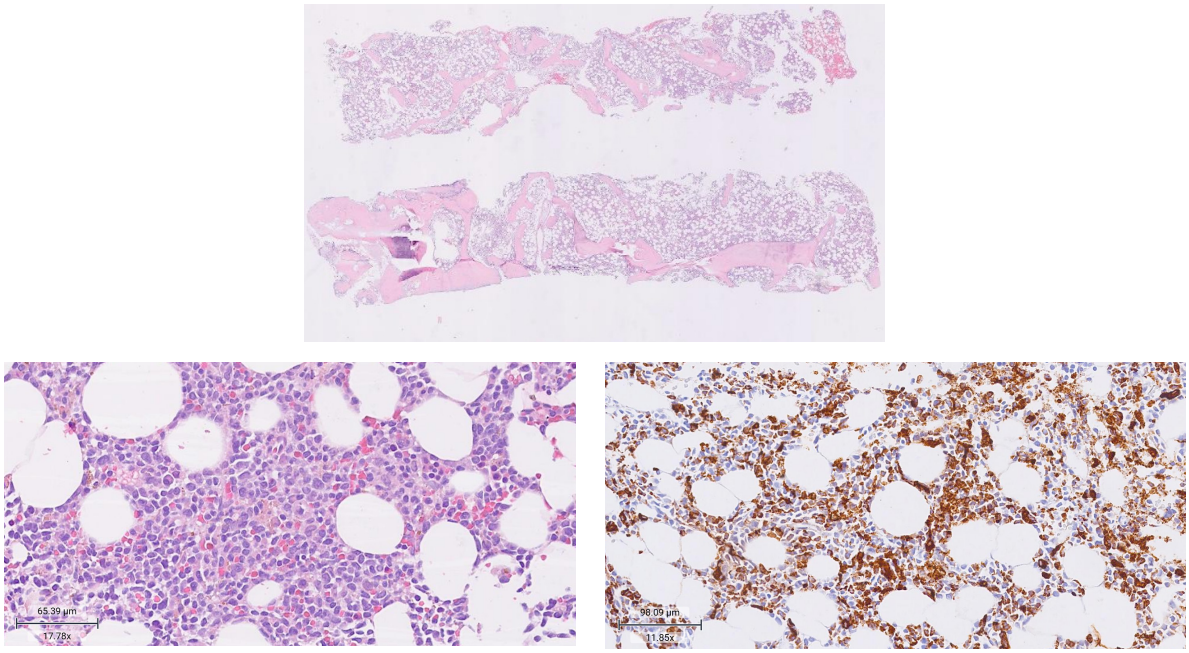

**Citometría de flujo en médula ósea del diagnóstico:** se detecta 13.31% de mieloblastos(rojos) positivos con CD117(brillante), CD34 y CD45(débil), y negativos con CD38.




**Citometría de flujo en médula ósea de la recaída:** se detecta 27.40% de mieloblastos(rojos) positivos con CD117(brillante), CD34(heterogéneo) y CD45(débil), asociados a incremento patológico de línea monocítica(azul) del 40.37%.

**Figura 3.**

Biopsia de médula ósea.



Para los pacientes que no son candidatos a una quimioterapia de inducción intensiva con intención curativa, no existen opciones terapéuticas específicamente dirigidas de primera línea, y un estudio de secuenciación de nueva generación (NGS) no aporta información relevante para tomar una decisión terapéutica. Por lo tanto, en este grupo de pacientes no candidatos a tratamiento intensivo, el protocolo institucional no contempla la realización de un perfil genómico ni la determinación de la mutación FLT3 antes de iniciar la inducción. Según el protocolo institucional, basado en diversas guías internacionales, se instauró un esquema de tratamiento con azacitidina (75 mg/m²/día durante 7 días) en combinación con venetoclax a dosis ajustadas por el uso concomitante de la profilaxis antifúngica con posaconazol (100 mg/día durante 28 días). Teniendo en cuenta el alto riesgo de complicaciones infecciosas y metabólicas, el primer ciclo se administra de forma intrahospitalaria, tal como se hizo en este caso. Se indicó el uso de alopurinol (300 mg/día durante 7 días) como profilaxis del síndrome de lisis tumoral. Durante la inducción, el paciente presentó una excelente tolerancia al tratamiento, con disminución progresiva del soporte transfusional y sin toxicidades significativas, excepto por un episodio de neutropenia febril con foco urinario, debido a una Klebsiella productora de carbapenemasas, que fue tratada con ceftacidime-avibactam.

La recuperación hematológica se documentó al día 28, con un hemograma que mostró un recuento de neutrófilos de 490/mm³, hemoglobina de 8 g/dL y plaquetas de 105.000/mm³. Se realizó un estudio de médula ósea de control que mostró una excelente respuesta, con una celularidad del 5-40% y un bajo conteo de células CD34+ (interpretadas como precursores), lo que confirmó una remisión morfológica completa (Tabla 1). El ciclo 2 se retrasó hasta el día 54 para permitir la recuperación hematológica. Los primeros cinco ciclos se administraron aproximadamente cada 40 días, con ajustes sucesivos en los días de administración de venetoclax debido a toxicidad hematológica y recuperación

lenta, sin complicaciones ni requerimientos transfusionales, manteniendo una excelente calidad de vida. Después del quinto ciclo, la recuperación se hizo cada vez más lenta y el paciente presentó un requerimiento moderado de soporte transfusional de glóbulos rojos (cada cuatro semanas). Se realizó un nuevo estudio de médula ósea, se confirmó de nuevo la remisión completa y se inició soporte con filgrastim y eritropoyetina ,y se redujo la dosis de azacitidina al 75%. Una vez más, después del sexto ciclo, la recuperación medular tomó más de 50 días, por lo que se realizó un nuevo estudio de médula ósea que confirmó la remisión completa, si bien persistieron los hallazgos de displasia. Para el séptimo ciclo, se documentó un leve aumento en el número de blastos y un 80% de expresión de p53 positivo. Durante todo este periodo, el paciente fue tratado de forma ambulatoria con evaluaciones semanales o bisemanales, manteniendo una excelente calidad de vida.

Tras el ciclo ocho (luego de 16 meses), volvió a presentar anemia severa (hemoglobina 6 g/dL), con blastos del 4% en sangre periférica más neutropenia y trombocitopenia grado 3, con requerimiento de soporte transfusional. Los nuevos estudios de médula confirmaron la recaída, con una celularidad del 50-60% y 50% de mieloblastos de fenotipo mieloide (Figura 2). Dado que, en el contexto de LMA en recaída, la conducta terapéutica se modificaría en presencia de una mutación con una diana terapéutica específica, se realizó PCR para FLT3, identificándose la mutación FLT3-ITD. Al momento de la recaída, el paciente mantenía un ECOG de 1. En nueva valoración multidisciplinaria se aplicaron de nuevo las escalas: Barthel 50/100, Borg 3/10, fuerza 3/5, EORTC QLQ-C30 65/100, SPPB 7/12, MNA 16/30, MST 2/0, SARC-F 4/0, CAM negativo, escala de depresión geriátrica 2/15, GAD-7 1/21, FIM 74/126, Lawton y Brody 2/8, SF-36 35/100, Zarit 25/0 y Apgar familiar 18. Se discutió de nuevo al paciente en la Junta Multidisciplinaria y se consideró que continuaba siendo funcional y apto para continuar la terapia dirigida, por lo que se inició gilteritinib en monoterapia (120 mg/día).

En el primer ciclo presentó neutropenia febril; se documentaron orquiepididimitis, bacteriemia por Klebsiella spp. y neumonía micótica, por lo cual requirió manejo con varios ciclos de antibióticos y anfotericina liposomal. El segundo ciclo se inició 34 días después del inicio del primer ciclo, aún sin recuperación hematológica, según las guías de manejo, ya que se ha descrito que las respuestas al gilteritinib pueden ser tardías. Este segundo ciclo, de nuevo, fue complicado por neutropenia febril. Presentó, además, prolongación del QT, lo que obligó a suspender el tratamiento y a reiniciarlo con una dosis ajustada a 80 mg/día. Ante la persistencia de las citopenias, se decidió realizar un nuevo estudio de médula ósea que mostró una disminución significativa del recuento de blastos; se mantuvo suspendido el tratamiento por dos semanas. Al reinicio de la dosis ajustada, el paciente presentó una recuperación gradual de los recuentos, sin requerir soporte transfusional, manteniendo una adecuada calidad de vida, en vigilancia ambulatoria. El último hemograma, 120 días después del inicio del tratamiento, mostró: leucocitos de 5.730/mm³, neutrófilos de 2.010, hemoglobina de 10,1 g/dL y 90.000/mm³ de plaquetas.

El paciente fue incluido en el estudio observacional prospectivo institucional global evidencia–verificación–análisis (EVA) del Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), el cual fue aprobado bajo ACTA CEI-114, con el fin de garantizar el cumplimiento de las directrices éticas y la obtención del consentimiento informado.

**Tabla 1.**

Curso temporal del tratamiento y de la respuesta.

| Ciclo | Fecha | Dosis | Ajuste | Respuesta |
|---|---|---|---|---|
| **Primera línea** | | | | |
| 1 | ene-24 | VEN: 100 mg x 28<br>AZA: 100% de dosis | Venetoclax 100mg por uso concomitante con posaconazol. | 1.03% de blastos de predominio<br>mielomonocítico |
| 2 | mar-24 | VEN: 400 mg x 28<br>AZA: 100% de dosis | No | |
| 3 | may-24 | VEN: 400 mg x 21<br>AZA: 100% de dosis | Sí, toxicidad hematológica | |
| 4 | jul-24 | VEN: 400 mg x 14<br>AZA: 100% de dosis | Sí, toxicidad hematológica | |
| 5 | ago-24 | VEN: 400 mg x 14<br>AZA: 100% de dosis | No | Sin blastos. Cambios displásicos persistentes |
| 6 | nov-24 | VEN: 400 mg x 7<br>AZA: 100% de dosis | Sí, toxicidad hematológica | 0.8% de blastos con cambios displásicos persistentes. |
| 7 | ene-25 | VEN: 100 mg x 7<br>AZA: 75% de dosis | Sí, toxicidad hematológica<br>Administración de GSC-F | Mieloblastos 1-2%, p53<br>positivo en el 80%, siendo el 10% marcación intensa (3+) |
| 8 | abr-25 | VEN: 100 mg x 7<br>AZA: 75% de dosis | Sí, toxicidad hematológica<br>Administración de GSC-F | 50% de blastos mieloides, expresión débil de p53 |
| **Segunda línea** | | | | |
| 1 | may-25 | Gilteritinib 120 mg/día | No | 7.58% de blastos en MO |
| 2 | jul-25 | Gilteritinib 80 mg/día | Sí, toxicidad hematológica y prolongación de QT. | Independencia transfusional |
| 3 | ago-25 | Glitertinib 80mg/día | No | |
| 4 | sep-25 | Gilteritinib 80mg/día | No | |

## Discusión

La medicina de precisión se basa en la caracterización molecular avanzada, especialmente en la genética, para identificar alteraciones específicas del paciente y adaptar el tratamiento con el fin de aumentar la eficacia, reducir los efectos adversos y mejorar la supervivencia[1].

Las neoplasias hematológicas son heterogéneas y las clasificaciones recientes (OMS, ICC) incorporan la genética como prte central del diagnóstico, con alteraciones que definen entidades, aportan información pronóstica y, en algunos casos, predicen la respuesta terapéutica[2]. Las técnicas actuales, como NGS, permiten analizar millones de fragmentos de ADN y ARN y detectar variantes de un solo nucleótido (SNV), inserciones y deleciones (indels), variaciones en el número de copias (CNV) y translocaciones cromosómicas. La NGS se puede realizar utilizando paneles dirigidos en genes específicos (WES) o la secuenciación del genoma completo

(WGS) que, en comparación con métodos tradicionales como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la secuenciación de Sanger, genera un análisis más amplio en una sola prueba[3]. A su vez, la proteómica estudia a gran escala las proteínas, analizando su expresión, estructura, interacciones y modificaciones postraduccionales que alteran su función. Un ejemplo es la fosforilación de FLT3, un evento clave en la leucemogénesis y un marcador de señalización en LMA. Este enfoque ofrece una visión directa de los mecanismos del cáncer que la genómica no siempre capta[3].

Las neoplasias hematológicas fueron entre los primeros cánceres en los que se demostró de manera contundente la efectividad de terapias dirigidas contra blancos moleculares específicos. El descubrimiento del inhibidor de la quinasa de tirosina BCR-ABL1, producto de la fusión de los cromosomas 9 y 22 en la leucemia mieloide crónica, marcó un antes y un después en la historia de la hematología y la oncología. El imatinib transformó el tratamiento de esta enfermedad, al pasar de esquemas de tratamiento basados en agentes citotóxicos de amplio espectro, sin selectividad molecular, a un fármaco diseñado para atacar la base genética de la enfermedad. A partir de este hito, se consolidó un cambio de paradigma que abrió el camino al desarrollo de múltiples terapias dirigidas a otras neoplasias hematológicas, incluidos inhibidores de FLT3, JAK, IDH1/2, BCL2, BTK y PI3K. Más recientemente, este concepto de medicina de precisión se ha expandido a nuevas plataformas terapéuticas, como los anticuerpos biespecíficos y las células T con receptores de antígeno quiméricos (CAR-T), que continúan redefiniendo las posibilidades de tratamiento en hematología[1].

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia clonal de células hematopoyéticas caracterizada por la acumulación de formas celulares con diferentes grados de bloqueo en la maduración y la supresión de la hematopoyesis normal. La LMA presenta una gran heterogeneidad morfológica, inmunofenotípica, genética y epigenética, lo que condiciona la respuesta terapéutica y la supervivencia[4]. La LMA representa el 1% de todos los cánceres, pero tiene un impacto significativo debido a la alta mortalidad asociada. En Estados Unidos, en 2024 se estimaron 62.770 casos nuevos y 11.220 muertes por LMA. Afecta sobre todo a adultos mayores, con una edad media de diagnóstico de 68 años[5]. En los últimos 10–15 años se han identificado vías de señalización críticas y diversas dianas moleculares e inmunológicas, lo que ha impulsado terapias de precisión. En la actualidad se transita de los tratamientos generales a un enfoque ajustado a cada LMA, lo que marca un cambio de paradigma con potencial transformador[4].

En la LMA del adulto mayor, la edad cronológica no debe ser el único criterio terapéutico. Pacientes físicamente aptos pueden ser infratratados, mientras que quienes presentan vulnerabilidades no reconocidas corren riesgo de complicaciones en esquemas intensivos. Aunque un ECOG >2 se asocia a un mal pronóstico, no detecta limitaciones en valores <2. La valoración geriátrica integral —función física, comorbilidades, cognición y salud emocional— mejora la selección terapéutica y la planificación paliativa[6].

El venetoclax (VEN) es un inhibidor de la proteína antiapoptótica BCL2, que está sobreexpresada en los pacientes con LMA y se asocia a un pobre pronóstico. La combinación de venetoclax (VEN) con 5-azacitidina (AZA) o citarabina en dosis bajas (LDAC) en primera línea, para pacientes mayores no aptos para terapias de inducción intensivas y trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (aloTPH), logra tasas de remisión completa (CR) del 61% y de recuperación hematológica incompleta del 54%. Los estudios de fase 3 (VIALE-A y VIALE-C) confirmaron su beneficio en respuesta y supervivencia, consolidando al esquema AZA-VEN

como el estándar en pacientes con LMA que no son candidatos a quimioterapia intensiva. En estudios del mundo real, los resultados fueron inferiores: la mediana de exposición fue de 3,6–7 meses (frente a los 7 meses en VIALE-A); la supervivencia global (SG) fue de 9,2–12,7 meses vs. 14,7 meses, y el síndrome de lisis tumoral bioquímico alcanzó hasta 18% vs. 1%. La mielosupresión es la principal limitación para mantener los ciclos[7].

FLT3 es una tirosina cinasa de membrana (RTK) expresada en células madre y progenitoras hematopoyéticas (CD34+), cuya pérdida se observa en células diferenciadas. En la LMA, las duplicaciones internas en tándem (ITD) ocurren en más del 25% de los casos y se asocian a un mal pronóstico; las mutaciones del dominio tirosina cinasa (TKD), presentes en ~5%, confieren un fenotipo menos adverso[8]. Los pacientes con LMA y mutación FLT3 rara vez alcanzan respuestas significativas con la quimioterapia de rescate convencional, que además suele producir toxicidades limitantes en adultos mayores. El gilteritinib es un inhibidor oral, potente y selectivo de FLT3, que ha demostrado una actividad relevante como agente único en esta población de alto riesgo. En el estudio de fase 3 ADMIRAL, pacientes con LMA en recaída o refractaria con mutación en FLT3 recibieron gilteritinib o quimioterapia de rescate convencional. La mayoría había presentado recaída (60%), el 13% había usado previamente un inhibidor de FLT3 y cerca del 20% se había sometido a alo-TPH. La mediana de supervivencia global fue de nueve meses con gilteritinib frente a cinco meses con el grupo control (HR=0,665; IC 95%: 0,518–0,853; p=0,0013), con una supervivencia a dos años del 20,6% vs. 14,2%. La incidencia acumulada de recaída a dos años tras RC fue del 75,7%, con pocas recaídas después de los 18 meses. De los 247 pacientes tratados con gilteritinib, 49 estaban vivos después de dos años en comparación con 14 de 124 en el grupo control; 26 de ellos sin recaída, 18 tras TPH, 16 reiniciando gilteritinib como mantenimiento[9,10].

Fármacos de precisión como gilteritinib aportan beneficios, pero solo un 20% de los pacientes logra RC con recuperación hematológica y ninguno se cura sin aloTPH. La resistencia puede deberse a mutaciones específicas en el blanco o a mutaciones emergentes (p. ej., RAS en tratados con inhibidores de FLT3). Además, el microambiente medular alterado en las neoplasias mieloides de alto riesgo puede limitar la eficacia de terapias dirigidas y constituir un blanco terapéutico. El desafío sigue siendo asignar fármacos dirigidos desde el inicio mediante diagnósticos de precisión[11].

## Conclusión

Este caso ilustra cómo la medicina de precisión ha transformado el tratamiento de la LMA en pacientes mayores que no son candidatos a terapias intensivas. El uso inicial de azacitidina-venetoclax permitió alcanzar una remisión completa con buena calidad de vida que se mantuvo durante 16 meses. En el estudio VIALE, la mediana de supervivencia global en el brazo de control fue de 9,6 meses. La supervivencia de la población mayor de 80 años en la vida real es aún más desalentadora: según el registro sueco de LMA, la mediana de supervivencia fue de 81 días[12]. En el momento de la recaída, la identificación de la mutación FLT3-ITD permitió tratar al paciente con gilteritinib, lo que le ha reportado un beneficio clínico evidente y le ha permitido alcanzar una supervivencia de, al menos, cuatro meses en remisión parcial y lograr independencia transfusional. Este caso demuestra cómo el cambio de paradigma hacia la integración de diagnósticos moleculares y terapias dirigidas en el proceso de atención tiene un impacto real en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con LMA.

**Financiamiento** Ninguno.

**Conflicto de interés** Los autores declaran no tener relaciones de interés comercial o personal en el marco de la investigación que condujo al reporte del caso.

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

## Referencias


1. Rosenquist R, Fröhling S, Stamatopoulos K. Precision medicine in cancer: A paradigm shift. Semin Cancer Biol. [Internet]. 2022;84:1-2. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.05.008

2. Rosenquist R, Bernard E, Erkers T, Scott DW, Itzykson R, Rousselot P, Soulier J, Hutchings M, Östling P, Cavelier L, Fioretos T, Smedby KE. Novel precision medicine approaches and treatment strategies in hematological malignancies. J Intern Med. [Internet]. 2023;294(4):413-436. Disponible en: https://doi.org/10.1111/joim.13697

3. Khoury R, Raffoul C, Khater C, Hanna C. Precision Medicine in Hematologic Malignancies: Evolving Concepts and Clinical Applications. Biomedicines. [Internet]. 2025;13(7):1654. Disponible en: https://doi.org/10.3390/biomedicines13071654

4. Döhner H, Wei AH, Löwenberg B. Towards precision medicine for AML. Nat Rev Clin Oncol. [Internet]. 2021;18(9):577-590. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41571-021-00509-w

5. Costa A, Scalzulli E, Carmosino I, Ielo C, Bisegna ML, Martelli M, Breccia M. Clinical and biological advances of critical complications in acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma. [Internet]. 2025;66(3):400-419. Disponible en: https://doi.org/10.1080/10428194.2024.2425051

6. Woods JD, Klepin HD. Geriatric Assessment in Acute Myeloid Leukemia. Acta Haematol. [Internet]. 2024;147(2):219-228. Disponible en: https://doi.org/10.1159/000535500

7. Wei AH, Loo S, Daver N. How I treat patients with AML using azacitidine and venetoclax. Blood. [Internet]. 2025;145(12):1237-1250. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood.2024024009

8. Urrutia S, Takahashi K. Precision medicine in AML: overcoming resistance. Int J Hematol. [Internet]. 2024;120(4):439-454. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s12185-024-03827-8

9. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. N Engl J Med. [Internet]. 2019;381(18):1728-1740. Disponible en: https://doi.org/10.1056/nejmoa1902688

10. Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, Strickland S, Wang ES, Atallah E, et al. Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. Blood. [Internet]. 2022;139(23):3366-3375. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood.2021011583

11. Hochman MJ, Muniz JP, Papadantonakis N. Precision Medicine in Myeloid Neoplasia: Challenges and Opportunities. J Pers Med. [Internet]. 2025;15(2):49. Disponible en: https://doi.org/10.3390/jpm15020049

12. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt AS, Hagberg O, Höglund M, Swedish Acute Leukemia Registry Group. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. [Internet]. Blood. 2012;119(17):3890-9. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-379008

Revista Colombiana de
Hematología y Oncología
Biología molecular tumoral: de la básica a la clínica • Volumen 13 - Número 1
Suplemento 1



# Agradecimientos a los evaluadores Biología molecular tumoral: de la básica a la clínica

La *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* agradece el trabajo de revisión realizado por los evaluadores para esta edición.

| | |
|---|---|
| Alejandro Ruiz (Colombia) | Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo |
| July Rodríguez (Colombia) | Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer – FICMAC |
| Briegel de las Salas (Colombia) | Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo |
| Edwin Pulido (Colombia) | Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo |
| Bruna Pellini (Estados Unidos) | Moffitt Cancer Center, Tampa, US. |
| Andrés Vecino (Estados Unidos) | Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo |
| Jairo Zuluaga (Colombia) | Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo |
| Ángel Heredia (México) | Instituto Nacional de Cancerología – INCaN, México. |
| Bonell Patiño (Estados Unidos) | University of California San Francisco, US. |
| Leonardo Rojas (Colombia) | Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo |
| Diego de Miguel Pérez (España) | Ohio University, US |

| | |
|---|---|
| Martín Ángel (Argentina) | Instituto Fleming, Buenos Aires, Argentina |
| Claudio Martín (Argentina) | Instituto Fleming, Buenos Aires, Argentina |
| Oscar Arrieta (México) | Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México |
| Liliana Gutiérrez (Colombia) | Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo |
| Noemí Reguart (España) | Hemato-Oncólogos de Imbanaco, Cali, Valle |
| William Mantilla (Colombia) | Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo |
| Juan Esteban García (Colombia) | Hemato-Oncólogos de Imbanaco, Cali, Valle |
| Virginia Abello (Colombia) | Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo |
| Gonzalo Recondo (Argentina) | CEMIC, Buenos Aires, Argentina |
| Carmén Balañá (España) | Instituto Catalán de Oncología – ICO, Barcelona, España |
| Adriana Aya (Colombia) | Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo |
| Carlos Eduardo Bonilla (Colombia) | Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo |
| Natalia Sánchez (Colombia) | Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo |
| Arturo Loaiza (Estados Unidos) | MasiveBio, US. |
| Sandra Leguizamon (Colombia) | Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo |
| Carlos Castillo (Colombia) | Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo |
| Rafael Rosell (España) | Instituto Catalán de Oncología – ICO, Barcelona, España |
| Lina Abenoza (España) | Instituto Catalán de Oncología – ICO, Barcelona, España |




**ACHO**
Cra. 7A N° 123-25 Oficina 3
Bogotá, D.C., Colombia
Tel.: (601) 745 0664
www.acho.com.co