

Biología molecular de los tumores malignos en México: Claves para una oncología de precisión

Molecular Biology of Malignant Tumors in Mexico: Key Insights for Precision Oncology

Eduardo Miguel Navarrete Medina^a, Abril Reneé Arredondo Valdez^a, Diana Carrillo Green^a, Jesús Gabriel García Corredor^a, Francisco Javier Ponce Ocampo^a, Clara Ibet Juárez Vázquez^{a,*}

^a Facultad de Medicina, Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Guadalajara. Zapopan, Jalisco

* autor por correspondencia

RESUMEN

El cáncer es una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial y representa un problema de salud pública creciente en México, donde se reportan más de 190,000 casos anuales. Este trabajo aborda los cinco tipos de neoplasias malignas con mayor relevancia epidemiológica en el país: cáncer mamario, colorrectal, pulmonar, cervicouterino y prostático, mediante una revisión de la literatura centrada en su biología molecular.

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura científica en bases de datos reconocidas para compilar información actualizada sobre la epidemiología, patogenia y perfiles histopatológicos y moleculares de estos tumores. Se incluyeron mutaciones clave en genes como TP53, KRAS, BRCA1/2 y EGFR; se destaca su papel en la progresión tumoral, el pronóstico y las opciones terapéuticas.

La evidencia reciente muestra que estas mutaciones influyen directamente en el desarrollo y manejo del cáncer. Por ejemplo, las mutaciones en BRCA1/2 se asocian con cáncer de mama y de ovario hereditario, mientras que las presentes en KRAS y EGFR impactan en cáncer colorrectal y pulmonar. El conocimiento de biomarcadores moleculares ha permitido implementar terapias dirigidas, aunque su acceso en México continúa siendo limitado.

Este trabajo contribuye al entendimiento de las bases moleculares del cáncer en el contexto mexicano, proporcionando una herramienta científica y educativa para integrar estos conocimientos en la práctica cotidiana. Promover la adopción de la biología molecular es esencial para mejorar la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer, avanzando hacia una oncología de precisión en el país.

Palabras clave: Cáncer, Biología molecular, Medicina de precisión.

ABSTRACT

Cancer is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, it represents a growing public health problem in Mexico, where more than 190,000 cases are reported annually. This study focuses on the five types of malignant neoplasms with the greatest epidemiological relevance in the country: breast, colorectal, lung, cervical, and prostate cancer. The study reviews the literature on their molecular biology.

A comprehensive search of scientific literature in recognized databases was conducted to compile updated information on the epidemiology, pathogenesis, histopathological and molecular profiles of these tumors. Key mutations in genes such as TP53, KRAS, BRCA1/2, and EGFR were included, thereby highlighting their role

Para su selección, como primer paso se consultó la base de datos del Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), gestionada por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), accediendo a <https://gco.iarc.fr> en junio de 2021. Se eligieron los tumores con mayor mortalidad estimada ajustada por edad en ambos sexos. Si bien el cáncer gástrico ocupaba el quinto lugar de incidencia global, se optó por incluir el cáncer cervicouterino dada su alta incidencia histórica y relevancia en la salud femenina mexicana.

La estrategia de búsqueda se llevó a cabo entre marzo de 2021 y marzo de 2022 mediante las bases de datos biomédicas especializadas: PubMed, EBSCO, Clinical Key, Springer, ProQuest, SciELO y New England Journal of Medicine. Se aplicaron términos MeSH y palabras clave en inglés y español, combinando los siguientes operadores:

“cancer AND (oncogene OR suppressor gene)” AND (breast OR colon OR cervical OR prostate OR lung).

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- Publicaciones a partir del año 2018.
- Estudios en humanos.
- Idioma español o inglés.
- Artículos originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos o revisiones narrativas con sustento molecular.

Los resultados se filtraron por tipo de tumor, seleccionando artículos que describieran aspectos histológicos, genéticos y moleculares. No se aplicó evaluación de riesgo de sesgo debido a la naturaleza narrativa del trabajo.

Además de la literatura científica revisada, se consultaron recursos digitales de referencia especializados, particularmente www.cancer-genetics.org, www.genecards.org y www.pathologyoutlines.com, con el fin de complementar la información molecular incluida en las tablas comparativas. Estos sitios ofrecen datos actualizados sobre genes, mutaciones, vías de señalización y clasificaciones histológicas que, por su carácter estructurado y clínicamente orientado, permiten sistematizar información dispersa en la literatura y facilitar su interpretación por parte del lector clínico o académico. El flujo completo de trabajo se resume en la Figura 1.

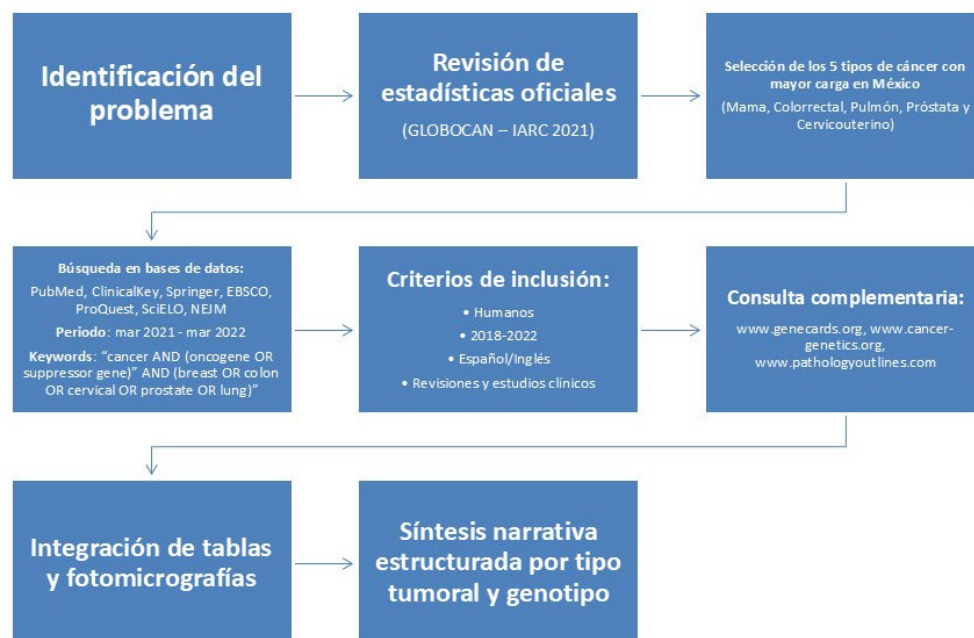


Figura 1. Diagrama de flujo de la metodología empleada para la selección y análisis de fuentes.

3. Resultados y discusión

3.1 Carcinoma de mama

3.1.1 Epidemiología

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en mujeres mexicanas, y segundo lugar a nivel mundial. Se estima que para 2012 hubo 1.67 millones de casos nuevos, lo cual representa 25 % de todas las neoplasias malignas diagnosticadas en mujeres (The Global Cancer Observatory, 2022). En México, al igual que el resto del mundo, el tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma ductal infiltrante y requiere diagnóstico histopatológico (Figura 2) (Harbeck et al., 2019; Rojas-Sosa et al., 2020).

3.1.2 Patogenia y biología molecular

Durante el desarrollo tumoral, se considera que existe proliferación celular excesiva en el epitelio de los ductos mamarios sin necesidad de un estímulo externo. Tanto la mutación de novo como la alteración hereditaria que llevan al cáncer mamario se han asociado con la exposición sostenida a estrógenos. Existen numerosos genes cuyas mutaciones están asociadas con cáncer de mama, como lo son: TP53 (35-41% de los casos), PIK3CA (30-35%), MYC (20%), PTEN (3-16%), CCND1 (16%), ERBB2/HER2 (13%), FGFR1 (11%), GATA3 (10%), AKT1 (3.4 %) y BRCA1/2 (2-3%); muchas de estas mutaciones pueden heredarse y derivar en un síndrome neoplásico familiar (Varol et al., 2018; Harbeck et al., 2019; Li et al., 2018).

En condiciones normales, las vías RAS/MEK/ERK y PIK3CA/AKT1 son las encargadas de la defensa celular del proceso de apoptosis. Cuando se producen mutaciones en los genes que codifican las proteínas involucradas en estas vías, las células se vuelven incapaces de llegar a la muerte celular programada cuando, lo que lleva a la inmortalización y crecimiento celular descontrolado (Harbeck, et al. 2019) (Li et al., 2018).

Para la tipificación molecular del carcinoma mamario se utilizan los siguientes marcadores: receptores de estrógeno (ER), receptores de progesterona (PR), receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2) y Ki-67 (índice de proliferación celular). De acuerdo con la presencia de estos marcadores en el tejido tumoral, se distinguen tres fenotipos principales: luminal (con presencia de receptores hormonales, subclasificados como A y B), HER2 enriquecido (con sobreexpresión de HER) y triple negativo (sin expresión de receptores hormonales ni de HER2) (Harbeck et al., 2019).

Esta clasificación se correlaciona con los grados histológicos, así como con el pronóstico de los pacientes, gran parte de la investigación en cáncer de mama se centra en comprender mejor el comportamiento de cada subtipo molecular (Gao et al., 2020).

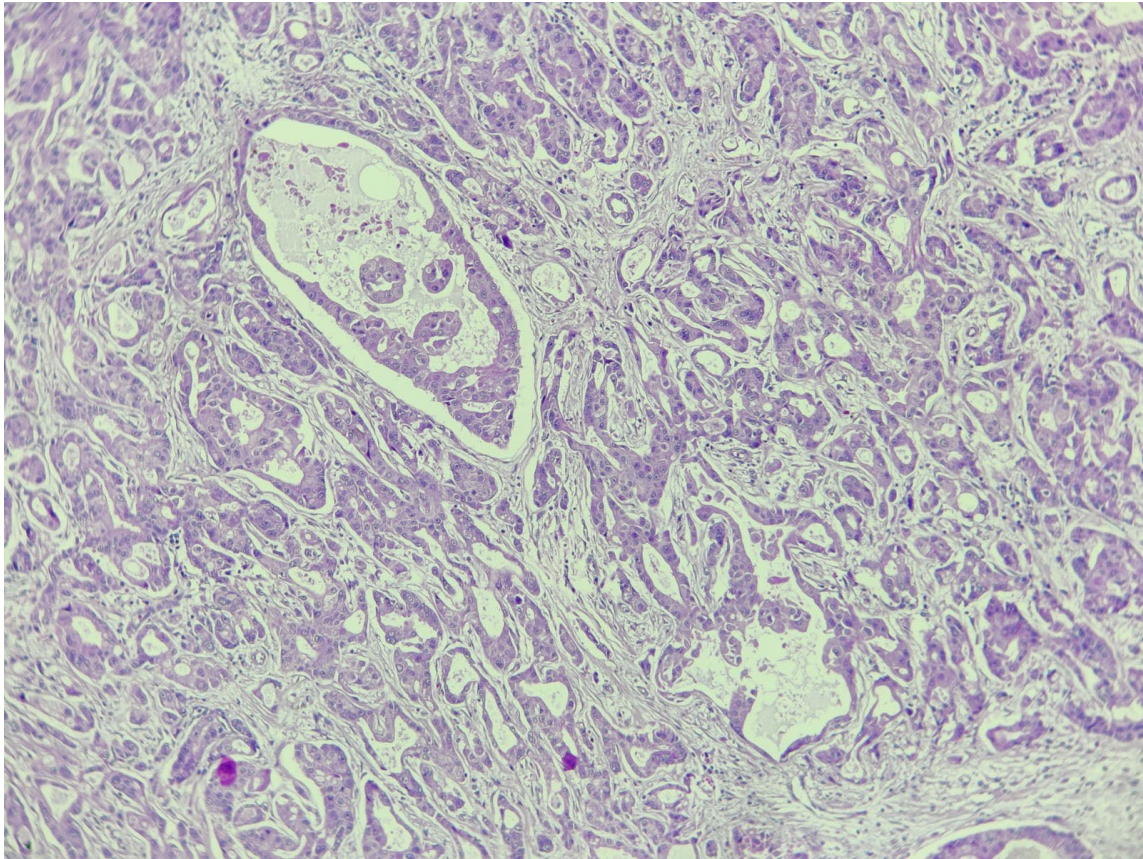


Figura 2. Adenocarcinoma ductal infiltrante de la mama. Neoplasia maligna compuesta por distorsión de la arquitectura ductal con glándulas fusionadas y desmoplasia (HE, 100x). Cortesía del Dr. Eduardo Navarrete.

3.1.3 Genes y proteínas involucrados

MYC. El proto-oncogén *MYC* está comúnmente amplificado en muchos tipos de cáncer. Se localiza en el cromosoma 8 y codifica para una proteína que funge como factor transcripcional importante para el crecimiento, metabolismo, proliferación y diferenciación celular, así como para la apoptosis. La sobreexpresión y/o amplificación de *MYC* predispone a peor pronóstico en algunos subtipos de pacientes con cáncer de mama, en supervivencia global y periodo libre de enfermedad, principalmente en los del subtipo HER2 enriquecido (Batistatou et al., 2018).

HER2. El gen del receptor epidérmico humano tipo 2 es un oncogén que se encuentra amplificado en 13-15% de los cánceres mamarios, activando la vía de HER2. Este gen es miembro de la familia de receptores de factor crecimiento epidérmico, proteínas transmembranales con múltiples funciones en diversos tejidos del ser humano (Gao et al., 2020; Harbeck et al., 2019). La vía de señalización de HER2 activa la proliferación y supervivencia celular, asimismo promueve la metástasis y adhesión tumoral por diferentes mecanismos vinculados con la vía RAS y PI3K/AKT/MAPK (Harbeck et al., 2019).

BRCA1 y BRCA2. Una de las funciones más importantes de los genes *BRCA1* (17q21) y *BRCA2* (13q13) consiste en mantener la integridad cromosómica por mecanismos reparadores del ADN. El cáncer de mama producido por mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* se genera como respuesta a mutaciones en ambos alelos del gen (Harbeck et al., 2019) (Varol et al., 2018; Macedo et al., 2019). Los pacientes con mutaciones en *BRCA1* tienen riesgo mucho mayor de cáncer, se estima riesgo de por vida de 80 % para cáncer de mama y de 40 -64% para cáncer de ovario, según el tipo de mutación que se presente (Fu et al., 2022).

Cerca del 75 % de las mujeres portadoras de mutaciones en el gen *BRCA1* tienen fenotipo triple negativo; y suelen diagnosticarse en mujeres que aún se encuentran en su periodo de vida fértil (Varol et al., 2018; Fu et al., 2022; Orozco-Hernández et al., 2018). No obstante, en poblaciones

latinoamericanas, la información sobre variabilidad genética en supresores tumorales como *BRCAl/2* y *TP53* resulta bastante limitada (Urbina-Jara et al., 2021).

P-cadherina. La P-cadherina es una glicoproteína transmembranal involucrada en la adhesión celular dependiente de calcio, es reconocida como una diana terapéutica contra el cáncer. En mama, es una proteína indispensable para el desarrollo y mantenimiento de la arquitectura glandular normal. Se ha visto que su sobreexpresión predice un peor pronóstico en las pacientes con carcinoma. Del mismo modo, la expresión de P-cadherina en los tumores influencia la dediferenciación y promueve la invasión ganglionar (Qi et al., 2020). También se ha encontrado que esta proteína interfiere en la migración celular, invasión loco regional y capacidad metastática (Xi et al., 2019).

PTEN. El homólogo de fosfatasa y tensina eliminado en el cromosoma 10 (*PTEN*, por sus siglas en inglés) es una fosfatasa que actúa como supresor tumoral, principalmente por su actividad como fosfatasa lipídica. Es capaz de inhibir la vía PI3K-AKT y con esto frenar el ciclo celular, limitar la proliferación celular, mantener la estabilidad genómica y regular el microambiente inmunológico. En cáncer de mama, se ha visto mutación en *PTEN* principalmente en casos con fenotipo triple negativos y confiere mal pronóstico (Chai et al., 2022).

TP53. El gen *TP53*, que codifica para la proteína supresora tumoral p53, se considera el gen mutado más prevalente en la mayoría de las neoplasias malignas del ser humano, incluido cáncer de mama; dicha proteína tiene una función esencial para la estabilidad genética y la progresión del ciclo celular (Duffy et al., 2018). El síndrome familiar asociado con mutaciones germinales en este gen se conoce como Síndrome Li Fraumeni, por lo cual es indispensable el tamizaje molecular en pacientes con cáncer de inicio temprano, incluyendo casos de carcinoma mamario (Fortuno et al., 2018).

Recientemente se han estudiado múltiples fármacos capaces de reactivar a p53 y recuperar su estado “no mutado”, principalmente en modelos tumorales preclínicos. La utilidad clínica de estos medicamentos nuevos podría mejorar drásticamente el pronóstico de los pacientes con cáncer de mama (Duffy et al., 2018). La detección de polimorfismos en p53 también podría ser útil en la detección preclínica del cáncer mamario (Diakite et al., 2020).

Ciclinas D. Las ciclinas de tipo D, son proteínas indispensables para la regulación del ciclo celular, tanto en la progresión a la fase G1 como en el proceso de replicación del ADN. Su expresión anómala se ha descrito en casi todos los tumores del ser humano y dicha expresión suele ser usada como marcador pronóstico. Actualmente se considera que la ciclina D1 y la D3 son las más implicadas en cáncer de mama, cuya expresión suele ser directamente proporcional a la expresión de receptores hormonales e inversamente proporcional al grado de diferenciación (Ding et al., 2019).

STAT3. Los factores de transcripción (FT) son proteínas con dominios que se unen al ADN y activan genes de manera específica. En cáncer de mama, la familia de FT más prominente es la de los “Transductores de Señales y Activadores de la Transcripción” (STAT, por sus siglas en inglés) cuyos miembros van del 1 al 6. En particular, STAT3 se ha visto vinculado con la activación de ciclina D1, c-myc y bcl-2, lo cual promueve el crecimiento celular y frena la apoptosis; del mismo modo se ha visto que juega un papel muy importante en la proliferación, progresión y quimio resistencia tumoral (Ma et al., 2020; Qin et al., 2019).

3.2 Carcinoma colorectal.

3.2.1 Epidemiología

El cáncer colorrectal (CRC) es la tercera causa de cáncer a nivel mundial, su prevalencia ha aumentado por factores de riesgo como hábitos alimenticios, sedentarismo y obesidad. Actualmente el cáncer de colon presenta una incidencia anual de 1'096,601 casos (riesgo acumulado de 1.31 %) y mortalidad de 551.269 casos (riesgo acumulado de 0.54%) (The Global Cancer Observatory, 2022). En México, ocupa el tercer lugar de mortalidad para todos los cánceres de ambos sexos (7.8%), siendo más frecuente en el sexo masculino (9.1%) en el cual ocupa el segundo lugar, seguido por el cáncer de próstata; en el sexo femenino la mortalidad se encuentra en el quinto lugar (6.8%) (The Global Cancer Observatory, 2022).

3.2.2 Patogenia y biología molecular

Según el origen de sus mutaciones, los CRC se pueden clasificar en tres grupos: Esporádico (70%), familiar (25%) y heredado (15%) (Alzahrani et al., 2021), algunos ejemplos incluyen el síndrome Lynch, la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), síndrome de Peutz-Jeghers, poliposis juvenil, entre otros (Ma et al., 2018).

Se ha demostrado que el pronóstico del cáncer de colon depende de la afectación local, la infiltración ganglionar regional, la invasión linfática y/o vascular, los márgenes quirúrgicos en contacto con células tumorales, la elevación preoperatoria del antígeno carcinoembrionario y el grado histológico (Figura 3) (Saúl Lino-Silva et al., 2018).

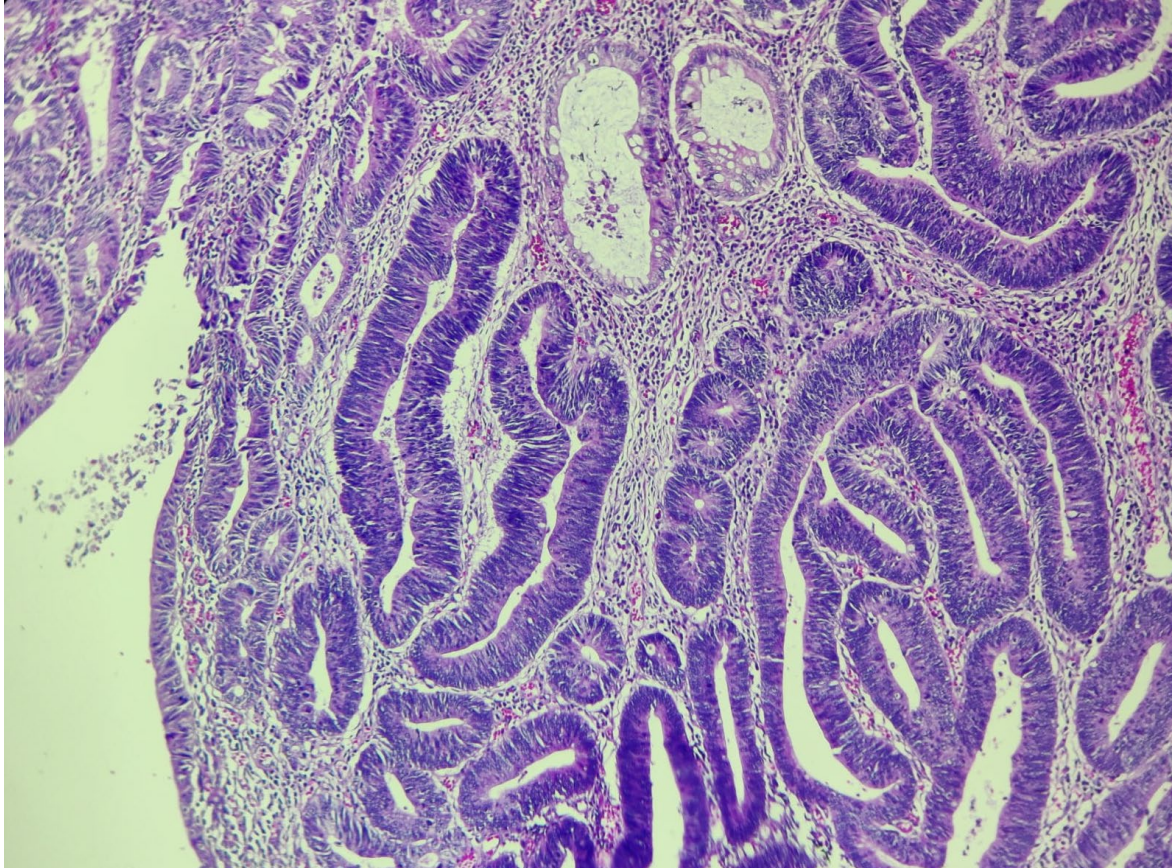


Figura 3. Adenocarcinoma invasor de colon. Tumor maligno compuesto por glándulas fusionadas, con patrón “espalda con espalda”, displasia marcada e hiperchromasia (HE, 100x). Cortesía del Dr. Eduardo Navarrete.

3.2.3 Genes involucrados

APC (“Adenomatous Poliposis Coli”). Gen supresor tumoral que regula normalmente el ciclo celular por medio de la vía WNT/beta-catenina, en las células del epitelio intestinal. En la vía “clásica” del carcinoma colorrectal, el gen *APC* está ausente o inactivado, lo cual causa acumulación de beta-catenina y activación excesiva de genes como *MYC* y *ciclina D1*, descritos previamente. Se conocen más de 700 mutaciones posibles para el gen *APC*, la mayoría han sido descritas en la PAF (Bhalla et al., 2018).

TP53. Descrito previamente, su proteína p53 funciona como reguladora del ciclo celular, promotora de la reparación del ADN, proteína pro-apoptótica y reguladora de la transcripción génica. El polimorfismo más estudiado de p53 se da en el codón 72 del exón 4 (rs1042522), lo cual puede provocar un cambio de guanina por citosina y por ende una sustitución de arginina por prolina. Este polimorfismo Arg72Pro se ha visto asociado en con cáncer de colon en poblaciones particulares del

continente asiático (Zhang et al., 2018). Las mutaciones en p53 también se han asociado con mayor riesgo de metástasis en carcinoma de colon (Huang et al., 2018).

KRAS (“Kirsten RAt Sarcoma viral antígen”). Se considera la mutación más común del proto-oncogén *RAS*, que codifica para la proteína K-Ras la cual promueve las vías Ras-Raf-MEK-ERK y la PI3k/AKT, indispensables para el crecimiento y proliferación celular. Esta mutación se suele asociar con alteración en *TP53* en tumores infiltrantes o con displasia de grado alto. Se considera uno de los oncogenes más frecuentemente encontrados en el ser humano; en cáncer de colon se ha asociado con metástasis e invasión a ganglios linfáticos (Bhalla et al., 2018; Huang et al., 2018).

PTEN (Homólogo de Fosfatasa y Tensina). Constituye uno de los genes supresores tumorales más importantes en la oncología moderna. Juega un rol esencial en la vía proliferativa PTEN/PI3K/AKT, la pérdida en su función conlleva aumento en la actividad de *AKT*, que participa en la proliferación celular, el metabolismo de la glucosa, la transcripción génica, la apoptosis y la migración celular (Liu et al., 2020). *PTEN* se ha visto inactivado en un 60-70 % de los carcinomas colorrectales, juega un papel crucial en el inicio y el desarrollo de este tipo de tumores, por lo cual se considera una diana terapéutica potencial (Liu et al., 2020).

DCC (Deleted in Colorectal Cancer). Su inactivación promueve la capacidad metastásica de las células neoplásicas (Bhalla et al., 2018).

SMAD2 y SMAD4. Fungen como supresores tumorales efectores para la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) (Bhalla et al., 2018).

3.3 Carcinoma pulmonar (No microcítico)

3.3.1 Epidemiología

Para 2020, el carcinoma pulmonar sigue siendo la neoplasia con mayor incidencia en hombres de cualquier edad, mientras que en mujeres ocupa el segundo lugar, después de cáncer de mama (The Global Cancer Observatory, 2022). Con respecto a mortalidad, a nivel mundial se considera la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la segunda en mujeres (después de carcinoma mamario) (The Global Cancer Observatory, 2022).

En México, con información del 2012, la incidencia es de 7.5 casos por 100,000 habitantes y la mortalidad de 6.7 casos por 100,000 habitantes. Las estadísticas oficiales más recientes lo posicionan como la tercera causa de muerte en población general y la tercera causa de muerte en hombres (Sánchez-Ríos et al., 2019).

3.3.2 Patogenia y biología molecular

Los tumores malignos pulmonares más comunes son los carcinomas, los cuales se pueden dividir para su estudio en Carcinoma Pulmonar de Células Pequeñas (CPCP) y Carcinomas Pulmonares de Células No Pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) (Sánchez-Ríos et al., 2019).

Los NSCLC constituyen actualmente más del 85% de los casos de carcinoma pulmonar, el subtipo más frecuente suele ser adenocarcinoma (Figura 4), seguido por el escamoso o epidermoide y en menor frecuencia algunos otros tipos como el carcinoma de células grandes (Sánchez-Ríos et al., 2019). Lamentablemente más del 60% de los casos son diagnosticados en estadios avanzados, lo cual disminuye significativamente las estrategias terapéuticas (Qin et al., 2020).

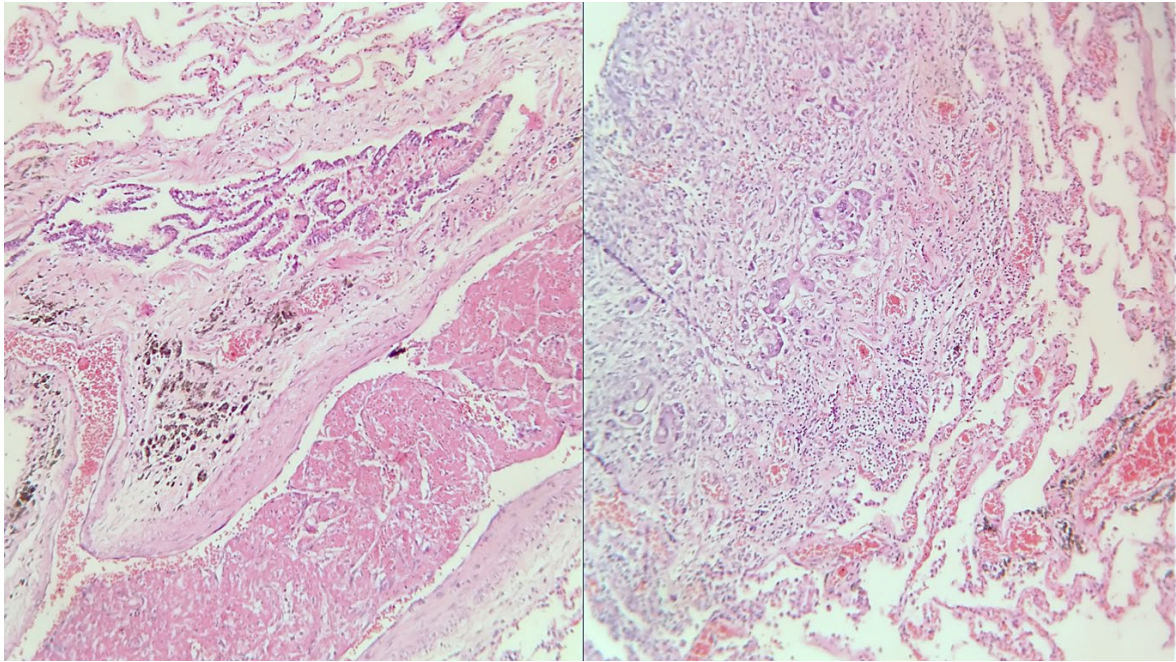


Figura 4. Carcinoma pulmonar de células no pequeñas. Tumor maligno compuesto por glándulas irregulares, con pleomorfismo nuclear e invasión estromal, así como daño alveolar y antracosis (HE, 40x). Cortesía del Dr. Eduardo Navarrete.

Una de las cascadas moleculares oncológicas más importantes, identificada recientemente, es la ERK- MAPK (“Extracelular signal Regulated Kinase - Mitogen Activated Protein Kinase”). En esta cascada, las mutaciones activadas en EGFR, RAS y RAF, llevan a la transformación maligna con la subsecuente expresión oncogénica (Casallas Gómez, 2021).

Un mediador importante para esta cascada es el factor 1 asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAF1), es capaz de interactuar directa o indirectamente con múltiples miembros de la familia TNFR y es capaz de regular la vía BRAF/MEK/ERK en NSCLC (Wang et al., 2018).

3.3.3 Genes involucrados

EGFR. La mutación más frecuente y estudiada en los NSCLC se presenta en el gen del receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (*EGFR*, *ErbB1* o *HER1*); dicha mutación permite a las células tumorales mantener estímulos de supervivencia independientes de ligando (Linardou et al., 2019; Wee & Wang, 2017). Existen actualmente fármacos específicamente diseñados contra células tumorales con esta mutación llamados inhibidores de la tirosina cinasas del EGFR (EGFR-TKI), por ejemplo, gefitinib, erlotinib, icotinib, afatinib u osimertinib (Qin et al., 2020; Sepúlveda-Hermosilla et al., 2021).

KRAS. Como se mencionó previamente, los genes homólogos del sarcoma murino (*KRAS*, *NRAS*, Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog) son los oncogenes más frecuentes del ser humano (Chevallier et al., 2021).

Las proteínas KRAS son parte de una familia pequeña de GTPasas vinculadas con las vías proliferativas más importantes como MAPK/ERK, y PI3K/AKT/mTOR (Chevallier et al., 2021). *KRAS* se considera la mutación más común en población occidental con NSCLC, con prevalencia que varía de 25 a 30%, y se considera mutuamente excluyente a la mutación del *EGFR* (Landre et al., 2022). La mutación en *KRAS* es significativamente más común en población fumadora o exfumadora en comparación con pacientes no fumadores (Landre et al., 2022).

ALK. La cinasa del linfoma anaplásico (*ALK*) es una cinasa de tirosina de un receptor transmembranal, capaz de activar múltiples cascadas proliferativas oncogénicas como PI3K/AKT, Crkl-C3G, MEK) 5-ERK5, (JAK)-STAT y MAPK (Chevallier et al., 2021). Las mutaciones en *ALK*, se presentan en 4 a 7 % de los casos de NSCLC, específicamente en adenocarcinomas (Sepúlveda-

Hermosilla et al., 2021).

Existe tratamiento dirigido con inhibidores de la tirosina cinasas de ALK (ALK-TKI), siendo crizotinib el fármaco más estudiado para pacientes con la mutación, el cual está aprobado en distintos países de Latinoamérica, comúnmente como esquema de primera o segunda línea (Sepúlveda-Hermosilla et al., 2021; Shaw et al., 2019).

ROS1. Este gen codifica para un receptor de tirosina cinasa, es estructuralmente similar a *ALK*, pero con ligando desconocido. Se describió en un inicio en glioblastomas, pero esta mutación es común también en NSCLC (Chevallier et al., 2021). La incidencia varía de 1 a 3 % de los casos, presenta múltiples posibles dianas terapéuticas por medio de TKI's, como crizotinib (descrito previamente) (Shaw et al., 2019).

3.4 Carcinoma cervicouterino.

3.4.1 Epidemiología

El carcinoma cervicouterino (CACU) es un tumor originado en el epitelio de la unión escamocolumnar del cuello uterino; se asocia con la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), cuyos serotipos VPH - 16 y - 18 son responsables de más del 78% de los casos de cáncer (Kori & Arga, 2018).

De acuerdo con cifras del GLOBOCAN, el CACU se considera actualmente la quinta causa de cáncer en México y la tercera causa de muerte a nivel mundial, representando el 6.5% del total de casos nuevos de cáncer (The Global Cancer Observatory, 2022). En las últimas dos décadas, la incidencia de CACU en países occidentales se ha reducido significativamente, gracias a las medidas de vacunación masiva en población en riesgo (mujeres a punto de iniciar edad reproductiva), implementadas por instancias como la OMS (Gardella et al., 2022).

3.4.2 Patogenia y biología molecular

Más del 70% de las lesiones de cérvix precursoras de cáncer son causadas por infección por VPH, el cual es un virus ADN circular bicatenario que pertenece a la familia *Papovaviridae*. (Villafuerte Reinante et al., 2019) En algunas poblaciones, se ha encontrado en casi 95% de los casos de carcinoma (Ojha et al., 2022).

La mayoría de los casos de infección por VPH, sin embargo, son transitorios y asintomáticos; la infección persistente con alguno de los serotipos de riesgo (principalmente 16 y 18) puede llevar al desarrollo de lesiones premalignas (lesión escamosa intraepitelial) o bien carcinoma principalmente de tipo escamoso (Figura 5) (Ojha et al., 2022).

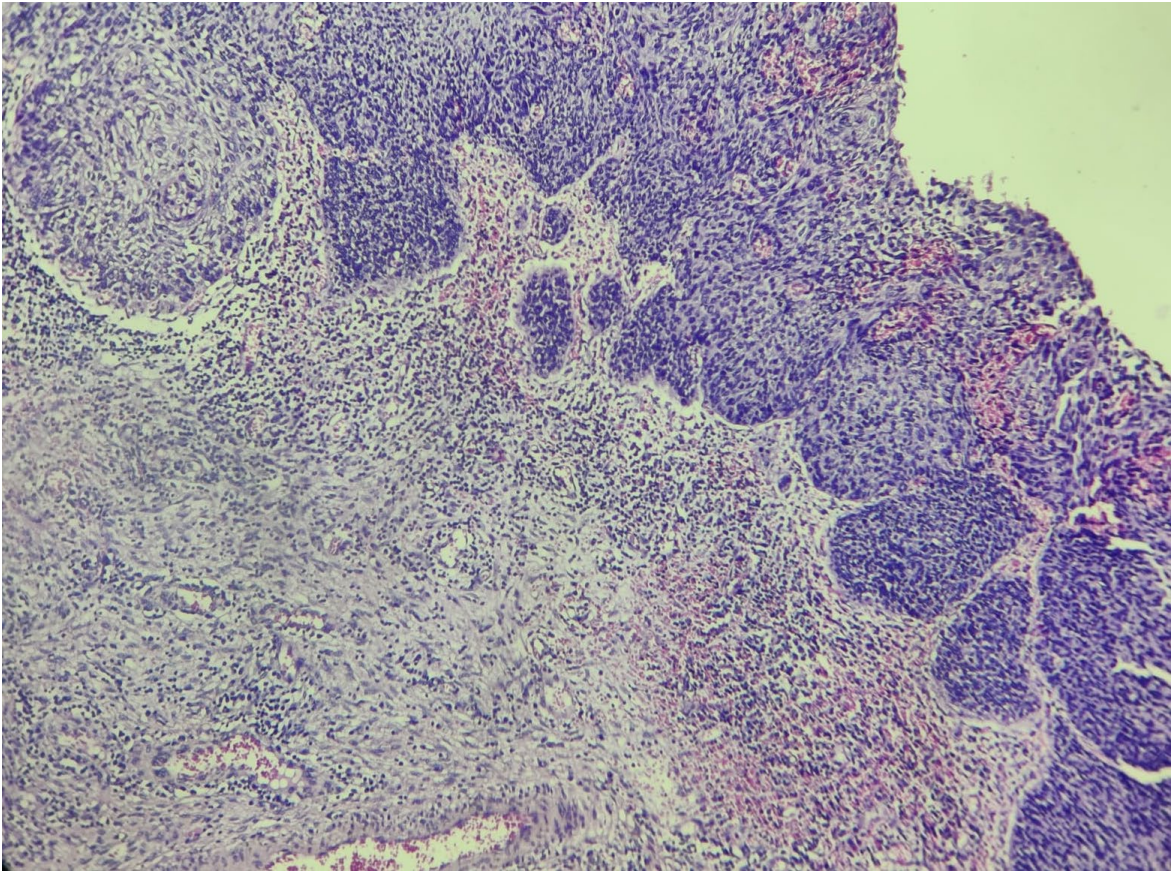


Figura 5. Carcinoma cervicouterino. Neoplasia maligna compuesta por nódulos y lengüetas de células pavimentosas con hiperchromasia, nucleomegalia y pleomorfismo (HE, 100x). Cortesía del Dr. Eduardo Navarrete.

El virus cuenta con tres regiones codificantes largas (LCR, por sus siglas en inglés): la primera regula la replicación y transcripción viral; la segunda, codifica proteínas tempranas; y la tercera, proteínas tardías. La biología molecular del CACU comprende interacciones complejas entre las proteínas codificadas por el VPH y la maquinaria molecular del hospedero, las cuales por lo regular resultan en mutaciones activadoras o inhibidoras de oncogenes y supresores tumorales respectivamente (Gardella et al., 2022; Morante et al., 2022; Villafuerte Reinante et al., 2019).

3.4.3 Proteínas virales involucradas

E1. Su función principal es unirse al inicio de la zona de replicación del ADN, para conservar el estado episomal. Interactúa con las proteínas replicativas y con las histonas H1 de la célula infectada. En conjunto con E2, está involucrada en la inserción del genoma viral en la célula infectada, pero ya se ha descrito que en lesiones intraepiteliales de grado bajo solo participa E1; mientras que, en las de grado alto, participan E1 y E2 (Castro-Oropeza et al., 2022).

E2. Es una proteína reguladora esencial presente en todos los papilomavirus (como E1), que interactúa con el ADN viral y ayuda a la unión de E1, con lo cual regula su replicación; paradójicamente, se considera represor del promotor viral pues es capaz de reprimir la transcripción de genes de expresión temprana y bloquear a las oncoproteínas virales E6 y E7 (Villafuerte Reinante et al., 2019). E2 promueve la acción de p53, por lo que su inhibición está directamente implicada en la sobreexpresión de estas oncoproteínas (Castro-Oropeza et al., 2022).

E4. Es reconocida como la proteína más abundante en el epitelio infectado, participa en la amplificación, liberación y transmisión del genoma viral, así como en la fase productiva viral. Se ha visto que su expresión se reduce a medida que aumenta el grado de lesión intraepitelial, hasta desaparecer en el carcinoma (Castro-Oropeza et al., 2022).

E5. Esta proteína juega un papel importante en la carcinogénesis, pues es indispensable para la transformación celular y su regulación inmunológica, ya que interactúa con las moléculas del Complejo Principal de Histocompatibilidad de clase I (MHC-I) (Castro-Oropeza et al., 2022).

Esta última proteína también está vinculada con la activación del receptor para el factor de crecimiento epitelial (EGFR), lo cual amplifica algunas vías oncogénicas como MAPK y PI3K-AKT (Castro-Oropeza et al., 2022).

E6. La proteína E6 inhibe la función de p53, participa en el proceso de immortalización celular mediante la expresión de la subunidad de la telomerasa, ayuda a la evasión del sistema inmune y del proceso de apoptosis y tiene funciones de reprogramación epigenética. (Castro-Oropeza et al., 2022). E6 también puede inhibir proteínas con dominios PDZ, las cuales poseen actividad de supresión tumoral (Villafuerte Reinante et al., 2019).

E7. Se encarga de inhibir directamente a pRb y es considerada la principal proteína con actividad transformadora. Ayuda a la reprogramación del microambiente intracelular para facilitar la replicación viral, reduce la expresión de las moléculas de MHC I, también modifica la epigenética por medio de la interacción con varias proteínas como DNMT1, DNMT3a, EZH2, CBP y P300. Incluso es capaz de reactivar genes como HOX y p16INK4 α , que promueven la proliferación celular (Castro-Oropeza et al., 2022).

L1 y L2. L1 es la proteína principal de la cápside y está vinculada con el proceso de infección viral (Castro-Oropeza et al., 2022). La proteína viral L2 interviene en el ensamblaje del virión durante las etapas tempranas de la infección, así como en la transmisión del genoma viral al núcleo de las células basales y para basales del epitelio cervical (Morante et al., 2022).

3.5 Carcinoma de próstata.

3.5.1 Epidemiología

Según cifras del GLOBOCAN, actualmente el cáncer de próstata presenta una incidencia anual de 1'276,106 casos (riesgo acumulado de 3.73 %) y mortalidad de 358.989 casos (riesgo acumulado de 0.6%) (The Global Cancer Observatory, 2022).

En México, las estimaciones actuales sitúan al cáncer de próstata como el primer lugar en incidencia en hombres (15.2 % de los casos) y cuarto lugar de incidencia global, detrás del cáncer de mama, pulmón y colorrectal (7.9 % de los casos totales) (The Global Cancer Observatory, 2022).

La mortalidad en México en hombres se sitúa en el quinto lugar para ambos sexos con 7.3 % de los casos. (The Global Cancer Observatory, 2022) En el periodo de 1980 a 2013, en México el riesgo de muerte fue de 16/10,000 en hombres mayores de 40 años. Durante este periodo, la mortalidad del cáncer de próstata presentó un crecimiento anual sostenido de 2.3%, con distinción de acuerdo con el grado de marginación de cada estado de la República (Gutiérrez-Juárez et al., 2020).

Existen diversos factores de riesgo asociados con el desarrollo de carcinoma prostático, siendo la edad, la etnicidad y los antecedentes familiares los más fuertes (Sathianathen et al., 2018). Se considera que más del 90 % de los pacientes con manifestaciones clínicas son mayores de 50 años, se ha visto que los pacientes con ascendencia afroamericana tienen una mayor incidencia y tasa de mortalidad que el resto (Sathianathen et al., 2018).

3.5.2 Patogenia y biología molecular

Existen varias hipótesis sobre los mecanismos moleculares que explican la carcinogénesis prostática, una es la “cancerización de campo”; es decir, el aumento en la predisposición al desarrollo de cáncer de áreas físicamente cercanas al tumor, como sucede en los casos de tumores multifocales. Otra hipótesis es denominada como “Célula troncal del cáncer” (CSC, por sus siglas en inglés), la cual postula que las células neoplásicas iniciales surgen hasta la segunda mitosis después de la primera mutación (Gandhi et al., 2018).

En el adenocarcinoma prostático particularmente, el estroma y el infiltrado inflamatorio suelen promover la carcinogénesis, los cambios epigenéticos cobran más relevancia que en otros sitios

(Figura 6). Algunas citocinas como la interleucina 6 (IL-6) se han visto implicadas, probablemente por su relación con la transformación de las células basales del epitelio prostático en CSC. Por otro lado, la sobreproducción de colágeno de tipo I en el nicho tumoral y la sobreexpresión de TGF-beta en el tejido, también impulsan el desarrollo y crecimiento de las CSC (Gandhi et al., 2018).

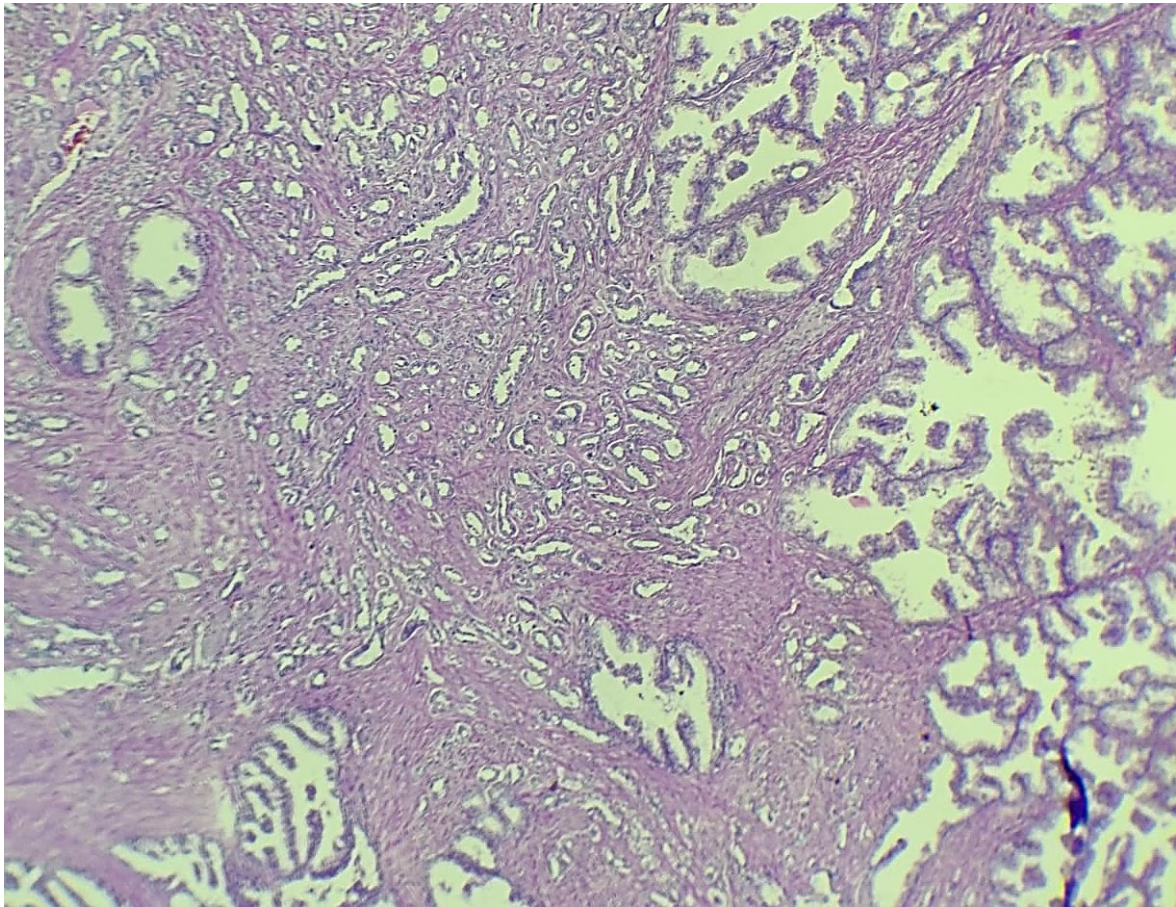


Figura 6. Adenocarcinoma acinar prostático. Tumor maligno con glándulas de aspecto acinar, pequeñas y algunas fusionadas, con patrón infiltrativo y estroma con desmoplasia. Cortesía del Dr. Eduardo Navarrete

Por otro lado, se han detectado algunas mutaciones directamente implicadas en la oncogénesis de la glándula prostática en *CHK2* y en *BRCA*, específicamente *BRCA2* (descrito previamente) (Sathianathen et al., 2018). Particularmente en estos tumores, las alteraciones del genoma se producen por una serie de eventos ordenados y coordinados que se conocen como cromoplexia (Gandhi et al., 2018).

En el adenocarcinoma prostático, las mutaciones más frecuentes se observan en los supresores tumorales *RBI*, *TP53* y *PTEN*. Las mutaciones en *PTEN*, particularmente, se asocian con factores adversos como puntaje de Gleason elevado, extensión extra glandular, así como recurrencia tumoral (Imada et al., 2021). Por otro lado, las mutaciones en *RBI* promueven la plasticidad celular tumoral, la resistencia al bloqueo androgénico y el cambio de fenotipo a uno neuroendocrino (Malihi et al., 2020).

Los hallazgos histopatológicos y moleculares clave para cada tipo de cáncer se integran en la Tabla 1, con la finalidad de ofrecer una herramienta comparativa que facilite su aplicación clínica y académica.

Tabla 1. Hallazgos histopatológicos y moleculares de los tumores malignos más frecuentes en México

Sitio anatómico	Tipo histológico	Características macroscópicas	Características microscópicas	Perfil mutacional
Mama	Adenocarcinoma ductal	<ul style="list-style-type: none"> - Mal delimitado - Forma estrellada - retracción cutánea. - Consistencia firme - Hemorragia, calcificación distrófica, necrosis y/o degeneración quística (en ocasiones). 	<ul style="list-style-type: none"> - Láminas, nidos, cordones o células individuales. Formación de túbulos Pleomorfismo, mitosis atípicas, desmoplasia y necrosis. - Asociado con Carcinoma Ductal In Situ. 	<p>Fenotipos moleculares:</p> <ul style="list-style-type: none"> Luminal A (ER+ fuerte, HER2-, baja proliferación), Luminal B (ER+ débil, HER2±, alta proliferación), HER2 enriquecido (ER-, PR-, HER2+, alta proliferación), Triple negativo (ER-, PR-, HER2-, alta proliferación).
Colon	Adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> - Polipoide o exofítico (colon proximal) - Anular o ulcerado (colon distal) 	<ul style="list-style-type: none"> - Glándulas malignas con formación tubular variable y desmoplasia periférica. - Patrón cribiforme con abscesos sucios e inflamación (poco frecuente). 	<p>Mutaciones frecuentes en APC, DCC, TP53 y KRAS.</p> <p>Inestabilidad de microsatélites para MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2.</p>
Cérvix	Carcinoma epidermoide	<ul style="list-style-type: none"> - Color rojizo - Consistencia friable - Crecimiento polipoide o ulcerado. 	<ul style="list-style-type: none"> - Células malignas individuales o en nidos/lengüetas irregulares - Estroma desmoplásico y/o inflamatorio. 	<ul style="list-style-type: none"> - Fuertemente asociado con infección por VPH de alto riesgo (16, 18, 31, 33) con sobreexpresión de p16 y Ki-67.

				Mutación en p16INK4a, PD1, pRb (hiperfosforilación).
Pulmón	Adenocarcinoma no microcítico	- Color blanco-grisáceo/ amarillento - Consistencia firme - No encapsulado, - Necrosis o cicatriz central (opcional).	- Patrones: Lepídico Acinar Papilar Micropapilar Sólido.	Mutaciones de EGFR, KRAS, sobreexpresión de ALK, ROS1 y/o HER2.
Próstata	Adenocarcinoma acinar	- Bordes mal definidos - Superficie arenosa y firme - Color gris amarillento - Más fácil de identificar al tacto que a la vista.	- Glándulas pequeñas y amontonadas. - Crecimiento infiltrativo - Atipia nuclear variable - Desmoplasia variable.	Mutaciones en BRCA 1 y 2, CHK2, PTEN, TP53 y/o RB. Expresión de proteínas: 34bE12 y p63, alfa-metilacil-CoA racemasa (AMACR).

3.6 Discusión.

El cáncer es una de las causas más importantes de morbimortalidad en la población mundial. En México, no se conoce de manera clara la incidencia reciente de las neoplasias malignas, pues no se cuenta con información oficial gubernamental que abarque a todos los pacientes asegurados en institutos de salud públicos y/o privados de todas las entidades federativas. Existen reportes parciales con base en mortalidad realizados por organismos internacionales o por hospitales individuales (Aldaco-Sarvide et al., 2018; The Global Cancer Observatory, 2022), o bien, estudios concretos de algún tipo de cáncer en particular (Beltran-Ontiveros et al., 2022; Gutiérrez-Juárez et al., 2020; Rojas-Sosa et al., 2020; Sanchez-Ibarra et al., 2020; Sánchez-Ríos et al., 2019).

La educación médica enfrenta el desafío constante de mantenerse alineada con los avances científicos, particularmente en campos dinámicos como la biología molecular del cáncer (Tabla 1). Entender las bases moleculares de las neoplasias malignas permite al personal de salud comprender la patogénesis tumoral (Tabla 2), pero también lo capacita para integrar esta información en decisiones clínicas y terapéuticas basadas en evidencia. El presente trabajo explora las mutaciones clave en los tumores más importantes en México y resalta la necesidad de incluir estos conocimientos en los programas educativos para transformar el enfoque tradicional de diagnóstico y tratamiento de cara a una medicina más personalizada y eficaz.

Tabla 2. Principales genes implicados en la patogénesis de los tumores malignos más frecuentes en México.

Gen	Mama	Colon	Cérvix	Pulmón	Próstata
<i>KRAS</i>	*	*	*	*	*
<i>HRAS</i>	*		*		
<i>NRAS</i>		*	*		
<i>BRAF</i>		*		*	
<i>PI3KCA</i>	*	*		*	*
<i>FGFR1</i>	*			*	
<i>DDR2</i>				*	
<i>ROS1</i>				*	
<i>RET</i>				*	
<i>c-MYC</i>			*		*
<i>HER1/EGFR</i>		*	*	*	
<i>HER2</i>	*		*	*	
<i>ERBB3</i>	*		*		*
<i>ERBB4</i>			*		
<i>RB1</i>	*	*	*	*	*
<i>TP53</i>	*	*	*		*
<i>BRCA1</i>	*				
<i>BRCA2</i>	*				*
<i>CDKN2A</i>	*	*	*		
<i>CDKN1B</i>					*
<i>PTEN</i>	*			*	*
<i>NKX3.1</i>					*
<i>MXI-1</i>					*
<i>GSTP1</i>					*
<i>APC</i>		*			
<i>DCC</i>		*			

El conocimiento de los mecanismos moleculares detrás de la carcinogénesis es el primer paso para poder combatir al cáncer. Por ejemplo, en cáncer de mama, la categorización de los subtipos moleculares ha mejorado la estratificación del riesgo y las opciones terapéuticas de las mujeres afectadas. La enseñanza clínica basada en la correlación entre las características moleculares y las decisiones terapéuticas, como el uso de trastuzumab en pacientes HER2+, puede preparar a los futuros profesionales de la salud para ofrecer tratamientos personalizados.

En el contexto particular de cáncer colorrectal, la educación a profesionales de la salud debe enfocarse en subrayar las implicaciones clínicas de mutaciones más comunes (APC, TP53 y KRAS). El conocimiento sobre sus respectivas vías de señalización es esencial para entender cómo impactan en la invasión y metástasis, y para elegir terapias dirigidas, como los inhibidores de EGFR. Este nivel de entendimiento permitirá a los estudiantes de ciencias de la salud y a los profesionistas en formación estar preparados para manejar los tumores desde una perspectiva molecular integrada.

El carcinoma pulmonar no microcítico (NSCLC) ejemplifica la necesidad de integrar conceptos moleculares en la formación en salud avanzada. Las mutaciones en EGFR, ALK y KRAS, identificadas como dianas terapéuticas, han revolucionado el tratamiento del cáncer de pulmón, con la introducción de inhibidores específicos como osimertinib y crizotinib. Sin embargo, para implementar estas terapias, los profesionales en salud deben estar capacitados en la interpretación de pruebas genéticas y en la selección de pacientes adecuados. Este conocimiento debe ser impartido desde los niveles básicos de las carreras, reforzando la idea de que el análisis molecular no es exclusivo de centros de alta especialidad, sino que puede integrarse en la práctica clínica cotidiana. El entendimiento molecular también es crucial en cánceres asociados con infecciones, como el

carcinoma cervicouterino. La relación entre el VPH y la expresión de las proteínas virales E6 y E7, que inhiben p53 y pRb, ilustra cómo las alteraciones moleculares inducidas por patógenos impactan en la oncogénesis. La enseñanza en salud debe incluir no solo la biología del VPH, sino también el uso de biomarcadores como p16 y Ki-67 para evaluar lesiones premalignas y malignas, así como las implicaciones moleculares de la vacunación contra el VPH para la prevención primaria.

Además, el cáncer de próstata, con mutaciones frecuentes en genes como PTEN, RB1 y BRCA2, ofrece otra oportunidad para que los programas educativos integren conceptos moleculares en el aprendizaje clínico. La alteración de estas vías no solo contribuye a la génesis tumoral, sino que también está directamente relacionada con la resistencia al tratamiento, como el bloqueo androgénico. Los estudiantes deben aprender a correlacionar estas mutaciones con el pronóstico y las opciones terapéuticas disponibles, como los nuevos inhibidores de PARP para mutaciones en BRCA2.

Finalmente, promover la investigación en biología molecular como parte de la formación médica puede inspirar a los profesionales de la salud en formación a generar conocimiento nuevo. Por ejemplo, proyectos de investigación enfocados en la identificación de mutaciones específicas en la población mexicana, o en la validación de biomarcadores emergentes, pueden no solo contribuir al avance de la ciencia, sino también preparar a los futuros especialistas para enfrentar los retos únicos del cáncer en México. Este enfoque integrador y multidisciplinario es esencial para cerrar la brecha entre el avance científico y la práctica médica, asegurando que el sistema de salud mexicano esté mejor preparado para responder a las necesidades oncológicas actuales y futuras.

4. Conclusiones

Los hallazgos del presente trabajo destacan el valor fundamental del conocimiento molecular en los tumores malignos más prevalentes en México como un componente clave para transformar la atención oncológica. La integración de datos sobre mutaciones clave, amplía nuestra comprensión de la patogénesis tumoral y establece bases sólidas para implementar estrategias terapéuticas dirigidas. Este trabajo aporta una revisión exhaustiva del estado actual de la biología molecular del cáncer en el contexto mexicano, resaltando áreas de oportunidad críticas para la investigación y el desarrollo de estrategias específicas para nuestra población.

Sin embargo, las limitaciones de esta revisión incluyen la escasez de estudios locales que aborden la frecuencia y relevancia clínica de estas mutaciones en la población mexicana, lo que subraya la necesidad de investigaciones genéticas y epigenéticas en contextos regionales. Además, la implementación de terapias dirigidas enfrenta barreras económicas y de acceso, particularmente fuera de los grandes centros urbanos, donde los servicios moleculares aún son limitados.

Para avanzar en este campo, es imperativo fomentar investigaciones enfocadas en genética poblacional y su relación con las características socioeconómicas y ambientales de México. Esto permitirá desarrollar programas de tamizaje más efectivos y terapias personalizadas adaptadas a nuestras necesidades. También es crucial incluir la biología molecular en los programas educativos de ciencias de la salud, fortaleciendo la formación de profesionales capaces de interpretar y aplicar estos avances en su práctica clínica.

Por otro lado, se enfatiza la necesidad de políticas públicas que promuevan el acceso equitativo a pruebas moleculares y terapias dirigidas, con un enfoque en reducir las disparidades regionales y mejorar la detección temprana y el tratamiento. Este esfuerzo multidisciplinario es esencial para cerrar brechas en salud y avanzar hacia una oncología de precisión en México, inspirando nuevas investigaciones y colaboraciones que continúen impulsando este campo.

También se enfatiza la necesidad social de contar con políticas públicas que promuevan el acceso a pruebas moleculares y terapias dirigidas, con un enfoque particular en reducir las disparidades regionales. En un país donde la carga del cáncer sigue en aumento, estos esfuerzos integrados son fundamentales para mejorar la detección temprana, el tratamiento y los resultados en salud.

Finalmente, el presente estudio busca aportar una visión comprensiva de los aspectos moleculares de los tumores revisados e inspirar nuevas investigaciones y colaboraciones multidisciplinarias que continúen impulsando el desarrollo de la oncología de precisión en México.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en la realización del artículo.

Contribución de autores

1. CIJV: Conceptualización del estudio, diseño de la metodología y redacción del manuscrito inicial. Participación en la búsqueda y selección de literatura relevante, así como en el análisis de los hallazgos.
2. EMNM: Supervisión del diseño de la metodología, revisión de la literatura, análisis crítico del contenido científico, revisión y análisis sustantivos del manuscrito. Contribución al desarrollo de las tablas, la discusión, conclusiones y su vinculación con la práctica clínica, así como el aporte de las fotomicrografías representativas.
3. ARAV: Proceso editorial interno, revisión final del manuscrito asegurando la coherencia entre las secciones y el cumplimiento de los lineamientos de la revista.
4. DCG: Conceptualización inicial del manuscrito, búsqueda y revisión de la literatura, recopilación y síntesis de datos sobre tumores en particular.
5. JGGC: Conceptualización inicial del manuscrito, búsqueda y revisión de la literatura, recopilación y síntesis de datos sobre tumores en particular.
6. FJPO: Conceptualización inicial del manuscrito, búsqueda y revisión de la literatura, recopilación y síntesis de datos sobre tumores en particular.
7. Todos los autores: Aprobación la versión final del manuscrito y se responsabilizan por la precisión e integridad de su contenido.

Referencias

- Aldaco-Sarvide, F., Pérez-Pérez, P., Cervantes-Sánchez, G., Torrecillas-Torres, L., Erazo-Valle-Solís, A. A., Cabrera-Galeana, P., Motola-Kuba, D., Anaya, P., Rivera-Rivera, S., & Cárdenas-Cárdenas, E. (2018). Mortality from cancer in Mexico: 2015 update. *Gaceta Mexicana de Oncología*, *17*(1), 28–34. <https://doi.org/10.24875/j.gamo.M18000105>
- Alzahrani, S. M., al Doghather, H. A., & Al-Ghafar, A. B. (2021). General insight into cancer: An overview of colorectal cancer (review). *Molecular and Clinical Oncology*, *15*(6). <https://doi.org/10.3892/MCO.2021.2433>
- Batistatou, A., Kotoula, V., Bobos, M., Kouvatseas, G., Zagouri, F., Tsolaki, E., Gogas, H., Koutras, A., Pentheroudakis, G., Timotheadou, E., Pervana, S., Goussia, A., Petraki, K., Sotiropoulou, M., Koletsa, T., Razis, E., Kosmidis, P., Aravantinos, G., Papadimitriou, C., ... Fountzilias, G. (2018). Correlation of MYC gene and protein status with breast cancer subtypes and outcome of patients treated with anthracycline-based adjuvant chemotherapy. Pooled analysis of 2 hellenic cooperative group phase iii trials. *Clinical Breast Cancer*, *18*(1), 53-62. e3. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.07.004>
- Beltran-Ontiveros, S. A., Fernandez-Galindo, M. A., Moreno-Ortiz, J. M., Contreras-Gutierrez, J. A., Madueña-Molina, J., Arambula-Meraz, E., Leal-Leon, E., Becerril-Camacho, D. M., Picos-Cardenas, V. J., Angulo-Rojo, C., Velazquez, D. Z., Jimenez-Trejo, F., Gallardo-Vera, F., & Diaz, D. (2022). Incidence, mortality, and trends of prostate cancer in mexico from 2000 to 2019: results from the global burden of disease study 2019. *Cancers*, *14*(13). <https://doi.org/10.3390/CANCERS14133184>
- Bhalla, A., Zulfiqar, M., & Bluth, M. H. (2018). Molecular diagnostics in colorectal carcinoma: advances and applications for 2018. *Clinics in Laboratory Medicine*, *38*(2), 311–342. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2018.02.008>
- Casallas Gómez, A. (2021). Inmunohistoquímica y arquitectura genómica en el cáncer pulmonar: perspectiva desde la cirugía de tórax. *Revista Colombiana de Neumología*, *33*(1), 6–18. <https://doi.org/10.30789/rcneumologia.v33.n1.2021.547>
- Castro-Oropeza, R., Piña-Sánchez, P., Taverna, P., & Nuñez-Olvera, S. I. (2022). Epigenetic and transcriptomic regulation landscape in hpv+ cancers: biological and clinical implications. *Article*,

- 13(14). <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.886613>
- Chai, C., Wu, H. H., Abuetaf, Y., Sergi, C., & Leng, R. (2022). Regulation of the tumor suppressor PTEN in triple-negative breast cancer. *Cancer Letters*, 527, 41–48.. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.12.003>
- Chevallier, M., Borgeaud, M., Addeo, A., & Friedlaender, A. (2021). Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. *World Journal of Clinical Oncology*, 12(4), 217–237. <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i4.217>
- Diakite, B., Kassogue, Y., Dolo, G., Wang, J., Neuschler, E., Kassogue, O., Keita, M. L., Traore, C. B., Kamate, B., Dembele, E., Nadifi, S., Murphy, R. L., Doumbia, S., Hou, L., & Maiga, M. (2020). p.Arg72Pro polymorphism of P53 and breast cancer risk: a meta-analysis of case-control studies. *BMC Medical Genetics*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01133-8>
- Ding, Z. Y., Li, R., Zhang, Q. J., Wang, Y., Jiang, Y., Meng, Q. Y., Xi, Q. L., & Wu, G. H. (2019). Prognostic role of cyclin D2/D3 in multiple human malignant neoplasms: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Medicine*, 8(6), 2717–2729. <https://doi.org/10.1002/cam4.2152>
- Duffy, M. J., Synnott, N. C., & Crown, J. (2018). Mutant p53 in breast cancer: potential as a therapeutic target and biomarker. *Breast Cancer Research and Treatment*, 170(2), 213–219. Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4753-7>
- Fortuno, C., James, P. A., & Spurdle, A. B. (2018). Current review of TP53 pathogenic germline variants in breast cancer patients outside Li-Fraumeni syndrome. *Human Mutation*, 39(12) 1764–1773. <https://doi.org/10.1002/humu.23656>
- Fu, X., Tan, W., Song, Q., Pei, H., & Li, J. (2022). BRCA1 and Breast Cancer: Molecular mechanisms and therapeutic strategies. *frontiers in cell and developmental biology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.813457>
- Gandhi, J., Afridi, A., Vatsia, S., Joshi, G., Joshi, G., Kaplan, S. A., Smith, N. L., & Khan, S. A. (2018). The molecular biology of prostate cancer: Current understanding and clinical implications. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 21(1), 22–36). <https://doi.org/10.1038/s41391-017-0023-8>
- Gao, C., Zhuang, J., Li, H., Liu, C., Zhou, C., Liu, L., Feng, F., Sun, C., & Wu, J. (2020). Development of a risk scoring system for evaluating the prognosis of patients with Her2-positive breast cancer. *Cancer Cell International*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01175-1>
- Gardella, B., Gritti, A., Soleymanejadian, E., Pasquali, M. F., Riemma, G., la Verde, M., Schettino, M. T., Fortunato, N., Torella, M., & Dominoni, M. (2022). New perspectives in therapeutic vaccines for HPV: a critical review. *Medicina*, 58(7), 860. <https://doi.org/10.3390/medicina58070860>
- Gutiérrez-Juárez, R. R., Álvarez-Bañuelos, M. T., Morales-Romero, J., Ortiz-Chacha, C. S., & Sampieri-Ramírez, C. L. (2020). Place of residence and social marginalization as prognostic factors for prostate cancer survival in Veracruz, Mexico. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 37(3), 423–430. <https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2020.373.4929>
- Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortes, J., Gnant, M., Houssami, N., Poortmans, P., Ruddy, K., Tsang, J., & Cardoso, F. (2019). Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>
- Huang, D., Sun, W., Zhou, Y., Li, P., Chen, F., Chen, H., Xia, D., Xu, E., Lai, M., Wu, Y., & Zhang, H. (2018). Mutations of key driver genes in colorectal cancer progression and metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*, 37(1), 173–187. <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9726-5>
- Imada, E. L., Sanchez, D. F., Dinalankara, W., Vidotto, T., Ebot, E. M., Tyekucheva, S., Franco, G. R., Mucci, L. A., Loda, M., Schaeffer, E. M., Lotan, T., & Marchionni, L. (2021). Transcriptional landscape of PTEN loss in primary prostate cancer. *BMC Cancer*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08593-y>
- Kori, M., & Arga, K. Y. (2018). Potential biomarkers and therapeutic targets in cervical cancer: Insights from the meta-analysis of transcriptomics data within network biomedicine perspective. *PLoS ONE*, 13(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200717>
- Landre, T., Justeau, G., Assié, J. B., Chouahnia, K., Davoine, C., Taleb, C., Chouaïd, C., & Duchemann, B. (2022). Anti-PD-(L)1 for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancers:

- a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 71(3), 719–726. <https://doi.org/10.1007/s00262-021-03031-1>
- Li, G., Guo, X., Chen, M., Tang, L., Jiang, H., Day, J. X., Xie, Y., Peng, L., Xu, X., Li, J., Wang, S., Xiao, Z., Dai, L., & Wang, J. (2018). Prevalence and spectrum of AKT1, PIK3CA, PTEN and TP53 somatic mutations in Chinese breast cancer patients. *PLoS ONE*, 13(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203495>
- Linardou, H., Kotoula, V., Kouvatseas, G., Mountzios, G., Karavasilis, V., Samantas, E., Kalogera-Fountzila, A., Televantou, D., Papadopoulou, K., Mavropoulou, X., Daskalaki, E., Zaramboukas, T., Efstratiou, I., Lampaki, S., Rallis, G., Res, E., Syrigos, K. N., Kosmidis, P. A., Pectasides, D., & Fountzilias, G. (2019). Genotyping KRAS and EGFR mutations in Greek patients with non-small-cell lung cancer: incidence, significance and implications for treatment. *Cancer Genomics - Proteomics*, 16(6), 531–541. <https://doi.org/10.21873/cgp.20155>
- Liu, J., Ke, F., Chen, T., Zhou, Q., Weng, L., Tan, J., Shen, W., Li, L., Zhou, J., Xu, C., Cheng, H., & Zhou, J. (2020). MicroRNAs that regulate PTEN as potential biomarkers in colorectal cancer: a systematic review. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 146(4), 809–820. Springer. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03172-3>
- Ma, H., Brosens, L. A. A., Offerhaus, G. J. A., Giardiello, F. M., de Leng, W. W. J., & Montgomery, E. A. (2018). Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. *Pathology*, 50(1), 49–59. <https://doi.org/10.1016/J.PATHOL.2017.09.004>
- Ma, J. H., Qin, L., & Li, X. (2020). Role of STAT3 signaling pathway in breast cancer. *Cell Communication and Signaling*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12964-020-0527-z>
- Macedo, G. S., Alemar, B., & Ashton-Prolla, P. (2019). Reviewing the characteristics of brca and palb2-related cancers in the precision medicine era. *Genetics and Molecular Biology*, 42(1), 215–231. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2018-0104>
- Malihi, P. D., Graf, R. P., Rodriguez, A., Ramesh, N., Lee, J., Sutton, R., Jiles, R., Velasco, C. R., Sei, E., Kolatkar, A., Logothetis, C., Navin, N. E., Corn, P., Aparicio, A. M., Dittamore, R., Hicks, J., Kuhn, P., & Zurita, A. J. (2020). Single-cell circulating tumor cell analysis reveals genomic instability as a distinctive feature of aggressive prostate cancer. *Clinical Cancer Research*, 26(15), 4143–4153. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-4100>
- Morante, A. v, Davidnan Baboolal, D., Simon, X., Mark, E. /, Pan, C.-Y., & Meneses, P. I. (2022). Human papillomavirus minor capsid protein L2 mediates intracellular trafficking into and passage beyond the endoplasmic reticulum. *Microbiol Spectr*. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01505-22>
- Ojha, P. S., Maste, M. M., Tubachi, S., & Patil, V. S. (2022). Human papillomavirus and cervical cancer: an insight highlighting pathogenesis and targeting strategies. *VirusDisease*, 33(2), 132–154. <https://doi.org/10.1007/s13337-022-00768-w>
- Orozco-Hernández, J. P., Steven Marín-Medina, D., Martínez-Muñoz, M. A., & Martínez, J. W. (2018). *Breast cancer predisposition genes*, 34(3), 766–783. www.Uniprot.org
- Qi, R., Lin, J., Chen, S., Jiang, J., Zhang, X., Yao, B., Zheng, H., Jin, Z., Yuan, Y., Hou, W., Hua, B., & Guo, Q. (2020). Breast cancer prognosis and P-cadherin expression: systematic review and study-level meta-analysis. *BMJ Supportive & Palliative Care*. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2020-002204>
- Qin, J. J., Yan, L., Zhang, J., & Zhang, W. D. (2019). STAT3 as a potential therapeutic target in triple negative breast cancer: A systematic review. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 38(1). <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1206-z>
- Qin, K., Hou, H., Liang, Y., & Zhang, X. (2020). 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*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06805-5>
- Rojas-Sosa, M. D. C., Olvera-Gómez, J. L., Vargas-Zavala, L., Rodríguez-Andrade, J., Chávez-Rojas, A. I., Aranza-Aguilar, J. L., Martínez-Sánchez, S., Villa-Morales, A., Ramírez-Fuentevilla, R., & Ibarra-Chávez, L. A. (2020). Breast cancer detection in Mexico City during 2017. *Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 58(1), 32–40. <https://doi.org/10.24875/RMIMSS.M20000113>
- Sanchez-Ibarra, H. E., Jiang, X., Gallegos-Gonzalez, E. Y., Cavazos-González, A. C., Chen, Y.,

- Morcos, F., & Barrera-Saldaña, H. A. (2020). KRAS, NRAS, and BRAF mutation prevalence, clinicopathological association, and their application in a predictive model in Mexican patients with metastatic colorectal cancer: A retrospective cohort study. *PLoS ONE*, *15*(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235490>
- Sánchez-Ríos, C. P., Rodríguez-Cid, J. R., Martínez-Barrera, L. M., Santillán-Doherty, P., & Alatorre-Alexander, J. A. (2019). Clinical-epidemiological and molecular description of lung cancer in a national reference center. *Neumología y Cirugía de Torax*, *78*(4), 356–362. <https://doi.org/10.35366/NT194D>
- Sathianathen, N. J., Konety, B. R., Crook, J., Saad, F., & Lawrentschuk, N. (2018). Landmarks in prostate cancer. *Nature Reviews Urology*, *15*(10), 627–642. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0060-7>
- Saúl Lino-Silva, L., León-Takahashi, A., López-Basave, H., Padilla-Rosciano, A., Miranda-Dévora, G., Granados-García Rosa Salcedo-Hernández, M., & Lino-Silva, L. (2018). Clasificación molecular del carcinoma de colon y recto. Una revisión corta. *Gac Med Mex*, *154*, 598–604. <https://doi.org/10.24875/GMM.18003411>
- Sepúlveda-Hermosilla, G., Freire, M., Blanco, A., Cáceres, J., Lizana, R., Ramos, L., Assar Cuevas, R., Ampuero, D., Aren, O., Chernilo, S., Spencer, M. L., Bernal, G., Flores, J., Rasse, G., Sánchez, C., Marcelain, K., Rivas, S., Branco, G. P., Galli de Amorim, M., ... Armisén, R. (2021). Concordance analysis of ALK gene fusion detection methods in patients with non-small-cell lung cancer from Chile, Brazil, and Peru. *Journal of Molecular Diagnostics*, *23*(9), 1127–1137. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2021.05.018>
- Shaw, A. T., Riely, G. J., Bang, Y. J., Kim, D. W., Camidge, D. R., Solomon, B. J., Varella-Garcia, M., Iafrate, A. J., Shapiro, G. I., Usari, T., Wang, S. C., Wilner, K. D., Clark, J. W., & Ou, S. H. I. (2019). Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Annals of Oncology*, *30*(7), 1121–1126. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz131>
- The Global Cancer Observatory. (2022). *Mexico 2020*. World Health Organization. <http://gco.iarc.fr/today>
- Urbina-Jara, L. K., Martínez-Ledesma, E., Rojas-Martínez, A., Rodríguez-Recio, F. R., & Ortiz-López, R. (2021). Dna repair genes as drug candidates for early breast cancer onset in latin america: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(23). <https://doi.org/10.3390/ijms222313030>
- Varol, U., Kucukzeybek, Y., Alacacioglu, A., Somali, I., Altun, Z., Aktas, S., & Oktay Tarhan, M. (2018). BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2. *Journal of B.U.ON. official journal of the Balkan Union of Oncology*, *23*(4), 862–866.
- Villafuerte Reinante, J., Hernández Guerra, Y., Elisa Ayala Reina, Z., Naranjo Hernández, L., Ángel González Alonso, J., & Brito Méndez, M. (2019). Biochemical aspects and risk factors associated with cervical cancer. *Revista Finlay*, *9*(2), 21–32. <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/635>
- Wang, Q., Gao, G., Zhang, T., Yao, K., Chen, H., Park, M. H., Yamamoto, H., Wang, K., Ma, W., Malakhova, M., Bode, A. M., & Dong, Z. (2018). TRAF1 is critical for regulating the BRAF/MEK/ERK pathway in non-small cell lung carcinogenesis. *Cancer Research*, *78*(14), 3982–3994. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0429>
- Wee, P., & Wang, Z. (2017). Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways. *Cancers*, *9*(5), 52. <https://doi.org/10.3390/cancers9050052>
- Xi, Y., Zhang, X., Yang, Z., Zhang, X., Guo, Q., Zhang, Z., Chen, S., Zheng, H., & Hua, B. (2019). Prognostic significance of P-cadherin expression in breast cancer Protocol for a meta-analysis. *Medicine*, *98*(12). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014924>
- Zhang, Y., Zhang, D., Zhao, L., Sun, L., Dong, Q., Cheng, L., & Cheng, R. (2018). Association between p53 Arg72Pro polymorphism and colorectal cancer risk in Asian population: a meta-analysis. *Current Problems in Cancer*, *42*(6), 582–592. <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2018.08.0071>, K.,